



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 82 07 23 (P. 237640)

Pierwszeństwo: 81 07 25 dla zastrz. 1, 3, 6
81 12 07 dla zastrz. 4
82 03 18 dla zastrz. 2
82 04 03 dla zastrz. 5, 7, 8, 10
82 05 22 dla zastrz. 9
Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 85 01 02

Opis patentowy opublikowano: 89 02 28

Int. Cl.⁴ C07D 498/04
C07D 499/44
C07D 499/42
C07D 501/18

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Beecham Group p.l.c.,
Brentford (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych β -laktamowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych β -laktamowych, które mają aktywność przeciwbakteryjną i są cennymi środkami do leczenia zakażeń u zwierząt, zwłaszcza u ssaków, jak również u ludzi, wywołanych przez wiele drobnoustrojów, zwłaszcza drobnoustrojów gram-ujemnych.

Opisano również sposób wytwarzania związków pośrednich, użytecznych w syntezie związków β -laktamowych, i kompozycje farmaceutyczne zawierające związki aktywne przeciwbakteryjnie wytwarzane sposobem według wynalazku.

Sposobem według wynalazku wytwarza się grupę przeciwbakteryjnych β -laktamów posiadających podstawnik α -formamidowy (formamidyl) przy atomie węgla sąsiadującym z grupą karbonylową pierścienia β -laktamowego. Określenie α -formamido oznacza konfigurację przedstawioną wzorem 4.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają częściową budowę przedstawioną wzorem 3.

Sposób wytwarzania nowych pochodnych β -laktamu o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, grupę o wzorze R^2CO , taką jak grupę o wzorze 8, w którym m oznacza 0, 1 lub 2, n oznacza 0, 1 lub 2, A_1 oznacza grupę alkilową o 1—6 atomach węgla ewentualnie podstawioną grupą aralkiloksyloową, grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, grupę aromatyczną, taką jak grupa fenylowa ewentualnie podstawioną grupą hydroksylo-

2

wą, benzyloksykarbonylową lub acetoksyloową, grupą tienylową, grupą pirydylową, grupę alkilotio o 1—6 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—6 atomach węgla, X oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę $-COO-$, sól tej grupy lub ester o wzorze $-COOPh$, grupę kwasu sulfonowego, grupę azydową, tetrazolilową, hydroksylową, aminową, ureidową, guanidynową lub alkilodioxopiperazynylokarbonyloaminową; albo R^1 oznacza grupę o wzorze R^3CO , w którym R^3 oznacza grupę o wzorze 11 lub grupę o wzorze 12, w których R^4 oznacza grupę fenylową, tienylową lub fenoksyloową, R^5 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R^6 oznacza grupę fenylową ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową, benzyloksykarbonyloksylową lub acetoksyloową, R^7 oznacza grupę hydroksylową, grupę kwasu karboksylowego lub jego estru niższego alkilowego lub fenylowego, toлилowego, indanylowego, grupę aminową lub alkilodioxopiperazynyloaminową, albo R^1 oznacza grupę ochronną grupy aminowej, taką jak grupa benzyloowa ewentualnie podstawiona w pierścieniu fenylowym jednym lub dwoma podstawnikami, takimi jak grupa alkilowa o 1—4 atomach węgla, alkoksylowa o 1—4 atomach węgla, trójtfluorometylowa, nitrowa, lub atom chlorowca, grupa alkoksykarbonylowa o 1—4 atomach węgla, benzyloksykarbonylowa ewentualnie podstawiona jak wyżej grupa benzylowa, aliloksykarbonylowa, tritylowa lub trójtchloroeto-

two usuwalną grupę ochraniającą grupę karboksylową, taką jak benzylowa, p-metoksybenzylowa, benzoilometylowa, p-nitrobenzylowa, 4-butylova, dwufenyloilometylowa, trójfenyloilometylowa, 2-benzyl-oksifylenylova i trójmetyloacetoksymetylowa, a Y oznacza grupę Q wzorze 5, grupę o wzorze 6 lub grupę Q' wzorze 7, w którym Y¹ oznacza atom tlenu lub siarki, a Z oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze -CH₂Q, w którym Q oznacza grupę acyloksylową, taką jak acetoksylova lub atom wodoru oraz ich soli, według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 22, w którym Y ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, i w którym dowolne grupy reaktywne mogą być chronione, R¹⁷ oznacza grupę ochronną grupy aminowej, jak określono powyżej lub grupę acylową R³CO- jak określono powyżej, i w których dowolne grupy reaktywne mogą być chronione, a R¹⁸ oznacza łatwo usuwalną grupę ochronną grupy karboksylowej, poddaje się działaniu środka formylującego takiego jak mieszaný bezwodnik mrówko-wo-octowy w temperaturze w zakresie od -50°C do 30°C w aprotycznym rozpuszczalniku i ewentualnie na drodze odszczepienia grup ochronnych przeprowadza się grupę R¹⁷ w grupę R¹ i/albo przeprowadza się grupę R¹⁸ w grupę R² i przekształca produkt w jego sól.

Określenie atom chlorowca oznacza atom fluoru, chloru, bromu i jodu, korzystnie atom chloru i bromu.

Określenie ester kwasu karboksylowego obejmuje estry alkilowe o 1—6 atomach węgla.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą zawierać zarówno grupę aminową jak i karboksylową i dlatego mogą istnieć w postaci jonu dwubiegunowego lub mogą tworzyć sole z odpowiednimi kwasami lub zasadami.

Grupa formamidowa może istnieć w dwóch korzystnych konformacjach, w których atomy wodoru ugrupowania -NH-CHO są, cis- lub trans- przy czym konformacja trans- zwykle dominuje.

Odpowiednimi grupami Y są -S-C/CH₃/₂-, -S-CH₂-, S-CH₂-C/CH₂Q'/= lub -O-CH₂-C/CH₂Q'/=, w których to wzorach Q' oznacza atom wodoru lub grupę acyloksylową.

Korzystnymi ugrupowaniami Y w związkach o wzorze 1 są, w przypadku gdy związek o wzorze 1 jest pochodną penicyliny i cefalosporyny, -S-C/CH₃/₂- i -S-CH₂-C/CH₂Q'/=. Szczególnie korzystnym ugrupowaniem Y jest -S-C/CH₃/₂-,

Innym korzystnym ugrupowaniem Y jest -S-CH₂-CZ=, w którym Z ma wyżej podane znaczenie.

Te związki o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub grupę ochronną grupy aminowej, są traktowane głównie jako związki wyjściowe do wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie zwłaszcza taką jaką występuje w aktywnych przeciwbakteryjnie penicylinach i cefalosporynach.

Te związki o wzorze 1, w którym R² oznacza łatwą do usunięcia grupę ochronną grupy karboksylowej lub niedopuszczalną w farmacji sól, są traktowane głównie jako związki wyjściowe do wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R² oznacza wolną grupę karboksylową lub jej dopu-

szczalną w farmacji sól. Określenie łatwo usuwalne grupy ochronne grupy karboksylowej R² obejmuje również dopuszczalne farmaceutycznie, ulegające in vivo hydrolizie grupy estrowe.

Odpowiednimi grupami ochronnymi grupy aminowej R¹ są te dobrze znane grupy, które mogą być usunięte w konwencjonalnych warunkach, bez rozbicia reszty cząsteczki.

Przykładami grup ochronnych grupy aminowej R¹ są grupa benzylowa ewentualnie podstawiona w pierścieniu fenylovym jednym lub dwoma podstawnikami wybranymi spośród grupy alkilowej o 1—4 atomach węgla, grupy alkoksylowej o 1—4 atomach węgla, trójfлуorometylowej, atomu chlorowca lub grupy nitrowej, grupa alkoksylkarbonylova o 1—4 atomach węgla, na przykład III-rzęd. butoksykarbonylova, benzyloksykarbonylova, ewentualnie podstawiona jak wspomniana wyżej grupa benzylowa, grupa alliloksykarbonylova, tritylova lub trójkloroetoksykarbonylova.

Odpowiednie przykłady grup ochronnych N w zakresie podstawnika R¹ obejmują grupy zestawione powyżej, które są usuwalne w środowisku kwasnym, ewentualnie w obecności metalu grupy IIb.

Przykłady odpowiednich, dopuszczalnych farmaceutycznie, zdolnych do hydrolizy in vivo grup estrowych obejmują te, które ulegają łatwo rozszczepieniu w ciele ludzkim, uwalniając kwas lub jego sól.

Przykładem zdolnych do hydrolizy in vivo grup estrowych są grupy acyloksyalkilowe, takie jak grupa acetoksymetylova, piwaloiloksymetylova, α-acetoksyetylova i α-piwaloiloksyetylova, grupy alkoksylkarbonyloaksyalkilowe, takie jak etoksykarbonyloksymetylova i α-etoksykarbonyloksyetylova, dwualkiloaminoalkilowe, takie jak dwumetyloaminometylova, dwumetyloaminoetylova, dwuetyloaminometylova lub dwuetyloaminoetylova, grupy laktonowe, takie jak ftalidylowa i dwumetoksyftalidylowa, i estry połączone z drugim antybiotykiem β-laktamowym lub z inhibitorem β-laktamazy.

Odpowiednimi, łatwo usuwalnymi grupami ochronnymi grupy karboksylowej dla grupy -CO₂R² we wzorze 1 są estrowe pochodne kwasu karboksylowego. Pochodną tą jest korzystnie taka pochodna, która może być łatwo usuwalna.

Odpowiednimi tworzącymi ester grupami ochronnymi grupy karboksylowej są te, które mogą być usunięte w zwykłych warunkach. Takie grupy dla R² obejmują korzystnie grupę benzylową, p-metoksybenzylową, benzoilometylową, p-nitrobenzylową.

Grupę karboksylową można regenerować z dowolnego z powyższych estrów zwykłymi metodami, właściwymi dla konkretnej grupy R², na przykład przez działanie kwasu i zasady, przez katalizowaną hydrolizę lub przez hydrolizę katalizowaną enzymatycznie lub przez hydrogenolizę.

Odpowiednimi, dopuszczalnymi farmaceutycznie solami grupy karboksylowej o związku o wzorze 1 są sole z metalem, np. sole glinu, sole metali alkalicznych, takich jak sól lub potas, sole metali ziem alkalicznych, takich jak wapń lub magnez, i sole amonowe lub sole podstawionej grupy amon-

nowej, na przykład sole niższych alkiloamin takie jak trójetyloamina, hydrokso-niższe alkiloaminy, takie jak 2-hydroksoetyloamina, bis-/2-hydroksoetylo/amina lub trój-/2-hydroksoetylo/-amina, cykloalkiloaminy, takie jak dwucykloheksyloamina lub z prokainą, dwubenzylaminą, N,N-dwubenzyl-
 5 etylenodwuaminą, 1-efenaminą, N-etylopiperydyną, N-benzyl- β -fenetyloaminą, dehydroabietyloaminą, N,N'-bisdehydroabietyloaminą, etylenodwuaminą, lub zasadami typu pirymidyny, takimi jak
 10 pirydyna, kolidyna lub chinolina, albo inne aminy, które są używane do tworzenia soli ze znanymi penicylinami i cefalosporynami. Innymi odpowiednimi solami są sole litu i srebra.

Niektóre związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być krystalizowane lub rekrytalizowane z rozpuszczalników zawierających wodę. W takich przypadkach mogą tworzyć się hydraty. Sposób według wynalazku obejmuje tworzenie sta-
 15 cjometrycznych hydratów, jak również związków zawierających różne ilości wody, które mogą być wytwarzane w takich procesach jak liofilizacja.

Odpowiednim podstawnikiem Q w związkach o wzorze 1 jest grupa acetoksylova.

Z tego, co powiedziano wynika jasno, że korzystnymi, aktywnymi przeciwbakteryjnie związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku mogą być związki określone wzorem 2 lub ich
 20 dopuszczalna farmaceutycznie sól albo ich ulegający hydrolizie in vivo ester, w którym to wzorze 2 Y ma znaczenie podane przy określaniu związku o wzorze 1 a R³ oznacza taką grupę, że R³-CO-NH- jest grupą acyloaminową, zwłaszcza taką, która znajduje się w czynnych przeciwbakteryjnie
 25 penicylinach lub cefalosporynach.

Odpowiednimi grupami R³CO- do włączenia w związki o wzorze 2 są ugrupowania o wzorze 8, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane
 30 znaczenie.

Korzystnie A₁ oznacza grupę alkilową o 1-6 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3-6 atomach węgla, fenylova, hydroksyfenylova, tienylova lub pirydylową, a X oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę kwasu karboksylowego, grupę
 35 estru karboksylowego, grupę azydową, grupę tetrazolilową, hydroksylową, aminową, ureidową lub guanidynową.

