

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 12.12.75 (P. 185470)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 04.07.77

Opis patentowy opublikowano: 15.02.1982

Int. Cl.² C07D 501/36
C07D 501/60
//A61K 31/545

Twórcy wynalazku: Hermann Breuer, Uwe D. Treuner

Uprawniony z patentu: E. R. SQUIBB and Sons, Inc., New Jersey (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-heterotio-7-ureido- -cefalosporyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-heterotio-7-ureido-cefalosporyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza ewentualnie podstawioną grupę fenyłową, grupę tienylową lub grupę furylową, R_2 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R_3 oznacza atom wodoru lub jon tworzący sól, a R_4 oznacza grupę heterocykliczną o wzorze 3, 4 lub 5, w których to wzorach R_5 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla.

Cefalosporyny zawierające w pozycji 7 grupy α -ureidowe oraz grupy alkilowe, cykloalkilowe, cykloalkenylowe, cykloalkadienylowe, fenyłowe, fenyloalkilowe zawierające niższą grupę alkilową, heteroacetylowe zostały opisane w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 673 183 i nr 3 833 568. Cefalosporyny podstawione w pozycji 3 grupami $-\text{CH}_2-\text{S}-$ heterocyklicznymi a w pozycji 7 grupami $-\text{CO}-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ fenylowymi oraz $-\text{CO}-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ heterocyklicznymi jako związki wykazujące aktywność przeciwbakteryjną zostały przedstawione w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 641 021, 3 759 904, 3 813 388, 3 821 207 i 3 796 801 (sposób leczenia infekcji wywołanej szczepami Enterobacter). W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 819 821 opisane zostały ponadto, jako użyteczne związki pośrednie, cefalosporyny podstawione w po-

2

zycji 3 grupami $-\text{CH}_2-\text{S}-$ heterocyklicznymi a w pozycji 7 grupą o wzorze 2.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe pochodne 3-heterotio-7-ureido-cefalosporyny wykazujące szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego w stosunku do mikroorganizmów Gram-dodatnich jak i Gram-ujemnych.

Grupy oznaczane symbolami we wzorach występujących w opisie mają następujące znaczenie.

Niższe grupy alkilowe oznaczają grupy węglowodorowe o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierające 1—8 atomów węgla, korzystnie 1—4 atomy węgla. Przykładami tych grup są takie grupy jak grupa metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa, III-rzęd.-butylowa itp. Podstawiona grupa fenyłowa oznaczona symbolem R_1 , zawiera jeden lub więcej, korzystnie jeden prosty podstawnik taki jak atom chlorowca, korzystnie chloru lub bromu, niższa grupa alkilowa lub niższa grupa alkoksylowa. Jest nią na przykład grupa 2-, 3- lub 4-chlorofenyłowa, 2-, 3- lub 4-bromofenyłowa, 3,4-dwuchlorofenyłowa, 2-metylofenylowa, 4-etoksyfenylowa, 2- 3- lub 4-chlorobenzylowa itp. Podstawnikiem grupy fenyłowej może także być grupa hydroksylowa.

Jonami tworzącymi sole i oznaczonymi symbolem R_3 mogą być jony metali, na przykład glinu, jony metali alkalicznych jak sodu lub potasu, jony metali ziem alkalicznych jak wapnia lub magnezu

albo jony soli amin, z których szereg stosowanych jest do tych celów, na przykład niższe fenylalkilaminy jak dwubenzylamina, N,N-dwubenzyletylenodwuamina, niższe alkilaminy jak metylamina, trójetyloamina i niższe N-alkilopiperydyny jak N-etylopiperydyna. Grupami heterocyklicznymi oznaczonymi symbolem R_1 są grupy takie jak grupa tienylowa lub furylowa przyłączone w różnych możliwych pozycjach, jak na przykład grupa 2- lub 3-tienylowa albo grupa 2- lub 3-furylowa.

Znaczeniem tym objęte są również grupy heterocykliczne zawierające jako podstawnik atom chlorowca, korzystnie atom chloru lub bromu albo niższą grupę alkilową, korzystnie grupę metylową lub etylową jak na przykład grupa 5-chlorotienylowa-2.

Grupami heterocyklicznymi oznaczonymi symbolem R_4 są grupy o wzorach 3, 4 i 5, w których R_3 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową zawierającą 1–4 atomy węgla.

Przykładem korzystnych związków otrzymanych sposobem według wynalazku są związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę fenylową, podstawioną grupę fenylową, grupę tienylową lub furylową, R_2 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową zawierającą 1–4 atomy węgla, R_3 oznacza atom wodoru, atom glinu, atom metalu ziem alkalicznych lub atom metalu alkalicznego.

Najkorzystniejszymi związkami o wzorze ogólnym 1 są te, w których R_1 oznacza grupę fenylową lub grupę tienylową, zwłaszcza grupę fenylową, 2-tienylową lub 3-tienylową, R_2 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, zwłaszcza atom wodoru, R_3 oznacza atom wodoru lub atom potasu, zwłaszcza atom wodoru, R_4 oznacza grupy o wzorach 6 i 7, to znaczy grupę 5-metylo-1,3,4-tiadiazoliową-2 lub grupę 1-metylo-1H-tetrazoliową-5.

Sposób wytwarzania nowych pochodnych o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, polega według wynalazku na tym, że związek o ogólnym wzorze 8, w którym R_1 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z izocyjaniem o wzorze $R_2-N=C=O$, w którym R_2 oznacza niższą grupę alkilową lub z cyjaniem metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, jeśli R_2 oznacza atom wodoru.

