



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 80 05 21 (P. 230 379)

Pierwszeństwo: 80 02 12 dla zastrz. 1
Francja

Zgłoszenie ogłoszono: 81 02 13

Opis patentowy opublikowano: 1986 02 15

Int. Cl.⁸
C07D 501/36
//A61K 31/545

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Rhone Poulenc Industries, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych 3-tiowinylocefalosporyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 3-tiowinylocefalosporyn o wzorze ogólnym 1, w którym R^o oznacza atom wodoru, grupę alkilową, winylową lub cyjanometylową, R oznacza grupę 1,3,4-tiadiazolilową-5 ewentualnie podstawioną rodnikiem alkilowym, dwualkiloaminoalkilowym lub acyloaminoalkilowym, grupę 1-alkilo-3-alkoksykarbonylo-1,2,4-triazolilową-5, grupę tetrazolilową-5 podstawioną w pozycji 1 rodnikiem alkilowym, hydroksyalkilowym zawierającym w części alkilowej 2-4 atomów węgla, formyloalkilowym lub acyloaminoalkilowym, grupę pirydylową ewentualnie w postaci N-tlenku, grupę pirydazyliową-3 podstawioną w pozycji 6 rodnikiem alkilowym, ewentualnie w postaci N-tlenku, grupę 5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynylową-3 podstawioną w pozycji 4 rodnikiem z pierwszą grupą obejmującą grupę alkilową, alkoksyalkilową, alkilotioalkilową, alilową, formyloalkilową lub karbamylalkilową, lub rodnikiem z drugą grupą obejmującą grupę hydroksyalkilową, acyloaminoalkilową, karbamylalkilową lub acyloksyalkilową, w części acylowej podstawiona jest ewentualnie rodnikiem aminowym, przy czym związane z triazyną części alkilowe rodników drugiej grupy zawierają 2-4 atomów węgla, lub rodnikiem o wzorze 2, w którym alk oznacza rodnik alkilenny zawierający 1-4 atomów węgla, a R^a oznacza grupę alkilową, grupę 5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynylową-3 podstawioną w pozycji 4

2

rodnikiem alkilowym zawierającym 1-4 atomów węgla podstawionym grupą acylową, lub tiazolidynylową-2, rodnikiem 2,3-dwuhydroksypropylowym, 2-formylo-2-hydroksyetylowym, rodnikiem alkilowym zawierającym 2-4 atomów węgla podstawionym grupą aminową, alkilosulfonyloaminową, acyloaminową podstawioną grupą aminową lub alkoksykarbonyloaminową, alkiloureidową, rodnikiem alkilowym zawierającym 2-5 atomów węgla podstawionym grupą alkoksyiminową lub hydroksyiminową, R' oznacza atom wodoru, ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasami, soli metalicznych i soli addycyjnych z zasadami organicznymi.

Wymienione powyżej części lub całe rodniki alkilowe lub acylowe są, o ile nie zaznaczono inaczej, proste lub rozgałęzione i zawierają 1-4 atomów węgla.

Podstawnik w pozycji 3 związków o wzorze ogólnym 1 może występować w konfiguracji cis lub trans lub w postaci mieszaniny form cis i trans.

W dalszym ciągu stereoizomeria trans będzie oznaczona przez E a stereoizomeria cis przez Z.

Z drugiej strony, jest zrozumiałe, że ugrupowanie OR^o może znajdować się w pozycji syn lub anti i że te izomery oraz ich mieszaniny również wchodzą w zakres wynalazku.

Forma syn może być przedstawiona wzorem 1a, a forma anti wzorem 1b.

Podobnie, gdy grupa R zawiera podstawnik hydroksyiminoalkilowy lub alkoksyliminoalkilowy, ugrupowanie to może występować w postaci izomerów syn i anti, i te izomery oraz ich mieszaniny również wchodzą w zakres wynalazku.

Gdy grupa R oznacza rodnik 1,4,5,6-tetrahydro-triazynylowy podstawiony w pozycji 1 lub 4 to może on być przedstawiony w postaci form tautomerycznych opisanych wzorami 3a, 3b lub 3c.

Gdy grupa R zawiera podstawnik formyloalkilowy, może on wystąpić w postaci wolnego aldehydu lub wodzianu aldehydu. Formy te występują zwłaszcza w warunkach opisanych poniżej.

Badania magnetycznego rezonansu jądrowego wykazały w szczególności, że gdy R oznacza rodnik 5,6-dwuketo-4-formylometylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynyl-3-owy, to:

— w rozpuszczalniku kwaśnym, takim jak kwas mrówkowy lub trójfluorooctowy (kwasy deuterowane), w obecności lub pod nieobecność wody (ciężkiej), produkt występował głównie w postaci wolnego aldehydu;

— w rozpuszczalniku zasadowym takim jak woda (ciężka) dodana do kwaśnego węglanu sodu, produkt występował w postaci wodzianu aldehydu;

— w rozpuszczalniku obojętnym takim jak dwumetylosulfotlenek (d_6) występowały formy wolnego aldehydu i wodzianu aldehydu, a dodatek wody powodował stopniowe przekształcanie formy wolnego aldehydu w formę wodzianu aldehydu.

Ogólnie, korzystniejsze są produkty o wzorze ogólnym 1a.

Sposobem według wynalazku związku o wzorze ogólnym 1, w którym R, R' i R^o mają wyżej podane znaczenie wytwarza się przez poddanie reakcji tioloestru o wzorze ogólnym 4, w którym R^o ma wyżej podane znaczenie lub oznacza grupę zabezpieczającą, R² oznacza atom wodoru lub grupę zabezpieczającą, z tym, że gdy R^o oznacza atom wodoru oksym może być zabezpieczony, R ma wyżej podane znaczenie z tym, że gdy R zawiera rodnik formylowy, aminowy, alkiloaminowy lub acyloalkilowy to jest on zabezpieczony, a gdy R zawiera rodnik hydroksylowy lub karboksylowy to jest on wolny lub zabezpieczony, z 7-aminocefalosporyną, lub mieszaniną jej izomerów o wzorze ogólnym 5, w którym n jest równe 0 lub 1, R₁ ma znaczenie takie jak R' lub oznacza grupę zabezpieczającą grupę karboksylową, R₃ oznacza rodnik o wzorze ogólnym $-O-SO_2R'$ lub $-O-COR'$, w których R₃ oznacza rodnik alkilowy, trójfluorometylowy, trójchlorometylowy, fenyłowy, ewentualnie podstawiony grupą alkilową, nitrową lub atomem chlorowca i gdy n=0 pochodna ta ma postać bicyklootenu-2 lub -3, gdy n=1 pochodna ta ma postać bicyklootenu-2, podstawnik przy atomie węgla w pozycji 3 bicyklootenu występuje w postaci stereoisomeru E lub Z, w rozpuszczalniku organicznym, w obecności akceptora kwasu, w temperaturze między -20°C a temperaturą wrzenia mieszaniny reakcyjnej, po czym, gdy n=1 redukuje się otrzymany tlenek, usuwa się ewentualnie grupy zabezpieczające i ewentualnie przekształca się otrzymany produkt w sól addycyjną

z kwasem, sól metaliczną lub sól addycyjną z zasadą azotową.

Korzystną grupą zabezpieczającą R₂ jest grupa t-butoksykarbonylowa lub tritylowa, ale można stosować również dowolny rodnik osłaniający, blokujący grupę aminową bez naruszenia reszty cząsteczki taki jak 2,2,2-trójchloroetoksykarbonylowy, chloroacetylowy, trójchloroacetylowy, benzyłowy, dwubenzyłowy, benzyloksykarbonylowy, p-nitrobenzyloksykarbonylowy, p-metoksybenzyloksykarbonylowy, formyłowy lub trójfluoroacetylowy.

Jako grupę zabezpieczającą R^o stosuje się rodnik osłaniający taki jak na przykład trityłowy, tetrahydropiranyłowy lub 2-metoksy-2-propyloxy.

Estry tiolowe w formie syn lub anti lub ich mieszanin prowadzą odpowiednio do produktów o wzorze ogólnym 1 w formie syn lub anti lub ich mieszanin.

Jest zrozumiałe, że rodniki R zawierające ugrupowania zdolne do zakłócania reakcji są uprzednio zabezpieczone. To samo dotyczy oksymu gdy R^o oznacza atom wodoru.

Na przykład, grupy aminowe i alkiloaminowe są zabezpieczone takimi rodnikami, jak: t-butoksykarbonylowy, 2,2,2-trójchloroetoksykarbonylowy, trójchloroacetylowy, trityłowy, benzyłowy, dwubenzyłowy, benzylokarbonylowy, p-nitrobenzyloksykarbonylowy, p-metoksybenzyloksykarbonylowy, chloroacetylowy, formyłowy lub trójfluoroacetylowy, grupy karboksylowe mogą być zabezpieczone takimi rodnikami, jak: metoksymetyłowy, t-butyłowy, benzhydryłowy, p-nitrobenzyłowy lub p-metoksybenzyłowy, grupy hydroksylowe mogą być zabezpieczone takimi rodnikami, jak: trityłowy, tetrahydropiranyłowy lub 2-metoksypropyl-2-owy lub, jeśli chodzi o zabezpieczenie grupy 2,3-dwuhydroksypropylowej bądź 1,3-dwuhydroksypropylowej-2 rodnikiem 2,2-dwumetylodioksolanil-4-metylowym albo 2,2-dwumetylodioksanyl-5-owym.

Oczywiście, gdy we wzorze ogólnym 5 rodnik R zawiera grupę hydroksylową lub sulfonową, korzystniej jest stosować produkt, w którego wzorze n=0.

Jeżeli zamierza się otrzymać produkt o wzorze ogólnym 1, w którym R zawiera rodnik formyloalkilowy lub acyloalkilowy, rodnik ten może być ewentualnie zabezpieczony w stanie acetalu, w postaci rodnika o wzorze ogólnym 2, takiego jak zdefiniowany poprzednio.

Reakcję tioloestru z 7-aminocefalosporyną o wzorze ogólnym 5 prowadzi się zazwyczaj w obecności akceptora kwasu, takiego jak zasada organiczna, a zwłaszcza w obecności pirydyny lub zasady organicznej, trzeciorzędowej o wzorze ogólnym 6, w którym X₁, Y₁ i Z₁ oznaczają grupę alkilową lub fenyłową lub ewentualnie dwa z nich, tworzą pierścień razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, w szczególności trójetyloaminy, N,N-dwuiizopropyl-N-etyloaminy, dwuetylofenyloaminy lub N-metylomorfoliny.

Reakcję korzystnie prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym takim jak amid, na przykład dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, eter, na przykład tetrahydrofuran, dioksan, rozpuszczalnik

chlorowany, na przykład chloroform, chlorek metylenu, keton, na przykład aceton lub nityl, na przykład acetonitryl lub też w mieszaninie tych rozpuszczalników. Reakcję można również prowadzić w obecności kwaśnego węglanu alkalicznego w jednym z rozpuszczalników przytoczonych wyżej, ewentualnie w obecności wody.

Temperatura reakcji mieści się w zakresie pomiędzy temperaturą -20°C a temperaturą wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną. Reakcję można ewentualnie prowadzić w atmosferze azotu.

Usunięcie rodnika zabezpieczającego R prowadzi się po redukcji tlenku, przed, równocześnie lub po usunięciu innych rodników zabezpieczających.

Redukcję S-tlenku prowadzi się na przykład w warunkach opisanych w opisie patentowym RFN nr 2 637 176. Usuwanie różnych rodników zabezpieczających można prowadzić równocześnie lub kolejno.

Na przykład:

1) Usuwanie grup zabezpieczających aminy prowadzi się:

— w przypadku rodnika t-butoksykarbonylowego, tritylowego, p-metoksybenzyloksykarbonylowego lub formylowego przez reakcję w środowisku kwaśnym, korzystnie w środowisku kwasu trójfluorooctowego w temperaturze $0-20^{\circ}\text{C}$, lub w środowisku kwasu mrówkowego bezwodnego lub uwodnionego albo kwasu p-toluenosulfonowego bądź metanosulfonowego w acetonie lub acetonitrylu w temperaturze od 20°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej. W tych warunkach produkt o wzorze ogólnym 1 może być otrzymany w postaci solwatu z kwasem mrówkowym trójfluorooctanu, metanosulfonianu lub p-toluenosulfonianu, z których funkcję aminową można uwolnić dowolnym znanym sposobem stosowanym do uzyskiwania amin z ich soli bez naruszania reszty cząsteczki. Stosuje się tu zwłaszcza kontaktowanie z żywicą jonowymienną lub działanie zasadą organiczną;

— w przypadku rodnika 2,2,2-tróchloroetoksykarbonylowego lub p-nitrobenzyloksykarbonylowego: przez redukcję głównie przez działanie cynkiem w kwasie octowym;

— w przypadku rodnika chloroacetylowego lub tróchloroacetylowego: przez zastosowanie metody opisanej we francuskim opisie patentowym nr 2 243 199;

— w przypadku rodnika benzylowego, dwubenzylowego lub benzyloksykarbonylowego: przez uwodornienie katalityczne;

— w przypadku rodnika trójfluoroacetylowego: przez reakcję w środowisku zasadowym.

2) Usuwanie grup zabezpieczających rodnik karboksylowy prowadzi się:

— w przypadku grupy t-butyłowej, p-metoksybenzyłowej lub benzhydryłowej: przez reakcję w środowisku kwaśnym, w warunkach opisanych powyżej do usuwania rodnika trityłowego osłaniającego grupę aminową. W przypadku rodnika benzhydryłowego reakcję można prowadzić w obecności anizolu;

— w przypadku grupy metoksymetyłowej: przez

reakcję w rozcieńczonym środowisku kwaśnym:

— w przypadku grupy p-nitrobenzyłowej: przez redukcję, głównie przez działanie cynkiem w kwasie octowym lub hydrogenolizę.

3) Usuwanie grup zabezpieczających oksym i/lub rodniki hydroksylowe prowadzi się:

— w przypadku grupy trityłowej lub tetrahydropiranyłowej lub rodników 2,2-dwumetylodioksolan-4-metyłowego bądź 2,2-dwumetylodioksanyl-5-owego: przez acydolizę, na przykład kwasem trójfluorooctowym, kwasem mrówkowym, uwodnionym lub bezwodnym, lub kwasem p-toluenosulfonowym. Gdy stosuje się kwas mrówkowy ewentualnie w roztworze wodnym uwalnianie chronionych rodników hydroksylowych można przeprowadzić co najmniej częściowo do odpowiadających mono- lub dwuustrów, które można wydzielić, w tym przypadku przez chromatografię;

— w przypadku grupy 2-metoksypropylowej-2: metodą opisaną w belgijskim opisie patentowym nr 875 379.

4) Usuwanie grup ochronnych rodnika o wzorze ogólnym 2 gdy zamierza się otrzymać produkt o wzorze ogólnym 1, w którym R zawiera rodnik formyloalkilowy lub acyloalkilowy, prowadzi się:

— w obecności kwasu sulfonowego, na przykład kwasu metanosulfonowego lub kwasu p-toluenosulfonowego, w rozpuszczalniku organicznym, na przykład acetonitrylu lub acetonie, ewentualnie w obecności wody i ewentualnie w obecności czynnika acetalizującego takiego jak aceton, kwas glioksyłowy, benzaldehid lub kwas pirogronowy, w temperaturze zawartej pomiędzy temperaturą 20°C a temperaturą wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaniny reakcyjnej;

— lub też, gdy rodnik R jest rodnikiem 5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynyl-3-owym, przez działanie uwodnionym kwasem mrówkowym (zawierającym korzystnie poniżej 10% wody), bądź w obecności krzemionki lub też krzemionki, bądź przez transacetalizację w obecności czynnika acetalizującego, takiego jak określony powyżej.

Tiolestry o wzorze ogólnym 4 mogą być otrzymane przez działanie kwasu lub reaktywnej pochodnej kwasu o wzorze ogólnym 7, w którym R° oznacza rodnik alkilowy, winylowy lub cyjanometyłowy lub rodnik zabezpieczający, i w którym R'_2 ma znaczenie takie jak R_2 z tym, że nie oznacza atomu wodoru lub może oznaczać atom wodoru, gdy reaktywna pochodna jest chlorkiem kwasowym, na tiol o wzorze ogólnym R-SH , w którym R ma znaczenie podane powyżej dla związku o wzorze ogólnym 4, lub na jedną z jego soli alkalicznych lub ziem alkalicznych, a następnie przez usunięcie rodnika R'_2 zabezpieczającego grupę aminową, gdy zamierza się otrzymać produkt, dla którego R_2 oznacza atom wodoru, i usunięcie ewentualnie innych rodników zabezpieczających.