Korzystnymi grupami R³ do włączenia w związki o wzorze 2 są grupy o wzorze 11 i o wzorze 12, w których to wzorach R⁴ oznacza grupę fenylova, tienylova lub fenoksylova, R⁵ oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R⁶ oznacza grupę fenylova lub podstawioną fenylova, a R⁷ ozna-
 40 cza grupę hydroksylową, grupę kwasu karboksylowego lub ich ester niższy alkilowy lub fenylovy, toliowy lub indanylovy, grupę aminową lub wyżej wymienioną podstawioną grupę aminową.

Korzystną grupą R⁸ jest grupa fenylova lub p-hydroksyfenylova.

Sposobem według wynalazku wytwarza się związki o wzorze 13 lub ich dopuszczalna farmaceutycznie sól lub ich ulegający in vivo hydrolizie ester, w którym to wzorze 13 Y ma znaczenie po-
 45 dane przy omawianiu związku o wzorze 1 a R⁸ oznacza grupę fenylova lub podstawioną fenylo-

wą, R⁹ i R¹⁰ wraz z atomem azotu, do którego są przyłączone, tworzą grupę piperazylova.

Korzystnymi grupami Y w związku o wzorze 13 są grupy o wzorach -S-C/CH₃/₂- i -S-CH₂-
 5 -C/CH₂Q'/=, w którym to wzorze Q ma wyżej podane znaczenie, gdy związek o wzorze 13 jest pochodną penicyliny i cefalosporyny.

Atom węgla oznaczony gwiazdką * we wzorach podanych na rysunkach oznacza asymetryczny atom węgla, czyli związki te mogą istnieć w po-
 10 staci dwóch, optycznie czynnych diastereoizomerów. Na ogół te, które wytwarzane są z łańcucha bocznego D i LD wykazują dużą aktywność przeciwbakteryjną, a te które wytwarzane są z łańcucha bocznego D, wykazują najwyższą aktywność przeciwbakteryjną.

Korzystnymi związkami objętymi wzorem 13 są pochodne penicyliny o wzorze 14 (gdzie grupa przyłączona do grupy amidowej ma wzór 9) lub
 15 ich dopuszczalna farmaceutycznie sól albo ich ulegający in vivo hydrolizie ester, w którym to wzorze 14 R¹¹ oznacza grupę fenylova lub podstawioną grupę fenylova, R¹² i R¹³ tworzą razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, tworzą grupę piperazylova.

Korzystnie R¹² oznacza atom wodoru.

Jedną szczególnie korzystną podgrupę związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są związki o wzorze 15 lub ich dopuszczalna far-
 20 maceutycznie sól lub ich ulegający in vivo hydrolizie ester, w którym to wzorze 15 R⁹ i Y mają znaczenie podane wyżej w odniesieniu do wzoru 13 a R¹⁴ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1-6 atomach węgla, podstawioną grupę alkilową, arylova, lub aralkilową, R¹⁵ i R¹⁶, takie same lub
 25 różne, oznaczają atom wodoru, grupę alkilową o 1-6 atomach węgla, podstawioną grupę alkilową, atom chlorowca, grupę aminową, grupę hydroksylova lub alkoksylową o 1-6 atomach węgla.

Odpowiednimi grupami Y w związkach o wzorze 15 są grupy o wzorze -S-C/CH₃/₂-: -S-CH₂-
 30 -C/CH₂Q'/=, w którym Q ma wyżej podane znaczenie.

Korzystnie podstawnik Y w związkach o wzorze 15 oznacza grupy o wzorze -S-C/CH₃/₂- lub -S-
 35 -CH₂-C/CH₂Q'/, w którym Q' ma wyżej podane znaczenie.

Korzystnymi związkami objętymi wzorem 15 są pochodne penicyliny o wzorze 16 lub ich farma-
 40 ceutycznie dopuszczalna sól lub ich ulegający in vivo hydrolizie ester, w którym to wzorze 16, R¹⁴ i R¹⁵ mają wyżej podane znaczenie, a R¹¹ ma znaczenie podane dla podstawnika R⁸.

Odpowiednimi grupami alkilowymi o 1-6 atomach węgla będącymi podstawnikami R¹⁴, R¹⁵ i R¹⁶ we wzorze 15 i we wzorze 16 są grupa me-
 45 tylowa, etylowa, n- i izopropylowa, n-, II-rzęd.-izo- i III-rzęd.butylowa. Korzystnym podstawnikiem R¹⁴ jest grupa etylowa. Korzystnymi pod-
 50 stawnikami R¹⁵ i R¹⁶ są atomy wodoru.

Dalszą podgrupą związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są związki o wzorze 17 lub ich dopuszczalna farmaceutycznie sól lub ule-
 55 gający in vivo hydrolizie ester, w którym to wzorze 17 R⁸ ma wyżej podane znaczenie, Y¹ ozna-

cza atom tlenu lub siarki, a Q oznacza grupę acetoksyłową.

Odpowiednimi podstawnikami R^3CO - we wzorze 17 są grupy o wzorze 8, w których znaczenie podstawników omówiono poprzednio przy opisywaniu związku o wzorze 1.

Korzystnie R^8 we wzorze 17 oznacza grupę o wzorze 10, w którym R^8 , R^{14} , R^{15} i R^{16} mają znaczenie podane wyżej przy omawianiu wzoru 15.

Konkretnymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku są następujące związki, dopuszczalne farmaceutycznie ich sole i ich ulegające *in vivo* hydrolizie estry otrzymane w poniższych przykładach wykonania:

kwask 6 α -formamido-6 β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-/karbonyloamino]-2-/3,4-dihydroksy-fenilo-/acetamido}-penicylanowy,

kwask 6 α -formamido-6 β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-/karbonyloamino]-2-feniloacetamido}-penicylanowy,

kwask 6 α -formamido-6 β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-/karbonyloamino]-2-/4-hydroksyfenilo-/acetamido}-penicylanowy,

kwask 7 β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-/karbonyloamino]-2-/4-hydroksyfeniloacetamido}-7 α -formamidocefalosporanowego,

kwask 6 α -formamido-6 β -[2-karboksy-2-/3-tienylo-/acetamido]-penicylanowy,

6 β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-/karbonyloamino]-2-/tienylo-2/acetamido}-6 α -formamido-penicylanowy,

kwask 6 β -{2R, 3S-3-benzylksoxy-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-/karbonyloamino]butyroamido}-6 α -formamido-penicylanowy,

kwask 6 β -formamido-6 α -R-2-fenilo-2-sulfoacetamido/penicylanowy,

kwask 7 β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-/karbonyloamino]-2-feniloacetamido}-7 α -formamidocefalosporanowy,

kwask 7 α -formamido-7 β -[DL-2-fenoksykarbonylo-2-/tienylo-3/acetamido]-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksyłowy-4,

kwask 7 β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-/karbonyloamino]-2-feniloacetamido}-7 α -formamido-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksyłowy-4.

Sposób według wynalazku prowadzi się z zastosowaniem środków formylujących.

Odpowiednimi środkami formylującymi są mieszane bezwodniki, takie jak bezwodnik mrówko-wo-octowy. Reakcję prowadzi się dogodnie w temperaturze mieszczącej się w zakresie od -50°C do 30°C , w rozpuszczalniku aprotycznym, takim jak przykładowo dwuchlorometan, chloroform, dwumetyloformamid, czterowodorofuran, sześciometylofosforamid lub dwumetylosulfotlenek, w obecności trzeciorzędowej zasady. Korzystną trzeciorzędową zasadą jest zasada typu pirydyny, taka jak pirydyna, lutydyna lub pikolina.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 22 opisany jest w opisie patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 3 692 214 i w brytyjskim opisie patentowym nr 1 348 984.

Związki o wzorze 22 mogą być wytwarzane przez reakcję odpowiedniego związku o wzorze 23, w którym Y, R^{17} i R^{18} mają wyżej podane zna-

czenie, a R^{19} oznacza grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, grupę aryłową lub benzyłową, z bezwodnym amoniakiem, solą amoniową lub z aminą o wzorze $R^{20}\text{-NH}_2$, w którym R^{20} jest łatwą do usunięcia grupą ochronną, taką jak grupa benzyłowa, w obecności jonów takiego metalu jak rtęć, srebro, tal, ołów lub miedź, a następnie, o ile jest to potrzebne, usuwa się dowolną grupę ochronną w celu otrzymania związku o wzorze 22.

Alternatywnie związki o wzorze 22 wytwarza się przez reakcję odpowiedniego związku o wzorze 24, w którym R^{17} , R^{18} i R^{19} mają wyżej podane znaczenie a Hal oznacza atom chloru lub bromu, z bezwodnym amoniakiem, solą amoniową lub z aminą o wzorze $R^{20}\text{-NH}_2$, w którym R^{20} ma wyżej podane znaczenie, prowadzoną w podany wyżej sposób, a następnie, o ile jest to potrzebne, usuwa się dowolną grupę ochronną w celu otrzymania związku o wzorze 22. Związki o wzorze 24 można wytwarzać przez reakcję związku o wzorze 23, opisanego wyżej, ze środkiem chlorowcującym, takim jak chlor lub brom, w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład dwuchlorometanie, w obniżonej temperaturze, takiej jak temperatura od -80°C do -30°C .

Inny sposób wytwarzania związków o wzorze 22 polega na poddaniu związku o wzorze 25, w którym R^{17} , R^{18} i R^{19} mają wyżej podane znaczenie, reakcji z bezwodnym amoniakiem, solą amoniową lub z aminą o wzorze $R^{20}\text{-NH}_2$, w którym R^{20} ma wyżej podane znaczenie, a następnie, o ile jest to potrzebne, usuwa się dowolną grupę ochronną w celu otrzymania związku o wzorze 22.

Odpowiednio, reakcję tę prowadzi się w temperaturze nie sięgającej ekstremum, na przykład w 0 — 60°C , zwykle 10 — 40°C , a korzystnie w temperaturze otoczenia. Reakcję prowadzi się dogodnie w aprotycznym rozpuszczalniku, takim jak czterowodorofuran lub dioksan.

Jest oczywiste, że opisane wyżej sposoby wytwarzania związku o wzorze 22 przebiegają poprzez przejściowy związek iminowy, przy czym inne procesy przebiegające poprzez przejściowy związek iminowy są również opisane w niniejszym tekście.

Związki o wzorze 25 można wytwarzać przez utlenianie związku o wzorze 23, opisanego wyżej, utlenianie takie można korzystnie przeprowadzać znanym sposobem, na przykład stosując nadkwas, taki jak kwas nadoctowy lub m-chloronadbenzoesowy, odpowiednio w temperaturze otoczenia lub obniżonej.

Utlenianie związku o wzorze 23 zawierającego atomy siarki, poza występującym we wzorze, może prowadzić do utlenienia dodatkowych atomów siarki a zatem może okazać się konieczne redukcowanie powstałego w ten sposób sulfotlenku lub sulfonu do odpowiedniego siarczku.

Korzystnie Y w związku o wzorze 24 oznacza grupę o wzorze $-\text{O-CH}_2\text{-CZ}$, w którym Z ma wyżej podane znaczenie.

Związek wyjściowy do opisanych procesów, czyli związek o wzorze 23 określony wyżej można wytwarzać przez acylowanie lub wprowadzanie grup ochraniających, w konwencjonalnych warun-

kach, do związku o wzorze 26, w którym R^{18} , R^{19} i Y mają wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze 26 można wytwarzać metodami znanymi lub analogicznymi do znanych metod wytwarzania 7 α -podstawionych tiocefalosporyn i 6 α -podstawionych tiopenicylin.

Związki o wzorze 26 wytwarza się odpowiednio z pochodnej zasady Schiffa, jak przedstawiono to na schemacie na rysunku.

Związek o wzorze 26 wytwarza się poddając reakcji aminozwiązków o wzorze 27 z aldehydem o wzorze Ar-CHO, w którym Ar oznacza grupę aryłową w celu otrzymania zasady Schiffa o wzorze 28, którą poddaje się reakcji z zasadą i otrzymuje się anion, traktowany następnie tiosulfonianem o wzorze $R^{18}S \cdot SO_2R^{19}$ lub chlorkiem sulfenylu o wzorze $R^{18}SCl$, w których to wzorach R^{19} ma wyżej podane znaczenie, i otrzymuje się związek o wzorze 19. W wyniku kwaśnej hydrolizy tej zasady Schiffa otrzymuje się β -aminozwiązek o wzorze 26.

Związki o wzorze 26 można wytwarzać również przez poddanie związku tiooksymowego o wzorze 18, w którym R^{18} i R^{19} mają wyżej podane znaczenie, reakcji z trójkilofosfiną lub trójarylfosfiną, a następnie przez działania kwaśnym katalizatorem, takim jak żel krzemionkowy. Proces ten jest opisany w opisie patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 4 119 778 i w J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 1690.

Związki o wzorze 26 i 18 można również wytwarzać sposobem podanym w opisie patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 3 962 214 lub sposobem odpowiednio zmodyfikowanym.

