



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 25.03.72 (P. 176081)

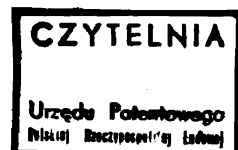
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.73

Opis patentowy opublikowano: 15.11.1977

MKP C07d 99/24

Int. Cl.² C07D 501/60



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Toyama Chemical Co., Ltd., Tokio (Japonia)

Sposób wytwarzania cefalosporyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania cefalosporyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę azydową, acyloksylową, alkoksylową, aryloksylową, lub grupę S—R' (w której R' oznacza grupę alkilową, arylową lub pierścień heterocykliczny), R¹ i R² oznaczają, każdy z osobna, atom wodoru lub podstawioną albo niepodstawioną grupę alkilową, arylową, aryloalkilową, aryloksylową, pierścień cykloalkanowy lub heterocykliczny lub R¹ i R² wspólnie tworzą pierścień a R³ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę hydroksylową, aminową, zabezpieczoną grupę aminową, grupę alkiloaminową, azydową, cyjanową, alkiloksylową, tioalkilową, aryloksykarbonylową, aryloalkiloksykarbonylową lub alkoksykarbonylową, a n oznacza liczbę 0 lub 1.

Pochodnymi cefalosporyny o ogólnym wzorze 1 są na przykład: kwas 7-/2-tienyloacetamido/-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-/α-aminofenyloacetamido/-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-/α-aminofenyloacetamido/-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-/α-aminofenyloacetamido/-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-/α-aminofenyloacetamido/-3-tioetylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-[I-1H/-tetrazoliloacetamido]-3-[2-/5-metylo-1,3,4-tiazolilo/-tiometylo]-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-[α-amino/p-hydroksyfenylo/-acetamido]-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4, itp. Pochodne te wykazują silne działanie antybakteryjne przeciwko bakte-

2

riom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym i są najlepszymi lekami w przypadku zarażenia tymi bakteriami ludzi i zwierząt.

Znane są różne sposoby otrzymywania cefalosporyny: na przykład metoda Schotten Baumann'a polegająca na rozpuszczaniu w wodzie soli metali alkalicznych kwasów 7-aminocefalosporanowych o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie i poddaniu ich reakcji z chlorkami kwasowymi — lub sposób polegający na rozpuszczaniu soli trójalkiloaminowej o ogólnym wzorze 2 w rozpuszczalniku organicznym i poddaniu jej reakcji z pochodnymi kwasu karboksylowego w obecności wiążącego kwas czynnika.

Jednakże w metodzie pierwszej, z uwagi na to, że reakcja przebiega w środowisku zasadowym, następuje rozerwanie nietrwałego pierścienia β-laktamowego w cząsteczce związku o ogólnym wzorze 2, co powoduje niską wydajność wytwarzanego związku (związek o wzorze 1) i jego duże zanieczyszczenie. W metodzie drugiej, pomimo, że reakcja przebiega w rozpuszczalniku bezwodnym i fazie jednorodnej, jej wydajność jest również niska i również zachodzi rozerwanie pierścienia β-laktamowego. Powoduje to konieczność wykonania dodatkowych, skomplikowanych przejść w celu wydzielenia i oczyszczenia pożądanego produktu. Bardzo trudne jest więc, z przemysłowego punktu widzenia, zastosowanie tych metod w praktyce.

Sposób otrzymywania związku o ogólnym wzo-

rze 1 polega na ropuszczaniu związku o ogólnym wzorze 2 w bezwodnym rozpuszczalniku (bez użycia soli trójalkiloaminowej) i acylowaniu tak, żeby nie dopuścić do rozerwania pierścienia β -laktamowego tego związku.

W brytyjskim opisie patentowym Nr 1 073 530 (1967) podano sposób zabezpieczenia kwasów 7-aminocefalosporanowych grupą trójalkilosilanową. Zgodnie z tymi sposobami, związek o ogólnym wzorze 2 po zabezpieczeniu grupą trójalkilosilanową, jest dobrze rozpuszczalny w różnych rozpuszczalnikach. Bardzo łatwe jest usunięcie, po acylowaniu, grupy zabezpieczającej. Uzyskuje się znakomitą wydajność pożądanego produktu.

Jednakże omówione dotychczas sposoby wymagają, w celu wytworzenia trójalkilosilanowych pochodnych związku o ogólnym wzorze 2, poddania nadmiarowi chlorku trójalkilosilanowego, N-trójetylosilanodwuetyloaminy, sześciometylodwusilanoaminy itp. reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 2 w odpowiednim rozpuszczalniku, w temperaturze 60°C–90°C lub wyższej, w ciągu dość długiego czasu. Otrzymuje się produkt z niską wydajnością, gdyż w czasie reakcji, pod wpływem ogrzewania, następuje rozkład związku o ogólnym wzorze 2, co powoduje, że sposoby te z przemysłowego punktu widzenia są niebezpieczne.