Gdy zamierza się otrzymać produkt o wzorze ogólnym 4, w którym R° oznacza atom wodoru, zabezpieczanie oksymu może być prowadzone dowolną znaną metodą nie powodującą naruszenia reszty cząsteczki. Zwłaszcza stosuje się grupę trityłową.

Skądinąd, gdy zamierza się otrzymać produkt

o wzorze ogólnym 4, w którym R zawiera grupę karboksylową lub sulfo, korzystniej jest działać reaktywną pochodną kwasu o wzorze ogólnym 7 na odpowiedni tiol.

Gdy zamierza się otrzymać produkt, w którym R zawiera grupę hydroksylową, korzystniej jest najpierw zabezpieczyć tę grupę, na przykład grupą tritylową.

Wymienione grupy zabezpieczające usuwa się korzystnie po reakcji tioloestrów o wzorze ogólnym 4 z produktami o wzorze ogólnym 5.

a) Jeśli stosuje się produkt o wzorze ogólnym 8 w postaci kwasu, kondensację prowadzi się zazwyczaj w rozpuszczalniku organicznym takim jak dwumetyloformamid, acetonitryl, tetrahydrofuran, chlorek metylenu, chloroform lub octan etylu, w obecności czynnika kondensującego takiego jak karbodwuimid na przykład dwucykloheksylokarbodwuimid, N,N'-karbonyldwuimidazol lub 2-etoksy-1-etoksykarbonylo-1,2-dwuhydrochinolina, w temperaturze -20 — 40°C , a następnie usuwa się ewentualnie grupy zabezpieczające.

b) Jeśli stosuje się reaktywną pochodną kwasu o wzorze ogólnym 7, można stosować bezwodniki, bezwodnik mieszany, halogenek kwasu lub ester reaktywny, w którym atom wodoru grupy karboksylowej zastępuje rodnik taki jak suksynimido, benzo-1,2,4-triazolil-1, 4-nitrofenyl, 2,4-dwunitrofenyl, pięciochlorofenyl lub ftalimido.

c) Jeśli zamierza się otrzymać produkt o wzorze ogólnym 4, w którym R_2 oznacza atom wodoru, można również stosować halogenek kwasowy, na przykład chlorek kwasowy, działając chlorowodor-kiem lub chlorkiem kwasu o wzorze ogólnym 8 na tiol lub na jedną z jego soli.

Jeśli używa się bezwodnik, bezwodnik mieszany lub halogenek kwasowy, które mogą być sporządzone in situ, kondensację prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym obojętnym takim jak eter na przykład tetrahydrofuran lub dioksan, rozpuszczalnik chlorowany na przykład chloroform lub chlorek metylenu, amid na przykład dwumetyloformamid lub dwumetyloacetamid lub keton na przykład aceton, a także w mieszaninie tych rozpuszczalników, w obecności akceptora kwasu takiego jak epoksyd na przykład tlenek propylenu lub takiego jak zasada organiczna azotowa, na przykład pirydyna, N-metylomorfolina lub trójalkilamina na przykład trójetyloamina lub w środowisku wodnoorganicznym w obecności alkalicznego czynnika kondensującego takiego jak kwaśny węglan sodu. Reakcję prowadzi się w temperaturze -0 — $+40^{\circ}\text{C}$, po czym usuwa się ewentualnie grupy zabezpieczające.

Jeśli używa się ester reaktywny kwasu o wzorze ogólnym 7, reakcję prowadzi się zazwyczaj w obecności trójalkilaminy na przykład trójetyloaminy w rozpuszczalniku organicznym takim jak dwumetyloformamid, w temperaturze 0 — 60°C , a następnie usuwa się ewentualnie rodniki zabezpieczające.

Na przykład, uwalnianie różnych rodników zabezpieczających można prowadzić w następujących warunkach:

— jeśli zamierza się otrzymać produkt o wzorze

ogólnym 4, w którym R_2 oznacza atom wodoru, usuwa się rodnik t-butoksykarbonylowy zabezpieczający aminotiazol przez reakcję w środowisku kwaśnym bezwodnym. W tym wypadku otrzymuje się produkt bądź w postaci soli, bądź w postaci solwatu z użytym kwasem.

Korzystnie jest stosować kwas trójfluorooctowy przy temperaturze reakcji 0 — 20°C . Rodnik benzy-
lowy zabezpieczający aminotiazol można również usuwać przez katalityczne uwodornienie;

— jeśli zamierza się otrzymać produkt o wzorze ogólnym 4, w którym rodnik R zawiera grupę hydroksylową i/lub w którym R° jest atomem wodoru, grupę lub grupy tritylowe usuwa się przez acydolizę za pomocą bezwodnego kwasu trójfluoro-
octowego. Usuwanie prowadzi się przed, równo-
cześnie lub po usunięciu rodnika zabezpieczające-
go aminotiazol.

Estry tiolowe o wzorze ogólnym 4, w którym R zawiera rodnik karbamylalkilowy lub acylo-
ksyalkilowy, którego część acylowa jest ewentu-
alnie podstawiona zabezpieczoną grupą aminową
lub zabezpieczoną grupą alkilaminową albo gru-
pą dwualkylaminową mogą być również otrzy-
mane z odpowiedniego estru tiolowego o wzorze
ogólnym 4, w którym R zawiera grupę hydroksy-
alkilową i w którym rodnik R_2 i rodnik R° są
inne niż atom wodoru, dowolnym znanym sposo-
bem stosowanym do otrzymywania karbamianu
lub estru z alkoholu bez naruszania reszty czę-
steczki.

Estryfikację prowadzi się w temperaturze za-
wartej pomiędzy temperaturą -50°C a tempera-
turą wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą
zwrotną, na ogół przez kondensację bezwodnika
kwasu lub innej pochodnej reaktywnej, na przy-
kład halogenku w rozpuszczalniku organicznym
takim jak eter na przykład tetrahydrofuran, roz-
puszczalnik chlorowany na przykład chlorek me-
tylenu, lub w mieszaninie tych rozpuszczalników,
w obecności zasady azotowej takiej jak pirydyna,
4-dwumetyloamino-pirydyna lub trójalkilaminy
np. trójetyloamina lub alkalicznego czynnika kon-
densującego na przykład kwaśnego węglanu sodu,
a następnie, ewentualnie prowadzi się redukcję
otrzymanego S-tlenku i usuwanie grup zabezpie-
czających metodami opisanymi poprzednio.

Produkty o wzorze ogólnym 8 mogą być otrzy-
mane metodą opisaną w belgijskich opisach paten-
towych nr 850 662 lub 877 884.

Produkty o wzorze ogólnym 8, w którym R° oznacza rodnik winylowy mogą być otrzymane me-
todą podaną w belgijskim opisie patentowym nr
869 079.

Produkty o wzorze ogólnym 8, w którym R° oznacza rodnik cyjanometylowy mogą być otrzy-
mane metodą opisaną w opisie patentowym RFN
nr 2 812 625.

Tiole o wzorze $R-SH$, które mogą być stosowane
w formie tautomerycznej mogą być otrzymane
przez zastosowanie jednej z następujących metod
w zależności od znaczenia rodnika R:

— gdy R oznacza grupę pirydylową-3: metodą
opisaną przez H. M. Wuest i E. H. Sakal, J. Am.
Chem. Soc. 73, 1210 (1951);

— gdy R oznacza 1-tlenek pirydylu-3: metodą opisaną przez B. Blank i współpracowników, *J. Med. Chem.* 17, 1065 (1974);

— gdy R oznacza 1-tlenek pirydylu-4: metodą opisaną przez R. A. Y. Jones i współpracowników, *J. Chem. Soc.* 2937 (1960);

— gdy R oznacza pirydazynyl-3 podstawiony grupą alkilową ewentualnie w postaci N-tlenku: metodą opisaną w belgijskim opisie patentowym nr 787 635;

— gdy R oznacza grupę 5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynyl-3-ową podstawioną w pozycji 4 rodnikiem R_y takim jak:

a) allilowym, alkilowym o 1—4 atomach węgla, ewentualnie podstawiony grupą alkoksylową, alkiolotio, karbamylową,

b) 2,3-dwuhydroksypropylowy ewentualnie zabezpieczony w postaci cyklicznego acetalu;

c) alkilowy o 2—4 atomach węgla, podstawiony grupą hydroksylową, karbamylksylową, ewentualnie podstawioną acyloaminową, alkoksykarbonyloaminową, ureidową,

d) rodnik o wzorze ogólnym 2,

e) hydroksyiminoalkil lub alkoksyliminoalkil przez reakcję szczawianu alkilu z tiosemikarbazydem o wzorze $R_y \text{NHCSNH-NH}_2$, w którym R_y ma znaczenie podane powyżej, w obecności alkoholu alkalicznego, na przykład etylanu lub metylanu sodu lub t-butylanu potasu, metodą opisaną przez M. Pesson i M. Antoine, *Bull. Soc. Chim. France* (1973) 1590.

Oczyszczanie otrzymanego produktu ani uwalnianie grup zabezpieczających nie jest absolutnie niezbędne przy zastosowaniu tego produktu do wytwarzania produktów o wzorze ogólnym 1.

Tiosemikarbazyd o wzorze $R_y \text{NHCSNH-NH}_2$ może być sporządzony jedną z metod opisanych przez K. A. Jensen i współpracowników, *Acta Chim. Scand.* 22, 1 (1968) lub metodą opisaną przez Y. Kazarov i J. Y. Potovskii, *Doklady Acad. Nauk SSSR* 134, 824 (1966), biorąc pod uwagę, że gdy R_y zawiera grupę aminową jest ona zabezpieczona.

Zabezpieczanie grupy aminowej i usuwanie rodnika zabezpieczającego prowadzi się typowymi metodami, nie powodującymi naruszenia reszty cząsteczki. Zwłaszcza stosuje się rodnik t-butoksykarbonylowy, który może być usunięty przez hydrolizę kwasną:

— gdy R oznacza 5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynyl-3 podstawiony w pozycji 4 przez acylowanie (na przykład metodą według C. G. Kruse i współpracowników, *Tet. Lett.* 1725 (1976)), dowolnym znanym sposobem stosowanym do acylowania alkoholu bez naruszenia reszty cząsteczki;

— gdy R oznacza 5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynyl-3 podstawiony w pozycji 4 grupą aminoalkilową przez uwolnienie funkcji aminowej odpowiedniego produktu, zabezpieczonego na przykład grupą t-butoksykarbonylową;

— gdy R oznacza 5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynyl-3 podstawiony w pozycji 4, grupą sulfoaminoalkilową: stosując do reakcji odpowiedni produkt podstawiony grupą t-butoksykarbonyloaminoalkilową, przez analogię z metodą opisaną

w belgijskim opisie patentowym nr 847 237;

— gdy R oznacza 1,4-dwualkilo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynyl-3 metodą opisaną w belgijskim opisie patentowym nr 830 453;

— gdy R oznacza grupę 1-alkilo-3-alkoksykarbonylo-1,2,4-triazolil-5: metodą opisaną przez M. Pesson i M. Antoine, *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, 267, 25, 1726 (1963);

— gdy R oznacza 1,3,4-tiadiazolil-5 ewentualnie podstawiony grupą alkilową, aminową, alkiloaminową lub acyloaminową: metodami opisanymi w belgijskim opisie patentowym nr 830 821;

— gdy R oznacza 1,3,4-tiadiazolil-5 podstawiony grupą dwualkiloaminoalkilową: metodą opisaną w opisie patentowym RFN nr 2 446 254;

— gdy R oznacza 1,3,4-tiadiazolil-5 podstawiony grupą acyloaminoalkilową: metodą opisaną w japońskim opisie patentowym nr 7 680 837;

— gdy R oznacza tetrazolil-5 ewentualnie podstawiony w pozycji 1- grupą alkilową lub hydroksyalkilową: metodami opisanymi w belgijskim opisie patentowym nr 830 821.

Izotiocyanianoalkoksyalikil może być otrzymany metodą opisaną przez E. Schmidt i współpracowników, *Chem. Ber.* 73, 236 (1940)

— gdy R oznacza tetrazolil-5 podstawiony grupą acyloaminoalkilową lub 1,3,4-tiadiazolil-5 podstawiony grupą hydroksylową: metodą opisaną w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4 117 123;

— gdy R oznacza tetrazolil-5 podstawiony w pozycji 1 rodnikiem o wzorze ogólnym 2, w którym R^a oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, działaniem azydru sodu na odpowiedni izotiocyanian, przez analogię z metodą opisaną przez E. E. Orth, *J. Pharm. Sci.* 52 (9), 909 (1963).

W przypadku gdy R zawiera podstawnik hydroksylowy lub hydroksyliminoalkilowy, to alkohol lub oksym są ewentualnie zabezpieczone na przykład grupą tetrahydropiranylową.

Produkty o wzorze ogólnym 5 mogą być otrzymane przez eliminację rodnika osłaniającego R_4 lub ewentualnie przez równoczesne wyeliminowanie rodników osłaniających R_4 i R'_1 z produktu lub mieszaniny izomerów produktu o wzorze ogólnym 9, w którym R'_1 , R_3 i n mają wyżej podane znaczenie a gdy $n=0$ produkt ma postać bicyklooktanu-2 lub 3 i gdy $n=1$ produkt ma postać bicyklooktanu-2 zaś podstawnik na atomie węgla w pozycji 3 bicyklooktanu przedstawia stereoisomerię E lub Z.

Przez rodnik R_4 łatwy do usunięcia należy rozumieć rodnik benzhydrylowy lub tritylowy, rodnik 2,2,2-trójchloroetylowy, rodnik acylowy o wzorze ogólnym $R_5\text{-CO-}$, w którym R_5 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy (ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma atomami chlorowca lub rodnikiem fenylowym lub fenoksylowym) lub fenyłowy, lub też rodnik o wzorze ogólnym $R_5\text{OCO}$ (w którym R_5 oznacza rodnik alkilowy rozgałęziony nie podstawiony, rodnik alkilowy prosty lub rozgałęziony [zawierający jeden lub kilka podstawników takich jak atomy chlorowca, grupa cyjanotrójalkilosulilowa, fenyłowa, fenyłowa podstawiona

(jedną lub kilkoma grupami alkoksyłowymi, nitrowymi lub fenyłowymi)], rodniki winylowy, alilowy lub chinolinowy} bądź rodniki nitrofenylo-.

Ponadto, rodniki R_4NH - może być zastąpiony grupą metylenoiminową, w której rodniki metylenowy jest podstawiony grupą dwualkiloaminową lub aryłową (ta ostatnia może być ewentualnie podstawiona jedną lub kilkoma grupami metoksyłowymi lub nitrowymi).

Jako przykłady rodników R_4 można przytoczyć następujące rodniki: formylowy, acetylowy, chloroacetylowy, trójchloroacetylowy, fenyloacetylowy, fenoksyacetylowy, benzoilowy, t-butoksykarbonylowy, 2-chloro-1,1-dwumetyloetoksykarbonylowy, 2,2,2-trójchloroetoksykarbonylowy, 2,2,2-trójchloro-1,1-dwumetyloetoksykarbonylowy, 2-cyano-1,1-dwumetyloetoksykarbonylowy, 2-trójmetylosilietoksykarbonylowy, benzyloksykarbonylowy, p-metoksybenzyloksykarbonylowy, 3,5-dwumetoksybenzyloksykarbonylowy, p-nitrobenzyloksykarbonylowy, dwufenyloetoksykarbonylowy, 2-bifenylilo-4-izopropylloksykarbonylowy, winyloksykarbonylowy, aliloksykarbonylowy, 8-chinoliloksykarbonylowy, o-nitrofenylo- i p-nitrofenylo-.

Jako przykłady rodników metylenoiminowych można przytoczyć: dwumetyloaminometylenoimido, 3,4-dwumetoksybenzylidenoinimino, 4-nitrobenzylidenoinimino.

Usuwanie rodnika zabezpieczającego R_4 prowadzi się dowolną znaną metodą stosowaną do uwalniania funkcji aminowej bez naruszania reszty cząsteczki.