Grupy karboksylowe mogą być regenerowane z dowolnych, powyższych grup estrowych zwykłymi metodami odpowiednimi dla poszczególnych podstawników R^2 , na przykład kwas- i zasada- katalizowana hydroliza lub przez katalizowaną enzymatycznie hydrolizę albo przez hydrogenolizę.

Związki antybiotyczne wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być przygotowywane do podawania dowolną drogą, dogodną do używania tych związków przez ludzi lub do stosowania ich w weterynarii, analogicznie jak inne antybiotyki. Kompozycje farmaceutyczne zawierają więc związek o wzorze 2 i farmaceutyczny nośnik lub rozczynnik.

Kompozycje mogą być przygotowywane do podawania dowolną drogą, taką jak doustna, zewnętrzna lub pozajelitowa. Preparaty mogą mieć postać tabletek, kapsułek, proszków, granulek, romboidalnych kapsułek, kremów lub preparatów ciekłych, takich jak roztwory lub zawiesiny do podawania doustnego lub wyjałowione do podawania drogą pozajelitową.

Tabletki kapsułki do podawania doustnego mogą być wytwarzane w dawkach jednostkowych i mogą zawierać konwencjonalne rozczynniki, takie jak środki wiążące, na przykład syrop, akacja, żelatyna, sorbit, tragakanta lub poliwinylpiperolidon, wypełniacze, na przykład laktoza, cukier, skrobia kukurydziana, fosforan wapniowy, sorbit lub glicyna, spoiwa do tabletkowania, na przykład stearynian magnezu, talk, glikol polietylenowy lub

krzemionka, środki ułatwiające rozkruszanie, na przykład skrobia ziemniaczana lub dopuszczalne środki zwilżające, takie jak laurylosulfonian sodowy. Tabletki mogą być powlekane dobrze znanymi w praktyce farmaceutycznej metodami. Ciekłe preparaty doustne mogą być na przykład wytwarzane w postaci wodnych lub olejowych zawiesin, roztworów, emulsji, syropów lub eliksirów, albo mogą być w postaci suchego produktu do rozpuszczania lub wymieszania z wodą lub z innym stosowanym vehiculum przed użyciem. Takie preparaty ciekłe mogą zawierać znane dodatki, takie jak środki suspendujące, na przykład sorbit, metylceluloza, syrop glukozowy, żelatyna, hydroksyetylceluloza, karboksymetylceluloza, żel stearynianu glinu lub uwodornione tłuszcze jadalne, środki emulgujące, na przykład lecytyna, jednonoleinian sorbitanu lub akacja, vehiculum niewodne, które może zawierać oleje jadalne, na przykład olej migdałowy, oleiste estry, takie jak gliceryna, glikol propylenowy lub alkohol etylowy, środki konserwujące, na przykład p-hydroksybenzoesan metylu lub propylu albo kwas sorbowy i, w miarę potrzeby, znane środki zapachowe lub barwiące.

Czopki zawierają znaną substancję podstawową czopków, na przykład masło kakaowe lub inny gliceryd.

Do podawania pozajelitowego wytwarza się płynne jednostki dawkowania zawierające związek wytwarzany sposobem według wynalazku i jałowe vehiculum, przy czym korzystnym vehiculum jest woda. Przy przygotowywaniu roztworów związek można rozpuścić w wodzie do wstrzykiwania i wyjałowić otrzymany roztwór podczas sączenia przed napełnieniem nim odpowiednich fiolek lub ampułek a następnie zamknąć je szczelnie. Korzystnie, w stosowanym vehiculum mogą być rozpuszczone takie środki, jak substancje miejscowo znieczulające, konserwujące i buforujące. W celu poprawienia trwałości preparat można zamrażać po napełnieniu nim fiolek i wodę usuwać pod obniżonym ciśnieniem. Suchy, liofilizowany proszek zamyka się następnie szczelnie w fiolce i dołącza się do niej wodę do wstrzykiwania w celu rozpuszczenia jej zawartości przed użyciem. Zawiesiny do podawania pozajelitowego wytwarza się zasadniczo w taki sam sposób, z tym wyjątkiem, że związek zawieszają się w vehiculum zamiast rozpuszczać go oraz, że wyjaławianiu nie towarzyszy sączenie cieczy. Związek może być wyjałowiony działaniem tlenu etylenu przed zawieszeniem go w jałowym vehiculum. Korzystnie, w celu poprawienia równomiernego rozmieszczenia aktywnego związku, do preparatu dodaje się środek powierzchniowo czynny lub zwilżalny.

Preparat może zawierać od 0,1% wagowych, korzystnie od 10–60% wagowych substancji czynnej, w zależności od sposobu podawania. Jeżeli preparaty zawierają dawki jednostkowe, to każda jednostka powinna korzystnie zawierać 50–500 mg składnika aktywnego. Dawka podawana podczas leczenia ludzi dorosłych będzie korzystnie rzędu 100–1000 mg dziennie, na przykład 1500 mg dzien-

nie, w zależności od drogi i częstotliwości podawania.

Związek o wzorze 2 może być jedynym składnikiem leczniczym zawartym w preparatach farmaceutycznych albo może w nich występować w połączeniu z innymi antybiotykami i/lub inhibitorem β -laktamazy.

Korzystnie, preparaty zawierają również związki o wzorze 20 lub ich dopuszczalną farmaceutycznie sól albo ester, w którym to wzorze 20 A oznacza grupę hydroksylową, podstawioną grupę hydroksylową, grupę tiolową, podstawioną grupę tiolową, grupę aminową, grupę jedno- lub dwuwodorokarbylo-podstawioną aminową lub grupę jedno- lub dwuacyloaminową.

Dalszy korzystny preparat zawiera związek antybiotyczny wytwarzany sposobem według wynalazku wraz z inhibitorem β -laktamazy o wzorze 21, jego farmaceutycznie dopuszczalną sól lub ulegający in vivo hydrolizie ester.

Dalszymi odpowiednimi inhibitorami β -laktamazy są kwas β -bromopenicylanowy, jego sole i ulegające in vivo hydrolizie estry i kwas 6β -jodopenicylanowy, jego sole i ulegające in vivo hydrolizie estry.

Preparaty zawierające inhibitor β -laktamazy wytwarza się w znany sposób.

Sposób leczenia zakażeń bakteryjnych, zwłaszcza u ludzi lub ssaków domowych, polega na podawaniu preparatu farmaceutycznego omówionego wyżej.

Wskazania dla leczenia obejmują zakażenia dróg oddechowych i dróg moczowych u ludzi i zapalenia gruczołu sutkowego u bydła.

Antybiotyczne związki wytwarzane sposobem według wynalazku są aktywne przeciw wielu drobnoustrojom Gram ujemnym i Gram dodatnim, w tym przeciw *E.coli*, takim jak na przykład ESS, JT4, JT425 i NCTC 10418, *Ps. aeruginosa*, takim jak na przykład 10662 i Dalglish, *Serratia marcescens* US32, *Klebsiella aerogenes*, A, *Enterobacter cloacae* NI, *P.mirabilis*, takim jak na przykład C977 i 889, *P.morganii*, *P.rettgeri*, *B.subtilis*, *Staph aureus*, takim jak na przykład Oxford i Russel, *N.cararrhalis* 1502, *Strep faecalis* I, β -Haemolytic *Strep* CN10. W przykładach podane są reprezentatywne dane MIC, tj. minimalnego stężenia hamującego rozwój drobnoustrojów.

Związek otrzymany sposobem opisanym w przykładzie V podano badaniom na myszach do zwalczania infekcji doświadczalnej. Wyniki testów przedstawiono w tablicy 1.

Tablica 1

Mikroorganizm	Całkowita dawka * s.c. CD ₅₀ /mg/kg/
<i>E.coli</i> 96 R+	5,2
<i>E.coli</i> 96 R—	≤3,1
<i>K.aerogenes</i> T767	3,7

* dawka po 1 i 5 godzinach po podaniu grupie 5 myszy) s.c. — dawka podskórna

Związek otrzymany sposobem opisanym w przykładzie I podawano podskórnie grupie myszy (5) przez podskórne podawanie dawki 50 mg/kg i określano jego stężenie we krwi. Otrzymane wyniki przedstawiono w tablicy 2.

Tablica 2

Związek z przy- kładu	Stężenie (μ g/ml) po minutach						U.A.C. * (μ g/min) (ml)
	5	10	20	30	60	120	
I	24,4	23,2	14,5	11,0	<0,9	<0,9	660,3

* A.U.C. oznacza powierzchnię pod wykresem

Poniższe przykłady ilustrują przedmiot wynalazku.

W danych NMR skrót PNB oznacza paranitrobenzyl.

Przykład I. Sól sodowa kwasu 6 α -formamido-6 β -fenoksyacetamidopenicylanowego.

(a) Ester benzylowy kwasu 6 α -amino-6 β -fenoksyacetamidopenicylanowego.

W 40 ml DMF 389 mg (0,8 mmola) estru benzylowego kwasu 6- α -metylotio-6 β -fenoksyacetamidopenicylanowego w temperaturze -40°C w atmosferze azotu zadaje się roztworem 260 mg (0,8 mmola) octanu rtęciowego w 1 ml DMF po czym natychmiast roztworem 15 mg (0,88 mmola) bezwodnego amoniaku w 1 ml DMF. Roztwór reakcyjny pozostawia się do ogrzania do 0°C w czasie ponad 0,75 h, następnie wlewa do eteru i prze-mywa wodą oraz solanką. Roztwór organiczny suszy się nad siarczanem magnezu, sący i odparowuje, otrzymując zasadniczo czysty produkt w postaci piany barwy jasnożółtej w ilości 320 mg (88%), $\nu_{\text{max}}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/$ 3385, 3310, 1790, 1748, 1690, 1495 cm^{-1} ; δ /CDCl₃/ 1,37 (6H, s, gem dimetyli), 2,78 (2H, szerokie s, aminowe protony), 4,51 (3H, s, PhOCH₂- i C-3 proton), 5,19 (2H, s, ester CH₂), 5,48 (1H, s, C-5 proton), 6,70—7,60 (10H, m, aromatyczny) i 7,90 (1H, szerokie s, amidowy proton).

(b) Ester benzylowy kwasu 6 α -formamido-6 β -fenoksyacetamidopenicylanowego.

Roztwór 320 mg (0,7 mmola) estru benzylowego kwasu 6 α -amino-6 β -fenoksyacetamidopenicylanowego w 20 ml bezwodnego dichlorometanu w 0°C zadaje się stopniowo 553 mg (565 μ l, 7 mmoli) pirydyny oraz 310 mg (3,5 mmola) bezwodnika mrówkowo-octowego. Roztwór reakcyjny miesza się w $0-5^{\circ}\text{C}$ w czasie 1,5 h, prze-mywa sukcesywnie 0,5 N kwasu solnego, rozcieńcza roztworem wodorowęglanu sodowego i solanką. Suszy nad siarczanem magnezu, sący i odparowuje, otrzymując 300 mg produktu w postaci piany barwy białej. Po oczyszczeniu na żelu krzemionkowym uzyskuje się 240 mg związku tytułowego (71%), $\nu_{\text{max}}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/$ 3395, 3310, 1792, 1748, 1700, 1690 (sh.), 1495 cm^{-1} ; δ /CDCl₃/ 1,36 (6H, s, gem dimetyli), 4,51 (3H, s, PhOCH₂- i C-3 proton), 5,19 (2H, s, ester CH₂), 5,75 (1H, s, C-5 proton), 6,70—7,50 (10H, m, aromatyczny), 8,19 (1H, s, formylowy proton), 8,23 (1H, s, 6 β -amidowy proton) i 8,46 (1H, s, formamidowy proton).

(c) Sól sodowa kwasu 6 α -formamido-6 β -fenoksyacetamidopenicylanowego.

Roztwór 210 mg (0,44 mola) estru benzyłowego kwasu 6 α -formamido-6 β -fenoksyacetamidopenicylanowego w 10 ml THF dodaje się do zawiesiny 250 mg 10% palladu na węglu drzewnym w 10 ml etanolu i 1 ml wody, którą to zawiesinę uwodorniono uprzednio w czasie 0,5 h. Mieszaninę uwodornia się w czasie 2,5 h, po czym katalizator odsąca się i przemywa rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodu w THF. Rozpuszczalniki organiczne odparowuje się i roztwór wodny przemywa się octanem etylu (3 $\times$ 30 ml) uprzednio zakwaszonym do wartości pH 1,5 za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego. Produkt ekstrahuje się octanem etylu (3 $\times$ 30 ml) i kombinowane ekstrakty przemywa się solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha. Uzyskane 130 mg piany rozpuszcza się w acetonie i zadaje teoretyczną ilością 170 μ l (0,34 mmoli) 2N soli sodowej estru etylowego kwasu heksanokarboksylowego w metyloizobutyloketonie. Następnie dodaje się bezwodny eter i wytrąconą sól sodową odsąca się i przemywa eterem. Produkt suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem nad pentatlenkiem fosforu, otrzymując 99 mg produktu (55%). Hplc wykazało jeden pik, $\nu_{\max}$ (KBr) 1765, 1675, 1600, 1655 cm^{-1} . Wolny kwas: δ [CD_3/CO] 1,51 (6H, s, gem dimetyli), 4,50 (1H, s, C-3 proton), 4,68 (2H, s, PhOCH_2 -), 5,72 (1H, s, C-5 proton), 6,48 (szerokie s, $-\text{CO}_2\text{H}$ i H_2O), 6,80–7,60 (5H, m, aromatyczny) i 8,25, 8,52 i 8,60 (3H, 3s, amidowe i formylowe protony). MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) *P. mirabilis* 889 > 100.