Stosowanie pochodnych dwuchlorowcosilanowych jest dość kłopotliwe ze względu na ich szkodliwe działanie na skórę. Sposób ten jest więc nieodpowiedni z przemysłowego punktu widzenia.

W wyniku przeprowadzonych licznych badań nad łatwymi do usunięcia grupami zabezpieczającymi, pozwalającymi rozpuszczać bez trudności w bezwodnym rozpuszczalniku, łatwą do wytworzenia i acylowania pochodną związku o ogólnym wzorze 2, stwierdzono, że najlepiej zabezpieczonymi są związki wytwarzane w reakcji związku o ogólnym wzorze 2 z pochodnymi fosforu trójwartościowego o ogólnym wzorze 3, w którym R^4 oznacza grupę alkilową, chlorowcoalkilową, aryłową, aryloalkilową, alkoksylową, chlorowcoalkoksylową, aryloksylową, aryloalkiloksylową lub dwualkiloaminową, R^5 oznacza grupę alkilową, chlorowcoalkilową, aryłową, aryloalkilową, alkiloksylową, aryloksylową, chlorowcoalkiloksylową, aryloalkiloksylową, dwualkiloaminową lub atom chlorowca lub R^5 i R^4 mogą tworzyć pierścień, a X oznacza atom chlorowca.

Przedmiotem niniejszego wynalazku jest ulepszony sposób wytwarzania cefalosporyny, oraz korzystny z przemysłowego punktu widzenia sposób acylowania kwasów 7-aminocefalosporynowych w celu wytwarzania pochodnych cefalosporyny, obejmujący zabezpieczenie grupy karboksylowej kwasów 7-aminocefalosporynowych przez reakcję związku o ogólnym wzorze 2 ze związkami fosforu trójwartościowego o ogólnym wzorze 3, a następnie acylowanie produktów reakcji i usunięcie grupy zabezpieczającej.

Zgodnie z wynalazkiem, cefalosporynę wytwarza się przez reakcję soli kwasów 7-aminocefalosporanowych o ogólnym wzorze 2 ze związkami fosforu trójwartościowego o ogólnym wzorze 3, a następnie reakcją otrzymanych produktów z reaktywnymi

mi pochodnymi kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 4, w którym symbole mają wyżej podane znaczenie i solwolizę produktu.

Jako sól związku o ogólnym wzorze 2 stosuje się w sposobie według wynalazku na przykład: sól metali alkalicznych, takich jak: sól, potas itp., sól aminy drugorzędnej, takiej jak: dwuetyloamina, piperidyna, morfolina, pirolidyna itp. lub sól aminy trzeciorzędowej, takiej jak: trójalkiloamina, N-alkilopiperidyna, N-alkilomorfolina itp.

Jako związki fosforu trójwartościowego (związki o ogólnym wzorze 3) stosuje się związki o wzorach: CH_3PCl_2 , $C_2H_5PCl_2$, $C_2H_5PBr_2$, $C_3H_7PCl_2$, $C_4H_9PCl_2$, $C_6H_5PCl_2$, $C_6H_5PBr_2$, $C_6H_5CH_2PCl_2$, $(CH_3)_2PCl$, $(C_6H_5)_2PCl$, CH_3OPCl_2 , $C_2H_5OPCl_2$, $C_3H_7OPCl_2$, $C_4H_9OPCl_2$, $ClCH_2CH_2OPCl_2$, $C_6H_5OPCl_2$, $C_6H_5CH_2OPCl_2$, $ClCH_2CH_2CH_2OPCl_2$, $CH_3OCH_2CH_2OPCl_2$, $C_2H_5CH_2CH_2OPCl_2$, $(CH_3O)_2PCl$, $(C_2H_5O)_2PCl$, $(ClCH_2CH_2O)_2PCl$, $(C_6H_5O)_2PCl$, $(C_6H_5CH_2O)_2PCl$, $(CH_3)_2NPCl_2$, oraz związki o wzorach 1–19.