Związek przejściowy o wzorze 8 otrzymuje się na drodze reakcji związku o wzorze $R_1-CH(NH_2)-COOH$ z 3-heterotio-7-aminocefalosporyną o ogólnym wzorze 9, w którym R_3 oznacza grupę dwufenyloetylową lub III-rzęd.-butylową albo inną estrową grupę ochronną. Reakcję tą korzystnie prowadzi się przekształcając związek o wzorze $R_1-CH(NH_2)-COOH$ w mieszaną bezwodnik lub inny bezwodnik przez działanie na roztwór związku w rozpuszczalniku organicznym zawierającym niższą trój(alkilo)aminę środkiem tworzącym bezwodnik, na przykład chloromrówczanem niższego alkilu, chloromrówczanem arylowym lub halogenkiem kwasowym w obniżonej temperaturze od około 0°C do około -20°C.

Związek o wzorze $R_1-CH(NH_2)-COOH$ można ewentualnie przekształcić w aktywny ester w reakcji z takim środkiem aktywującym grupę karbo-

ksylową jak dwucykloheksylokarbodwuimid lub karbonylodwuimidazol. W pewnych przypadkach grupa karboksylowa może być aktywowana przez przekształcenie jej w halogenek kwasowy, np. w chlorek kwasowy lub w azydek.

Związki o wzorze ogólnym 8 otrzymuje się również przez acylowanie związków o wzorze ogólnym 9 za pomocą chlorku kwasowego o wzorze ogólnym 10 lub za pomocą α -(podstawionego)amino-kwasu o wzorze ogólnym 11, w którym Y oznacza odłączającą się grupę taką jak grupa o wzorze 12, o wzorze 13 lub o wzorze $(CH_3)_3-C-O-CO-$, przy czym otrzymuje się związek pośredni o wzorze ogólnym 8.

Różne związki pośrednie o wzorze ogólnym 8, w którym R_1 oznacza grupę fenylową przedstawiono w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 821 207, 3 813 388, 3 641 021, 3 759 904 i 3 796 801.

Związki pośrednie o wzorze ogólnym 8 przekształca się w produkty końcowe o wzorze ogólnym 1 w reakcji z izocyjaniem o wzorze $R_2-N=C=O$ lub gdy R_2 oznacza atom wodoru z cyjaniem metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, na przykład cyjaniem potasowym w roztworze o wartości pH 7,0–8,0.

Alternatywny sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że związek o wzorze $R_1-CH(NH_2)-COOH$ poddaje się reakcji z kwasem 7-aminocefalosporynowym (7-ACA), korzystnie w obecności dwucykloheksylokarbodwuimidu. Otrzymany związek o wzorze 14 poddaje się następnie reakcji z izocyjaniem o wzorze $R_2-N=C=O$ lub z cyjaniem metalu alkalicznego albo metalu ziem alkalicznych jeśli R_2 oznacza atom wodoru z wytworzeniem związku o wzorze 15 (jak podano w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 673 183). Związek o wzorze 15 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R_4-S-H , w którym R_4 korzystnie oznacza grupę o wzorze 3.

Podobnie związki o wzorze 10 lub 11 można poddać reakcji z estrem kwasu 7-aminocefalosporynowego, korzystnie w obecności dwucykloheksylokarbodwuimidu, a następnie z kwasem o wzorze HX , korzystnie z kwasem trójfluorooctowym w obecności anizolu otrzymując sól o wzorze ogólnym 16. Sól tę poddaje się reakcji z izocyjaniem o wzorze ogólnym $R_2-N=C=O$ lub z cyjaniem metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, gdy R_2 oznacza atom wodoru, a następnie ze związkiem o wzorze R_4-S-H i otrzymuje się związek o wzorze ogólnym 1.

Sole kwasu karboksylowego o wzorze 1 otrzymuje się w reakcji grupy karboksylowej w ugrupowaniu kwasu cefalosporynowego, w którym R_3 oznacza atom wodoru, z opisanymi wyżej jonami tworzącymi sole.

Związki o wzorze 1 są związkami optycznie czynnymi ze względu na obecność w ich cząsteczce asymetrycznego atomu węgla w pozycji 7. Przez dobranie odpowiedniego związku wyjściowego możliwe jest otrzymanie związków o wzorze 1 w postaci mieszaniny optycznie czynnych izomerów lub w postaci wyizolowanego pojedynczego izomeru. Spo-

sobem według wynalazku wytwarza się szereg izomerów jak również ich mieszaniny. Na ogół korzystne jest otrzymanie D-izomeru, który wykazuje wyższą aktywność biologiczną.

Związki o wzorze 1 wykazują szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego w stosunku do mikroorganizmów zarówno Gram-dodatnich jak i Gram-ujemnych, takich jak *Staphylococcus aureus*, *Salmonella schottmulleri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* i *Streptococcus pyogenes*. Mogą być one stosowane jako środki przeciwbakteryjne w celach profilaktycznych, a poza tym do zwalczania infekcji wywołanych wyżej wymienionymi mikroorganizmami. Ogólnie biorąc, związki te mogą znajdować zastosowanie podobne do cefalotyny i innych cefalosporyn. Na przykład związek o wzorze 1 lub jego dopuszczalna fizjologicznie sól mogą być stosowane dla różnych zwierząt w dawkach 1–100 mg/kg wagi ciała dziennie przy podaniu drogą pokarmową lub pozajelitową w postaci pojedynczych dawek lub podzielonych na dwie do czterech porcji w celu zwalczania infekcji bakteryjnych, na przykład w dawkach 5,0 mg/kg dla myszy.