Przykład II. Sól disodowa kwasu 6 α -formamido-6 β -2-karboksy-2-fenylacetamidopenicylanowego.

(a) Ester benzyłowy kwasu 6 α -metylotio-6 β -[2-/p-nitrobenzylloksykarbonylo/-2-fenylacetamido]-penicylanowego.

Roztwór 2 mmoli chlorku 2-/p-nitrobenzylloksykarbonylo/-2-fenylacetynu w 10 ml dichlorometanu wkrapla się, podczas mieszania, do oziębionego lodem roztworu 0,70 g (2 mmoli) estru benzyłowego kwasu 6 α -metylotio-6 β -aminopenicylanowego oraz 0,24 g (3 mmoli) w 30 ml dichlorometanu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w 0–5°C przez 1 h, po czym w czasie 2 h w temperaturze pokojowej. Następnie przemywa się stopniowo 0,5 N kwasem solnym, rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodu, uprzednio osuszonego nad siarczanem magnezu, sączy i odparowuje do sucha. Uzyskane 1,06 g piany barwy jasnożółtej oczyszcza się na żelu krzemionkowym. Otrzymuje się 0,83 g (64%) czystego produktu w postaci piany barwy białej. $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 3400, 3325, 1788, 1745, 1690, 1530, 1355, 1320 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 1,30, (6H, szerokie s, gem dimetyli), 2,11 oraz 2,20 (3H, 2s, $-\text{SCH}_3$ diastereoizomery), 4,42 (1H, s, C-3 proton), 4,85 (1H, s, α -proton), 5,19 (2H, s, ester benzyłu CH_2), 5,29 (2H, s, PNB, ester CH_2), 5,56 (1H, s, C-5 proton), 7,10–7,65 (12H, m, aromatyczny) i 7,90–8,30 (3H, m, aromatyczny oraz amidowy proton).

(b) Ester benzyłowy kwasu 6 α -amino-6 β -[2-/p-

-nitrobenzylloksykarbonylo/-2-fenylacetamido]-penicylanowego.

Roztwór 390 mg (0,6 mmola) estru benzyłowego kwasu 6 α -metylotio-6 β -[2-/p-nitrobenzylloksykarbonylo/-2-fenylacetamido]penicylanowego w 10 ml DMF w -40°C w atmosferze azotu zadaje się 190 mg (0,6 mmola) octanu rtęciowego w 1 ml DMF, po czym natychmiast roztworem 11 mg (0,66 mmola) bezwodnego amoniaku w 0,5 ml DMF. Mieszaninę miesza się w temperaturze -40°C do -10°C w czasie 1 h po czym wlewa do eteru i przemywa wodą oraz solanką. Następnie suszy się nad siarczanem magnezu, sączy i odparowuje, otrzymując zasadniczo czysty produkt w ilości 310 mg (84%) w postaci piany barwy białej. $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 3395, 3330, 1787, 1742, 1682, 1530, 1357 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 1,31 (6H, szerokie s, gem dimetyli), 2,63 (2H, s, aminowe protony), 4,42 (1H, s, C-3 proton), 4,73 (1H, s, α -proton), 5,20 (2H, s, ester benzyłu CH_2), 5,31 (2H, s, PNB ester CH_2), 5,41 (1H, s, C-5 proton), 7,20–7,60 (12H, m, aromatyczny), 7,86 (1H, s, proton amido) oraz 8,20 (2H, część AA'BB', PNB aromatyczny).

c) Ester benzyłowy kwasu 6 α -formamido-6 β -[2-/p-nitrobenzylloksykarbonylo/-2-fenylacetamido]-penicylanowego.

Roztwór 310 mg (0,5 mmola) estru benzyłowego kwasu 6 α -amino-6 β -[2-/p-nitrobenzylloksykarbonylo/-2-fenylacetamido]penicylanowego w 20 ml suchego dichlorometanu w 0°C zadaje się stopniowo 400 mg (5 mmoli) pirydyny i 220 mg (2,5 mmola) bezwodnika mrówkowo-octowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w 0–5°C w czasie 1 h, po czym przemywa 0,5 N kwasem solnym, rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodu i solanką. Następnie suszy nad siarczanem magnezu, sączy i odparowuje z uzyskaniem 250 mg surowego produktu. Po oczyszczeniu na żelu krzemionkowym uzyskuje się 220 mg (69%) związku tytułowego w postaci piany barwy białej. $\nu_{\max}$ (CH_2Cl_2) 3400, 3315, 1795, 1750, 1700, 1690 (sh), 1530, 1355 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 1,26 (6H, szerokie s, gem dimetyli), 4,42 i 4,46 (1H, 2s, C-3 proton diastereoizomerów), 4,85 (1H, szerokie s, α -proton), 5,18 (2H, s, ester benzyłu CH_2), 5,27 (2H, s, PNB ester CH_2), 5,70 (1H, s, C-5 proton), 7,10–7,60 (12H, m, aromatyczny) i 7,90–8,70 (5H, m, aromatyczne, amidowe i formylowe protony); m/e 557, 486, 377, 270, 249, 212, 136, 114, 91.

d) Sól disodowa kwasu 6 α -formamido-6 β -2-karboksy-2-fenylacetamidopenicylanowego.

Roztwór 200 mg (0,31 mmola) estru benzyłowego kwasu 6 α -formamido-6 β -[2-/p-nitrobenzylloksykarbonylo/-2-fenylacetamido]penicylanowego w 10 ml THF dodaje do zawiesiny 200 mg 10% palladu na węglu drzewnym w 10 ml etanolu oraz 1 ml wody, którą to zawiesinę wstępnie uwodorniono w czasie 1 h. Mieszaninę poddaje się następnie uwodornianiu przez 3 h, po czym katalizator odsąca się i przemywa rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodu. Przesącz przemywa się octanem etylu (3 $\times$ 30 ml), po czym zakwasza do pH 1,5 za pomocą 1N kwasu solnego. Produkt ekstrahuje się do octanu etylu (3 $\times$ 30 ml). Kombinowane ekstrakty przemywa się solanką, suszy nad siar-

czaniem magnezu, sączy i odparowuje do sucha z uzyskaniem 110 mg wolnego kwasu w postaci bezbarwnego oleju. Po rozpuszczeniu kwasu w acetonie zadaje się go 260 μ l (0,52 mmola) 2N soli sodowej estru etylowego kwasu heksenokarboksyloвого w metyloizobutyloketonie, po czym bezwodnym eterem. Wytworzony osad odsącza się, przemywa eterem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 103 mg (72%) produktu w postaci stałej barwy białej. Hplc wykazało 1 pik, $\nu_{\max}$ (KBr) 1765, 1665, 1660 cm^{-1} . Wolny kwas: δ [CDCl_3/CO] 1,10–1,70 (6H, 4s, gem dimetylo-diastereoizomerów), 4,41 i 4,48 (1H, 2s, C-3 proton diastereoizomerów), 4,89 (1H, s, α -proton), 5,66 (1H, s, C-5 proton), 7,20–7,80 (m, aromatyczny, $-\text{CO}_2\text{H}$ oraz woda) i 8,10–9,10 (3H, m, amido- i formylo-diastereoizomery).

MIC ($\mu\text{g/ml}$) *P. mirabilis* 889 50.

Przykład III. Sól disodowa kwasu 6 α -formamido-6 β -[2-/3-tienylo/acetamido]penicylanowego.

a) Ester benzylowy kwasu 6 α -metylotio-6 β -[2-/p-nitrobenzyloksykarbonylo/-2-/3-tienylo/acetamido]-penicylanowego.

Roztwór 1,76 g estru benzylowego kwasu 6 β -amino-6 α -[metylotio/penicylanowego oraz 1,13 g N,N'-dicykloheksylokarbodiimidu w 10 ml tetrahydrofuranu miesza się, chłodzi do 0–5°C i zadaje kroplami roztworu kwasu 2-/p-nitrobenzyloksykarbonylo/-2-/3-tienylo-3-octowego w tetrahydrofuranie (10 ml). Mieszaninę reakcyjną miesza się w 0–5°C przez 0,5 h i utrzymuje przez 18 h w 4°C. Następnie rozcieńcza octanem etylu i wydziela przez sączenie wytrącony N,N'-dicykloheksylomocznik. Przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i uzyskaną pianę barwy białej chromatografuje na żelu krzemionkowym 60 (około 0,070 mm), otrzymując 2,67 g (81%) związku tytułowego. $\nu_{\max}$ [CH_2Cl_2] 3390, 3320, 1785, 1748, 1695, 1525, 1350, 1318 cm^{-1} ; δ [CDCl_3] 1,31 (6H, s, gem dimetyli), 2,15 i 2,21 (3H, 2s, $-\text{SCH}_3$ diastereoizomery), 4,44 (1H, s, C-3 proton), 4,96 i 4,99 (1H, 2s, α -proton diastereoizomerów), 5,20 (2H, s, ester benzyli CH_2), 5,32 (2H, s, PNB ester CH_2), 5,58 (1H, s, C-5 proton), 7,10–7,60 (10H, m, aromatyczny), 7,85 i 7,91 (1H, 2s, amido diastereoizomery) i 8,20 (2H, część AA'BB', PNB aromatyczny); m/e 655, 607, 550, 456, 303, 276, 250, 136, 114, 91.

b) Ester benzylowy kwasu 6 α -amino-6 β -[2-/p-nitrobenzyloksykarbonylo/-2-/3-tienylo/acetamido]penicylanowego.

Roztwór 1,33 (2 mmoli) estru benzylowego kwasu 6 α -metylotio-6 β -[2-/p-nitrobenzyloksykarbonylo/-2-/3-tienylo/acetamido]penicylanowego w 30 ml DMF w -40°C , w atmosferze azotu zadaje się 0,64 g (2 mmoli) octanu rtęciowego w 3 ml DMF, a następnie natychmiast roztworem 38 mg (2,2 mmola) bezwodnego amoniaku w 1 ml DMF. Mieszaninę miesza się w temperaturze od -40°C do -10°C w czasie 1 h po czym wlewa do eteru i przemywa wodą i solanką. Następnie suszy się nad siarczanem magnezu, sączy i odparowuje z otrzymaniem 1,18 g (94%) zasadniczo czystego produktu w postaci piany. $\nu_{\max}$ [CH_2Cl_2] 3380, 3310, 1785, 1745, 1690, 1525, 1350 cm^{-1} ; δ [CDCl_3] 1,33

(6H, s, gem dimetyli), 2,79 (2H, szerokie s, aminowe protony), 4,46 (1H, s, C-3 proton), 4,93 (1H, s, α -proton), 5,20 (2H, s, ester benzyli CH_2), 5,31 (2H, s, PNB ester CH_2), 5,43 (1H, s, C-5 proton), 7,10–7,70 (10H, m, aromatyczny), 7,87 (1H, s, amidowy proton) i 8,21 (2H, część AA'BB') PNB aromatyczny.

c) Ester benzylowy kwasu 6 α -formamido-6 β -[2-/p-nitrobenzyloksykarbonylo/-2-/3-tienylo/acetamido]penicylanowego.