Jako kwasy karboksylowe o ogólnym wzorze 8 stosuje się w sposobie według wynalazku: kwas fenylooctowy, α -fenoksyoctowy, α -fenoksypropionowy, α -fenoksybutylowy, dwufenoksyoctowy, dwufenylooctowy, naftylooctowy, naftyloksyoctowy, α -aminofenylooctowy, α -chlorofenylooctowy, α -bromofenylooctowy, α -azydofenylooctowy, migdałowy, α -tiometylofenylooctowy, α -etoksykarbonylofenylooctowy, tienylooctowy, tetrazoliloctowy, 1-amino-cykloheksanokarboksylowy, 2,6-dwumetoksybenzoesowy, α -benzyloksykarbonylofenylooctowy, α -amino-4-hydroksyfenylo-/octowy, amino-/3,5-dwuchloro-4-hydroksyfenylo/octowy, α -amino-/3-chloro-4-hydroksyfenylo/octowy, α -amino-/4-nitrofenylo/octowy, α -amino-/4-chlorofenylo/octowy, α -amino-/4-metoksyfenylo/octowy, α -amino-/4-tiometylofenylo/octowy, α -amino-/4-acetamidofenylo/octowy, α -aminocykloheksadienylooctowy, α -aminocykloheksylooctowy, α -aminotienylooctowy, cyjanooctowy, 4-pirydylotiooctowy, 3-fenylo-5-metylo-4-izoksazolilokarboksylowy, 3-/2-chlorofenylo-/5-metylo-4-izoksazolilokarboksylowy, 2-/2,6-dwuchlorofenylo-/5-metylo-4-izoksazolilokarboksylowy, 3-/2-chloro-6-fluorofenylo-/5-metylo-4-izoksazolilokarboksylowy, 3-fenylo-5-metylo-4-izotiazolilokarboksylowy, α -amino-/podstawiona lub niepodstawiona grupa tiazolilowa/octowy itp.

Wymienione wyżej pochodne obejmują grupę chlorków kwasowych, bezwodników kwasowych, mieszanich bezwodników kwasowych kwasów organicznych i nieorganicznych, azydków kwasowych, cyjanów kwasowych, grupę aktywnych estrów, aktywnych amidów kwasowych itp. Szczególnie korzystne jest użycie chlorków kwasowych, mieszanich bezwodników kwasowych (bezwodniki kwasowe z podstawionym octanem, węglanem alkilowym, węglanem aryłowym lub węglanem aryloalkilowym) lub aktywnych amidów kwasowych. Grupa aktywnych estrów obejmuje, dla przykładu: ester cyjanometilowy, podstawiony ester fenyłowy, podstawiony ester benzyłowy, podstawiony ester tiofenyłowy, itp. Grupa aktywnych amidów kwasowych obejmuje, dla przykładu: N-acylosacharynę, N-acyloimidazol, amid N-acylobenzoilowy, N,N-

-dwucykloheksylo-N-acylomocznik, N-acylosulfamid, itp. Jeśli związkiem o ogólnym wzorze 4 jest kwas α -aminowy, pożądany produkt można wytworzyć na drodze reakcji z cyklicznym bezwodnikiem takim jak oksazolidyno-2,5-dion, z mieszanymi bezwodnikami kwasowymi, w których grupę aminową zabezpieczono grupą dwufenylometylową, trójfenylometylową, bis/p-metoksyfenilo/metylową, bis/p-metoksyfenilo/-fenylometylową, trójfluoroacetylową, salicylidenową, benzylidenową, p-nitrobenzylidenową lub enaminą z β -dwuketonami lub pochodnymi kwasu β -ketonowego, takimi jak: enamina z estrem kwasu octooctowego, octooctanoamidami, acetyloacetonem, benzoiloacetonem, estrem kwasu α -formylopropionowego, α -acetylocyklopentanonem, α -acetylocykloheksanonem itp., lub z chlorowodorkiem chlorku kwasowego.

W celu przeprowadzenia reakcji, sól związku o ogólnym wzorze 2 rozpuszcza się lub dysperguje w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak: chlorek metylenu, chloroform, czterochlorek węgla, chlorek etylenu, tróchloroetan, tróchloroetylen, acetonitryl, aceton, czterowodorofuran, dioksan, eter dwumetylowy glikolu etylenowego, formamid, dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid lub podobnym, i mieszaninę dodaje się do roztworu zawierającego związek o ogólnym wzorze 3. Można też odwrotnie, dodać związek o ogólnym wzorze 3 do soli związku o ogólnym wzorze 2. Substancje te poddaje się reakcji w temperaturze poniżej temperatury pokojowej, korzystnie w temperaturze od -50°C do 0°C . Korzystny stosunek molowy związku o ogólnym wzorze 2 do związku o ogólnym wzorze 3 wynosi od 1:0,5 do 1:2. Korzystne jest, jeśli reakcja zachodzi w obecności czynnika wiążącego kwas. Tak więc niewielki ilościowy nadmiar czynnika wiążącego kwas w stosunku do związku o ogólnym wzorze 2, dodaje się do roztworu zawierającego związek o ogólnym wzorze 3.