Związek o wzorze 1 lub jego dopuszczalna fizjologicznie sól mogą być sporządzone w takiej postaci odpowiedniej do podawania doustnego jak tabletki, kapsułki lub syropy oraz w formach iniekcyjnych sporządzanych w jałowych roztworach ogólnie znanymi w farmacji sposobami, przy czym wymienione wyżej postacie mogą zawierać do 600 mg czynnego związku w kapsułce lub tablecie. Związki te mogą być również stosowane w preparatach czyszczących lub dezynfekujących, na przykład do czyszczenia pomieszczeń dla zwierząt lub wyposażenia gospodarstw mlecznych, w stężeniach 0,2–1,0% wagowych w mieszaninie (w postaci roztworu lub zawiesiny), z ogólnie stosowanymi, obojętnymi suchymi lub uwodnianymi nośnikami i preparaty takie służą do płukania lub spryskiwania. Ponadto związki te znajdują zastosowanie jako dodatki do pasz dla zwierząt.

Sposób według wynalazku ilustrują niżej podane przykłady.

Przykład I. Kwas 7 β -[[[(aminokarbonylo)-amino] (D - fenilo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)-tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksyloxy]-2.

a) addukt octanu etylu z kwasem 7-amino-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)-tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksyloxy]-2, sól z kwasem 4-metylobenzenosulfonowym. 32,8 g kwasu 7-amino-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)-tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksyloxy]-2 (utworzonego z kwasu 7-aminocefalosporynowego w reakcji z 1-metylotetrazololem-5 w temperaturze 60°C i w mieszaninie wody i acetonu o pH 7,5–8,0) proszkuje się i tworzy zawiesinę w mieszaninie 700 ml bezwodnego dioksanu i 575 ml bezwodnego metanolu. Do zawiesiny przy silnym mieszaniu dodaje się następnie 20,6 g jednowodzianu kwasu 4-metylobenzenosulfonowego i po 30 minutach otrzymuje się klarowny roztwór. Po zagęszczeniu roztworu na wyparce obrotowej, w celu zupełnego usunięcia wody z pozostałości do-

daje się 200 ml bezwodnego dioksanu i ponownie zagęszcza na wyparce. Proces ten powtarza się dwukrotnie, a otrzymana oleista pozostałość krystalizuje po zadaniu octanu etylu. Otrzymuje się 61,2 g adduktu octanu etylu z kwasem 7-amino-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)-tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksyloxy]-2 w postaci soli z kwasem 4-metylobenzenosulfonowym.

b) ester dwufenylometylowy kwasu 7-amino-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)-tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksyloxy]-2. Tworzy się zawiesinę otrzymanego w etapie (a) produktu w mieszaninie 700 ml dioksanu i 300 ml octanu etylu i silnie mieszając w temperaturze 10–15°C dodaje się kroplami roztwór dwufenyldwuazometanu (otrzymany z 40 g hydrazonu benzo-fenonu i 43,7 g tlenku rtęciowego przy silnym mieszaniu przez 6 godzin z 220 ml eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40–60°C, przesączeniu i zagęszczeniu) w 200 ml bezwodnego dioksanu. Po mieszaniu trwającym 3 godziny w temperaturze pokojowej otrzymuje się winnoczerwony, klarowny roztwór, do którego dodaje się 75 ml metanolu w celu usunięcia nadmiaru dwufenyldwuazometanu. Po zniknięciu barwy winnoczerwonej, żółto-brązowy roztwór zagęszcza się, pozostałość rozpuszcza się w 800 ml chlorku metylenu i otrzymany roztwór przemywa się roztworem 40 g dwuzasadowego fosforanu potasowego w 800 ml wody, a następnie 400 ml wody, suszy siarczanem magnezowym i zagęszcza. Lepką pozostałość zadaje się eterem naftowym i otrzymuje 47,7 g estru dwufenylometylowego kwasu 7-amino-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)-tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksyloxy]-2. Surowy produkt oczyszcza się przez mieszanie w ciągu godziny z 50 ml ochłodzonego lodem octanu etylu i sączenie pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 28,5 g oczyszczonego produktu o temperaturze topnienia 153–156°C z rozkładem. Produkt rekrystalizuje się z mieszaniny chlorku metylenu i eteru naftowego. Otrzymany po rekrystalizacji związek posiada temperaturę topnienia 166–168°C z rozkładem.

c) kwas D- α -[[[(4-metoksyfenilo)metoksy]karbonylo]amino]-2-fenylooctowy. Tworzy się zawiesinę D-(2-fenilo)glicyny i tlenku magnezowego w wodzie i do zawiesiny tej dodaje się roztwór azydru (p-metoksyfenilo)metoksykarbonylowego i dioksanu. Po mieszaniu w temperaturze pokojowej sący się, a przesącz ekstrahuje się eterem. Fazę wodną ekstrahuje się octanem etylu, ekstrakt przemywa się wodą, osusza i zagęszcza. Otrzymuje się kwas D- α -[[[(4-metoksyfenilo)metoksy]karbonylo]amino]-2-fenylooctowy.