Roztwór 1,15 g (1,8 mmola) estru benzylowego kwasu 6 α -amino-6 β -[2-/p-nitrobenzyloksykarbonylo/-2-/3-tienylo/acetamido]penicylanowego w 30 ml suchego dichlorometanu w 0°C zadaje się stopniowo 1,42 g (18 mmoli) pirydyny i 0,79 g (9 mmoli) bezwodnika mrówkowo-octowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w 0–5°C w czasie 2 h, po czym przemywa 0,5N kwasem solnym, rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodowego oraz solanką. Po osuszeniu nad siarczanem magnezu, przesączeniu i odparowaniu uzyskuje się 0,97 g surowego produktu. Po oczyszczeniu na żelu krzemionkowym, otrzymuje się 0,16 g (52%) związku tytułowego w postaci piany barwy białej. $\nu_{\max}$ [CH_2Cl_2] 3390, 3310, 1790, 1745, 1695, 1525, 1350 cm^{-1} ; δ [CDCl_3] 1,28 (6H, m, gem dimetylo-diastereoizomerów), 4,00 i 4,02 (1H, 2s, C-3 proton diastereoizomerów), 4,83 i 4,86 (1H, 2s, α -proton diastereoizomerów), 5,14 (2H, s, ester benzyli CH_2), 5,23 (2H, s, PNB ester CH_2), 5,60 (1H, s, C-5 protony), 7,00–7,50 (10H, m, aromatyczny), 7,79 i 7,82 (1H, 2s, wymienny z D_2O , 6 β -amidodiastereoizomery) i 7,97–8,25 (4H, m, 1H wymienny z D_2O , PNB aromatyczny, formamido i formyloproton); m/e 499, 471, 469, 456, 441, 303, 276, 250, 240, 194, 153, 136, 114, 91.

d) Sól disodowa kwasu 6 α -formamido-6 β -[2-/karbonylo/-2-/3-tienylo/acetamido]penicylanowego.

Roztwór 0,55 g (0,84 mmola) estru benzylowego kwasu 6 α -formamido-6 β -[2-/p-nitrobenzyloksykarbonylo/-2-/3-tienylo/acetamido]penicylanowego w 15 ml THF dodaje się do zawiesiny 0,6 g 10% palladu na węglu drzewnym w 10 ml etanolu i 1 ml wody, którą wstępnie uwodonniono w czasie 1 h przed dodaniem dalszych ilości (0,6 g) katalizatora. Uwodornianie kontynuowano w czasie 2 h, po czym katalizator odsącza się i przemywa rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodu. Przesącz przemywa się eterem, doprowadza wartość pH do 4 i przemywa octanem etylu. Połączone ekstrakty przemywa się solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje, uzyskując 0,25 g wolnego kwasu w postaci piany barwy białej. Przez rozpuszczenie w acetonie i zadanie 2N solą sodową estru etylowego kwasu heksenokarboksyloвого w metyloizobutyloketonie (0,59 ml, 1,18 mmola) a następnie eterem wytrąca się osad. Po odsączeniu przemywa się go eterem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 0,16 g (40%) tytułowej penicyliny. Hplc wskazało 1 pik, $\nu_{\max}$ (KBr) 1765, 1665, 1600, 1550 cm^{-1} ; δ (D_2O) 1,20–1,60 (6H, m, gem dimetylo-diastereoizomerów), 4,25 (1H, m, C-3 diastereoizomery), 5,59 (1H, s, C-5 proton), 7,05–7,50 (3H, m, aromatyczny) i 8,09 oraz 8,12 (1H, 2s, diastereoizomery formyli).

MIC ($\mu\text{g/ml}$) *P. mirabilis* 889 25.

Przykład IV. Sól sodowa kwasu 6 α -formamido-6 β -[D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-feniloacetamido]penicylanowego.

a) Ester benzylový kwasu 6 α -amino-6 β -[D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-feniloacetamido]penicylanowego.

Roztwór 978 mg (1,5 mmola) estru benzylový kwasu 6 α -metylotio-6 β -[D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-feniloacetamido]penicylanowego w 15 ml suchego DMF w -40°C , w atmosferze azotu zadaje się 480 mg (1,5 mmola) octanu rtęciowego w 2 ml DMF, po czym bezpośrednio roztwór 28 mg (1,65 mmola) bezwodnego amoniaku w 1 ml DMF. Mieszaninę miesza się w temperaturze od -40°C do -10°C w czasie ponad 1 h następnie wlewa do octanu etylu i przemywa wodą oraz solanką. Po osuszeniu nad siarczanem magnezu, przesączeniu i odparowaniu, otrzymuje się 710 mg (76%) zasadniczo czystego produktu w postaci szkła barwy jasnożółtej. ν_{max} / CH_2Cl_2 / 3380, 3280, 1780, 1740, 1715, 1690 cm^{-1} ; δ / CDCl_3 / 0,80—1,50 (9H, m, gem dimetyli i $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,82 (2H, szerokie s, amino protony), 3,20—3,80 (4H, m, piperazyna CH_2 i CH_2CH_3), 3,85—4,25 (2H, m, piperazyna CH_2), 4,34 (1H, s, C-3 proton), 5,18 (2H, s, ester CH_2), 5,42 (1H, s, C-5 proton), 5,58 (1H, d, $J=7\text{Hz}$, α -proton), 7,20—7,60 (11H, m, aromatyczny i NH) oraz 10,05 (1H, d, $J=7\text{Hz}$, amidowy proton).

b) Ester benzylový kwasu 6 α -formamido-6 β -[D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-feniloacetamido]penicylanowego.

Roztwór 0,50 g (0,8 mmola) estru benzylový kwasu 6 α -amino-6 β -[D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-feniloacetamido]penicylanowego w 30 ml bezwodnego dichlorometanu w 0°C zadaje się stopniowo 0,63 g (8 mmoli) pirydyny i 0,35 g (4 mmoli) bezwodnika mrówkowo-octowego. Roztwór reakcyjny pozostawia się do ogrzania do temperatury pokojowej w czasie ponad 3 h, rozcieńcza roztworem wodorowęglanu sodu i solanką. Suszy nad siarczanem magnezu, sączy i odparowuje z uzyskaniem 0,45 g surowego produktu. Po oczyszczeniu na żelu krzemionkowym, otrzymuje się 0,37 g (71%) związku tytułowego. ν_{max} / KBr / 3400, 3300, 1785, 1740, 1710, 1680, 1500 cm^{-1} ; δ / $[\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 0,07—1,20 (9H, m, gem dimetyli i $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,20—3,65 (4H, m, piperazyna CH_2 i CH_2CH_3), 3,75—4,00 (2H, m, piperazyna CH_2), 4,40 (1H, s, C-3 proton), 5,14 (2H, s, ester CH_2), 5,45 (1H, s, C-5 proton), 5,63 (1H, d, $J=7\text{Hz}$, α -proton), 7,20—7,60 (10H, m, aromatyczny), 8,03 (1H, s, proton formylu), 9,09 (1H, s, wymieniający w D_2O , 6 β -amido proton) i 9,96 (2H, m, wymieniający w D_2O , amido- i formamidoprototy).

c) Sól sodowa kwasu 6 α -formamido-6 β -[D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-feniloacetamido]penicylanowego.

Roztwór 200 mg (0,31 mmola) estru benzylový kwasu 6 α -formamido-6 β -[D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-feniloacetamido]penicylanowego w 15 ml THF dodaje się do zawiesiny 200 mg 10% palladu na węglu drzewnym w 10 ml etanolu i 1 ml wody, którą uprzednio

poddano uwodornianiu w czasie 15 minut. Następnie, mieszaninę uwodornia się w czasie 2,5 h, po czym katalizator odsacza się i przemywa rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodu. Przesącz przemywa się octanem etylu, nasyconym chlorem sodu i zakwasza do wartości pH 1,5, po czym ekstrahuje produkt do mieszaniny THF/octan etylu (50:50). Połączone ekstrakty przemywa się solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje, otrzymując 0,12 g wolnego kwasu, δ / $[\text{CD}_3)_2\text{CO}]$ 0,90—1,70 (9H, m, gem dimetyli i $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,20—4,20 (6H, m, piperazyna CH_2 's i $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,40 (1H, s, C-3 proton), 5,70 (1H, s, C-5 proton), 5,82 (1H, d, $J=7\text{Hz}$, α -proton), 7,30—7,90 (5H, m, aromatyczny), 8,30 (1H, s, proton formylu), 8,57 (1H, s, 6 β -amido proton), 9,06 (1H, s, formamido proton). Kwas rozpuszcza się w THF i wytwarza sól sodową przez dodanie 2N soli sodowej estru etylowego kwasu heksanokarboksylowego w metyloizobutyloketonie, a następnie eteru. Produkt sączy, przemywa eterem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 130 mg (72%) związku tytułowego. Hplc wykazało 1 pik. ν_{max} / KBr / 1765, 1710, 1675, 1600, 1515 cm^{-1} ; δ / D_2O / 0,90—1,50 (9H, m, gem dimetyli i $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,10—3,95 (6H, m, piperazyna CH_2 's i $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,02 (1H, s, C-3 proton), 5,37 (1H, s, C-5 proton), 5,50 (1H, s, α -proton), 7,40 (5H, s, aromatyczny) i 8,07 (1H, s, proton formylu). MIC (g/ml) *P. mirabilis* 889 0,2.

Przykład V. Sól sodowa kwasu 6 α -formamido-6 β -[D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/4-hydroksyfenilo/acetamido]penicylanowego.

a) Ester benzylový kwasu 6 α -metylotio-6 β -[D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/4-benzyloksykarbonyloksyfenilo/acetamido]penicylanowego.

Roztwór 12,2 mmola chlorku D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/4-benzyloksykarbonyloksyfenilo/acetylu w 60 ml bezwodnego dwuchlorometanu wkrapla się do oziębionego lodem roztworu 13,42 mmola (1,1 równoważnika) estru benzylový kwasu 6 α -metylotio-6 β -aminopenicylanowego oraz 1,45 g (18,3 mmola) pirydyny w 100 ml dichlorometanu. Roztwór reakcyjny miesza się w 0°C przez 0,5 h, po czym przez 1 h w temperaturze pokojowej. Następnie odparowuje do sucha, rozpuszcza w octanie etylu i przemywa rozcieńczonym kwasem solnym, rozcieńczonym wodorowęglanem sodu oraz solanką. Po osuszeniu, odparowaniu i chromatografowaniu otrzymuje się związek tytułowy z wydajnością 19% razem z izomerem L z wydajnością 15%.

D-izomer ν_{max} / CH_2Cl_2 / 3250, 1780, 1765, 1750, 1718, 1715, 1680 (sh), 1500, 1220 cm^{-1} ; δ / $[\text{CD}_3)_2\text{CO}]$ 1,07 i 1,21 (6H, 2s, gem dimetyli), 1,16 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,28 (3H, s, $-\text{SCH}_3$), 3,47 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,68 (2H, m, piperazyna $-\text{CH}_2$), 4,01 (2H, m, piperazyna $-\text{CH}_2$), 4,37 (1H, s, C-3 proton), 5,19 (2H, s, ester $-\text{CH}_2$), 5,25 (2H, s, węglan $-\text{CH}_2$), 5,42 (1H, s, C-5 proton), 5,71 (1H, d, $J=7\text{Hz}$, osłabienie singletu przy wymianie, D_2O α -proton), 7,10—7,70

(14H, m, aromatyczny), 8,77 (1H, d, J7Hz, wymienny z D₂O, α-amido proton).

L-izomer $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 3280, 1750, 1765, 1755, 1720, 1690, 1500, 1215 cm⁻¹; δ [CD₃/₂CO] 1,16 (3H, t, J7Hz, —CH₂CH₃), 1,35 i 1,51 (6H, 2s, gem dimetyli), 1,95 (3H, s, —SCH₃), 3,47 (2H, z, J7Hz, —CH₂CH₃), 3,68 (2H, m, piperazyna —CH₂), 4,01 (2H, m, piperazyna —CH₂), 4,45 (1H, s, C-3 proton), 5,22 (2H, s, ester —CH₂), 5,27 (2H, s, węglan —CH₂), 5,46 (1H, s, C-5 proton), 5,72 (1H, d, J7Hz, osłabienie singletu przy wymianie D₂O, α-proton), 7,10—7,70 (14H, m, aromatyczny), 8,82 (1H, s, wymienny z D₂O, 6β-amido proton) i 10,02 (1H, d, J7Hz, wymienny z D₂O, amido proton).

b) Ester benzylowy kwasu 6α-amido-6β-(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/4-benzylksykarbonyloksyfenilo/acetamido)penicylanowego.

Roztwór 1,75 g (2,18 mmola) estru benzylowego kwasu 6α-metylotio-6β-(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/4-benzylksykarbonyloksyfenilo/acetamido)penicylanowego w 30 ml DMF w —50°C, w atmosferze azotu, zadaje się 0,70 g (2,18 mmola) octanu rtęciowego w 4 ml DMF, a następnie natychmiast roztworem 41 mg (2,4 mmola) bezwodnego amoniaku w 2 ml DMF. Mieszaninę miesza się w temperaturze od —50°C do —30°C w czasie 1 h, po czym wlewa do octanu etylu i przemywa wodą i solanką. Po osuszeniu nad siarczanem magnezu, przesączeniu i odparowaniu otrzymuje się 1,56 g (93%) zasadniczo czystego produktu, $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 3280, 1780 (sh), 1765, 1750, 1720, 1695, 1680 (sh), 1500, 1220 cm⁻¹; δ [CD₃/₂CO] 0,80—1,50 (9H, m, gem dimetyli i —CH₂CH₃), 3,02 (2H, szerokie s, —NH₂), 3,25—3,80 (4H, m, piperazyna —CH₂ i —CH₂CH₃), 3,80—4,20 (2H, m, piperazyna —CH₂), 4,39 (1H, s, C-3 proton), 5,19 (2H, s, ester —CH₂), 5,28 (2H, s, węglan —CH₂), 5,43 (1H, s, C-5 proton), 5,75 (1H, d, J7Hz, α-proton), 7,10—7,90 (14H, m, aromatyczny), 8,87 (1H, s, 6β-amido proton) i 10,15 (1H, d, J7Hz, α-amido proton).

c) Ester benzylowy kwasu 6α-formamido-6β-(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/4-benzylksykarbonyloksyfenilo/acetamido)penicylanowego.