Jako przykład, można przytoczyć następujące metody:

— gdy R_4 oznacza trityl, benzhydryl, trójchloroacetyl, chloroacetyl, t-butoksykarbonyl, trójchloroetoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl, p-metoksybenzyloksykarbonyl i p-nitrobenzyloksykarbonyl, można stosować metody przytoczone powyżej dla uwalniania grupy aminowej z produktu o wzorze ogólnym 1; korzystnie jest stosować kwas p-toluenosulfonowy w acetonitrylu, w temperaturze 0—50°C;

— gdy R_4 oznacza formyl, 2-chloro-1,1-dwumetyloksykarbonyl, 2-cyano-1,1-dwumetyloetoksykarbonyl, 3,5-dwumetoksybenzyloksykarbonyl, dwufenyloetoksykarbonyl, 2-bifenylilo-4-izopropylloksykarbonyl, winyloksykarbonyl, aliloksykarbonyl, 8-chinoliloksykarbonyl, o-nitrofenylo- i p-nitrofenylo- i gdy R_4NH - jest zastąpiony grupą dwumetyloaminometylenoiminową, 3,4-dwumetoksybenzylidenoinimino lub 4-nitrobenzylidenoinimino, prowadzi się hydrolizę w środowisku kwaśnym;

— gdy R_4 oznacza 2,2,2-trójchloroetyl lub 2,2,2-trójchloro-1,1-dwumetyloetoksykarbonyl, prowadzi się redukcję cynkiem w kwasie octowym;

— gdy R_4 oznacza acetyl, benzoil, fenyloacetyl lub fenoksyacetyl, stosuje się metodę opisaną w belgijskim opisie patentowym nr 758 800;

— gdy R_4 oznacza trójmetylosilil acetoksykarbonyl, stosuje się metodę opisaną przez H. Gerlacha, *Helv. Chim. Acta* 60 (8), 3039 (1977);

— gdy R_4 oznacza p-nitrobenzyloksykarbonyl, prowadzi się hydrogenolizę w obecności palladu.

Produkty o wzorze ogólnym 9 mogą być otrzy-

mane działaniem aktywnej pochodnej kwasów R'_3SO_3H i R'_3COOH o wzorach $(R'_3-SO_2)_2O$, R'_3SO_2Hal , $(R'_3CO)_2O$ lub R'_3COHal , w których R'_3 ma znaczenie podane poprzednio a Hal oznacza atom chlorowca, na produkt lub mieszaninę izomerów o wzorze ogólnym 10, w którym n i R'_1 mają znaczenie podane poprzednio i gdy $n=0$ produkt występuje w postaci bicyklooktanu-2 lub -3 lub oksoetylideno-3-bicyklooktanu a gdy $n=1$ produkt występuje w postaci bicyklooktenu-2 lub oksoetylideno-3-bicyklooktanu.

Reakcję prowadzi się zazwyczaj w obecności zasady trzeciorzędowej takiej jak określona wzorem ogólnym 6, na przykład trótyloaminy lub N,N -dwumetyloaminy w rozpuszczalniku organicznym chlorowanym na przykład w chlorku metylenu, w estrze np. octanie etylu, w eterze np. dioksanie, tetrahydrofuranie, w amidzie np. dwumetyloacetamidzie, dwumetyloformamidzie, w acetonitrylu lub w N -metylopirolidonie, lub bezpośrednio w rozpuszczalniku zasadowym jak pirydyna, lub też w środowisku wodno-organicznym w obecności alkalicznego czynnika kondensującego na przykład kwaśnego węgla alkalicznego, wodorotlenku sodu lub potasu, w temperaturze zawartej pomiędzy temperaturą —78°C a temperaturą wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaniny reakcyjnej.

Reakcję można ewentualnie prowadzić w atmosferze azotu.

Oczyszczanie półproduktu o wzorze ogólnym 10 przed użyciem go do reakcji nie jest absolutnie niezbędne.

Produkty o wzorze ogólnym 10, w którym n jest równe 0, mogą być otrzymane przez hydrolizę enaminów lub mieszaniny izomerów enaminów o wzorze ogólnym 11, w którym, przy R'_1 i R_4 mających znaczenie podane poprzednio, produkt występuje w postaci bicyklooktenu-2 lub -3, a podstawnik przy atomie węgla w pozycji 3-bicyklooktenu wykazuje stereizomerię E lub Z, R_7 i R_8 jednakowe lub różne, oznaczają rodniki alkilowe ewentualnie podstawione grupą hydroksylową, alkoksyłową, aminową, alkiloaminową lub dwualkiloaminową lub rodniki fenyłowe, lub tworzą razem z atomem azotu, do którego są przyłączone nasycony heterocykl o 5 lub 6 członach, zawierający ewentualnie inny heteroatom, taki jak azot, tlen lub siarkę i ewentualnie podstawiony rodnikiem alkilowym.

Korzystnie jest poddawać hydrolizie enaminę o wzorze ogólnym 11, w którym R_7 i R_8 oznaczają rodniki metylowe.

Reakcję prowadzi się zazwyczaj w kwasie organicznym na przykład kwasie mrówkowym, octowym lub mineralnym na przykład kwasie solnym lub siarkowym w obecności lub bez rozpuszczalnika, w środowisku wodnym lub organicznym, w temperaturze zawartej pomiędzy temperaturą —20°C a temperaturą wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaniny reakcyjnej.

Gdy reakcję prowadzi się w środowisku organicznym, hydroliza zachodzi w wyniku dodania wody do mieszaniny reakcyjnej następnie działa się ewentualnie zasadą mineralną na przykład kwaśnym węglanem alkalicznym lub zasadą orga-

niczną na przykład aminą trzeciorzędową lub pirydyną.

Jeśli reakcja zachodzi w obecności rozpuszczalnika, nie ma potrzeby, by rozpuszczalnik mieszał się z fazą wodną kwaśną. Kontakt odbywa się przez energiczne mieszanie.

Spośród rozpuszczalników nadających się do stosowania można przytoczyć rozpuszczalniki chlorowane, octan etylu, tetrahydrofuran, acetonitryl, dwumetyloformamid, alkohole. Absolutnie nie ma potrzeby oczyszczania półproduktu o wzorze ogólnym 11 przed użyciem go do reakcji.

Produkty o wzorze ogólnym 10, w którym $n=1$ mogą być otrzymane przez utlenianie produktów o wzorze ogólnym 10, w których $n=0$ metodą opisaną w opisie patentowym RIFN nr 2 637 176.

Podobnie, produkty o wzorze ogólnym 9, w którym $n=1$ może być otrzymany przez utlenianie produktu o wzorze ogólnym 9, w którym $n=0$ metodą opisaną w opisie patentowym RIFN nr 2 637 176.

Produkty o wzorze ogólnym 11, w którym R_7 i R_8 mają znaczenie podane poprzednio, z wyjątkiem rodnika alkilowego podstawionego grupą hydroksylową, aminową lub alkiloaminową, mogą być otrzymane działaniem produktu o wzorze ogólnym 12, [w którym R_7 i R_8 mają znaczenie podane poprzednio a R_9 i R_{10} , jednakowe lub różne, bądź oznaczają grupy o wzorze ogólnym $-X_2R_{11}$, w którym X_2 oznacza atom tlenu, a R_{11} oznacza grupę alkilową lub fenylową, bądź oznaczają: jeden — rodnik o wzorze ogólnym X_2R_{11} , (w którym X_2 oznacza atom tlenu lub siarki, a R_{11} oznacza grupę alkilową lub fenylową), a drugi — rodnik aminowy o wzorze $-NR_{12}R_{13}$, w którym R_{12} i R_{13} mają znaczenie podane dla R_7 i R_8 , bądź też oba R_9 i R_{10} oznaczają rodnik o wzorze $-NR_{12}R_{13}$], ewentualnie sporządzonego in situ, na pochodną cefalosporyny o wzorze ogólnym 13, w którym przy R_1' i R_4 mających znaczenie podane poprzednio, produkt występuje w postaci 3-metylobicyklooktetanu-2 lub -3 bądź 3-metylenobicyklooktanu.

Jeśli użyje się produkt o wzorze ogólnym 12, w którym rodnik $-NR_{12}R_{13}$ jest inny niż $-NR_7R_8$, korzystniej będzie tak dobrać produkt, by amina $HNR_{12}R_{13}$ była lotniejsza od aminy HNR_7R_8 .

Reakcję prowadzi się zazwyczaj w rozpuszczalniku organicznym takim jak dwumetyloformamid lub sześciometylofosforotrójamid, lub w mieszaninie rozpuszczalników takiej jak na przykład dwumetyloformamid — tetrahydrofuran, dwumetyloformamid-dwumetyloacetamid, dwumetyloformamid-eter lub dwumetyloformamid-dioksan w temperaturze zawartej pomiędzy temperaturą 20°C a temperaturą wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaniny reakcyjnej.

Produkty o wzorze ogólnym 11, w którym R_1' i R_4 są określone powyżej a R_7 i R_8 oznaczają rodniki alkilowe podstawione grupą hydroksylową, aminową lub alkiloaminową, mogą być otrzymane przez transaminowanie produktu o wzorze ogólnym 11, w którym R_7 i R_8 oznaczają rodniki alkilowe, korzystnie metylowe.

Reakcja polega na działaniu aminy o wzorze $HNR_7'R_8'$, w którym R_7' i R_8' , jednakowe lub różne.

oznaczają rodniki alkilowe podstawione grupą hydroksylową, aminową lub alkiloaminową, na produkt o wzorze ogólnym 11. Reakcję prowadzi się w warunkach opisanych poprzednio dla działania produktu o wzorze ogólnym 12 na pochodną o wzorze ogólnym 13.

Produkty o wzorze ogólnym 12 mogą być otrzymane metodami opisanymi przez H. Bredericka i współpracowników, Chem. Ber. 101, 41 (1968) i Chem. Ber. 101, 3058 (1968) i Chem. Ber. 106, 3725 (1973).

Dla wprowadzenia grup zabezpieczających R_1' i R_8 w produkcie o wzorze ogólnym 13 można użyć 7-aminocefalosporyny o wzorze ogólnym 14, w której pozycja podwójnego wiązania jest określona jak poprzednio, stosując znane metody opisane w literaturze:

— gdy R_4 oznacza formyl: według pracy J. C. Sheean i współpracowników, J. Am. Chem. Soc. 80, 1156 (1958);

— gdy R_4 oznacza acetyl, chloroacetyl, trójchloroacetyl, fenylacetyl, fenoksyacetyl lub benzoił: według pracy E. H. Plynn, Cephalosporins and Penicillins, Ac. Press (1972);

— gdy R_4 oznacza t-butoksykarbonyl: według pracy L. Moreder i współpracowników, Hope Seyle's Z. Physiol. Chem. 357, 1651 (1976);

— gdy R_4 oznacza 2,2,2-trójchloro-1,1-dwumetyloetoksykarbonyl: według pracy J. Ugi i współpracowników, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17 (5), 361 (1978);

— gdy R_4 oznacza 2,2,2-trójchloroetoksykarbonyl, 2-chloro-1,1-dwumetyloetoksykarbonyl, 2-cyano-1,1-dwumetyloetoksykarbonyl, 2-trójmetylosililoetoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl, p-metoksybenzyloksykarbonyl, 3,5-dwumetoksybenzyloksykarbonyl, p-nitrobenzyloksykarbonyl, winyloksykarbonyl: działaniem chloromrówczanu w środowisku wodnoorganicznym w obecności kwaśnego węgla-40 nu alkalicznego, lub według belgijskiego opisu patentowego nr 768 885;

— gdy R_4 oznacza dwufenyloetoksykarbonyl: działaniem odpowiedniego azydormrówczanu w środowisku wodnoorganicznym, w obecności kwaśnego węgla-45 nu alkalicznego;

— gdy R_4 oznacza 2-(4-fenyl)-4-izopropylloksykarbonyl: przez analogię z metodą opisaną przez Helv. Chim. Acta, 51, 924 (1968);

— gdy R_4 oznacza S-chinolido-oksykarbonyl lub 50 alkiloksykarbonyl: działaniem odpowiedniego węgla-45 nu w środowisku wodnoorganicznym zasadowym;

— gdy R_4 oznacza o-nitrofenylo- lub p-nitrofenylo-: przez analogię z metodą opisaną przez L. Zervas i współpracowników, J. Am. Chem. Soc. 85, 3860 (1963);

— gdy R_4NH- jest zastąpiony grupą dwumetyloaminometylenoiminową: przez analogię z metodą opisaną przez J. F. Fitt, J. Org. Chem. 42 (15), 2639 (1977);

— gdy R_4NH- jest zastąpiony grupą 4-nitrobenzylidenoiminową lub 3,4-dwumetoksybenzylidenoiminową: metodą opisaną przez R. A. Sirestone, Tetrahedron Lett, 33, 2915 (1977);

— gdy R_1 oznacza metoksymetyl: według pracy

S. Seki i współpracowników, *Tetrahedron Lett.*, 33, 2915 (1977);

— gdy R_1 oznacza t-butyl: według pracy R. J. Stedman, *J. Med. Chem.* 9, 441 (1966);

— gdy R_1 oznacza benzhydryl: według hollenderskiego opisu patentowego nr 7303 263;

— gdy R_1 oznacza p-nitrobenzyl lub p-metoksybenzyl: według R. R. Chauvette i współpracowników, *J. Org. Chem.* 38, (17) 2994 (1973).

Izomery produktów o wzorach ogólnych 1, 9, 10 lub 13 mogą być rozdzielone przez chromatografię lub krystalizację.

Nowe produkty otrzymane sposobem według wynalazku mogą być przekształcone w sole addycyjne z kwasami. Według wynalazku, produkty mogą mieć postać trójfluorooctanu, solwatu z kwasem mrówkowym lub wodą lub p-toluenosulfonianu. Produkty o wzorze ogólnym 1, w którym R ma podane znaczenie otrzymane w postaci tych soli, mogą być uwolnione i przekształcone znanymi metodami w sole innych kwasów.

Produkty otrzymane sposobem według wynalazku mogą być także przekształcone znanymi metodami w sole metali lub sole addycyjne z zasadami azotowymi. Sole te mogą być otrzymane działaniem zasady metalicznej na przykład metalu alkalicznego lub ziem alkalicznych, amoniaku lub aminy na produkt otrzymany sposobem według wynalazku w odpowiednim rozpuszczalniku takim jak alkohol, eter lub woda lub na drodze reakcji wymiany z solą kwasu organicznego. Utworzona sól wytrąca się po ewentualnym zateżeniu jej roztworu i oddziela się ją przez filtrację, dekantację. Można je również wydzielić przez liofilizację ich roztworu.

Jako przykłady soli farmaceutycznie dopuszczalnych można przytoczyć sole addycyjne z kwasami mineralnymi np. chlorowodorki, bromowodorki, siarczany, azotany, fosforany lub organicznymi np. bursztyniany, fumarany, maleiniany, p-toluenosulfoniany, sole z metalami alkalicznymi np. sodem, potasem, litem lub z metalami ziem alkalicznych, np. magnezem, wapniem, sól amonową, sole zasad azotowych, np. etanoloamina, dwuetanoloamina, trójmetanoloamina, trójetyloamina, metyloamina, propyloamina, dwuizopropyloamina, N,N-dwumetyloetanoloamina, benzyloamina, dwucykloheksyloamina, N-benzylo- β -fenetyloamina, N,N'-dwubenzyloetylenodwuamina, dwufenylenodwuamina, benzhydryloamina, chinina, cholina, arginina, lizyna, leucyna, dwubenzyloamina.

Nowe produkty otrzymane sposobem według wynalazku mogą być ewentualnie oczyszczone metodami fizycznymi takimi jak krystalizacja lub chromatografia.

Nowe pochodne cefalosporyny i ich sole farmaceutycznie dopuszczalne posiadają szczególnie interesujące własności przeciwbakteryjne. Wykazują one znaczną aktywność *in vitro* i *in vivo* w stosunku do bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych.

In vitro, produkty o wzorze ogólnym 1 wykazują aktywność przy stężeniu 0,5–15 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ w stosunku do szczepów gronkowców wrażliwych na peni-

cylinę G (*Staphylococcus aureus* Smith), przy stężeniu 1–30 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ dla szczepów gronkowców odpornych na penicylinę G (*Staphylococcus aureus* MIB 9), przy stężeniu 0,001–1 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ dla *Escherichia coli* szczep Monod i przy stężeniu 0,06–30 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ dla *Klebsiella pneumoniae*. Ponadto, niektóre produkty okazały się aktywne przy stężeniu 0,01–30 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ dla *Proteus morgani* i przy stężeniu 0,1–30 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ dla *Enterobacter aerogenes*.

In vivo produkty o wzorze ogólnym 1 okazały się aktywne w stosunku do eksperymentalnych infekcji *Staphylococcus aureus* Smith (wrażliwy na penicylinę G) u myszy, w dawce 0,2–15 mg/kg na dobę drogą podskórną i *Escherichia coli* (szczep Monod) w dawce 0,001–10 mg/kg na dobę drogą podskórną.

LD₅₀ dla myszy produktów o wzorze ogólnym 1 mieści się pomiędzy 1,5 g/kg i dawkami wyższymi od 2,5 g/kg drogą podskórną.