d) ester dwufenylometylowy kwasu 7 β -[[[(4-metoksyfenilo)metoksy]karbonylo]amino] (D - fenilo)-acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)-tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksyloxy]-2 z 4,95 g (0,01 mola estru dwufenylometylowego kwasu 7-amino-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)-tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]-okteno-2-karboksyloxy]-2 otrzymanego w etapie (b) i 3,78 g (0,012 mola) kwasu D- α -[[[(4-metoksyfenilo)metoksy]karbonylo]amino]-2-fenilooc-

owego otrzymanego w etapie (c) tworzy się zawieszinę w mieszaninie 100 ml czterowodorofuranu i 50 ml chlorku metylenu. Do zawiesziny tej dodaje się kroplami w ciągu godziny i w temperaturze 0—5°C 2,27 g (0,011 mola) dwucykloheksylokarbodwuimidu rozpuszczonego w 40 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Po mieszanii trwającym 90 minut w temperaturze 0—5°C (roztwór staje się klarowny po upływie 30 minut i następnie mętnieje z chwilą wydzielania się dwucykloheksylomocznika) i 90 minut w temperaturze pokojowej wydzielony osad dwucykloheksylomocznika odsącza się, a przesącz zagęszcza się i otrzymaną pozostałość rozpuszcza w 800 ml octanu etylu. Octanowy roztwór wytrząsa się dwukrotnie z 1 n roztworem wodorowęglanu sodowego i dwukrotnie z wodą, po czym dodaje się węgiel aktywowany, przesącz osusza się siarczanem magnezowym, sączy i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 100 ml. Otrzymuje się 5,5 g produktu w postaci krystalicznej, którego rozkład rozpoczyna się przy ogrzaniu do temperatury 143°C.

e) kwas 7 β -[[[(α -amino-D-fenilo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowy-2, sól z kwasem trójfluorooctowym. 3,8 g estru dwufenylometylowego kwasu 7 β -[[[(4-metoksyfenilo)metoksy]karbonylo]amino] (D-fenilo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowego-2 otrzymanego w etapie (d) dodaje się w temperaturze 0—5°C do mieszaniny 76 ml kwasu trójfluorooctowego i 22,8 ml anizolu. Po upływie 10 minut rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość po roztworzeniu z eterem została się. Otrzymuje się 2,85 g związku tytułowego o temperaturze topnienia 126°C z rozkładem.

f) kwas 7 β -[[[(aminokarbonylo)amino] (D-fenilo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowy-2. 0,25 g (0,003 mola) cyjanianu potasowego rozpuszcza się w 6 ml wody i do roztworu dodaje się 0,86 g (0,0015 mola) kwasu 7 β -[[[(α -amino-D-fenilo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowego-2 w postaci soli z kwasem trójfluorooctowym z etapu (e) i po 15 minutach mieszanina w temperaturze pokojowej roztwór praktycznie staje się klarowny. Po dalszym mieszanii trwającym 3 godziny w temperaturze pokojowej sączy się, a przesącz zakwasza się do pH 1,5 za pomocą 2n kwasu solnego. Wydzielony osad sączy się, przemywa wodą i otrzymuje się 0,6 g związku tytułowego o temperaturze topnienia 163—165°C z rozkładem.

Przykład II. Kwas 7 β -[[[(metyloaminokarbonylo)amino] (D-2-tienilo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowy-4.

a) kwas 3-[(acetoksy)metylo]-7 β -[[[(metyloaminokarbonylo)amino] (D-2-tienilo)acetylo]amino]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowy-2. W 20 ml bezwodnego chlorku metylenu rozpuszcza się w temperaturze 0—5°C 1,5 g kwasu 3-[(acetoksy)metylo]-7 β -[[[(α -amino-D-2-tienilo)-

acetylo]amino]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowego-2 w postaci soli z kwasem trójfluoroetylowym i 1,01 ml trójetylaminy. Do klarownego roztworu dodaje się 2,49 g 10% roztworu izocyjanianu metylu w chlorku metylenu. Mieszaninę miesza się przez 2 godziny w temperaturze 0—5°C i zatęża. Pozostałość dodaje się do niewielkiej ilości wody, wytrząsa się z eterem, sączy i zakwasza 2n kwasem solnym. Otrzymuje się 0,8 g kwasu 3-[(acetoksy)metylo]-7 β -[[[(metyloaminokarbonylo)amino] (D-2-tienilo)acetylo]amino]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowego-2 o temperaturze topnienia 178—180°C z rozkładem.

b) kwas 7 β -[[[(metyloaminokarbonylo)amino] (D-2-tienilo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowy-2. 0,01 mola produktu z etapu (a) poddaje się reakcji z 0,011 mola 1-metylo-1H-tetrazolilolu-5 i otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 157°C z rozkładem.

Przykład III. Kwas 7 β -[[[(aminokarbonylo)amino] (L-4-hydroksyfenilo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowy-2.

a) kwas L- α -[[[(4-metoksyfenilo)metoksy]karbonylo]amino]-4-hydroksyfenylooctowy. W wodzie tworzy się zawieszinę 26 g L-(4-hydroksyfenilo)glicyny i przeprowadza w roztwór przez dodanie trójetylaminy. Następnie dodaje się mieszając roztwór azydku p-(metoksyfenilo)metoksykarbonylu w dioksanie. Mieszaninę miesza się dodatkowo przez godzinę w temperaturze pokojowej i odparowuje dioksan pod zmniejszonym ciśnieniem. Fazę wodną oziębia się do temperatury 0°C, ekstrahuje się octanem etylu i zakwasza do wartości pH 2,5 za pomocą 2n kwasu solnego. Warstwę wodną ekstrahuje się jeszcze dwukrotnie octanem etylu, połączone ekstrakty octanowe osusza się siarczanem magnezu i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rekrytalizuje się z mieszaniny octanu etylu i eter naftowy otrzymując kwas L- α -[[[(4-metoksyfenilo)metoksy]karbonylo]amino]-4-hydroksyfenylooctowy o temperaturze topnienia 133—134°C z rozkładem; $[\alpha]_D^{20} = +105,2^\circ$ ($c = 1$, czterowodorofuran).