Roztwór 1,56 g (2,0 mmole) estru benzylowego kwasu 6α-amino-6β-(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/4-benzylksykarbonyloksyfenilo/acetamido)penicylanowego w 60 ml bezwodnego dichlorometanu w 0°C zadaje się 1,55 g (20 mole) i pirydyny i 0,88 g (10 mmoli) bezwodnika mrówkowo-octowego. Roztwór reakcyjny miesza się w 0°C w czasie 0,25 h, po czym w czasie 1 h w temperaturze pokojowej. Następnie przemywa się 0,5 N kwasem solnym, rozcieńczonym wodorowęglanem sodu oraz solanką, po czym suszy nad siarczanem magnezu, sączy i odparowuje do sucha. Otrzymane 1,39 g surowego produktu oczyszcza się chromatograficznie z uzyskaniem 0,95 g (59%) związku tytulowego, $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 3275, 1790, 1770, 1750, 1725, 1715, 1695, 1682 (sh), 1500, 1210 cm⁻¹; δ [CD₃/₂CO] 0,97 i 1,18 (6H, 2s, gem dime-

tyli), 1,17 (3H, t, —7Hz, —CH₂CH₃), 3,48 (2H, q, J7Hz, —CH₂CH₃), 3,65 (2H, m, piperazyna —CH₂), 4,00 (2H, m, piperazyna —CH₂), 4,39 (1H, d, C-3 proton), 5,18 (2H, s, ester —CH₂), 5,26 (2H, s, węglan —CH₂), 5,58 (1H, s, C-5 proton), 5,73 (1H, d, J7Hz, osłabienie singletu przy wymianie D₂O, α-proton), 7,10—7,70 (14H, m aromatyczny), 8,16 (1H, s, —NHCHO), 8,23 (1H, s, wymienny z D₂O, —NHCHO), 8,88 (1H, s, wymienny z D₂O, 6β-amido proton) i 10,05 (1H, s, J7Hz, wymienny z D₂O, -amido proton).

d) Sól sodowa kwasu 6α-formamido-6β-(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/4-hydroksyfenilo/acetamido)penicylanowego.

Roztwór 0,50 g (0,625 mmola) estru benzylowego kwasu 6α-formamido-6β-(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/4-benzylksykarbonyloksyfenilo/acetamido)penicylanowego w 15 ml THF dodaje się do zawiesiny 5,50 g 10% palladu na węglu drzewnym w 15 ml etanolu i 1 ml wody, uprzednio uwodornianej przez 1/2 h. Następnie mieszaninę uwodornia się przez 45 minut, katalizator odsacza i przemywa rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodu. Przesącza przemywa się octanem etylu nasyconym chlorkiem sodu i zakwasza do wartości pH 1,5, po czym ekstrahuje mieszaniną THF/octan etylu (50:50). Połączone ekstrakty przemywa się solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje, otrzymując 0,25 g wolnego kwasu w postaci stałej barwy białej. Kwas zawiesza się w wodzie i ostrożnie wartość pH doprowadza się z 2,0 do 7,0 przez dodawanie rozcieńczonego roztworu wodorowęglanu sodu. Uzyskany roztwór sączy się i liofilizuje, otrzymując 256 mg (69%) związku tytulowego. Hplc wykazała 1 główny pik, $\nu_{\max}$ /KBr/ 1770, 1710, 1685, 1670, 1610, 1510 cm⁻¹; δ /D₂O/ 0,95 i 1,33 (6H, 2s, gem dimetyli), 1,21 (3H, t, J7Hz, —CH₂CH₃), 3,50 (2H, q, J7Hz, —CH₂CH₃), 3,65 (2H, m, piperazyna —CH₂), 3,98 (2H, m, piperazyna —CH₂), 4,16 (1H, s, C-3 proton), 5,37 (1H, s, C-5 proton), 5,59 (1H, s, α-proton), 6,86 i 7,35 (4H, AA'BB', J7Hz, aromatyczny) i 8,00 (1H, s, —NHCHO). MIC (μg/ml) P.mirabilis 889 0,1.

Przykład VI. Sól sodowa kwasu 6α-formamido-6β-(L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/4-hydroksyfenilo/acetamido)penicylanowego.

a) Ester benzylowy kwasu 6α-amino-6β-(L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/4-benzylksykarbonyloksyfenilo/acetamido)penicylanowego.

Związek ten wytwarza się z wydajnością 81% na drodze reakcji estru benzylowego kwasu 6α-metylotio-6β-(L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/4-benzylksykarbonyloksyfenilo/acetamido)penicylanowego z amoniakiem i octanem rtęciowym jak opisano dla izomeru-D. $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 3280, 1780, 1765, 1750, 1715, 1690, 1680 (sh), 1495, 1215 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 0,95—1,40 (9H, m, gem dimetyli i —CH₂CH₃), 2,61 (2H, s, —NH₂), 3,10—3,70 (4H, m, piperazyna —CH₂ oraz —CH₂CH₃), 3,75—4,15 (2H, m, piperazyna —CH₂),

4,31 (1H, s, C-3 proton), 511 (2H, s, ester $-\text{CH}_2$), 5,19 (2H, s, węglan $-\text{CH}_2$), 5,33 (1H, s, C-5 proton), 5,45 (1H, d, J6Hz, α -proton), 6,90–7,70 (14H, m, aromatyczny), 8,22 (1H, s, 6 β -amido proton) i 9,81 (1H, d, J6Hz, α -amido proton).

b) Ester benzylowy kwasu 6 α -formamido-6 β -[L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbyloamino]-2-4-benzylloksykarbyloksyfenylo/acetamido]-penicylanowego.

Związek ten wytwarza się z wydajnością 61% na drodze reakcji estru benzylowego kwasu 6 α -amino-6 β -[L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbyloamino]-2-4-benzylloksykarbyloksyfenylo/acetamido]penicylanowego z bezwodnikiem mrówkowo-octowym w obecności pirydyny jak opisano dla izomeru-D. ν_{max} / CH_2Cl_2 / 3280, 1790, 1765, 1750, 1715, 1690, 1500, 1480, 1215 cm^{-1} ; δ [CDCl_3 /CO] 1,13 (3H, t, J7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,31 (6H, s, gem dimetyli), 3,45 (2H, q, J7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,62 (2H, m, piperazyna $-\text{CH}_2$), 4,00 (2H, m, piperazyna $-\text{CH}_2$), 4,46 (1H, s, C-3 proton), 5,19 (2H, s, ester $-\text{CH}_2$), 5,26 (2H, s, węglan $-\text{CH}_2$), 5,61 (1H, s, C-5 proton), 5,75 (1H, d, J7Hz, osłabienie singletu przy wymianie D_2O , α -proton), 7,10–7,65 (14H, m, aromatyczny), 8,08 (1H, s, $-\text{NHCHO}$), 8,31 (1H, s, wymienny z D_2O , $-\text{NHCHO}$), 8,60 (1H, s, wymienny z D_2O , 6 β -amido proton) i 9,99 (1H, d, J 7Hz, wymienny z D_2O , α -amido proton).

c) Sól sodowa kwasu 6 α -formamido-6 β -[L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbyloamino]-2-4-hydroksyfenylo/acetamido]penicylanowego.

Związek ten wytwarza się z wydajnością 44% na drodze hydrogenolizy estru benzylowego kwasu 6 α -formamido-6 β -[L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbyloamino]-2-4-benzylloksykarbyloksyfenylo/acetamido]penicylanowego w sposób opisany dla izomeru-D, ν_{max} /KBr/ 1770, 1710, 1675, 1610, 1510 cm^{-1} ; δ / D_2O / 1,13 (3H, s, gem dimetylu), 1,21 (3H, t, J7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,43 (3H, s, gem dimetylu), 3,52 (2H, q, J7Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,69 (2H, m, piperazyna $-\text{CH}_2$), 4,01 (2H, m, piperazyna $-\text{CH}_2$), 4,22 (1H, s, C-3 proton), 5,49 (1H, s, C-5 proton), 5,58 (1H, s, α -proton), 6,93 i 7,36 (4H, AA'BB', J9Hz aromatyczny) i 8,11 (1H, s, $-\text{NHCHO}$).

MIC ($\mu\text{g/ml}$). P.mirabilis 889 125.

Przykład VII. Kwas 6 α -formamido-6 β -[D-2-amino-2-fenylacetamido]penicylanowy.

a) Ester benzylowy kwasu 6 α -amino-6 β -[D-2-4-nitrobenzylloksykarbyloamino/-2-fenylacetamido]penicylanowego.

W atmosferze azotu w -40°C 1,8 g (30 mmoli) estru benzylowego kwasu 6 α -metylotio-6 β -[D-2-4-nitrobenzylloksykarbyloamino/-2-fenylacetamido]penicylanowego w 25 ml DMF zadaje się roztworem 0,98 g (31 mmoli) octanu rtęciowego w 3 ml DMF. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się do ogrzania do 0°C w czasie ponad 1 h, wlewa do eteru, przemywa wodą oraz solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Otrzymuje się 0,97 g (57%) związku tytułowego, δ / CDCl_3 / 0,96, 1,19 (6H, 2s, gem dimetyli), 2,74 (2H, m, NH_2), 4,38 (1H, s, C-3 proton), 5,15 (4H, s, ArCH_2), 5,41 (1H,

s, C-5 proton), 5,53 (1H, m, α -proton), 6,89 (1H, m, NH), 7,36 (12H, m, aromatyczne protony), 7,90–8,40 (3H, m, NH aromatyczne protony); ν_{max} / CH_2Cl_2 / 1610, 1680, 1715, 1745, 1780 cm^{-1} .

b) Ester benzylowy kwasu 6 α -formamido-6 β -[D-2-4-nitrobenzylloksykarbyloamino/-2-fenylacetamido]penicylanowego.

W temperaturze 0°C 0,97 g (1,65 mmola) estru benzylowego kwasu 6 α -amino-6 β -[D-2-4-nitrobenzylloksykarbyloamino/-2-fenylacetamido]penicylanowego w 40 ml dichlorometanu zadaje się 1,3 ml (16,5 mmola) pirydyny, po czym 0,73 g (8,2 mmola) bezwodnika mrówkowo-octowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w $0-5^\circ\text{C}$ w czasie 1 h, przemywa 0,5 N kwasem solnym, rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodu oraz solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje z otrzymaniem surowego produktu. Po oczyszczeniu na żelu krzemionkowym otrzymuje się 0,60 g (59%) związku tytułowego, δ / CDCl_3 / 0,93, 1,17 (6H, 2s, gem dimetyli), 4,41 (1H, s, C-3 proton), 5,16 (4H, s, ArCH_2), 5,64 (2H, m, α - i C-5 protony), 6,89 (1H, s, NH), 7,39 (12H, m, aromatyczne protony), 8,14 (3H, m, aromatyczne protony i CHO), 8,85 (1H, m, NH); ν_{max} / CH_2Cl_2 / 1605, 1690, 1740, 1785 cm^{-1} .

c) Kwas 6 α -formamido-6 β -[D-2-amino-2-fenylacetamido]penicylanowy.

Roztwór 0,60 g (0,9 mmola) estru benzylowego kwasu 6 α -formamido-6 β -[D-2-4-nitrobenzylloksykarbyloamino/-2-fenylacetamido]penicylanowego w 5 ml THF, 10 ml etanolu i 2 ml wody dodaje się do uprzednio uwodornionej przez 15 minut mieszaniny 0,7 g 10% palladu na węglu drzewnym w 2,5 ml THF, 5 ml etanolu i 1 ml wody. Mieszaninę uwodornia się w czasie 2 h, dodaje dalsze ilości (0,5 g) katalizatora i uwodornienie kontynuuje w czasie 2 h. Katalizator odsąca się i przemywa sukcesywnie THF, etanolem oraz wodą. Rozpuszczalniki organiczne odparowuje się z przesączu i roztwór wodny przemywa się octanem etylu i liofilizuje z otrzymaniem 0,33 g (93%) związku tytułowego, δ / D_2O / 0,96, 1,36 (6H, 2s, gem dimetyli), 4,19 (1H, s, C-3 protony), 4,94 (1H, s, α -proton), 5,63 (1H, s, CHO); ν_{max} /KBr/ 1600, 1675, 1765 cm^{-1} . MIC ($\mu\text{g/ml}$) P.mirabilis 889 25.