Pośród produktów o wzorze ogólnym 1 najbardziej korzystne są produkty o wzorze ogólnym 1a, dla których: R^0 oznacza grupę metylową, R' oznacza atom wodoru, a R oznacza N-tlenek pirydylu-2, 1-tlenek 6-metylopirydazyli-3, grupę 5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynyliową-3 podstawioną w pozycji 4- rodnikiem alkilowym zawierającym 1 lub 2 atomy węgla podstawionym grupą acyloksylową, alkilolilo, formylową, rodnikiem alilowym lub 2,3-dwuhydroksypropylowym, rodnikiem alkilowym zawierającym 2 lub 3 atomy węgla podstawionym grupą hydroksylową, karbamyloksylową, acyloksylową lub acyloaminową (której części acylowe są ewentualnie podstawione grupą aminową), alkilosulfonyloaminową lub alkiloureidową, grupę 1-alkilo-3-alkoksykarbonylo-1,2,4-triazolioliową-5, 1,3,4-tiadiazolioliową-5 podstawioną grupą dwualkiloaminoalkilową lub acyloaminoalkilową, lub grupę tetrazolioliową-5 podstawioną w pozycji 1- rodnikiem alkilowym, rodnikiem alkilowym zawierającym 2 lub 3 atomy węgla podstawionym grupą hydroksylową lub acyloaminową, przy czym rodniki i części alkilowe lub acylowe przytoczone powyżej zawierają (o ile nie zaznaczono inaczej) 1 lub 2 atomy węgla.

Szczególnie korzystne są następujące produkty:

— 7-[2-/2-aminotiazolilo-4-/2-metoksyimino-acetamidol-2-karboksy-3-([4-/2,3-dwuhydroksypropylo-5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynyli-3]-2-tiowinyli)-8-keto-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okten-2, izomer syn, forma E,

— 7-[2-/2-aminotiazolilo-4-/2-metoksyimino-acetamidol-2-karboksy-3-([5,6-dwuketo-4-/2-formyloksyetylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynyli-3]-2-tiowinyli)-8-keto-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okten-2, izomer syn, forma E,

— 7-[2-/2-aminotiazolilo-4-/2-metoksyimino-acetamidol-2-karboksy-3-([5,6-dwuketo-4/formylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynyli-3]-2-tiowinyli)-8-keto-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okten-2, izomer syn, forma E,

— 3-([4-/2-acetamidoetylo-5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynyli-3]-2-tiowinyli)-7-[2-/2-aminotiazolilo-4-/2-metoksyimino-acetamidol-2-karbo-

ksy-8-keto-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okten-2, izomer syn, forma E,
— 7-[2-/2-aminotiazolilo-4/-2-metoksyimino-acetamido]-2-karboksy-3-[[4-/2-metoksyetylo/-5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynylo-3]-2-tiowinylo]-8-keto-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]okten-2, izomer syn, forma E.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku stanowią produkt czynny w lekarstwach. Stosowane są w stanie czystym (w postaci wolnej lub w postaci soli) lub w postaci preparatów w połączeniu z jednym lub kilkoma dodatkami dopuszczalnymi farmaceutycznie. Lekarstwa te mogą być stosowane drogą doustną, pozajelitową lub doodbytniczą.

Preparaty stale stosowane doustnie mogą mieć postać tabletek, pigułek, proszków lub granulatów. W preparatach tych produkt czynny otrzymany sposobem według wynalazku jest z jednym lub licznymi rozcieńczalnikami lub obojętnymi dodatkami takimi jak sacharoza, laktoza lub skrobia. Preparaty te mogą także zawierać inne substancje niż środki rozcieńczające, np. środki smarujące takie jak stearynian magnezu.

Preparatami ciekłymi stosowanymi doustnie mogą być emulsje dopuszczalne farmaceutycznie, roztwory, zawiesiny, syropy i eliksiry zawierające substancje rozcieńczające obojętne takie jak woda lub olej parafinowy. Preparaty te mogą także zawierać substancje takie jak produkty zwilżające, osładzające lub nawaniające.

Preparatami stosowanymi pozajelitowo mogą być sterylne roztwory wodne lub niewodne, zawiesiny lub emulsje. Jako rozpuszczalnik lub rozcieńczalnik można stosować glikol propylenowy, glikol polietylenowy, oleje roślinne zwłaszcza oliwę z oliwek i estry organiczne nadające się do iniekcji, np. oleinian etylu. Preparaty te mogą również zawierać dodatki, zwłaszcza czynniki zwilżające, emulgujące lub dyspergujące. Sterylizację można przeprowadzać różnymi sposobami, np. za pomocą filtra bakteriologicznego wprowadzające do preparatu czynniki sterylizujące, przez napromienianie lub przez ogrzewanie. Preparaty te mogą również być sporządzane w postaci stałych preparatów sterylnych, które mogą być rozpuszczone w momencie użycia w wodzie sterylnej lub innym dowolnym środowisku sterylnym nadającym się do iniekcji.

Preparaty stosowane doodbytniczo są w postaci czopków, które mogą zawierać, poza produktem czynnym, wypełniacze takie jak masło kakaowe lub wosk.

W leczeniu ludzi substancje aktywne wytworzone sposobem według wynalazku są szczególnie użyteczne przy leczeniu infekcji pochodzenia bakteriowego.

Dawkowanie ich określi lekarz w zależności od wieku, wagi, stopnia infekcji i innych czynników właściwych dla lezonego. Ogólnie biorąc stosuje się dawki zawarte między 1 a 10 g dziennie produktu czynnego przy podawaniu doustnym, domięśniowym lub dożylnym dla dorosłego człowieka.

Następujące przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

W przykładach tych produkty nazwano według nomenklatury Chemical Abstracts. Oczywiście, wszystkie przytoczone pochodne cefalosporyny wykazują stereozomerię przedstawioną cząstkowym wzorem ogólnym 15.

Przykład I. Mieszaninę 1,16 g 5-tlenku 7-amino-2-benzhydryloksykarbonylo-8-keto-3-/2-tioksywinylo/-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2, forma E, 35 ml dwumetyloformamidu, 1,67 g 5-[2-metoksyimino-2-/2-trityloamino-tiazolilo-4/acetylotio]-2-metylo-1,3,4-tiadiazolu izomeru syn i 0,35 ml N,N-dwuwizopropylodetyloaminy mieszano w ciągu 1 godziny, pod azotem w temperaturze 60°C. Następnie mieszaninę rozcieńczono 140 ml octanu etylu, przemyto roztwór trzykrotnie 70 ml wody, wysuszono nad siarczanem sodu, dofiltrowano i zateżono do sucha w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 2,7 kPa. Pozostałość zadano 25 ml chlorku metylenu, dodano 5 g silikażelu Merck (0,06—0,2 mm), zateżono do sucha w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 2,7 kPa i proszek wprowadzono do kolumny z 35 g silikażelu Merck (0,06—0,2, średnica kolumny: 2 cm).

Eluowano kolejno 100 ml mieszaniny cykloheksan — octan etylu 80:20 (objętościowo), 250 ml mieszaniny 60:40 (objętościowo), 500 ml mieszaniny 40:60 (objętościowo), 500 ml mieszaniny 20:80 (objętościowo) i 500 ml octanu etylu czystego odbierając frakcje po 60 ml. Frakcje 17—26 zateżono do sucha w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 2,7 kPa i otrzymano 0,56 g 5-tlenku 2-benzhydryloksykarbonylo-7-[2-metoksyimino-2-/3-trityloaminotiazolilo-4/acetamido]-3-[2-/2-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-5-tiowinylo]-8-keto-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2, izomer syn, forma E w postaci różowego spienionego osadu.

Pasma charakterystyczne w widmie IR /CHBr₃/ w cm⁻¹: 3360, 1800, 1725, 1680, 1515, 1445, 1045, 935, 750.

Widmo ¹H NMR /350 MHz, CDCl₃, δ w ppm, J w Hz/: 2,72 /s, 3H, -CH₃/, 3,28 i 4,08 /2d, J=18, 2H, -SCH₂/, 4,07 /s, 3H, -OCH₃/, 4,60 /d, J=4, 1H, H w 6/, 6,16 /dd, J=4 i 3, 1H, H w 7/, 6,71 /s, 1H, H w tiazolu/, 6,95 /s, 1H, -COOCH₂/, 7,07 /s, 1H, -NHC/C₆H₅/, 7,23 i 7,33 /2d, J=16, -CH=CH-.

Do roztworu 5,11 g 5-tlenku 2-benzhydryloksykarbonylo-7-[2-metoksyimino-2-/2-trityloamino-tiazolilo-4/-acetamido]-3-[2-/2-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-5/-2-tiowinylo]-8-keto-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2, izomer syn, forma E i 2,1 ml dwumetyloacetamidu w 50 ml chlorku metylenu dodano mieszając, w temperaturze -8°C, 0,93 ml trójchlorku fosforu. W ciągu 1 godziny mieszano w temperaturze -8°C potem mieszaninę rozcieńczono 1 litrem octanu etylu, przemyto dwukrotnie 250 ml półnasyconego roztworu kwaśnego węgla sodu i dwukrotnie 250 ml półnasyconego roztworu chlorku sodu, wysuszono nad siarczanem sodu i zateżono do sucha w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 2,7 kPa.

Produkt rozpuszczony w 50 ml mieszaniny cykloheksan — octan etylu 40:60 (objętościowo) rozdzielono chromatograficznie na kolumnie ze 150 g silikażelu Merck (0,04—0,06, średnica kolumny: 5 cm). Eluowano 3 litrami poprzedniej mieszaniny

pod ciśnieniem 4 kPa odbierając frakcje po 125 ml. Frakcje 10–20 zateżono do sucha w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 2,7 kPa. Otrzymano 2,69 g 2-benzhydryloksykarbonylo-7-[2-metoksyimino-2-(2-trityloamino-tiazolilo-4/acetamido)-3-[2-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-5/-2-tiowinylo]-8-keto-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2, izomer syn, forma E, w postaci żółtego spienionego osadu.

Pasma charakterystyczne w widmie IR /CHBr/ w cm^{-1} : 3390, 1785, 1720, 1685, 1515, 1495, 1445, 1045, 940, 755.

Widmo ^1H NMR /350, MHz, CDCl_3 , δ w ppm, J w Hz/: 2,75 /s, 3H, $-\text{CH}_3$ /, 3,60 i 3,69 /2d, J=118, 2H, $-\text{SCH}_2$ /, 4,09 /s, 3H, $-\text{OCH}_3$ /, 5,09 /d, J=4, 1H, H w 6/, 5,93 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,75 /s, 1H, H z tiazolu/, 6,98 /s, 1H, $-\text{COOCH}_2$ /, 7,0 /s, 1H, $-\text{NH-C/C}_6\text{H}_5$ /, 7,22 /d, J=14, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS-}$ /.

Mieszaninę 2,37 g 2-benzhydryloksykarbonylo-7-[2-metoksyimino-2-(2-trityloamino-tiazolilo-4/acetamido)-3-[2-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-5/-2-tiowinylo]-8-keto-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2, izomer syn, forma E w 30 ml kwasu mrówkowego z dodatkiem 14 ml wody mieszano w temperaturze 50°C w ciągu 15 minut. Następnie pozostawiono do ostygnięcia, rozcieńczono 16 ml wody i odfiltrowano. Filtrat zateżono do sucha w temperaturze 30°C pod ciśnieniem 6,6 Pa i pozostałość zadano trzykrotnie w 50 ml etanolu każdorazowo zateżając do sucha.

Otrzymany stały osad mieszano w 35 ml etanolu w temperaturze 50°C w ciągu 25 minut, odfiltrowano, przemyto dwukrotnie 20 ml eteru etylowego i wysuszono. Otrzymano 1,12 g 7-[2-amino-tiazolilo-4/-2-metoksyiminoacetamido]-2-karboksy-3-[2-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-5/-2-tiowinylo]-8-keto-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2, izomer syn, forma E w postaci żółtego proszku.

Pasma charakterystyczne w widmie IR /KBr/ w cm^{-1} : 3400, 3200, 3100, 2200–1775, 1675, 1530, 1045, 940.

Widmo ^1H NMR /350 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ w ppm, J w Hz/: 2,74 /s, 3H, $-\text{CH}_3$ /, 3,67 i 3,94 /2d, J=113, 2H, $-\text{SCH}_2$ /, 3,86 /s, 3H, $-\text{OCH}_3$ /, 5,1 /d, J=4, 1H, H w 6/, 5,80 /2d, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,75 /s, 1H, H z tiazolu/, 7,12 i 7,17 /2d, J=16, 2H, $-\text{CH}=\text{CHS-}$ /, 7,20 /s, 2H, $-\text{NH}_2$ /, 9,63 /d, J=9, 1H, $-\text{CONH-}$ /.

5) Tlenek 7-amino-2-benzhydryloksykarbonylo-8-keto-3-(2-tosyloksywinylo)-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2, forma E otrzymano następująco:

Roztwór 54,3 g 5-tlenku 2-benzhydryloksykarbonylo-7-t-butoksykarbonyloamino-8-keto-3-(2-tosyloksywinylo)-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2, forma E i 30,4 g uwodnionego kwasu p-toluenosulfonowego w 1,4 litra acetonitrylu mieszano w temperaturze 33°C w ciągu 2 godzin.

Następnie zateżono do sucha w temperaturze 30°C pod ciśnieniem 2,7 kPa, rozpuszczono w 1 litrze octanu etylu, przemyto dwukrotnie 500 ml półnasyconego roztworu kwaśnego węgla sodu i dwukrotnie 500 ml półnasyconego roztworu chlorku sodu, wysuszono nad siarczanem sodu i zateżono do sucha w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 2,7 kPa. Pozostałość roz tarto w 200 ml eteru. Otrzymano 28,13 g 5-tlenku 7-amino-2-benzhydryloksykarbonylo-8-keto-3-(2-tosyloksywinylo)-

-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2, forma E, w postaci jasno brązowego proszku.

$R_f=0,32$ z chromatografii TLC na silikażelu, eluent: chlorek metylenu — metanol 85:15 (objętościowo).

5-[2-metoksyimino-2-(2-trityloamino-tiazolilo-4/acetatolilo)-2-metylo-1,3,4-tiadiazolilo izomer syn, otrzymano następująco:

Do schłodzonej do temperatury 4°C zawiesiny 8,88 g kwasu [2-metoksyimino-2-(2-trityloamino-tiazolilo-4/acetatolilo)-2-metylo-1,3,4-tiadiazolu, izomer syn, i 2,64 g 5-merkaptu-2-metylo-1,3,4-tiadiazolu w 200 ml octanu etylu mieszając dodano w jednej porcji 4,96 g N,N'-dwucykloheksylokarbodiimidu. Następnie mieszano w ciągu 4 godzin w temperaturze 4°C, odfiltrowano zawiesinę, przemyto dwukrotnie 200 ml wody, dwukrotnie 100 ml półnasyconego roztworu kwaśnego węgla sodu i 100 ml nasyconego roztworu chlorku sodu, wysuszono nad siarczanem sodu, odfiltrowano, zateżono w temperaturze 20°C do 20 ml pod ciśnieniem 2,7 kPa i odfiltrowano. Przesącz rozcieńczono 200 ml eteru naftowego i po odfiltrowaniu otrzymano 6,2 g żółtego proszku odpowiadającego oczekivanemu produktowi surowca.

Oczyszczanie wykonano w następujący sposób: surowy produkt ogrzewano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 200 ml cykloheksanu, prze-filtrowano na gorąco, przesącz zateżono do 30 ml, w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 2,7 kPa, od-filtrowano i otrzymano 4,5 g 5-[2-metoksyimino-2-(2-trityloamino-tiazolilo-4/acetatolilo)-2-metylo-1,3,4-tiadiazolu, izomer syn.

Widmo ^1H NMR /80 MHz, CDCl_3 , δ w ppm, J w Hz/: 2,85 /s, 3H, $-\text{CH}_3$ /, 4,08 /s, 3H, $=\text{NOCH}_3$ /, 6,60 /s, 1H, H z tiazolu/.

Pasma charakterystyczne w widmie IR /CHBr/ w cm^{-1} : 1695, 1605, 1580, 1530, 1490, 1450, 1050, 900.