b) ester dwufenylometylowy kwasu 7 β -[[[(4-metoksyfenilo)metoksy]karbonylo]amino] (L-4-hydroksyfenilo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowego-2. 4,94 g (0,01 mola) estru dwufenylometylowego kwasu 7-amino-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowego 2 z przykładu I (b) i 4,14 g (0,0125 mola) kwasu L- α -[[[(4-metoksyfenilo)metoksy]karbonylo]amino]-4-hydroksyfenylooctowego z etapu (a) poddaje się reakcji z 2,72 g (0,0125 mola) dwucykloheksylokarbodwuimidu sposobem według przykładu I (d) otrzymując 8,2 g estru dwufenylometylowego kwasu 7 β -[[[(4-metoksyfenilo)metoksy]karbonylo]amino] (L-4-hydroksyfenilo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowego-2 o temperaturze topnienia 120—122°C z rozkładem.

c) kwas 7β -[[[α -amino-L-4-hydroksyfenylo]acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylo]-2 sół z kwasem trójfluorooctowym. Sposobem z przykłądu I (b) 26 g estru dwufenylometylowego z etapu (b) poddaje się reakcji z kwasem trójfluorooctowym i anizolem, otrzymując 1,9 g kwasu 7β -[[[α -amino-L-4-hydroksyfenylo]acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylo]-2 w postaci soli z kwasem trójfluorooctowym o temperaturze topnienia około 145°C z rozkładem.

d) kwas 7β -[[[aminokarbonylo]amino] (L-4-hydroksyfenylo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylo]-2. Sół z kwasem trójfluorooctowym z etapu (c) poddaje się reakcji z cyjaniem potasowym sposobem z przykłądu I (f) otrzymując kwas 7β -[[[aminokarbonylo]amino] (L-4-hydroksyfenylo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylo]-2 o temperaturze topnienia około 172°C z rozkładem.

Równomolowy roztwór tego kwasu i wodorowęglanu sodu poddaje się liofilizacji otrzymując sól sodową kwasu 7β -[[[aminokarbonylo]amino] (L-4-hydroksyfenylo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylo]-2 o temperaturze topnienia 130°C z rozkładem.

W podobny sposób otrzymuje się odpowiednią sól potasową.

Przykład IV. Kwas 7β -[[[aminokarbonylo]amino] (D-4-hydroksyfenylo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylo]-2. Postępuje się jak opisano w przykładzie III z tym, że stosuje się D-(4-hydroksyfenylo)glicynę zamiast izomeru L i otrzymuje się kwas 7β -[[[aminokarbonylo]amino] (D-4-hydroksyfenylo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylo]-2 o temperaturze topnienia 165°C .

Równomolowy roztwór tego kwasu i wodorowęglanu sodu poddaje się liofilizacji otrzymując sól sodową kwasu 7β -[[[aminokarbonylo]amino] (D-4-hydroksyfenylo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylo]-2 o temperaturze topnienia 215°C . W podobny sposób otrzymuje się odpowiednią sól potasową.

Przykład V. Kwas 7β -[[[aminokarbonylo]amino] (D-fenylo)acetylo]amino]-3-[[[(1-tlenek-2-pirydylo)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylo]-2.

a) ester dwufenylometylowy kwasu 7β -[[[[(4-metoksyfenylo)metoksy]karbonylo]amino] (D-fenylo)acetylo]amino]-3-[[[(1-tlenek-2-pirydylo)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylo]-4. W mieszaninie 100 ml czterowodorofuranu z 50 ml chlorku metylenu tworzy się zawiesinę 0,01 mola estru dwufenylometylowego kwasu 7-amino-3-[[[(1-tlenek-2-pirydylo)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylo]-2 i 3,78 g (0,012 mola) kwasu D- α -[[[(4-metoksyfenylo)-

metoksy]karbonylo]amino]-2-fenylooctowego. Do zawiesiny wkrapla się w temperaturze $0-5^{\circ}\text{C}$ 2,27 g (0,011 mola) dwucykloheksylokarboduimidu rozpuszczonego w 40 ml absolutnego czterowodorofuranu w ciągu jednej godziny. Mieszaninę miesza się przez 90 minut w temperaturze $0-5^{\circ}\text{C}$ (roztwór staje się prawie klarowny po około 30 minutach) po czym ponownie mętnieje jak zaczyna wytrącać się dwucykloheksylomocznik. Dwucykloheksylomocznik odsąca się i zateża. Pozostałość rozpuszcza się w 800 ml octanu etylu a roztwór wytrząsa dwukrotnie z roztworem 1 n wodorowęglanu sodu i dwa razy z wodą. Następnie roztwór zadaje się węglem aktywnym, osusza siarczanem magnezu, sączy i zateża do wytrącenia estru dwufenylometylowego kwasu 7β -[[[[(4-metoksyfenylo)metoksy]karbonylo]amino] (D-fenylo)acetylo]amino]-3-[[[(1-tlenek-2-pirydylo)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylo]-2.