Przykład VIII. Kwas 6 α -formamido-6 β -[D-2-amino-2-4-hydroksyfenylo/acetamido]penicylanowy.

a) Ester benzylowy kwasu 6 α -amino-6 β -[D-2-4-nitrobenzylloksykarbyloamino/-2-4-benzylloksykarbyloksyfenylo/acetamido]penicylanowego.

W 20 ml DMF 0,84 g (1,03 mmole) estru benzylowego kwasu 6 α -amino-6 β -[D-2-4-nitrobenzylloksykarbyloamino/-2-4-benzylloksykarbyloksyfenylo/acetamido]penicylanowego chłodzi się do -40°C , zadaje 0,34 g (1,03 mmola) octanu rtęciowego w 3 ml DMF, a następnie 0,019 g (1,1 mmola) bezwodnego amoniaku w 1,1 ml DMF. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się do ogrzania do 0°C ponad 1,5 h, wlewa do eteru, przemywa wodą, solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Otrzymuje się 0,35 g (43%) związku tytułowego, δ / CDCl_3 / 0,96, 1,19 (6H, 2s, gem dimetyli), 2,57 (1H, m, NH_2), 4,34 (1H, s, C-3 proton), 5,16 (5H, m,

ArCH₂ i -proton), 5,39 (1H, s, C-5 proton), 6,63 (1H, m, NH), 7,37, 7,42 (12H, 2s + m, aromatyczne protony i NH), 8,08 (2H, m, aromatyczne protony); $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 1610, 1680, 1770 cm⁻¹.

b) Ester benzyłowy kwasu 6 α -formamido-6 β -[D-2-/4-nitrobenzyloksykarbonyloamino/-2-/4-benzyloksykarbonyloksyfenilo/acetamido]penicylanowego.

Roztwór 0,35 g (0,45 mmola) estru benzyłowego kwasu 6 α -formamido-6 β -[D-2-/4-nitrobenzyloksykarbonyloamino/-2-/4-benzyloksykarbonyloksyfenilo/acetamido]penicylanowego w 10 ml dichlorometanu chłodzi się do 0°C, zadaje 0,32 ml (4,0 mmole) pirydyny oraz 0,19 g (2,2 mmola) bezwodnika mrówkowo-octowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w 0–5°C w czasie 1 h, przemywa 0,5 N kwasem solnym, rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodu, solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Surowy produkt oczyszcza się na żelu krzemionkowym. Otrzymuje się 0,18 g (50%) związku tytułowego, δ /CDCl₃/ 0,94, 1,15 (6H, 2s, gem dimetyli), 4,34 (1H, s, C-3 proton), 5,10 (2H, s, ArCH₂), 5,21 (2H, s, ArCH₂), 5,55 (2H, m, C-5 i α -protony), 7,31, 7,39 (14H, 2s + m, aromatyczne protony i NH), 7,99 (3H, aromatyczne protony i CHO), 8,86 (1H, m, NH); $\nu_{\max}$ /CHCl₃/ 1610, 1710, 1750, 1770, 1790 cm⁻¹.

c) Kwas 6 α -formamido-6 β -[D-2-amino-2-/4-hydroksyfenilo/acetamido]penicylanowy.

Do uprzednio uwodornionej przez 15 minut zawiesiny 0,3 g 10% palladu na węglu drzewnym w 5 ml etanolu, 2 ml wody i 2 ml THF dodaje się 0,29 g (0,36 mmola) estru benzyłowego kwasu 6 α -formamido-6 β -[D-2-/4-nitrobenzyloksykarbonyloamino/-2-/4-benzyloksykarbonyloksyfenilo/acetamido]penicylanowego w 2 ml THF. Mieszaninę uwodornia się 4 h. Katalizator odsąca się i przemywa sukcesywnie THF, etanolem oraz wodą. Rozpuszczalniki organiczne odparowuje się z przesączu i wodną pozostałość przemywa się octanem etylu i liofilizuje, otrzymując związek tytułowy. δ /D₂O/ 0,97, 1,28 (6H, 2s, gem dimetyli), 6,14 (1H, s, C-3 proton), 5,25 (1H, s, α -proton), 5,55 (1H, s, C-5 proton), 6,83, 7,27 (4H, AA'BB', J10Hz, aromatyczne protony), 8,18 (1H, s, CHO); $\nu_{\max}$ (KBr) 1600, 1670, 1765 cm⁻¹. MIC (μ g/ml) P. Mirabilis 889 50.

Przykład IX. Ester benzyłowy kwasu 6 β -[D-2-[4-/benzyloksykarbonyloksy/fenilo]-2-/4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]acetamido]-6 α -formamidopenicylanowego.

a) Ester benzyłowy kwasu 6 α -amino-6 β -[D-2-[4-/benzyloksykarbonyloksy/fenilo]-2-/2,2,2-trichloroetoksykarbonyloamino/acetamido]-penicylanowego.

Roztwór 0,460 g estru benzyłowego kwasu 6 β -[D-2-[4-/benzyloksykarbonyloksy/fenilo]-2-/2,2,2-trichloroetoksykarbonyloamino/acetamido]-6 α -ametylotio/penicylanowego w 7 ml suchego N,N-dimetyloformamidu miesza się w atmosferze azotu i chłodzi do –40°C. Dodaje 0,81 g octanu rtęci w 1 ml N,N-dimetyloformamidu, a następnie 0,011 g amoniaku w 0,58 ml N,N-dimetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze od –50° do –10°C w czasie 1 h i roz-

dziela między octan etylu i wodę. Fazę organiczną przemywa się 4 krotnie wodą. 1 raz solanką, suszy nad siarczanem sodu i zateża. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym 60 (około 50 mm) i eluuje mieszaniną 1:1 octan etylu:heksan. Otrzymuje się 0,285 g estru benzyłowego kwasu 6 α -amino-6 β -[D-2-[4-/benzyloksykarbonyloksy/fenilo]-2-/2,2,2-trichloroetoksykarbonyloamino/acetamidopenicylanowego; $\nu_{\max}$ /CHCl₃/ 3400, 3310, 020, 2950, 1765, 1745, 1685, 1605 i 1500 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 1,00 i 1,20 (6H, 2s, 2-CH₃'s), 2,60 (2H, s, NH₂), 4,30 (1H, s, 3-H), 4,64 (2H, s, CH₂CCl₃), 5,11 i 5,20 (4H, 2s, PhCH₂), 5,24 (1H, d, J 7Hz, (NCHCO), 5,36 (1H, s, 5-H), 6,41 (1H, d, J 7 Hz, NH), 7,10 i 7,44 (4H, 2d, J 8 Hz, fenyl), 7,31 i 7,36 (11H, 2s, fenyl i NH).

b) Ester benzyłowy kwasu 6 β -[D-2-[4-/benzyloksykarbonyloksy/fenilo]-2-/2,2,2-trichloroetoksykarbonyloamino/acetamido]-6 α -formamidopenicylanowego.

W atmosferze azotu miesza się i chłodzi do 0°C roztwór 0,256 g estru benzyłowego kwasu 6 α -amino-6 β -[D-2-[4-/benzyloksykarbonyloksy/fenilo]-2-/2,2,2-trichloroetoksykarbonyloamino/acetamido]penicylanowego w 10 ml dichlorometanu. Zadaje 0,26 ml pirydyny i 0,13 ml bezwodnika mrówkowo-octowego, po czym ogrzewa do temperatury pokojowej w czasie ponad 3 h. Uzyskany roztwór przemywa się 0,5 N kwasem solnym, rozcieńczonym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu, solanką i suszy nad siarczanem sodu. Roztwór zateża się i chromatografuje na żelu krzemionkowym 60 (<0,070 mm), eluując mieszaniną 1:1 octanu etylu i heksanu. Otrzymuje się 0,230 g estru benzyłowego kwasu 6 β -[D-2-[4-/benzyloksykarbonyloksy/fenilo]-2-/2,2,2-trichloroetoksykarbonyloamino/acetamido]-6 α -formamido-penicylanowego w postaci bezbarwnej piany; $\nu_{\max}$ /CHCl₃/ 3420, 3300, 3000 szerokie, 1780 sh, 1765, 1745, 1695, 1605 i 1500 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 1,00 i 1,20 (6H, 2s, C/CH₃'s), 4,36 (1H, s, 3-H), 4,64 (2H, s, CH₂ CCl₃), 5,12 i 5,20 (4H, 2s, PhCH₂'s), 5,48 (1H, d, J 7 Hz NCHCO), 5,56 (1H, s, 5-H), 6,56 (1H, szerokie, J 7 Hz, NH), 7,09 i 7,47 (4H, 2d, J 9 Hz, fenyl), 7,30 i 7,37 (11H, 2s, fenyl i NH), 8,09 (1H, s, NCHO) i 8,50 (1H, b, NH).

c) Ester benzyłowy kwasu 6 β -[D-2-amino-2-[4-/benzyloksykarbonyloksy/fenilo]acetamido]-6 α -formamidopenicylanowego.

Roztwór 0,200 g estru benzyłowego kwasu 6 β -[D-2-[4-/benzyloksykarbonyloksy/fenilo]-2-/2,2,2-trichloroetoksykarbonyloamino/acetamido]-6 α -formamidopenicylanowego w 10 ml tetrahydrofuranu miesza się w temperaturze pokojowej i zadaje 2 ml 1 M wodnego roztworu diwodorofosforanu potasu, po czym 0,400 g świeżo przemytego kwasu sproszkowanego cynku. Mieszanie kontynuuje się aż do całkowitego usunięcia grup ochronnych (około 4 h) i mieszaninę sączy się przez celit. Przesącz zateża się i rozdziela między octan etylu i solankę. Roztwór octanu etylu suszy się nad siarczanem sodu i zateża. Otrzymuje się ester benzyłowy kwasu 6 β -[D-2-amino-2-[4-/benzyloksykarbonyloksy/fenilo]-acetamido]-6 α -formamidopenicylanowego.

Przykład X. Sól sodowa kwasu 6 β -[D-2-/4-

-etylo-2,3-diketopiperazyńlo-1/karbonyloamino]-2-
-/tienylo-2/acetamido}-6 α -formamidopenicylanowe-
go.

a) Ester benzylowy kwasu 6 β -(DL-2-[4-etylo-2,3-
-diketopiperazyńlo-1/karbonyloamino]-2-/tienylo-
-2-/acetamido)-6 α -/metylotio/penicylanowego.

Roztwór 1,46 g estru benzylowego kwasu 6 β -
-amino-6 α -/metylotio/penicylanowego oraz 0,92 g
N,N'-dicykloheksylokarbodiimidu w 25 ml dichlo-
rometanu miesza się i chłodzi do 0–5°C i za-
daje kroplami roztworu 1,35 g kwasu DL-2-[4-
-etylo-2,3-dikeetopiperazyńlo-1/karbonyloami-
no]-2-/tienylo-2/octowego w 5 ml acetonu i 25 ml
dichlorometanu w czasie ponad 1 h. Mieszaninę
reakcyjną pozostawia się do osiągnięcia tempe-
ratury pokojowej w czasie ponad 1 h i miesza w
temperaturze pokojowej w czasie 18 h. Wytrą-
cony N,N'-dicykloheksylomocznik oddziela się przez
sączenie i przemywa 20 ml dichlorometanu. Prze-
sącz organiczny zateża się pod zmniejszonym ci-
śnieniem i pozostałość chromatografuje na żelu
krzemionkowym 60 (<0,070 mm) eluując octanem
etylu. Otrzymuje się 1,291 g związku tytułowego.
 $\nu_{\max}$ (KBr) 3450 szerokie, 3280, 1778, 1740, 1710,
1680, 1510 i 1185 cm^{-1} ; δ [CDCl_3/CO] 1,04–1,60 (9H,
m, $\text{C}/\text{CH}_3/2$ i NCH_2CH_3), 2,05 i 2,28 (3H, 2s, SCH_3),
3,46 (2H, q, J 8 Hz, NCH_2CH_3), 3,68 i 4,02 (4H,
2m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,39 i 4,44 (1H, 2s, 3-H), 5,19 i
5,21 (2H, 2s, PhCH_2 's), 5,45 (1H, s, 5-H), 5,97 (1H,
d, J 7 Hz, CH), 6,88–7,03 (1H m, tienyl-H), 7,15–
–7,50 (7H, m, fenyl i tienyl- H_2), 8,81 (1H, d, J
7 Hz NH) i 9,79 i 10,02 (1H, szer., CONH).

b) Ester benzylowy kwasu 6 α -amino-6 β -(DL-2-
-[4-etylo-2,3-diketopiperazyńlo-1/karbonyloami-
no]-2-/tienylo-2/acetamido)-penicylanowego.