40 Przykład II. Mieszaninę 0,23 g 5-tlenku 7-amino-2-benzhydryloksykarbonylo-8-keto-3-(2-tosyloksywinylo)-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2, forma E, 15 ml dwumetyloformamidu, 0,40 g 4-(2,2-dwumetoksyetylo)-5,6-dwuketo-3-[2-metoksyimino-2-(2-trityloamino-tiazolilo-4/acetatolilo)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazyny, izomer syn, i 0,07 ml N,N-dwuiizopropiloetyloaminy, w ciągu 5 godzin mieszano w temperaturze 60°C i pod azotem. Następnie rozcieńczono 60 ml octanu etylu, roztwór przemyto trzykrotnie 30 ml wody, potem dwukrotnie 30 ml półnasyconego roztworu chlorku sodu, wysuszono nad siarczanem sodu, odfiltrowano i zateżono do sucha w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 2,7 kPa. Pozostałość zadano 10 ml chlorku metylenu, dodano 2 g silikażelu Merck (0,06–0,2) i zateżono do sucha w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 2,7 kPa.

Otrzymano proszek, który wprowadzono do kolumny z 8 g silikażelu Merck (0,06–0,2, średnica kolumny: 1,2 cm). Eluowano kolejno 50 ml mieszaniny cykloheksan — octan etylu 80:20 (objętościowo), 100 ml mieszaniny 60:40 (objętościowo), 100 ml mieszaniny 40:60 (objętościowo), 200 ml mieszaniny 20:80 (objętościowo) i 200 ml czystego octanu etylu odbierając frakcje po 25 ml. Frakcje

12–19 zateżono do sucha w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 2,7 kPa i odebrano 0,19 g 2-benzhydryloksykarbonylo-3-([4-/2,2-dwumetoksyetylo/-5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynylo-3]-2-tiowinylo)-7-[2-metoksyimino-2-/2-trityloamino-tiazolilo-4/acetamido]-8-keto-5-tia-1-aza-bicyklo-[4.2.0]oktenu-2, izomer syn, forma E, w postaci beżowego spienionego osadu.

Pasma charakterystyczne w widmie IR /KBr/ w cm^{-1} : 3390, 3250, 1795, 1720, 1685, 1520, 1490, 1445, 1040, 940, 760, 770.

Widmo ^1H NMR /350 MHz, CDCl_3 , δ w ppm, J w Hz/: 3,34 i 4,12 /2d, J=18, 2H, $-\text{SCH}_2-$ /, 3,40 /s, 6H, $-\text{OCH}_3$ /, 3,94–4,06 /m, 5H, $-\text{OCH}_3$ i $=\text{NCH}_2-$ /, 4,60–4,68 /m, 2H, H w 6 i $-\text{CH}/\text{OCH}_3$ /, 6,07 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,70 /s, 1H, H z tiazolu/, 6,82 /d, J=16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$ /, 6,96 /s, 1H, $-\text{COOCH}-$ /.

Roztwór 8,5 g izomeru syn w formie E 5-tlenku 2-benzhydryloksykarbonylo-3-([4-/2,2-dwumetoksyetylo/-5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynylo-3]-2-tiowinylo)-7-[2-metoksyimino-2-/2-trityloamino-tiazolilo-4/acetamido]-8-keto-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2 i 3 ml dwumetyloacetamidu w 100 ml chlorku metylenu mieszając w temperaturze -10°C poddano działaniu 1,40 ml trójkhlorku fosforu. Po upływie 1,5 godziny, a następnie 2 godzin, dodano każdorazowo 0,7 ml trójkhlorku fosforu. Mieszaninę rozcieńczono 600 ml octanu etylu, przemyto dwukrotnie 150 ml 2% roztworu kwaśnego węglanu sodowego i dwukrotnie 150 ml półnasyconego roztworu chlorku sodowego, wysuszono nad siarczanem sodowym, przesączono i zateżono do sucha w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 2,7 kPa.

Pozostałość rozpuszczono w 50 ml octanu etylu i roztwór oczyszczono chromatograficznie w kolumnie wypełnionej 100 g silikażelu Merck (0,05–0,02) o średnicy 9 cm i wysokości 5 cm. Eluowano 1 litrem octanu etylu zbierając frakcje po 200 ml. Frakcje 3, 4 i 5 zateżono do sucha pod ciśnieniem 2,7 kPa, w temperaturze 20°C. Otrzymano 7,5 g izomeru syn w formie E 2-benzhydryloksykarbonylo-3-([4-/2,2-dwumetoksyetylo/-5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynylo-3]-2-tiowinylo)-7-[2-metoksyimino-2-/2-trityloamino-tiazolilo-4/acetamido]-8-keto-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2 w postaci pomarańczowej pianki.

Pasma charakterystyczne w widmie IR /CHBr₃/ w cm^{-1} : 3380, 1780, 1720, 1680, 1515, 1490, 1445, 755, 740.

Widmo ^1H NMR /350 MHz, CDCl_3 , δ w ppm, J w Hz/: 3,40 /s, 6H, $-\text{CH}/\text{OCH}_3$ /, 3,54 3,66 /2d, J=18, 2H, SCH_2- /, 3,93 /d, J=5, 2H, $=\text{NCH}_2-$ /, 4,02 /s, 3H, $=\text{NOCH}_3$ /, 4,65 /t, J=5, 1H, $-\text{CH}/\text{OCH}_3$ /, 5,08 /d, J=4, 1H, H przy 6/, 5,92 /dd, J=4 i 9, 1H, H przy 7/, 6,73 /s, 1H, H w tiazolu/, 6,83 /d, J=16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$ /, 6,95 /s, 1H, $-\text{COOCH}-$ /.

Roztwór 1,05 g izomeru syn w formie E 2-benzhydryloksykarbonylo-3-([4-/2,2-dwumetoksyetylo/-5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynylo-3]-2-tiowinylo)-7-[2-metoksyimino-2-/2-trityloamino-tiazolilo-4/acetamido]-8-keto-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2 w 20 ml 58% kwasu mrówkowego ogrzewano w ciągu 30 minut w temperaturze 50°C.

Mieszaninę zateżono do sucha w temperaturze 50°C pod ciśnieniem 6,6 Pa, rozpuszczono w 50 ml acetonu, zateżono do sucha w temperaturze 30°C pod ciśnieniem 2,7 kPa i operację tę powtórzono.

5 Uzyskany osad mieszano w ciągu 10 minut w temperaturze 60°C z dodatkiem 50 ml acetonu, oziębioną zawiesinę odsączono, pozostałość wysuszono i otrzymano 0,51 g izomeru syn w formie E 7-[2-/2-amino-tiazolilo-4/-2-metoksyiminoacetamido]-2-karboksy-3-([5,6-dwuketo-4-formylometylo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynylo-3]-2-tiowinylo)-8-keto-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2.

10 Pasma charakterystyczne w widmie IR /KBr/ w cm^{-1} : 3500, 2300, 1700, 1715, 1680, 1540, 1050, 950.

15 Widmo ^1H NMR /350 MHz, CF_3COOD , δ w ppm, J w Hz/: 3,87 /AB graniczne, 2H, $-\text{SCH}_2$ /, 4,30 /s, 3H, $-\text{OCH}_3$ /, 5,20 /duże s, 2H, $-\text{NCH}_2-$ /, 5,38 /d, J=4, 1H, H przy 6/, 6,03 /d, J=4, 1H, H przy 7/, 7,22 /d, J=16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$ /, 7,50 /s, 1H, H w tiazolu/, 7,72 /d, J=16, 1H, $=\text{CHS}-$ /, 9,74 /szeroki, 1H, $-\text{CHO}$ /.

Widmo ^1H NMR /350 MHz, $\text{CF}_3\text{COOD}+\text{D}_2\text{O}$, δ w ppm, J w Hz/: 3,82 /AB graniczne, H, $-\text{SCH}_2$ /, 4,26 /s, 3H, $-\text{OCH}_3$ /, 5,10 /duże s, 2H, $=\text{NCH}_2-$ /, 5,31 /d, J=4, 1H, H przy 6/, 5,96 /d, J=4, 1H, H przy 7/, 7,06 /d, J=16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$ /, 7,43 /s, 1H, H w tiazolu/, 7,56 /d, J=16, 1H, $-\text{CHS}-$ /, 9,67 /szeroki s, 1H, $-\text{CHO}$ /.

30 4-/2,2-dwumetoksyetylo/-5,6-dwuketo-3-[2-metoksyimino-2-/2-trityloamino-tiazolilo-4/acetamido]-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazyna, izomer syn otrzymano następująco:

Do schłodzonego do temperatury 4°C roztworu 35 0,89 g kwasu [2-metoksyimino-2-/2-trityloamino-tiazolilo-4/-octowego, izomer syn i 0,47 g 4-/2,2-dwumetoksyetylo/-5,6-dwuketo-3-tioketo-1,2,4-hydroksytriazyny w 20 ml dwumetyloformamidu dodano w jednej porcji 0,50 g N,N'-dwucykloloheksylokarbodwuimidu. Mieszano w ciągu 1 godziny w temperaturze 4°C, potem w ciągu 3 godzin w temperaturze 20°C. Następnie odfiltrowano zawiesinę reakcyjną, przesącz rozcieńczono 100 ml octanu etylu, przemyto dwukrotnie 50 ml wody, dwukrotnie 50 ml 1% roztworu kwaśnego węglanu sodu i dwukrotnie 50 ml półnasyconego roztworu chlorku sodu, wysuszono nad siarczanem sodu, odsączono i zateżono do sucha w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 2,7 kPa. Pozostałość rozarto w 10 ml tlenu izopropylu i po odfiltrowaniu i wysuszeniu otrzymano 0,91 g 4-/2,2-dwumetoksyetylo-5,6-dwuketo-3-[2-metoksyimino-2-/2-trityloamino-tiazolilo-4/acetamido]-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazyny izomer syn w postaci żółtego proszku.

55 Widmo ^1H NMR /80 MHz, CDCl_3 , δ w ppm, J w Hz/: 3,30 /s, 6H, $-\text{OCH}_3$ /, 4,05 /s, 3H, $=\text{NOCH}_3$ /, 4,28 /d, J=5, 2H, $=\text{NCH}_2-$ /, 4,66 /t, J=5, 1H, $-\text{CH}-$ /, 6,68 /s, 1H, H z tiazolu/.

Pasma charakterystyczne w widmie IR /CHBr₃/, w cm^{-1} : 3380, 1720, 1585, 1525, 1490, 1450, 1040, 900, 750, 730.

60 [Przykład III. Mieszaninę 0,64 g 5-tlenku 7-amino-2-benzhydryloksykarbonylo-8-keto-3-/2-tioksywinylo/-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2, forma E, 50 ml dwumetyloformamidu i 0,70 g 4-/2-

-t-butoksykarbonyloaminoetylo/-5,6-dwuketo-3-[2-metoksyimino-2-/2-trityloamino-tiazolilo-4/acetylotio]-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazyny, izomer syn, ogrzewano pod azotem w temperaturze 60°C w ciągu 6 godzin.

Następnie rozcieńczono mieszaninę 150 ml octanu etylu, przemyto dwukrotnie 120 ml wody, dwukrotnie 100 ml 1N kwasu solnego, 100 ml nasyconego roztworu chlorku sodu, wysuszono nad siarczanem sodu, odfiltrowano i zateżono do sucha w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 2,7 kPa. Pozostałość rozdzielono chromatograficznie na kolumnie z 40 g silikażelu Merck (0,06–0,2, średnica kolumny: 2,5 cm, wysokość: 29 cm). Eluowano 1 litrem octanu etylu odbierając frakcje po 60 ml. Frakcje 3–6 zateżono do sucha w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 2,7 kPa. Otrzymano 0,21 g 5-tlenku 2-benzhydryloksykarbonylo-3-([4-/2-t-butoksykarbonyloaminoetylo/-5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynylo-3]-2-tiowinylo)-7-[2-metoksyimino-2-/2-trityloaminotiazolilo-4/acetamido]-8-keto-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2, izomer syn, forma E, w postaci brązowego spienionego osadu.

Roztwór 3,36 g izomeru syn w formie E 5-tlenku 2-benzhydryloksykarbonylo-3-([4-/2-t-butoksykarbonyloaminoetylo/-5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynylo-3]-2-tiowinylo)-7-[2-metoksyimino-2-/2-trityloaminotiazolilo-4/acetamido]-8-keto-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2 w 30 ml chlorku metylenu i 1,2 ml dwumetyloacetamidu poddano działaniu 1,04 ml trójkloru fosforu w temperaturze –10°C w ciągu 1,5 godziny. Rozcieńczono następnie 250 ml octanu etylu, przemyto 150 ml roztworu kwaśnego węgla sodu i dwukrotnie 100 ml półnasyconego roztworu chlorku sodowego, wysuszono nad siarczanem sodowym, przesączono i zateżono do sucha w temperaturze 20°C (2,7 kPa). Produkt osadzono na 5 g silikażelu Merck (0,06–0,2) i umieszczono w kolumnie o średnicy 3 cm i wysokości 15 cm wypełnionej 50 g silikażelu Merck (0,06–0,2). Eluowano 6 litrami octanu etylu zbierając frakcje o objętości 600 ml. Frakcje 2–7 zateżono do sucha w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 2,7 kPa i otrzymano 1,97 g izomeru syn w formie E 2-benzhydryloksykarbonylo-3-([4-/2-t-butoksykarbonyloaminoetylo/-5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynylo-3]-2-tiowinylo)-7-[2-metoksyimino-2-/2-trityloaminotiazolilo-4/acetamido]-8-keto-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2 w postaci żółtego spienionego osadu.

Pasma charakterystyczne w widmie IR /KBr/ w cm^{-1} : 3400, 3280, 1790, 1715, 1695, 1590, 1520, 1495, 1450, 1040, 945, 755, 700.

Widmo ^1H NMR /350 MHz, DMSO, δ w ppm, J w Hz/: 1,33 /s, 9H, $-\text{C}/\text{CH}_2$ /, 3,20 /m, 2H, $-\text{CH}-\text{CH}_2\text{N}=$ /, 4,63 i 3,86 /2d, J=16, 2H, $-\text{SCH}_2$ /, 3,83 /t, J=6, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{N}=$ /, 3,84 /s, 3H, $=\text{NOCH}_3$ /, 5,25 /d, J=4, 1H, H_a /, 5,77 /dd, J=4 i 9, 1H, H_b /, 6,72 /s, 1H, H w tiazolu/, 6,92 /s, 1H, $-\text{COOCH}=$ /, 9,93 i 7,02 /2d, J=12, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ /, 8,82 /s, 1H, $-\text{NH}-$ /,

9,58 /d, J=9, 1H, $-\text{NHCO}-$ /, 12,55 /s, 1H, $-\text{NH}-$ triazyn/.

Mieszaninę 1,88 g izomeru syn w formie E 2-benzhydryloksykarbonylo-3-([4-/2-t-butoksykarbonyloaminoetylo/-5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynylo-3]-2-tiowinylo)-7-[2-metoksyimino-2-/2-trityloaminotiazolilo-4/acetamido]-8-keto-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2, 35 ml kwasu mrówkowego, 15 ml wody ogrzewano w ciągu 30 minut w temperaturze 50°C. Następnie dodano 20 ml wody, pozostawiono do oziębienia do temperatury 20°C, przesączono i zateżono do sucha w temperaturze 50°C pod ciśnieniem 6,6 Pa.

Pozostałość rozpuszczono dwukrotnie w 100 ml etanolu zateżając za każdym razem do sucha w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 2,7 kPa. Na pozostałość działano w ciągu 15 minut przy użyciu 50 ml etanolu w temperaturze 45°C. Mieszaninę przesączono, osad przemyto dwukrotnie 20 ml eteru i wysuszono. Otrzymano 1,08 g izomeru syn w formie E 7-[2-/2-amino-4-tiazolilo-2-metoksyiminoacetamido]-3-([4-/2-aminoetylo/-5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynylo-3]-2-tiowinylo)-2-karboksy-3-keto-5-tia-1-aza-bicyklo[4.2.0]oktenu-2 w formie mrówczanu i w postaci żółtego proszku.

Pasma charakterystyczne w widmie IR /KBr/ w cm^{-1} : 3500, 2200, 1770, 1710, 1680, 1630, 1530, 1380, 1040, 930.

Widmo ^1H /350 MHz, DMSO, δ w ppm, J w Hz/: 3,12 /s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ /, 3,51 i 3,60 /2d, J=18, 2H, $-\text{SCH}_2$ /, 3,85 /s, 3H, $\text{CH}_3\text{ON}=$ /, 4,12 /t, J=6, 2H, $=\text{NCH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ /, 5,12 /d, J=4, 1H, H_a /, 5,67 dd, J=4 i 9, 1H, H_b /, 6,44 /d, J=8, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$ /, 6,73 /d, 1H, H w tiazolu/, 7,2 /duże s, 2H, $-\text{NH}_2$ /, 8,18 /s, 1H, H w mrówczanie/, 9,55 /d, J=9, 1H, $-\text{NHCO}-$ /.