b) kwas 7β -[[[α -amino-D-fenylo]acetylo]amino]-3-[[[(1-tlenek-2-pirydylo)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylo]-2, sól z kwasem trójfluorooctowym. Do mieszaniny zawierającej 76 ml kwasu trójfluorooctowego i 22,8 ml anizolu dodaje się w temperaturze $0-5^{\circ}\text{C}$ 3,8 g estru dwufenylometylowego kwasu 7β -[[[[(4-metoksyfenylo)metoksy]karbonylo]amino] (D-fenylo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylo]-2. Po 10 minutach odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, o pozostałość rozciera z eterem i otrzymuje się kwas 7β -[[[α -amino-D-fenylo]acetylo]amino]-3-[[[(1-tlenek-2-pirydylo)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylo]-2 w postaci soli z kwasem trójfluorooctowym.

c) kwas 7β -[[[aminokarbonylo]amino] (D-fenylo)acetylo]amino]-3-[[[(1-tlenek-2-pirydylo)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylo]-2. W 6 ml wody rozpuszcza się 0,25 g (0,003 mola) cyjanianu potasu i do roztworu dodaje się 0,0015 mola kwasu 7β -[[[α -amino-D-fenylo]acetylo]amino]-3-[[[(1-tlenek-2-pirydylo)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylo]-2 w postaci soli z kwasem trójfluorooctowym otrzymanego w etapie (b). Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej. Po upływie około 15 minut roztwór staje się częściowo klarowny. Roztwór miesza się w sumie przez około 3 godziny, sączy a przesącz zakwasza się do wartości pH 1,5 za pomocą 2 n kwasu solnego. Wytrącony osad odsąca się przez zasysanie i przemywa wodą otrzymując związek tytułowy o temperaturze topnienia $175-177^{\circ}\text{C}$ z rozkładem.

Przykład VI. Kwas 7β -[[[aminokarbonylo]amino] (DL-2-tienylo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylo]-2.

a) kwas DL- α -[[[(4-metoksyfenylo)metoksy]karbonylo]amino]-2-tiofenooctowy. 1,9 g (12,5 mola) DL-2-tienyloglicyny i 1 g tlenku miedziowego zawieszają się w 50 ml wody i po 30 minutowym mieszanii dodaje się 3 g (15 mmoli) azydru p-metoksybenzyloksykarbonylu w 25 ml dioksanu. Po dalszym mieszanii w temperaturze pokojowej trwa-

jącym 48 godzin mieszaninę reakcyjną sączy się i przesącz etstrahuje się za pomocą 200 ml eteru. Fazę wodną ekstrahuje się następnie octanem etylu w równej objętości i przy silnym mieszanii z dodaniem 20 g żywicy jonowymiennej (Dowex 50, forma kwasowa). Po upływie dwóch godzin octan etylu oddziela się, przemywa 100 ml wody, osusza i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się oleistą pozostałość, która krystalizuje po roztarciu z eterem naftowym. Otrzymany kwas DL- α -[[[(4-metoksyfenylo)metoksy]karbonylo]amino]-2-tiofenooctowy ma temperaturę topnienia 153—156°C.

b) ester 2,5-dwuketo-1-pirolidynyloxy kwasu DL- α -[[[(4-metoksyfenylo)metoksy]karbonylo]amino]-2-tiofenooctowego. 6,7 g (20 mmoli) kwasu DL- α -[[[(4-metoksyfenylo)metoksy]karbonylo]amino]-2-tiofenooctowego z etapu (a) rozpuszcza się w 150 ml czterowodorofuranu, po czym dodaje się kroplami w temperaturze 0°C 2,3 g N-hydroksyamidu kwasu bursztynowego i 4,1 g (20 mmoli) dwucykloheksylokarbodwuimidu w czterowodorofuranie. Po mieszanii trwającym 24 godziny mieszaninę reakcyjną sączy się i przesącz zagęszcza, a oleista pozostałość krystalizuje przy pocieraniu. Po rekrytalizacji z mieszaniny benzenu i cykloheksanu otrzymuje się 7,5 g krystalicznego produktu tytułowego topiącego się w temperaturze 140—142°C.

c) kwas 7 β -[[[(4-metoksyfenylo)metoksy]karbonylo]amino] (DL-2-tienylo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowy-2 oraz jego ester dwufenylo-metylowy. 3,2 g (10 moli) kwasu 3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]-7-aminocefalospiranowego rozpuszcza się w 20 ml dwumetyloformamidu z dodatkiem 2,02 g (20 mmoli) trójetylaminy, po czym kroplami w temperaturze pokojowej dodaje się 4,18 g (10 mmoli) estru 2,5-dwuketo-1-pirolidynyloxy kwasu DL- α -[[[(4-metoksyfenylo)metoksy]karbonylo]amino]-2-tiofenooctowego z etapu (b). Po 3 godzinach rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość dobrze rozpuszcza się w wodzie z dodatkiem niewielkiej ilości węglanu sodowego. Roztwór wodny wytrząsa się z octanem etylu, fazę oczyszcza się węglem aktywowanym i zakwasza 2n kwasem solnym. Z oddzielonej fazy octanowej rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość rekrytalizuje się z mieszaniny chlorku metylenu i eteru naftowego i otrzymuje się 2,5 g kwasu 7 β -[[[(4-metoksyfenylo)metoksy]karbonylo]amino] (DL-2-tienylo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowego-2 o temperaturze topnienia 83°C z rozkładem. Podobnie, gdy stosuje się odpowiednią ilość estru dwufenylo-metylowego kwasu 3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]-7-aminocefalospiranowego o temperaturze topnienia 168—169°C. W powyższym procesie otrzymuje się związek tytułowy w postaci estru dwufenylo-metylowego o temperaturze topnienia 98—100°C z rozkładem.