Czynnikiem wiążącym kwas może być: trójalkilamina, N,N-dwualkilanianilina, pirydyna i jej homologi, chinolina i jej homologi, N-alkilomorfolina, N-alkilopiperydyna, itp., korzystnie pirydyna, pikoliny, lutydyny, kolidyny, N,N-dwumetyloanianilina itp. Jako rozpuszczalnik związku o ogólnym wzorze 3 można użyć poprzednio wymienione rozpuszczalniki, oraz dodatkowo benzen, toluen, ksylen, octan etylu itp.

Reakcja przebiega gwałtownie, przy czym gdy roztwór staje się żółtozielony lub jasnożółty, do mieszaniny reakcyjnej utrzymywanej w temperaturze w granicach -50°C a 50°C , dodaje się związek o ogólnym wzorze 4. Reakcja przebiega do końca w tej temperaturze w ciągu od 30 minut do 2 godzin. Korzystnie jest prowadzić tę reakcję w obecności czynnika wiążącego kwas, lecz zgodnie ze sposobem według wynalazku, czynnik ten dodaje się zwykle we wstępnym etapie reakcji, natomiast w etapie końcowym zwykle dodanie czynnika wiążącego kwas nie jest już potrzebne.

Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się następnie wodę i/lub alkohol, taki jak: alkohol metylowy, etylowy, propylowy, butylowy, itp. w celu solwolizy pochodnych fosforowych. Solwolizę tę prze-

prowadza się w temperaturze pokojowej, lub trochę niższej.

Sposób według wynalazku pozwala otrzymywać pochodne cefalosporyny na drodze acylowania związku o ogólnym wzorze 2, zabezpieczonego pochodnymi fosforu trójwartościowego, które można łatwo wytwarzać i łatwo usuwać po acylowaniu. Sposobem według wynalazku można wytwarzać w prosty sposób, z dużą wydajnością pożądany produkt o wysokiej czystości.

Podane poniżej przykłady ilustrują sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. W 20 ml chlorku metylenu dysperguje się 2,72 g kwasu 7-amino-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4, do zawiesiny dodaje się 2 g trójetyloaminy, a następnie roztwór 2,4 g N,N-dwumetyloanianiliny i 1,7 g chlorowodorku N,N-dwumetyloanianiliny w 7 ml chlorku metylenu. Do ochłodzonej do temperatury -20°C mieszaniny wkrapla się 1,4 g 2-chloro-1,3,2-dioksafosforolu i prowadzi się reakcję w ciągu 30 minut. Następnie do mieszaniny wkrapla się roztwór 1,9 g chlorku tienyloacetylu w 5 ml chlorku metylenu. Po ogrzaniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury 20°C prowadzi się reakcję w ciągu 2 godzin, a następnie mieszaninę wylewa się do 20 ml wody i miesza w ciągu 15 minut. Oddziela się warstwę organiczną, przemywa ją wodą i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskaną po odparowaniu pozostałość rozpuszcza się w octanie butylu i, mieszając, dodaje się stężonego wodnego roztworu 0,9 g octanu sodu. Wytrącony krystaliczny osad odsadza się, przemywa octanem butylu, a następnie acetonem, uzyskując 3,6 g krystalicznej soli sodowej kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4.

Przykład II. W tych samych warunkach powtarza się sposób postępowania z przykładu I, stosując 1,5 g 2-chloro-1,3,2-dioksafosforolu w miejsce 2-chloro-1,3,2-dioksafosforolu. Uzyskuje się 3,5 g krystalicznej soli sodowej kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4.

Przykład III. W tych samych warunkach powtarza się sposób postępowania z przykładu I, stosując 1,7 g dwuetylochlofosforyn w miejsce 2-chloro-1,3,2-dioksafosforolu. Uzyskuje się 3,2 g krystalicznej soli sodowej kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4.

Przykład IV. W 20 ml chlorku metylenu dysperguje się 2,72 g kwasu 7-amino-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowego i do zawiesiny dodaje się 2 g trójetyloaminy, a następnie roztwór 2,4 g N,N-dwumetyloanianiliny i 1,7 g chlorowodorku N,N-dwumetyloanianiliny w 7 ml chlorku metylenu. Mieszaninę ochładza się do temperatury -30°C i wkrapla 1,5 g 4-metylo-2-chloro-1,3,2-dioksafosforolu prowadząc reakcję w tej temperaturze w ciągu 30 minut. Równocześnie w 30 ml chlorku metylenu dysperguje się 3,5 g N-N',N'-dwumetyloaminokarbonylopropenylo-2/-D/- α -aminofenylooctanu sodu wkrapla się 2 krople N-metylomorfoliny i po ochłodzeniu zawiesiny do temperatury -30°C wkrapla się roztwór 1,2 g pochodnej chlorowej w 3 ml chlorku metylenu, prowadząc reakcję w ciągu 2 godzin. Następnie mieszaninę tę dodaje się jednorazo-

wo do przygotowanego poprzednio roztworu i prowadzi reakcję w ciągu 1 godziny w temperaturze -30°C a następnie w ciągu 1 godziny doprowadza się mieszaninę do temperatury 0°C . Po odsączeniu nierozpuszczalnych części, przesącz zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość po odparowaniu rozpuszcza się w 10 ml wody i 25 ml metyloizobutyloketonu i zakwasza, mieszając, rozcieńczonym kwasem solnym do $\text{pH} = 2,5$ a następnie pozostawia na 15 minut. Po oddzieleniu warstwy wodnej i alkalizacji trójetyloaminą do $\text{pH} = 5,5$ wytrąca się 2,9 g krystalicznego dwuwodnego kwasu 7- α -aminofenylacetamido/-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4.