Tioloester użyty jako produkt wyjściowy można otrzymać postępując następująco:

Do schłodzonej do temperatury +4°C zawiesiny 2,17 g kwasu 2-metoksyimino-2-/2-trityloamino-tiazolilo-4/-octowego, izomer syn i 1,65 g 4-/2-t-butoksykarbonyloaminoetylo/-5,6-dwuketo-3-tioketo-1,2,4-hydrotriazyny w 50 ml octanu etylu dodano 1,11 g N,N'-dwucykloheksylokarbodiimidu. Mieszano w ciągu 4 godzin w temperaturze 20°C, następnie odfiltrowano i zateżono do sucha w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 2,7 kPa.

Pozostałość zadano 20 ml chlorku metylenu a roztwór wlano do 250 ml tlenku, dwuizopropylu. Po odfiltrowaniu i wysuszeniu otrzymano 0,73 g 4-/2-t-butoksykarbonyloaminoetylo/-5,6-dwuketo-3-[metoksyimino-2-/2-trityloamino-tiazolilo-4/-acetylotio]-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazyny, izomer syn, w postaci żółtego proszku.

Pasma charakterystyczne w widmie IR /CHBr₃/ w cm^{-1} : 3440, 3390, 2820, 1710, 1685, 1530, 1450, 1390, 1370, 1050, 955, 900, 755.

Postępując w ten sam sposób z odpowiednich produktów wyjściowych sporządzono produkty o wzorze ogólnym 1 o następującej charakterystyce (dla $\text{R}'=\text{H}$)

Tablica 1

Przykład	R	R°	Stereo- izomer	1) Widmo IR (KBr) pasma cha- rakterystyczne cm ⁻¹ 2) Widmo 1H NMR 350 MHz, DMSO d ₆ , δ w ppm, J w Hz/
1	2	3	4	5
IV	wzór 16	—CH ₃	syn E	1) 3330, 1770, 1670, 1540, 1470, 1420, 1040, 950, 760 2) 3,75 i 4,16 /AB, J=18, 2H, —SCH ₂ —/, 3,88 /s, 3H, =NOCH ₃ /, 5,24 /d, J=4, 1H, H w 6/, 5,73 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,78 /s, 1H, H w tiazolu/, 7,05 i 7,32 /AB, J=16, 2H —CH=CH—S/, 7,63 /d, J=7, 1H, H w pi- rydyny/, 7,1 do 7,5 /ma- sywny, 4H, H w 4 i 5 piry- dyny + —NH ₂ /, 7,63 /d, J=7, 1H, H w 3 pirydyny/, 8,32 /d, J=6, 1H, H w 6 pirydyny/ 9,64 /d, J=9, 1H, —CONH—/.
V	wzór 17	—CH ₃	syn E	1) 3420, 3320, 3230, 1765, 1675, 1655, 1620, 1535, 1325, 1210, 1040, 1000, 810 2) 3,33 /s, 4H, —CH ₃ /, 3,70 i 3,7 /2d, J=18, 2H, —SCH ₂ —/, 3,96 /s, 3H, —OCH ₃ /, 5,23 /d, J=4, 1H, H w 6/, 5,81 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,76 /s, 1H, H tiazolu/, 7,18 do 7,20 (ma- sywny, 5H, —CH=CH— i —NH ₂ /, 7,31 i 7,86 (2d, J=7, H z pirydazyny/, 9,62 /d, J=9, 1H, —CONH—/.
VI	wzór 18	—CH ₃	syn E	1) 3480, 2830, 1775, 1710, 1680, 1635, 1590, 1535, 1380, 1110, 1040, 940 2) 3,36 /s, 3H, —CH ₂ OCH ₃ /, 3,56 /t, J=5, 2H, —CH ₂ O—/, 4,10 /t, J=5, 2H, —CH ₂ —/, 3,62 i 3,73 /2d, J=18, 2H, —SCH ₂ —/, 3,96 /s, 3H, =NOCH ₃ /, 5,18 /d, J=4, 1H, H w 6/, 5,81 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,78 /s, 1H, H tiazolu/, 6,87 /d, J=15, 1H, —CH=CH—S—/, 7,29 /d, J=15, 1H, —CH=CH—S—/, 6,70 /szerokie, 3H, —NH ⁺ /, 9,55 /d, J=9, 1H, —CONH—/, 12,64 /s, 1H, =NHCO— tub =N N = C—/ OH

1	2	3	4	5
VIII	wzór 19	$-\text{CH}_3$	syn E	1) 3600, 2200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1535, 1040, 945 2) 2,12 /s, 3H, $-\text{SCH}_3$ /, 2,73 /t, $J=7$, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-\text{CH}_3$ /, 3,64 i 3,82 /2d. $J=18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$ /, 3,85 /s, 3H, $-\text{OCH}_3$ /, 4,0 /t, $J=7$, 2H, $=\text{NCH}_2-$ /, 5,20 /d, $J=4$, 1H, H w 6/, 5,78 /dd, $J=4$ i 9, 1H, H w 7/, 6,73 /s, 1H, tiazolu /, 6,92 /d, $J=16$, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$ /, 7,12 /d, $J=16$, 1H, $-\text{CHS}-$ /, 7,15 /s, 3H, $-\text{NH}^+$ /, 9,66 /d, $J=9$, 1H, $-\text{CONH}-$ /, 12,6 /s, 1H, $=\text{NNHCO}-$ lub $=\text{N}=\text{N}=\text{C}-$, OH
VIII	wzór 20	$-\text{CH}_3$	syn E	1) 3600, 2300, 1775, 1710, 1680, 1535, 1040, 945 2) 3,63 i 3,80 /2d, $J=18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$ /, 3,88 /s, 3H, $-\text{OCH}_3$ /, 4,48 /d, $J=4$, 2H, $-\text{NCH}_2-$ /, 5,19 do 5,27 /mt, 3H, $=\text{CH}_2$ i H w 6/, 5,74 do 5,92 /mt, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ i H w 7/, 6,74 /s, 1H, H tiazolu /, 6,91 /d, $J=16$, 1H, $-\text{CH}-\text{CHS}-$ /, 7,09 /d, $J=16$, 1H, $=\text{CHS}-$ /, 7,18 /s, $=\text{NH}^+$ /, 9,60 /d, $J=9$, 1H, $-\text{CONH}-$ /, 12,61 /s, 1H, $=\text{NHCO}-$ lub $=\text{N}=\text{N}=\text{C}-$, OH
IX	wzór 21	$-\text{CH}_3$	syn E	1) 3650-2200, 1770, 1710, 1680, 1590, 1530, 1045, 945 2) diol: 3,87 /s, 3H, $=\text{NOCH}_3$ /, 5,20 /d, $J=4$, 1H, H w 6/, 5,75 /d, $J=4$, H w 7/, 6,74 /s, 1H, H tiazolu /, 6,95 i 7,10 /2d, $J=16$, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$ /, $-\text{S}$ /, ester mrówkowy: 3,87 /s, 3H, $=\text{NOCH}_3$ /, 5,18 /d, $J=4$, 1H, H w 6/, 5,75 /d, $J=4$, 1H, H w 7/, 6,74 /s, 1H, H tiazolu /, 6,93 i 7,08 /2d, $J=16$, 2H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$ /, 8,22 /s, 1H, $\text{HCOO}-$ /.
X	wzór 22	$-\text{CH}_3$	syn E	2) 3,50 /AB nie rozdzielone, 2H, $-\text{SCH}_2-$ /, 3,60 /t, $J=6$, 2H, $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ /, 3,91 /t, $J=6$, 2H, $=\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ /, 3,87 /s, 3H, $=\text{NOCH}_3$ /, 5,07 /d, $J=4$, H w 6/, 5,60 /dd, $J=4$ i 9, 1H, H w 7/, 6,31 /d, $J=16$, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ /, 6,71 /s, 1H, H w 5 tiazolu /, 7,17 /szerołki s, 2H, $-\text{NH}_2$ /, 7,36 /d, $J=16$, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$ /, 9,54 /d, $J=$ /, 1H, $-\text{CONH}-$ /.

1	2	3	4	5
XI	wzór 23	$-\text{CH}_3$	syn E	1) 3500, 2500, 1775, 1710, 1685 do 1630, 1540, 1045, 950 2) 1,90 /s, 3H, $-\text{CH}_3$/, 3,48 /m, 2H, $-\text{CH}_2\text{NH}-$/, 3,62 i 3,73 /dd, J=18, 2H, $-\text{SCH}_2-$/, 4,0 /s, 3H, $-\text{OCH}_3$/, 5,15 /d, J=4, 1H, H w 6/, 5,82 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,78 /s, 1H, H tiazolu/, 6,88 /d, J=16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$/, 7,31 /d, J=16, 1H, $=\text{CHS}-$/, 7,73 /s, 3H, $-\text{NH}^+$/, 9,50 /d, J=9, 1H, $-\text{CONH}-$/, 12,54 /szeroki s/, 1H, $-\text{CONHN}=\text{}$ lub $-\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{}$/, OH
XII	wzór 24	$-\text{CH}_3$	syn E	1) 3450, 3320, 2200, 1770, 1735, 1660, 1630, 1535, 1385, 1220, 1040, 945 2) 3,66 i 3,90 /dd, J=18, 2H, $-\text{SCH}_2-$/, 3,85 /s, 3H, $=\text{NOCH}_3$/, 3,87 /s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$/, 3,90 /s, 3H, $=\text{NCH}_3$ tiazol/, 5,20 /d, J=9, 1H, H w 6/, 5,79 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,74 /s, 1H, H tiazol/, 6,98 i 7,03 /AB, J=14, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}$/, 7,20 /szeroki s, 2H, $-\text{NH}_2$/, 9,63 /d, J=9, 1H, $-\text{CONH}-$ $-\text{C}$./.
XIII	wzór 25	$-\text{CH}_3$	syn E	1) 3320, 1770, 1660, 1540, 1380, 1040 2) 1,90 /s, 3H, $-\text{COCH}_3$/, 3,68 i 3,92 /dd, J=18, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$/, 3,87 /s, 3H, $-\text{OCH}_3$/, 4,22 /d, J=4, 1H, H w 6/, 4,60 /AB organicz- ne, 2H, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$/, 5,82 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,75 /s, 1H, $-\text{OCH}_3$/, 7,15 /d, J=16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$/, 7,20 /s, 3H, $-\text{NH}^+$/, 7,25 /d, J=16, 1H, $-\text{CHS}-$/, 9,63 /d, J=9, 1H, $-\text{CONH}$./.
XIV	wzór 26	$-\text{CH}_3$	syn E	1) 3400, 3330, 3250, 2000, 1765, 1665, 1600, 1530, 1035, 960 2) 2,36 /s, 6H, $-\text{N}/\text{CH}_3$./, 3,67 3,92 /dd, J=18, 2H, $-\text{SCH}_2-$/, 3,88 /s, 3H, $-\text{OCH}_3$/, 5,28 /d, J=4, 1H, H w 6/, 5,80 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,76 /s, 1H, H tiazolu/, 7,10 /d, J=16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$/, 7,20 /s, 2H, $-\text{NH}_2$/, 7,25 /d, J=16, 1H, $=\text{CHS}-$/, 9,80 /d, J=9, 1H, $-\text{CONH}-$./.

1	2	3	4	5
XV	wzór 27	$-\text{CH}_3$	syn E	1) 3350, 1770, 1720, 1675, 1530, 1390, 1040, 940 2) 3,63 i 3,87 /AB, J=19, 2H, $-\text{SCH}_2-$ /, 3,77 i 4,41 /2t, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ /, 3,84 /s, 3H, $-\text{OCH}_3$ /, 5,19 /d, J=4, 1H, H w 6/, 5,89 /dd, J=4 i 9/, 1H, H w 7/, 6,73 /s, 1H, H w 5 tiazolu/, 6,94 /d, J=16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$ /, 7,25 /d, J=16, 1H, $=\text{CHS}-$ /, 9,61 /d, J=9, 1H, $-\text{CONH}-$ /.
XVI	wzór 28	$-\text{CH}_3$	syn E	1) 3500, 2500, 1775, 1660, 1540, 1040, 945 2) 1,90 /s, 3H, $-\text{CH}_3$ /, 3,44 /t, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$ /, 3,60 /q, 2H, $\text{CH}_2\text{NHCO}-$ /, 3,64 i 3,76 /2d, J=18, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$ /, 4,0 /s, 3H, $-\text{OCH}_3$ /, 5,16 /d, J=4, 1H, H w 6/, 5,82 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,60 /s, 3H, $-\text{NH}^+$ /, 6,78 /s, 1H, H tiazolu/, 6,96 /d, J=16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ /, 7,37 /d, J=16, 1H, $=\text{CHS}-$ /, 7,86 /t, J=5, 1H, $-\text{NHCOCH}_3$ /, 9,50 /d, J=/, 1H, $-\text{CONH}-$ /.
XVII	wzór 29	$-\text{CH}_3$	syn E	1) 3320, 1780, 1675, 1200, 1140, 1040, 950 2) 3,66 i 3,86 /2d, J=17, 2H, $-\text{SCH}_2-$ /, 3,90 /s, 3H, $=\text{NCH}_3$ /, 4,0 /s, 3H, $-\text{OCH}_3$ /, 5,20 /d, J=4, 1H, H w 6/, 5,80 /dd, J=4 i 9/, 1H, H w 7/, 6,83 /s, 1H, H w 5 tiazolu/, 7,0 /d, J=16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$ /, 7,1 /d, J=16, 1H, $=\text{CHS}-$ /, 9,7 /d, J=9, 1H, $-\text{CONH}-$ /.

Tablica 2

Przykład	R	R ^o	Stereo-izomer	1) Widmo IR (KBr) pasmo charakterystyczne cm^{-1} 2) Widmo ^1H NMR 350 MHz, CF_3COOD , δ w ppm, J w Hz
XVIII	wzór 30	$-\text{CH}_3$	Syn Z	1) 3700—2200, 1770, 1715, 1680, 1590, 1530, 1045 2) 3,77 i 3,84 /2d, J=18, 2H, $-\text{SCH}_2-$ /, 5,18 /s, 2H, $=\text{N}-\text{CH}_2-$ /, 5,58 /d, J=4, 1H, H w 6/, 6,02 /d, J=4, 1H, H w 7/, 6,84 i 7,05 /2d, J=10, 2H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$ /, 7,48 /s, 1H, H tiazolu/, 9,72 /s, 1H, $-\text{CHO}-$.