d) kwas 7 β -[[[(aminokarbonylo)amino] (DL-2-tienylo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowy-2. 1,2 g (2,5 mmola) kwasu 7 β -

-[[[(4-metoksyfenylo)metoksy]karbonylo]amino]-(DL-2-tienylo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowego-2 z części (c) lub równoważną ilość estru dwufenylo-metylowego w temperaturze 5°C poddaje się działaniu mieszaniny kwasu trójfliuorooctowego z 1,5 ml anizolu, po czym rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość przemywa się eterem i otrzymuje się 0,7 g soli trójfliuorooctowej kwasu 7 β -[[[(α -amino-DL-2-tienylo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowego-2. Ten surowy związek w reakcji z cyjania-nem potasowym przekształca się w związek ureidowy sposobem podanym w przykładzie I (e). Związek ureidowy krystalizuje się z izopropanolu i rekrytalizuje dodatkowo z mieszaniny czterowodorofuranu i eteru naftowego. Otrzymuje się produkt tytułowy o temperaturze topnienia 165—167°C z rozkładem.

Przykład VII. Sól potasowa kwasu 7 β -[[[(aminokarbonylo)amino] (DL-2-tienylo)acetylo]amino]-3-[[[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowego-2. Równomolewy wodny roztwór produktu końcowego z przykładu VI i wodorowęglanu potasowego poddaje się liofilizacji i otrzymuje się jasny, sproszkowany produkt tytułowy o temperaturze topnienia 183—186°C.

Przykład VIII. Kwas 7 β -[[[(aminokarbonylo)amino] (DL-2-tienylo)acetylo]amino]-3-[[[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowy-2.

a) ester dwufenylo-metylowy kwasu 7-amino-3-[[[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowego-2. 18 g kwasu 1-amino-3-[[[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-5)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowego-2 zawieszają się w 350 ml czterowodorofuranu i kroplami dodaje się 4,1 ml 70% kwasu nadchlorowego. Po upływie 30 minut lekko zmętniały roztwór sączy się i do przesączu dodaje kroplami przy mieszanii 12 g dwufenylo-dwuazometanu i 20 ml czterowodorofuranu. Po 3 godzinach mieszaninę reakcyjną wlewa się do 2 litrów absolutnego eteru i wydzielony, jasno brązowy osad będący solą kwasu nadchlorowego produktu sączy się i suszy w eksykatorze. W celu otrzymania wolnej zasady sól z kwasem nadchlorowym rozpuszcza się w wodzie i do roztworu dodaje się odpowiednią stechiometryczną ilość wodorowęglanu potasowego. Otrzymany roztwór ekstrahuje się chloroformem, po czym fazę chloroformową oczyszcza się węglem aktywowanym i osusza siarczanem sodowym. Otrzymuje się 10 g produktu o barwie jasno-brązowej i temperaturze topnienia 157—159°C. Produkt ten rekrytalizuje się z mieszaniny czterowodorofuranu i eteru naftowego.

b) ester dwufenylo-metylowy kwasu 7 β -[[[(4-metoksyfenylo)metoksy]karbonylo]amino] (DL-2-tienylo)acetylo]amino]-3-[[[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowego-2. 8,8 g estru dwufenylo-metylowego z etapu (a), 5,77 g kwasu DL- α -[[[(4-metoksyfenylo)metoksy]karbonylo]amino]-2-tiofe-

nooctowego i 3,55 g dwucykloheksylokarbodwuimidu w 80 ml czterowodorofuranu miesza się w temperaturze 0°C przez 24 godziny, po czym czterowodorofuran odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i po rekryształizacji z mieszaniny czterowodorofuranu i eteru naftowego otrzymuje się beżowy, krystaliczny produkt o temperaturze topnienia 104—106°C.

c) kwas 7 β -[[[(aminokarbonylo)amino] (DL-2-tienylo)acetylo]amino-3-[[[(5-metylo - 1,3,4 - tiadiazolilo-2)tio]metylo]-8-keto-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2-karboksylowy-2. Produkt z etapu (b) poddaje się działaniu kwasu trójfluorooctowego i anizolu w temperaturze 0°C, a następnie reakcji z cyjaniem potasowym w temperaturze 80°C w pH 7,8 sposobem z przykładu I (e). Otrzymuje się produkt w postaci proszku barwy beżowej o temperaturze topnienia 155—157°C z rozkładem.