Uzyskane dla wytworzonego produktu widmo w podczerwieni i wyniki chromatografii cienkowarstwowej są identyczne z uzyskanymi dla próbki standardowej.

Przykład V. W 20ml chlorku metylenu dysperguje się 2,72 g kwasu 7-amino-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4 i do mieszaniny dodaje się 2 g trójetyloaminy, która rozpuszcza się. Wtedy do mieszaniny dodaje się roztwór 2,4 g N,N-dwumetyloaniliny i 1,7 g chlorowodoru N,N-dwumetyloaniliny w 7 ml chlorku metylenu. Po schłodzeniu mieszaniny do temperatury -20°C wkrapla się 1,5 g 4-metylo-2-chloro-1,3,2-dioksafosforolu i w tej temperaturze prowadzi reakcję w ciągu 30 minut. Następnie do mieszaniny dodaje się 2,1 g chlorowodoru chlorku D/- α -aminofenylacetyle, ogrzewa do 20°C i prowadzi reakcję w ciągu 2 godzin. Po zakończeniu reakcji do mieszaniny dodaje się 50 ml wody i miesza w ciągu 10 minut, a następnie alkalizuje 10% wodorotlenkiem sodu do $\text{pH} = 5,2$, strącając krystaliczny osad. Wytrącony osad odsącza się i przemywa wodą uzyskując 3,97 g krystalicznego dwuwodnego kwasu 7-[D/- α -aminofenylacetamido] -3- acetoksymetylocefemo- 3-karboksylowy.

W podobnych doświadczeniach, przy użyciu innych pochodnych fosforu trójwartościowego, uzyskano wyniki zamieszczone w tablicy 1.

Tablica 1

Pochodne fosforu trójwartościowego	Stosunek molowy	Wydajność dwuwodnego kwasu 7-(D/- α -aminofenylacetamido)-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4 (%)
wzór 13	1,05	88
$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{PCl}$	1,05	80,5
$(\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{PCl}$	1,05	83,9
$(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{PCl}$	1,05	74
$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCl}$	1,05	65,1

Przykład VI. 2,86 g soli dwumetyloaminowych kwasu 7-amino-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4 i 1,2 g N,N-dwumetyloaniliny miesza się z 25 ml chlorku metylenu i do mieszaniny wkrapla się w ciągu 15 minut w temperaturze -20°C 1,5 g

4-metylo-2-chloro-1,3,2-dioksafosforolu i prowadzi się w tej temperaturze reakcję w ciągu 30 minut. Następnie do mieszaniny dodaje się 2,1 g chlorowodoru chlorku D/- α -aminofenylacetyle, ogrzewa do temperatury 20°C i prowadzi reakcję w ciągu 2 godzin. Po zakończeniu reakcji do mieszaniny dodaje się 50 ml metanolu i zakwasza 10% kwasem solnym do $\text{pH} = 1,0$. Odsącza się nierozpuszczalne części, a przesącz alkalizuje trójetyloaminą do $\text{pH} = 5,2$ i miesza w ciągu 15 minut. Następnie przesącz zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem do 1/3 pierwotnej objętości. Uzyskaną po zateżeniu pozostałość rozpuszcza się 50 ml acetonu, po czym strąca się krystaliczny osad. Wytrącony osad odsącza się uzyskując 2,7 g krystalicznego monohydratu kwasu 7-[D/- α -aminofenylacetamido]-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4.

Uzyskane dla wytworzonego produktu widmo w podczerwieni i wyniki chromatografii cienkowarstwowej są identyczne z uzyskanymi dla próbki standardowej.