Tablica 3

Przykład	R	R°	Stereo-izomer	1) Widmo podczerwieni (KBr) 2) Widmo RMN, 350 MHz, δ w ppm, { 2 DMSO d ₆ J w Hz } 3 CH ₃ COOD
1	2	3	4	5
XIX	wzór 31	—CH ₃	syn E	1) 3550, 2200, 1770, 1710, 1680, 1050, 940 2) 3,62 i 3,82 /2d, J=18, 2H, —SCH ₂ —/, 3,86 /s, 3H, =NOCH ₃ /, 4,06 i 4,15 /2t, J=5, 2 × 2H, =NCH ₂ CH ₂ O—/, 5,21 /d, J=9, 1H, H w 6/, 5,78 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,50 szeroki s, 2H, —OCONH ₂ /, 6,75 /s, 1H, H tiazolu), 6,92 i 7,08 /2d, J=16, 2H, —CH=CH—S—/, 7 do 7,50 (szeroki s, 2H, —NH ₂ tiazolu/, 9,66 /d, J=9, 1H, —CONH—C ₇ /, 12,62 /s, 1H, —N=C—OH lub =NNH— —C— O
XX	wzór 32	—CH ₃	syn E	1) 3400, 3200, 2200, 1775, 1710, 1680, 1530, 1040, 945 2) 3,62 i 3,82 /AB, J=18, 2H, —SCH ₂ —/, 3,84 /s, 3H, =NOCH ₃ /, 4,15 i 4,32 /2t, J=5, 2 × 2H, =NCH ₂ CH ₂ — —OCHO/, 5,21 /d, J=4, 1H, H w 6/, 5,78 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,73 /s, 1H, H tiazolu/, 6,89 i 7,10 /2d, J=16, 2H, —CH=CH—S—/, 7,16 /szeroki s, 2H, —NH ₂ /, 8,18 /s, 1H, HCOO—/, 9,59 /d, J=9, 1H, —CONH—C ₇ /, 12,60 /szeroki s, 1H, =NH=COH lub =NNH— —C— O
XXI	wzór 33	—CH ₃	syn E	1) 3320, 3220, 3150, 2300, 1780, 1740, 1720, 1680, 1635, 1590, 1535, 1375, 1210, 1040, 950 2) 2,0 /s, 3H, CH ₃ CO ₂ —/, 3,63 i 3,82 /AB, J=18, 2H, —SCH ₂ —/, 3,85 /s, 3H, =NOCH ₃ /, 4,08 /t, J=5, 2H, =NCH ₂ CH ₂ OCOCH ₃ /, 4,25 /t, J=5, 2H, = =NCH ₂ CH ₂ OCOCH ₃ /, 5,20 /d, J=4, 1H, H w 6/, 5,78 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,73 /s, 1H, H tiazolu/, 6,90 /d, J=16, 1H, —CH=CH—S—/, 7,12 /d, J=16, 1H, —CH=CHS—/, 7,18 /szerokie s,

1	2	3	4	5
				$2H, -NH_2/, 9,60 /s, J=9, 1H,$ $-CONH-C_7/, 12,6 /szerokie$ $s, 1H, =NH=C-OH \text{ lub}$ $=NNH-C-$ $\quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad O$
XXII	wzór 34	$-CH_3$	syn E	1) 3550, 2200, 1755, 1705, 1675, 1580, 1530, 1035 2) 3,51 i 3,62 /AB, J=18, 2H, $-SCH_2-/, 3,72 /mt, 2H,$ $-COCH_2NH_2/, 3,82 /s, 3H,$ $=NOCH_3/, 4,12 \text{ i } 4,40 /2 Mt,$ $2 \times 2H, =NCH_2CH_2$ $OCO-/, 5,10 /d, J=4, 1H,$ $1H \text{ w } 6/, 5,67 /dd, J=4 \text{ i } 9,$ $1H, H \text{ w } 7/, 6,44 /d, J=16,$ $1H, -CH=CH-S-/, 6,72$ $/s, 1H, H \text{ w tiazolu/, 7,18}$ $/szeroki s, 3H, -NH^+_3 \text{ tia-}$ $zolu/, 8,12 /s, 1H, HCO_2-/,$ $9,56 /d, J=9, 1H,$ $-CONH-C_7/.$
XXIII	wzór 35	$-CH_3$	syn E	1) 3400, 3300, 3200, 1775, 1690, 1590, 1530, 1320, 1150, 1140, 945 2) 2,90 /s, 3H, $-SO_2CH_3/, 3,20$ $/mt, 2H, -CH_2NH-/, 3,61$ $\text{ i } 3,78 /2d, J=18, 2H,$ $-SCH_2-/, 3,96 /s, 3H,$ $=NOCH_3/, 3,96 /t, J=5, 2H,$ $=N-CH_2-/, 5,17 /d, J=4,$ $1H, H \text{ w } 6/, 5,73 /dd, J=4$ $\text{ i } 9/, 1H, H \text{ w } 7/, 6,74 /s,$ $1H, H \text{ tiazolu/, 6,79 /d, J=16,$ $1H, -CH=CHS-/, 7,17 /s,$ $2H, -NH_2/, 9,60 /d, J=9, 1H,$ $-CONH/.$
XXIV	wzór 36	$-CH_3$	syn E	1) 3700 do 2200, 1765, 1705, 1675, 1610, 1585, 1530, 1035, 930 2) 3,2 do 3,6 /m, 8H, $-SCH_2-$ $=NCH_2CH_2N = i$ $-COCH_2N=/, 3,85 /s,$ $=NOCH_3/, 5,12 /d, J=4, H_6/,$ $5,67 /dd, J=4 \text{ i } 9/, H_7/, 6,35$ $/d, J=16, -CH=CHS-/,$ $6,73 /s, H \text{ tiazolu/, 7,15 (sze-}$ $roki s, -NH_2/, 8,2 /s, H$ $\text{ mrówczanu/, 8,6 /m,$ $-CH_2NHCO-/, 9,54 /d, J=9,$ $-NHCO-).$
XXV	wzór 37	$-CH_3$	syn E	1) 3340, 3210, 3100, 3200, 1770, 1710, 1685, 1625, 1590, 1530, 1035, 945 2) 3,55 /s, 3H, $-COOCH_3/,$ $3,62 \text{ i } 3,79 /2d, J=18, 2H,$ $-SCH_2-/, 3,85 \text{ do } 3,93 /mt,$ $5H, =NOCH_3 \text{ i } =NCH_2-/,$ $5,19 /d, J=4, 1H, H \text{ w } 6/,$

1	2	3	4	5
				5,75 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,74 /s, 1H, H tiazolu/, 9,58 /d, J=9, 1H, —CONH—/, 12,50 /szeroki s, 1H, =N NHCO— lub =NN=C—/ OH
XXVI	wzór 38	—CH ₃	syn E	1) 3320, 3200, 1775, 1710, 1680, 1635, 1585, 1535, 1040, 945 2) 3,30 /m, 5H, —CH ₂ NH— =NCH ₃ /, 3,60 i 3,78 /2d, J=18, 2H, —SCH ₃ —/, 3,85 szeroki s, 5H, =NOCH ₃ i =NCH ₂ —/, 5,18 /d, J=4, 1H, H _a /, 5,74 /dd, J=4 i 9, 1H, H _b /, 6,09 /t, J=6, 1H, —NH—CH ₂ —/, 6,74 /s, 1H, H tiazolu/, 6,82 i 7,12 /2d, J=16, 2H, —CH=CH—/, 9,58 /d, J=9, 1H, —CONH/, 12,62 /s, 1H, —NH— tiazyny/.
XXVII	wzór 39	—CH ₃	syn E	1) 3400, 3280, 3200, 2000, 1775, 1710, 1680, 1610, 1380, 1035, 750, 685 2) 4,32 /s, 3H, —OCH ₃ /, 5,40 /d, J=4, 1H, H w 6/, 6,04 /d, J=4, H w 7/, 7,25 i 7,78 /2d, J=16, 2H, —CH=CH—/, 7,50 /s, 1H, H tiazolu/.
XXVIII	wzór 40	—CH ₃	syn/ syn syn/ anti } E	1) 3700 do 3200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1040, 940 2) 3,39 /s, 2H, —SCH ₃ /, 4,30 /s, 3H, —OCH ₃ /, 5,39 /d, J=4, 1H, H w 6/, 6,04 /d, J=4, 1H, H w 7/, 7,28 i 7,77 /2d, J=16, 2H, —CH=CH—/, 7,50 /s, 1H H, tiazolu/.
XXIX	wzór 41	—CH ₃	syn/ syn anti/ syn } E	1) 3700 do 2000, 1775, 1710, 1690, 1630, 1585, 1550, 1050, 945 2) 5,24 /d, J=4, 1H, H w 6/, 5,80 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,95 i 7,10 /2d, J=16, 2H, —CH=CH—/, 9,77 /d, J=9, 1H, —CONH—/.

Tablica 4

Przykład	R	R°	Stereo-izomer	1) Widmo IR (KBr) pasma charakterystyczne cm ⁻¹ 7) widmo RMN protonu 250 MHz, CH ₃ COOD, δ w ppm, J w Hz
1	2	3	4	5
XXX	wzór 42	—CH ₃	syn E	7) (trójfluorooctan) 2,55 /s, 3H, CH ₃ CO—/, 3,90 /s, 2H, —SCH ₃ —/, 4,31 /s, 3H, =NOCH ₃ /, 5,17 /s, 2H, =NCH ₂ CO—/, 5,39 /d, J=4,

1	2	4	3	5
				1H, H w 6/, 6,06 /d, J=4, 1H, H w 7/, 7,28 /d, J=16, 1H, —CH= trans/, 7,51 /s, 1H, H tiazolu/, 7,78 /d, J=16, 1H, =CH— trans/.
XXXI	wzór 43	—CH ₃	syn E	1) 3700, 1760, 1665, 1605, 1540, 1395, 1040, 950 (sól sodowa) 7) 3,93 /szeroki s, 2H, —S—CH₂—/, 4,32 /s, 3H, =N—OCH₃/, 5,38 /d, J=5, 1H, H w 7/, 5,63 /szerokie s, 2H, =N—CH₂/, 6,07 /d, J=5, 1H, H w 6/, 7,13 /d, J=16, 1H, —CH=CH—/, 7,50 /s, 1H, H tiazolu/, 7,88 d, J=16, 1H, —CH=CH— 9,82 /s, 1H, —CHO/.

Tablica 5

Przykład	R	R°	Stereo- izomer	1) Widmo w podczerwieni (K- Br) pasma charakterystycz- ne cm⁻¹ 2) widmo RMN protonu (350 MHz, DMSO d₆, δ w ppm, J w Hz)
XXXII	wzór 44	—CH ₃	izomer syn forma E	1) 3300, 3260, 2600, 1770, 1705, 1680, 1630, 1585, 1530, 1375, 1040, 950 2) 3,35 /s, 3H, —CH₃ triazyny/, 3,65 i 3,88 /AB, J=18, 2H, —SCH₂—/, 3,87 /s, 3H, =N—OCH₃/, 5,22 /d, J=4, 1H, H w 6/, 5,80 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,75 /s, 1H, H tiazolu/, 6,83 /d, J=16, —CH=CH—S—, 7,11 /d, J=16, 1H, —CH=CH—S—/, 7,20 /szeroki s, 3H, —NH₃⁺/, 9,58 /d, J=9, 1H, —CONH—/.

Tablica 6

Przykład	R	R°	Stereo- izomer	1) Widmo IR (KBr) pasma cha- rakteryistyczne cm⁻¹ 2) widmo RMN protonu 350 MHz, DMSO d₆, δ w ppm, J w Hz
1	2	3	4	5
XXXIII	wzór 45	—CH ₃	izomer syn, forma E	1) 3500, 2200, 1770, 1700, 1680, 1530, 1040, 940 2) 1,22 /t, J=7, 6H, —CH₃/, 3,65 i 3,80 /2d, J=18, 2H, —SCH₂—/, 3,80 /q, J=7, 2H, =NCH₂—/, 3,86 /s, 3H, —OCH₃/, 5,20 /d, J=4, 1H, H w 6/, 5,78 /dd, J=4 i 9,

1	2	3	4	5
				1H, H w 7/, 6,75 /s, 1H, H tiazolu/, 6,95 /d, J=16, 1H, —CH=CHS—/, 7,13, /d, J=16, 1H, =CHS—/, 7,18 /s, 3H, —NH ₃ ⁺ /, 9,63 /d, J=9, 1H, —CONH—/.
XXXIV	wzór 46	—CH ₃	izomer syn, forma E	1) 3500, 2200, 1775, 1705, 1680, 1530, 1050, 950 2) 1,48 /d, J=7, 6H, —CH—/CH ₃ /, 3,64 i 3,82 /2d, J=18, 2H, —SCH ₂ —/, 3,85 /s, 3H, —OCH ₃ /, 4,42 /średnie t, 1H, —CH/CH ₃ /, 5,22 /d, J=4, 1H, H w 6/, 5,78 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,74 /s, 1H, H w tiazolu/, 6,93 /d, J=16, 1H, —CH=CHS—/, 7,07 /d, J=16, 1H, =CHS—/, 7,18 /s, 3H, —NH ₃ ⁺ /, 9,62 /d, J=9, 1H, —CONH—/, 12,55 /s, 1H, =NNHCO— lub =N—N=C—OH/.
XXXV	wzór 47	—CH ₃	izomer syn, forma E	1) 3500, 3300, 1780, 1715, 1680, 1590, 1535, 1050, 950 2) 3,62 i 3,81 /2d, J=18, —SCH ₂ —/, 3,84 /s, 3H, —OCH ₃ /, 3,97 /d, J=3, 2H, =NCH ₂ —/, 4,58 /t, J=3, 1H, —CH/OCH ₃ /, 5,20 /d, J=4, 1H, H w 6/, 5,77 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,74 /s, 1H, H tiazolu/, 6,91 /d, J=16, 1H, —CH=CHS/, 7,09 /d, J=16, 1H, =CHS—/, 7,17 /s, 3H, —NH ₃ ⁺ /, 9,60 /d, J=9, 1H, —CONH—/, 12,64 /s, 1H, =NNHCO—/.
XXXVI	wzór 48	—CH ₃	izomer syn, forma E	1) 3410, 3320, 3200, 3100, 2000, 1770, 1710, 1680, 1630, 1590, 1380, 1040, 945 2) 3,63 i 3,83 /AB, J=18, 2H, —SCH ₂ —/, 3,87 /s, 3H, =NOCH ₃ /, 4,45 /szeroki s, 2H, —CH ₂ —CONH ₂ /, 5,20 /d, J=4, 1H, H w 6/, 5,78 /dd, J=4 i 9, 1H, H w 7/, 6,75 /s, 1H, H tiazolu/, 6,90 i 7,08 /2d, J=16, 2×1H, —CH=CH—S—/, 7,32 /szeroki s, 2H, —NH ₂ tiazolu/, 7,70 /szeroki s, 2H, —CONH/, 9,60 /d, J=9, 1H, —CONH—C/, =NN=C—OH lub =NNH—C—, δ > 12 ppm O
XXXVII	wzór 49	—CH ₃	izomer syn, forma E	1) 3405, 3260, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1040, 940, 700

Zastrzeżenia patentowe

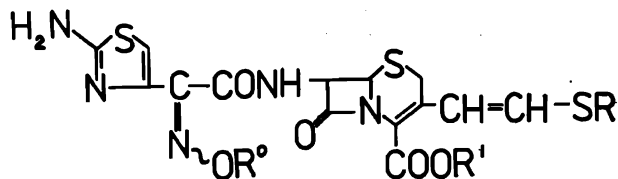
1. Sposób wytwarzania nowych 3-tiowinylocefalosporyn o wzorze ogólnym 1, w którym R^o oznacza atom wodoru lub grupę alkilową, R oznacza grupę 1,3,4-tiadiazolilową-5, ewentualnie podstawioną rodnikiem alkilowym, dwualkiloaminoalkilowym lub acyloaminoalkilowym, grupę 1-alkilo-3-alkoksykarbonylo-1,2,4-triazolilową-5, grupę tetrazolilową-5 podstawioną w pozycji 1 rodnikiem alkilowym, hydroksyalkilowym zawierającym w części alkilowej 2-4 atomów węgla lub acyloaminoalkilowym, grupę pirydylową ewentualnie w postaci N-tlenku, grupę pirydazynilową-3 podstawioną w pozycji -6 rodnikiem alkilowym ewentualnie w postaci N-tlenku, grupę 5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynilową-3 podstawioną w pozycji -4 rodnikiem z pierwszą grupą obejmującą grupę alkilową, alkoksyalikilową, alkilotioalkilową, allilową, formyloalkilową lub karbamylalkilową lub rodnikiem z drugą grupą, obejmującą grupę hydroksyalikilową, acyloaminoalkilową, karbamylksyalikilową lub acyloksyalikilową, która w części acylowej ewentualnie podstawiona jest rodnikiem aminowym, przy czym związane z triazyną części alkilowe rodników drugiej grupy zawierają 2-4 atomów węgla lub rodnikiem o wzorze ogólnym 2, w którym alk oznacza rodnik alkilenowy zawierający 1-4 atomów węgla, a R^a oznacza grupę allilową zaś R^1 oznacza atom wodoru, przy czym podstawnik w pozycji -3 cefalosporyny występuje w postaci cis lub trans lub w postaci mieszaniny form cis i trans, ugrupowanie $-OR^o$ występuje w pozycji syn lub anti lub w postaci ich mieszaniny i, o ile nie zaznaczono inaczej, rodniki alkilowe i acylowe są proste lub rozgałęzione i zawierają 1-4 atomów węgla, ewentualnie w postaci soli addycyjnych z kwasami, soli metalicznych, soli addycyjnych z zasadami organicznymi **znamienny tym**, że tioloester o wzorze ogólnym 4, w którym R^o oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub grupę zabezpieczającą, R ma znaczenie podane powyżej i gdy zawiera on rodnik formyloowy, aminowy lub alkiloaminowy to rodniki te są zabezpieczone i gdy zawiera rodnik hydroksylowy lub karboksylowy rodniki te są wolne lub zabezpieczone a R_2 oznacza atom wodoru lub grupę zabezpieczającą na przykład taką jak t-butoksykarbonylowe lub tritylowe, w postaci izomeru syn lub anti lub ich mieszaniny, poddaje się reakcji z 7-aminocefalosporyną lub mieszaniną izomerów tego związku, o wzorze ogólnym 5, w którym n oznacza 0 lub 1 i gdy $n=0$ produkt ten występuje w postaci bicyklooktenu-2 lub -3 i gdy $n=1$ produkt występuje w postaci bicykloheptenu-2, podstawnik przy atomie węgla w pozycji -3 bicykloheptenu przedstawia stereoisomerię E lub Z, R_1 ma znaczenie takie jak R' lub oznacza grupę zabezpieczającą a R_3 oznacza grupę o wzorze ogólnym $-O-SO_2R'$ lub $-O-COR'$, w których R' oznacza rodnik alkilowy, trójfluorometylowy, trójchlorometylowy, lub fenyłowy podstawiony atomem chlorowca lub grupą alkilową lub nitrową, w rozpuszczalniku organicznym, w obecności akceptora kwasu w temperaturze między $-20^\circ C$ a temperaturą wrzenia, po czym ewentualnie redukuje się otrzy-

many sulfotlenek gdy $n=1$, usuwa grupy zabezpieczające i ewentualnie przekształca się otrzymany produkt w sól.