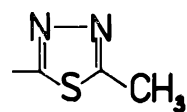
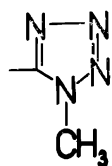
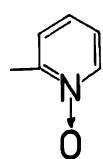
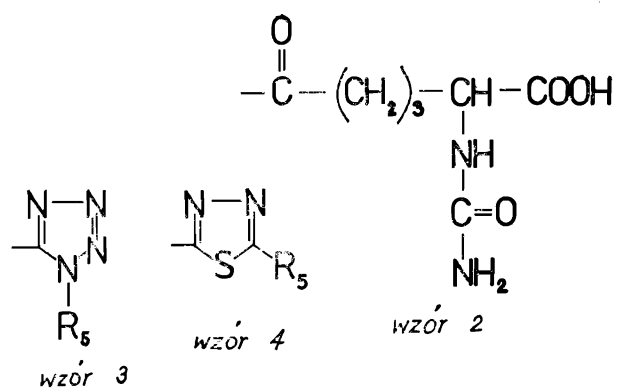
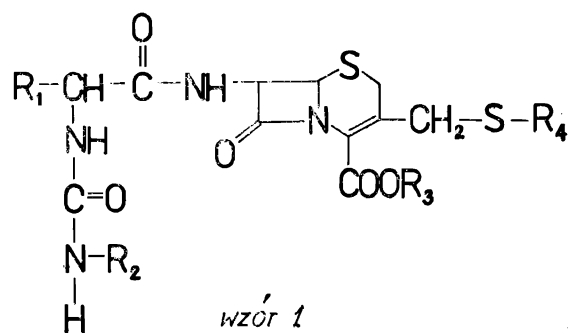
Przykład IX. Sól potasowa kwasu 7 β -[[[(aminokarbonylo) - amino] (DL-2-tienylo)acetylo]amino]-3-[[[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)tio]metylo]-8-keto-5-tio-1-azabicyklo[4,2,0]okteno-2 - karboksylowego-2. Równomolowy wodny roztwór produktu końcowego z przykładu VIII i wodorowęglanu potasowego poddaje się liofilizacji i otrzymuje się sproszkowany produkt barwy beżowej o temperaturze topnienia 194—196°C z rozkładem.

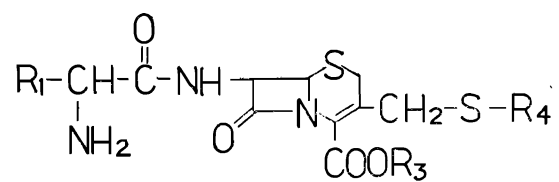
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-heterotio-7-ureidocefalosporyny, o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę tienylową, grupę fury-

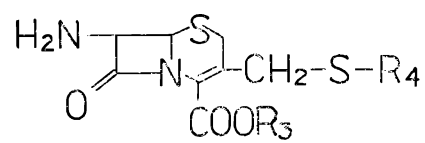
lową lub grupę fenyłową, ewentualnie podstawioną takimi podstawnikami jak atom chlorowca, grupa hydroksylowa, niższa grupa alkilowa i niższa grupa alkoksylowa, R₂ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R₃ oznacza atom wodoru lub jon tworzący sól a R₄ oznacza grupę heterocykliczną o wzorze 3, 4 lub 5, w których to wzorach R₅ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 8, w którym R₁, R₃ i R₄ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z izocyjaniem o wzorze R₂-N=C=O, w którym R₂ oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub z cyjaniem metalu alkalicznego albo metalu ziem alkalicznych jeśli R₂ oznacza atom wodoru.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 3-heterotio-7-ureidocefalosporyny o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę tienylową, furyłową lub grupę fenyłową, R₂ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R₃ oznacza atom wodoru lub jon tworzący sól, a R₄ oznacza grupę o wzorze 3, w którym R₅ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, **znamienny tym**, że związek o wzorze 14 poddaje się reakcji z izocyjaniem o wzorze R₂-N=C=O, w którym R₂ oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub z cyjaniem metalu alkalicznego albo metalu ziem alkalicznych jeśli R₂ oznacza atom wodoru i otrzymany związek o wzorze 1, w którym R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R₄-S-H, w którym R₄ oznacza grupę o wzorze 3.

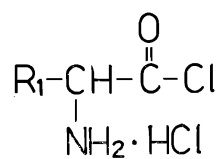




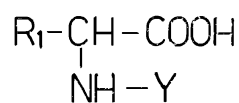
Wzór 8



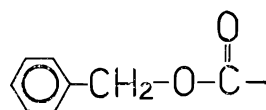
Wzór 9



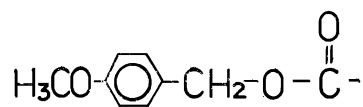
Wzór 10



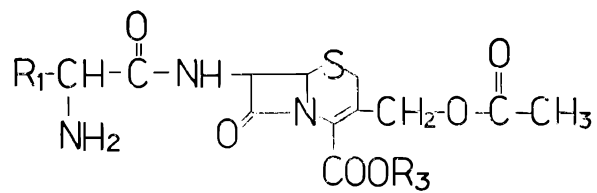
Wzór 11



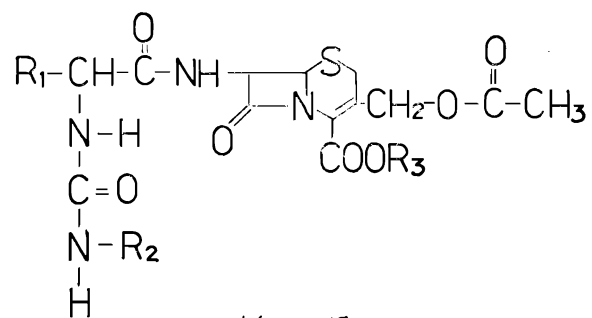
Wzór 12



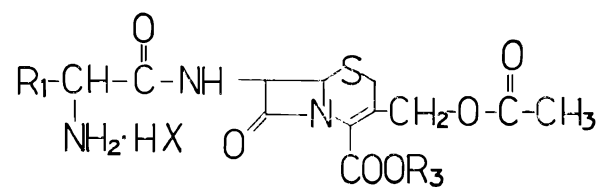
Wzór 13



Wzór 14



Wzór 15



Wzór 16