Przykład VII. W 25 ml chlorku metylenu dysperguje się 2,36 g soli sodowej kwasu 7-amino-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4 i do mieszaniny dodaje się 1,2 g N,N-dwumetyloaniliny. Następnie mieszaninę ogrzewa się do temperatury 20°C , wkrapla się w ciągu 15 minut, 1,5 g 4-metylo-2-chloro-1,3,2-dioksafosforolu i prowadzi reakcję w tej temperaturze w ciągu 1 godziny. Następnie do mieszaniny dodaje się 2,1 g chlorowodoru chlorku D/- α -aminofenylacetyle i prowadzi reakcję w ciągu 1 godziny w temperaturze 20°C . Po zakończeniu reakcji do mieszaniny dodaje się 50 ml metanolu i zakwasza kwasem solnym do $\text{pH} = 1,0$. Odsącza się nierozpuszczalne części, a przesącz alkalizuje do $\text{pH} = 5,2$ trójetyloaminą i miesza w ciągu 15 minut. Następnie przesącz zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem do 1/3 pierwotnej objętości i pozostałość rozpuszcza w 50 ml acetonu uzyskując 2,6 g krystalicznego monohydratu kwasu 7-[D/- α -aminofenylacetamido] -3-metylocefemo-3-karboksylowego-4.

Przykład VIII. 2,44 g kwasu 7-amino-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowego zawieszono w 20 ml chlorku metylenu i do mieszaniny dodano 2 g trójetyloaminy, która rozpuszcza się całkowicie. Następnie do mieszaniny dodano roztwór 2,4 g N,N-dwumetyloaniliny i 1,7 g chlorowodoru N,N-dwumetyloaniliny w 7 ml chlorku metylenu, po czym mieszaninę chłodzi się do temperatury -20°C . Do mieszaniny tej wkrapla się 1,0 g dwuchloroforyny metylu po czym reakcja przebiega w tej samej temperaturze przez 30 minut. Do mieszaniny reakcyjnej dodano 2,1 g chlorowodoru chlorku D/- α -aminofenylacetyle, podniesiono temperaturę do 20°C i reakcja przebiegała przez 2 godziny. Po zakończeniu reakcji do mieszaniny reakcyjnej dodano 15 ml wody i mieszało przez 10 minut. Warstwę wodną zebrano, dodano do niej 150 ml acetonu i doprowadzono pH do 5,5 przy pomocy trójetyloaminy, co powoduje wytworzenie kryształów. Wytworzone kryształy odsącza się i przemywa wodą otrzymując 3,06 g (81%) kryształów kwasu 7-[D/- α -aminofenylacetamido] -3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4.

Przykład IX. 2,55 g kwasu 7-amino-3-azydometylocefemo-3-karboksylowego-4 zawieszają się w 20 ml chlorku metylenu, po czym dodano 2 g trójetyloaminy, która rozpuszcza się całkowicie. Następnie do mieszaniny dodano roztwór 2,4 g N,N-dwumetyloaniliny i 1,7 g chlorowodoru N,N-dwumetyloaniliny w 7 ml chlorku metylenu, po czym mieszaninę oziębiono do temperatury -20°C i wkropiono 1,5 g 4-metylo-2-chloro-1,3,2-dioksafosforanu. Reakcja przebiegała przez 30 minut, po czym do mieszaniny reakcyjnej dodano 2,1 g chlorowodoru chlorku D/- α -aminofeniloacetylu, podniesiono temperaturę do 20°C i pozostawiono do przereagowania na 2 godziny. Po zakończeniu reakcji do mieszaniny reakcyjnej dodano 50 ml wody i mieszano przez 10 minut, po czym doprowadzono pH do wartości 5,2 przy pomocy 10% wodorotlenku sodu, co powoduje wytworzenie kryształów. Wytworzone kryształy odsadza się, przemywa wodą i otrzymuje się 4,35 g (80%) kwasu 7-[D/- α -aminofeniloacetamido]-3-azydometylocefemo-3-karboksylowego-4 o temperaturze topnienia 240°C – 250°C (z rozkładem).

Przykład X. 2,72 g kwasu 7-amino-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4 zawieszono w 15 ml chlorku metylenu i do mieszaniny dodano 2 g trójetyloaminy, która rozpuszcza się całkowicie. Następnie do mieszaniny dodano roztwór 2,4 g N,N-dwumetyloaniliny i 1,7 g chlorowodoru N,N-dwumetyloaniliny w 7 ml chlorku metylenu, po czym mieszaninę oziębiono do temperatury -20°C . Do mieszaniny reakcyjnej wkrapla się 1,5 g 4-metylo-2-chloro-1,3,2-dioksafosforanu i reakcja przebiega w tej temperaturze dalsze 30 minut. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 1,6 g chlorku 1-/1-H/-tetrazoliloacetylu, podnosi się temperaturę do 20°C i prowadzi reakcję przez 2 godziny. Po zakończeniu reakcji do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 30 ml wody i miesza przez 10 minut, po czym zbiera się warstwę organiczną, przemywa ją wodą i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przemywa się n-heksanem i otrzymuje się 3,56 g (90%) kwasu 7-{2-[1-/1-H/-tetrazoliloacetamido]-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4. Widmo absorpcji w podczerwieni dla wytworzonego produktu jest identyczne z widmem próbki standardowej.