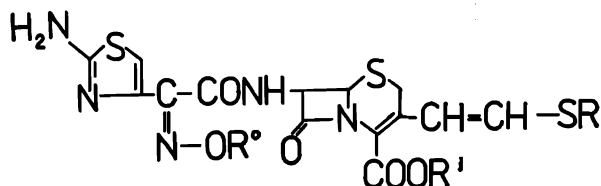
2. Sposób wytwarzania nowych 3-tiowinylocefalosporyn o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę pirydylową, ewentualnie w postaci N-tlenku, grupę pirydazynilową-3 podstawioną w pozycji -6 rodnikiem alkilowym ewentualnie w postaci N-tlenku, grupę 5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynilową-3 podstawioną w pozycji -4 rodnikiem z pierwszą grupą, która obejmuje grupy alkilową, alkoksyalikilową, alkilotioalkilową, allilową, formyloalkilową lub karbamylalkilową lub rodnikiem z drugą grupą, które obejmuje grupy hydroksyalikilową, acyloaminoalkilową, karbamylksyalikilową lub acyloksyalikilową, który w części acylowej jest ewentualnie podstawiony grupą aminową, części alkilowe związane z triazyną rodników drugiej grupy zawierają 2-4 atomów węgla lub rodnikiem o wzorze ogólnym 2, w którym alk oznacza rodnik alkilenowy zawierający 1-4 atomów węgla, a R^a oznacza rodnik alkilowy, grupę 1-alkilo-3-alkoksykarbonylo-1,2,4-triazolilową-5, grupę 1,3,4-tiadiazolilową-5 ewentualnie podstawioną rodnikiem alkilowym, dwualkiloaminoalkilowym, acyloaminoalkilowym, grupę tetrazolilową-5 podstawioną w pozycji 1 rodnikiem alkilowym, hydroksyalikilowym, którego część alkilowa zawiera 2-4 atomów węgla, acyloaminoalkilowym a R^o oznacza grupę winylową lub cyjanometylową lub też R oznacza grupę 5,6-dwuketo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazynilową-3 podstawioną w pozycji 4 rodnikiem alkilowym zawierającym 1-4 atomów węgla podstawionym grupą acylową lub tiazolidynilową-2, rodnikiem 2,3-dwuhydroksypropylowym, 2-formylo-2-hydroksyetylowym, rodnikiem alkilowym zawierającym 2-4 atomów węgla podstawionym grupą aminową, alkilosulfonyloaminową, acyloaminową podstawioną grupą aminową lub grupą alkoksykarbonyloaminową, alkiloureidową, rodnikiem alkilowym zawierającym 2-5 atomów węgla podstawionym grupą alkoksyliminową lub hydroksyliminową, grupę tetrazolilową-5, podstawioną w pozycji 1 rodnikiem formyloalkilowym, R^o oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, winylowy lub cyjanometylowy, R' oznacza atom wodoru, przy czym rodniki i części alkilowe lub acylowe, o ile nie zaznaczono inaczej są proste lub rozgałęzione i zawierają 1-4 atomów węgla, w postaci ich izomerów syn lub anti, E lub Z i ich mieszanin, a także soli addycyjnych z kwasami, soli metalicznych i soli addycyjnych z zasadami azotowymi, **znamienny tym**, że tioloester o wzorze 4, w którym R i R^o mają wyżej podane znaczenie, R_2 oznacza atom wodoru lub rodnik osłaniający z tym, że gdy R^o oznacza atom wodoru, oksym może być zabezpieczony, gdy R zawiera podstawnik aminowy, alkiloaminowy, formyloowy lub acyloalkilowy jest on zabezpieczony a gdy R zawiera podstawnik hydroksylowy lub karboksylowy może być on wolny lub zabezpieczony, poddaje się reakcji z 7-aminocefalosporyną o wzorze ogólnym 5, w którym n jest równe 0 lub 1, R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik osłaniający benzhydrylowy, R_3 oznacza rodnik o wzorze ogólnym

$-O-SO_2R'$, lub $-O-COR'$, w którym R' oznacza rodnik alkilofenyłowy i gdy $n=0$ pochodna ta ma postać bicyklooktenu-2 lub -3, gdy $n=1$ pochodna ta ma postać bicyklooktenu-2, podstawnik przy atomie węgla w pozycji 3 bicyklooktenu występuje w postaci stereoizomeru E lub Z, w rozpuszczalniku organicznym w obecności akceptora kwa-

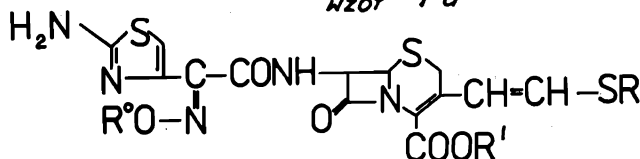
su, w temperaturze między $-20^\circ C$ a temperaturą wrzenia mieszaniny reakcyjnej, po czym gdy $n=1$ redukuje się otrzymany tlenek, usuwa się ewentualnie grupy zabezpieczające i ewentualnie przekształca się otrzymany produkt w sól addycyjną z kwasem, sól metaliczną lub sól addycyjną z zasadą azotową.



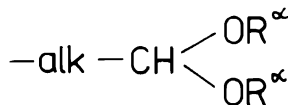
wzór 1



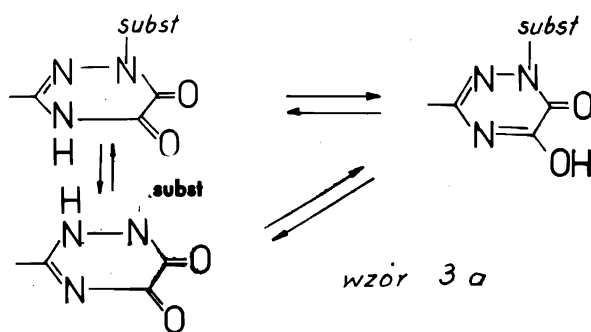
wzór 1 a



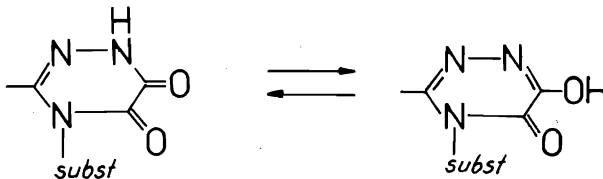
wzór 1 b



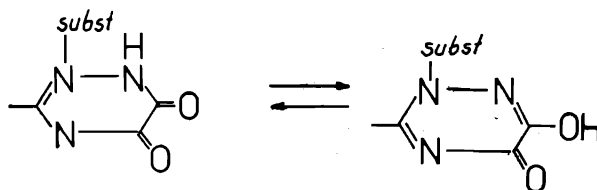
wzór 2



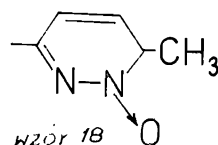
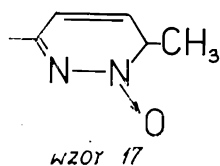
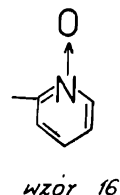
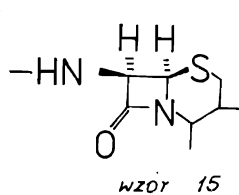
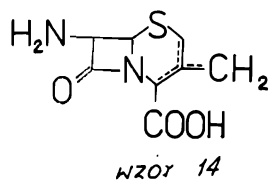
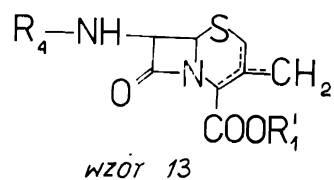
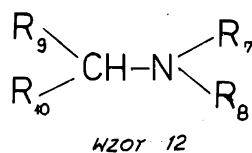
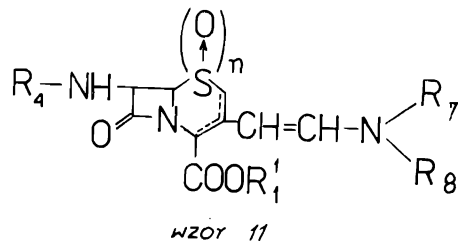
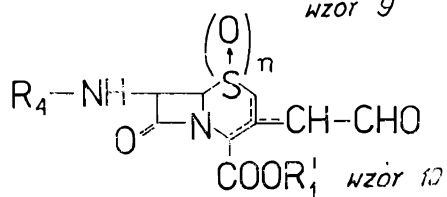
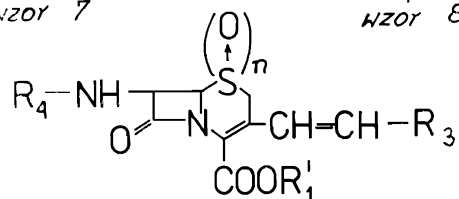
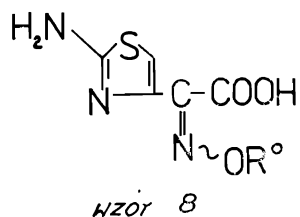
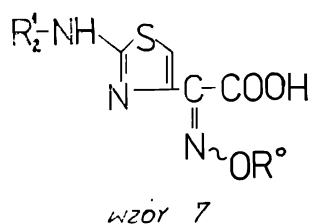
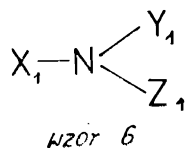
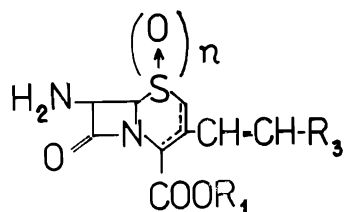
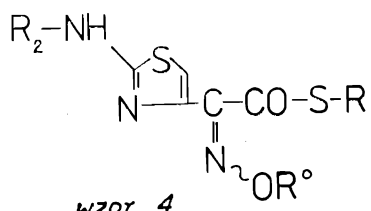
wzór 3 a

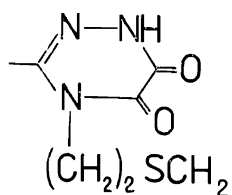


wzór 3 b

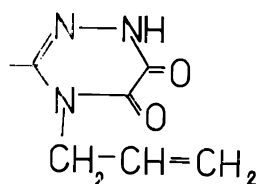


wzór 3 c

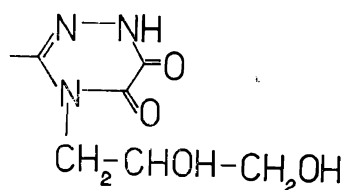




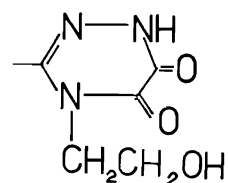
WZÓR 19



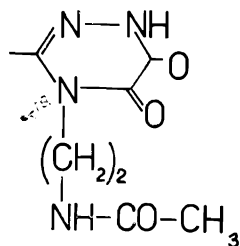
WZÓR 20



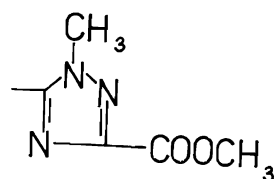
WZÓR 21



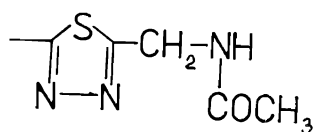
WZÓR 22



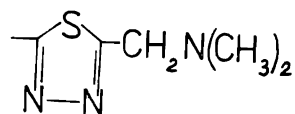
WZÓR 23



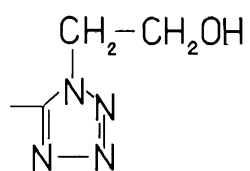
WZÓR 24



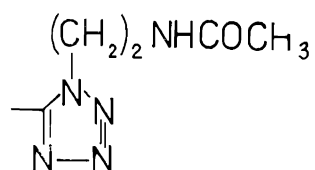
WZÓR 25



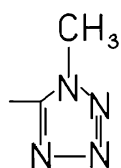
WZÓR 26



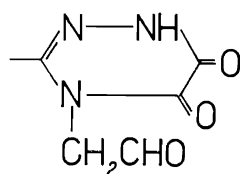
WZÖY 27



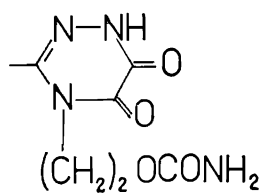
WZÖY 28



WZÖY 29



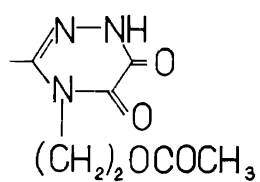
WZÖY 30



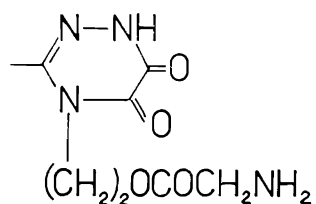
WZÖY 31



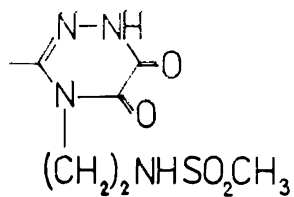
WZÖY 32



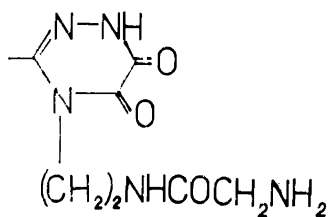
WZÖY 33



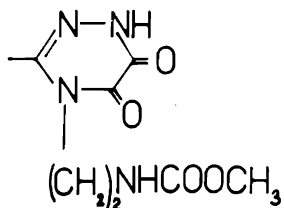
WZÖY 34



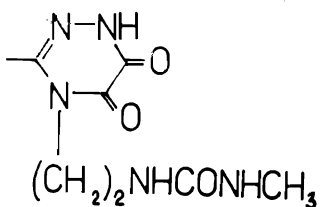
WZOT 35



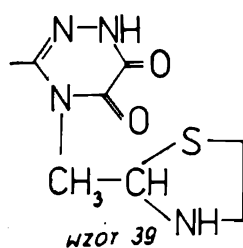
WZOT 36



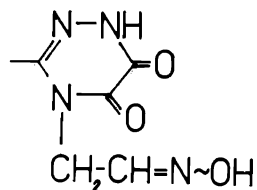
WZOT 37



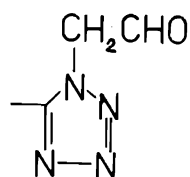
WZOT 38



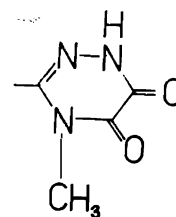
WZOT 39



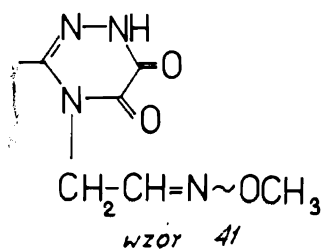
WZOT 40



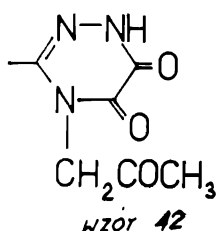
WZOT 43



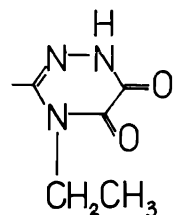
WZOT 44



WZOT 41



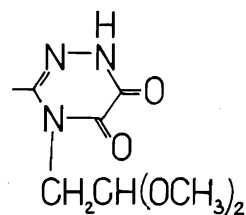
WZOT 42



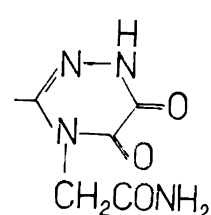
WZOT 45



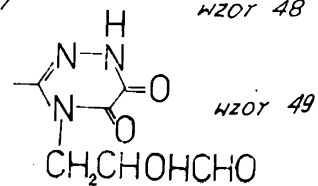
WZOT 46



WZOT 47



WZOT 48



WZOT 49