Przykład XI. 3,44 g kwasu 7-amino-[2-metylo-1,3,4-tiadiazolylo-5-tiometylo]-cefemo-3-karboksylowego-4 zawieszają się w 40 ml chlorku metylenu i do mieszaniny dodaje się 2 g trójetyloaminy, która rozpuszcza się całkowicie. Następnie do mieszaniny dodano roztwór 2,4 g N,N-dwumetyloaniliny i 1,7 g chlorowodoru N,N-dwumetyloaniliny w 7 ml chlorku metylenu, po czym mieszaninę ochłodzono do temperatury -20°C i wkropiono 1,35 g 2-chloro-1,3,2-dioksafosforanu. Mieszaninę pozostawiono do przereagowania przez 30 minut, po czym dodano 1,6 g chlorku 1-/1-H/-tetrazoliloacetylu, podniesiono temperaturę do 20°C , po czym reakcja przebiegała przez 2 godziny. Do mieszaniny reakcyjnej dodano 30 ml wody, mieszano przez 10 minut, po czym doprowadzono pH do wartości 1,0 przy pomocy kwasu solnego. Zbiera się organiczną warstwę, przemywa wodą i odparowuje pod zmniejs-

szonym ciśnieniem otrzymując 3,9 g (86%) kwasu 7-{2-[1-/1-H/-tetrazoliloacetamido]}cefemo-3-karboksylowego-4, który przekrystalizowano z acetonu otrzymując białe kryształy o temperaturze topnienia 198° – 200°C (z rozkładem).

Z takim samym rezultatem można stosować związki z fosforem trójwartościowym, przedstawione w tablicy 2.

Tablica 2

Związki z trójwartościowym fosforem	Stosunek molowy	Wydaźność %
$(\text{CH}_3)_2\text{PCl}$	1,05	78,0
$(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_2\text{PCl}_2$	0,8	75,0
$[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{PCl}$	1,05	74,5
$(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O})_2\text{PCl}$	1,05	76,3

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania cefalosporyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę azydową, acyloksylową, aryloksylową lub grupę S-R', w której R' oznacza grupę alkilową, arylową lub pierścień heterocykliczny, R¹ i R² oznaczają, każdy z osobna, atom wodoru lub podstawioną albo niepodstawioną grupę alkilową, arylową, aryloalkilową, aryloksylową, pierścień cykloalkanowy lub heterocykliczny, lub R¹ i R² wspólnie tworzą pierścień, R³ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę hydroksylową, aminową, zabezpieczoną grupę aminową, grupę alkiloaminową, azydową, cyjanową, alkoksylową, tioalkilową, aryloksykarbonylową, aryloalkiloksykarbonylową lub akloksykarbonylową, a n oznacza liczbę 0 lub 1, **znamienny tym**, że prowadzi się reakcję soli kwasu 7-aminocefalosporanowego o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, z pochodnymi fosforu trójwartościowego o ogólnym wzorze 3, w którym R⁴ oznacza grupę alkilową, chlorowcoalkilową, arylową, aryloalkilową, alkiloksyloową, chlorowcoalkiloksyloową, aryloksylową, aryloalkiloksyloową lub dwualkiloaminową, R⁵ oznacza grupę alkilową, chlorowcoalkilową, arylową, aryloalkilową, alkiloksyloową, aryloksylową, chlorowcoalkiloksyloową, aryloalkiloksyloową, dwualkiloaminową lub atom chlorowca lub R⁴ i R⁵ tworzą pierścień, a X oznacza atom chlorowca, w celu zabezpieczenia grupy karboksylowej kwasu 7-aminocefalosporanowego, a następnie reakcję otrzymanych produktów z aktywnymi pochodnymi kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 4, w którym R¹, R², R³ i n mają wyżej podane znaczenie, po czym uzyskany produkt poddaje się solwolizie w celu usunięcia grupy zabezpieczającej.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako sole kwasu 7-aminocefalosporanowego stosuje się sole metali alkalicznych, sole aminy drugorzędowej i sole aminy trzeciorzędowej.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako pochodne fosforu trójwartościowego stosuje się $(\text{CH}_3)_2\text{PCl}$, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCl}$, CH_3OPCl_2 , $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{PCl}$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{PCl}$, $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{PCl}$, $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{PCl}$, związek 14, związek o ogólnym wzorze 18 i związek

o ogólnym wzorze 20 oraz $(C_6H_5CH_2)PCl_2$, $[(CH_3)_2N]_2PCl$, $(C_6H_5CH_2O)_2PCl$.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwas karboksylowy stosuje się kwas tienylooctowy, kwas α -aminofenylooctowy, kwas 1-/1-H/-tetrazoilooctowy i kwas N-/N',N'-dwumetyloamino-

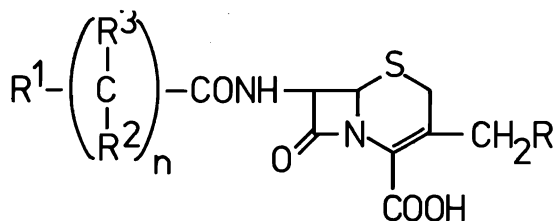
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję pomiędzy kwasem 7-aminocefalosporanowym, a pochodnymi fosforu trójwartościowego prowadzi się w obecności czynnika wiążącego kwas, w temperaturze w granicach $-50^\circ C - 0^\circ C$.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako czynnik wiążący kwas stosuje się N,N-dwumetyloanilinę.

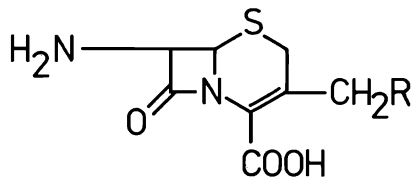
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję pomiędzy kwasem 7-aminocefalosporanowym o grupach karboksylowych zabezpieczonych pochodnymi fosforu trójwartościowego, a aktywnymi pochodnymi kwasu karboksylowego prowadzi się w temperaturze w granicach $-50^\circ C - 50^\circ C$.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że solwolizę prowadzi się przez dodanie wody i/lub alkoholu do pochodnych cefalosporyny, w których grupę karboksylową zabezpiecza pochodna fosforu trójwartościowego.

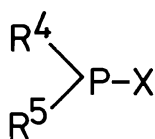
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że solwolizę prowadzi się w temperaturze pokojowej lub poniżej.



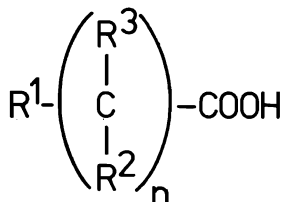
Wzór 1



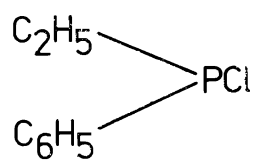
Wzór 2



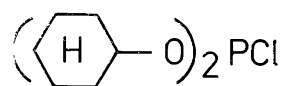
Wzór 3



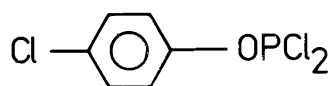
Wzór 4



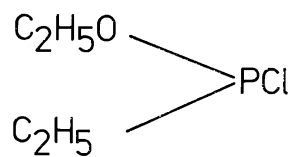
Wzór 5



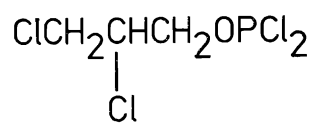
Wzór 9



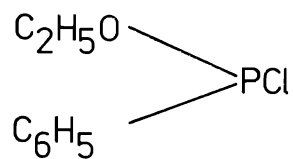
Wzór 6



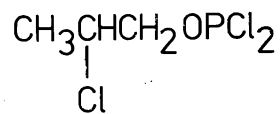
Wzór 10



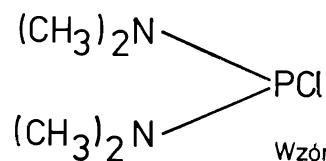
Wzór 7



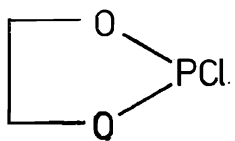
Wzór 11



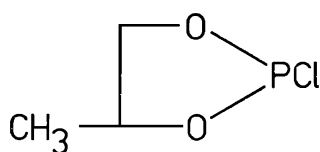
Wzór 8



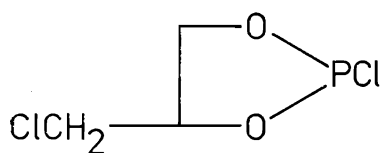
Wzór 12



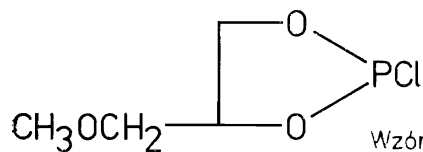
Wzór 13



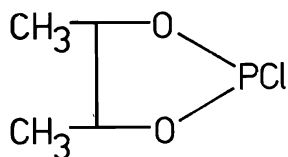
Wzór 14



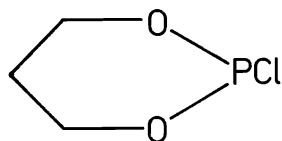
Wzór 15



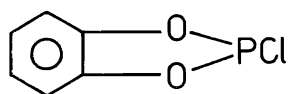
Wzór 16



Wzór 17



Wzór 18



Wzór 19