Roztwór 1,3 g estru benzylowego kwasu 6 β -(DL-
-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyńlo-1/karbonyloami-
no]-2-/tienylo-2/acetamido)-6 α -/metylotio/penicyla-
nowego w 13 ml N,N-dimetyloformamidu podczas
mieszania chłodzi się do –40°C w atmosferze azo-
tu. Następnie dodaje się 0,63 g octanu rtęciowego,
po czym 2,2 ml (16 mg/ml) roztworu amoniaku
w N,N-dimetyloformamidzie i mieszaninę miesza
się w temperaturze od –20 do –40°C przez 0,5
h. Całość pozostawia się do ogrzania do tempe-
ratury pokojowej w czasie ponad 1 h i rozcieńcza
100 ml octanu etylu. Mieszaninę sączy się. Prze-
sącz przemywa się 5 krotnie wodą, nasyconą so-
laną i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu.
Roztwór zateża się pod zmniejszonym ci-
śnieniem. Otrzymuje się 1,16 g związku tytuł-
owego. δ [CDCl_3/CO] 1,00–1,50 (9H, m, $\text{C}/\text{CH}_3/2$ i
 NCH_2CH_3), 2,67–3,10 (2H, szer., NH_2), 3,27–3,82
i 3,87–4,19 (6H, m, piperazyń CH_2 's), 4,36 i 4,41
(1H, 2s, 3-H), 5,20 (2H, s, CH_2Ph), 5,37 i 5,39 (1H,
2s, 5-H), 5,91 (1H, d, J 7 Hz, CH), 6,78–7,07 i 7,10–
–7,45 (8H, m, fenyl i tienyl- H 's), 8,50 i 8,60 (1H,
2s, CONH), 9,90 (1H, d, J 7 Hz, NHCH).

c) Ester benzylowy kwasu 6 β -(DL-2-[4-etylo-
-2,3-diketopiperazyńlo-1/karbonyloamino]-2-/tie-
nylo-2-/acetamido)-6 α -formamidopenicylanowego.

Do roztworu 1,16 g estru benzylowego kwasu
6 α -amino-6 β -(DL-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyń-
lo-1/karbonyloamino]-2-/tienylo-2/acetamido)peni-
cylanowego w 20 ml dichlorometanu dodaje się

1,5 ml pirydyny w 0–5°C. Roztwór zadaje się 0,81
g bezwodnika mrówkowo-octowego i mieszaninę
miesza się w 0–5°C w czasie 1 h, po czym pozo-
stawia do osiągnięcia temperatury pokojowej w
czasie ponad 0,5 h. Całość przemywa się 1 M
kwasem solnym, rozcieńczonym wodnym roztwo-
rem wodorowęglanu sodu, wodą, nasyconą solan-
ką i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu.
Roztwór zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem
i chromatografuje na żelu krzemionkowym 60
(<0,070 mm), eluując octanem etylu. Otrzymuje
się oddzielone diastereoizomery. Najpierw eluje
się 0,44 g diastereoizomeru z łańcuchem boc-
znym o konfiguracji L. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +71,5^\circ$ (c 1 w CHCl_3);
 $\nu_{\max}$ (KBr) 3280 szer., 1782, 1740, 1710, 1680 szer.,
1505 szer., 1460, 1392, 1368, 1324 szer., 1265, szer. 1200
sh i 1187 cm^{-1} ; δ [CDCl_3] 1,04–1,36 (9H, m, $\text{C}/\text{CH}_3/2$
i CH_2CH_3), 3,31–3,65 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,90–
–4,15 (2H, m, CH_2CH_3), 4,39 (1H, s, 3-H), 5,13 (2H,
s, CH_2Ph), 5,61 (1H, s, 5-H), 5,78 (1H, d, J 8 Hz,
NHCH), 6,85–7,00 i 7,11–7,40 (8H, m, fenyl i
tienyl – H's), 7,75 (1H, s, CONH), 8,02 (1H, s,
NHCHO), 8,11 (1H, s, CHO), 9,82 (1H, d, J 8 Hz,
NHCH).

W drugim etapie eluuje się 0,33 g diastereoizo-
meru o konfiguracji -D w łańcuchu bocznym.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +79,8^\circ$ (c 1 w CHCl_3); $\nu_{\max}$ (KBr) 3400 sh,
3280, 1782, 1740 sh, 1710, 1680 szer., 1505, 1460, 1391,
1368, 1330, 1280, 1262 i 1185 cm^{-1} ; δ [CDCl_3] 0,98
i 1,10–1,37 (9H, m, $\text{C}/\text{CH}_3/2$ i CH_2CH_3), 3,25–3,98
(6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 4,38, (1H, s, 3-H), 5,12
(2H, s, CH_2Ph), 5,54 (1H, s, 5-H), 5,82 (1H, d, J
8 Hz, NHCH), 6,80–7,00 i 7,10–7,42 (8H, m, fenyl
i tienyl – H's), 8,13 (2H, szerokie, NHCHO), 8,58
(1H, szer., CONH), 10,00 (1H, d, J 8 Hz, NHCH).

d) Sól sodowa kwasu 6 β -(D-2-[4-etylo-2,3-di-
ketopiperazyńlo-1/karbonyloamino]-2-/tienylo-2/
/acetamino)-6 α -formamidopenicylanowego.

W 20 ml tetrahydrofuranu zawierającego 2 ml
wody uwodornia się 280 mg estru benzylowego
kwasu 6 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyńlo-1/
/karbonyloamino]-2-/tienylo-2/acetamido)-6 α -for-
mamidopenicylanowego w czasie ponad 4 h z uży-
ciem 280 mg 10% palladu na węglu. Katalizator
wydziela się przez sączenie, przemywa tetrahydro-
furanem i połączone przesącz i przemywki zate-
ża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Wodną pozo-
stałość pokrywa się octanem etylu i wartość pH
doprowadza się do 8 za pomocą 1 M roztworu
wodorowęglanu sodu. Fazy rozdziela się. Fazę
wodną przemywa się octanem etylu oraz eterem
i zakwasza do wartości pH 2 za pomocą 5 M
kwasu solnego w obecności octanu etylu. Fazy roz-
dziela się. Fazę wodną nadal ekstrahuje się octa-
nem etylu. Ekstrakty łączy się, przemywa wodą
przy wartości pH 2, nasyconą solanką i suszy
nad siarczanem magnezu. Roztwór odparowuje się
do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje
się 70 mg kwasu 6 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopipe-
razynyńlo-1/karbonyloamino]-2-/tienylo-2/acetami-
do)-6 α -formamidopenicylanowego. Kwas zawiesz-
a się w 30 ml wody, wartość pH doprowadza się do
6,1 przez dodanie 1 M wodnego roztworu wodoro-
węglanu sodu. Po 15 minutach mieszaninę sączy
się. Przesącz liofilizuje się, otrzymując 58 mg

związku tytułowego. $\nu_{\max}$ (KBr) 3740—2600, 1770, 1720, 1680 szer., 1610, 1510, 1400, 1370 i 1190 cm^{-1} ; δ $/\text{D}_2\text{O}/$ 1,08 i 1,32 (6H, 2s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,18 (3H, t, J 8 Hz, NCH_2CH_3), 3,50 (2H, q, J 8 Hz, NCH_2CH_3), 3,69 (2H, szer. t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,00 (2H, szer. t, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,20 (1H, s, 3-H), 5,59 (1H, s, 5-H), 5,78 (1H, s, CH), 7,07, 7,28 i 7,49 (3H, m, tienyl-H's), 8,10 (1H, s, CHO).

MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) P. Mirabilis 889 0,1.

Przykład XI. Sól sodowa kwasu 6β -[L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-karbyloamino]-2-tienylo-2-acetamido]- 6α -formamidopenicylanowego.

W 25 ml tetrahydrofuranu zawierającego 2 ml wody uwodornia się 390 mg estru benzyłowego kwasu 6β -[L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-karbyloamino]-2-tienylo-2-acetamido]- 6α -formamidopenicylanowego nad 300 mg 10% palladu na węglu w czasie 2 h. Katalizator usuwa się przez sączenie, a przesącz uwodornia się nadal ze świeżym katalizatorem w ilości 390 mg w czasie 2 h. Katalizator wydziela się przez sączenie, przemawia dokładnie tetrahydrofuranem. Połączony przesącz i przemawki zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem i zateżoną pozostałość zaje się octanem etylu. Wartość pH mieszaniny doprowadza się do 7,5 za pomocą 1 M roztworu wodorowęglaanu sodu i fazy rozdziela się. Fazę wodną przemawia się octanem etylu oraz eterem i zakwasza do wartości pH 2 za pomocą 2 M kwasu solnego w obecności octanu etylu. Fazy rozdziela się. Fazę wodną ekstrahuje się nadal octanem etylu. Połączone ekstrakty przemawia się wodą przy wartości pH 2, nasyconą solanką, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 143 mg kwasu 6β -[L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-karbyloamino]-2-tienylo-2-acetamido]- 6α -formamidopenicylanowego, który zawieszają się w 30 ml wody i doprowadzają wartość pH do 6,5 za pomocą 1 M roztworu wodorowęglaanu sodu. Mieszaninę sączy się i przesącz liofilizuje z uzyskaniem 155 mg związku tytułowego. $\nu_{\max}$ (KBr) 3800 — 2500, 1770, 1710, 1680 szer., 1610, 1505, 1465, 1395, 1370 i 1190 cm^{-1} ; δ $/\text{D}_2\text{O}/$ 1,15 (3H, t, J 8 Hz, NCH_2CH_3), 1,22 i 1,41 (6H, 2s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3,45 (2H, t, J 8 Hz, CH_2), 3,50—3,77 (2H, m, CH_2), 3,81—4,05 (2H, m, CH_2), 4,19 (1H, s, 3-H), 5,54 (1H, s, 5-H), 5,83 (1H, s, CH), 6,92—7,48 (3H, m, tienyl-H's), 8,05 (1H, s, CHO).

MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) P. Mirabilis 889 0,5.

Przykład XII. Kwas 6β -[D-2-amino-2-tienylo-2-acetamido]- 6α -formamidopenicylanowy.

a) Ester benzyłowy kwasu 6α -[metylotio]- 6β -[DL-2-4-nitrobenzyloksykarbyloamino]-2-tienylo-2-acetamido]penicylanowego.

Roztwór 3,52 g estru benzyłowego kwasu 6β -amino- 6α -metylotiopienicylanowego oraz 2,26 g N,N'-dicykloheksylokarbodiimidu w 20 ml acetonu miesza się, chłodzi do 0—5°C i w czasie ponad 1 h wkrapla roztwór 3,26 g kwasu DL-2-4-nitrobenzyloksykarbyloamino-2-tienylo-2-octowego w 20 ml acetonu. Mieszaninę pozostawia się do osiągnięcia temperatury pokojowej w czasie ponad 1 h po czym miesza w temperaturze pokojowej

w czasie 18 h. Wytrącony N,N-dicykloheksylo-mocznik usuwa się przez sączenie, przemawia acetonem i suszy (1,67 g). Połączony przesącz i przemawki odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Po chromatografowaniu na żelu krzemionkowym 60 ($<0,070$ mm), eluowaniu 20% octanem etylu w cykloheksanie otrzymuje się 5,1 g związku tytułowego. $\nu_{\max}$ (KBr) 3400 sh, 3050, 1780, 1745, 1720 sh, 1680, 1520, 1348, 1230, 1205 i 1183 cm^{-1} ; δ $/\text{CDCl}_3/$ 1,10, 1,25, 1,30 i 1,35 (6H, 4s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2,02 i 2,19 (3H, 2s, SCH_3), 4,34 i 4,40 (1H, 2s, 3-H), 5,15, 5,16 i 5,22 (4H, 2s, i szer. s, 2CH_2 's), 5,53 (1H, s, 5-H), 5,72—5,95 (1H, m, CH), 6,31 (1H, d, J 8 Hz, NHCH), 6,82—7,60 i 8,05—8,25 (12H, m, C_6H_4 , fenyl i tienyl-H's); Znaleziono: M^+ 670,1194, Obliczono dla $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_3$ M 670,1178.

e) Ester benzyłowy kwasu 6α -amino- 6β -[DL-2-4-nitrobenzyloksykarbyloamino]-2-tienylo-2-acetamido]penicylanowego.

W 40 ml N,N-dimetyloformamidu rozpuszcza się 5,1 g estru benzyłowego kwasu 6α -[metylotio]- 6β -[DL-2-4-nitrobenzyloksykarbyloamino]-2-tienylo-2-acetamido]penicylanowego, chłodzi do 0—5°C i zaje 2,4 g octanu rtęciowego, po czym 126 mg amoniaku w 6 ml N,N-dimetyloformamidu. Całość miesza się w 0—5°C w czasie 15 minut, po czym rozcieńcza 150 ml octanu etylu, przesacza i rozdziela fazy. Warstwę octanu etylu przemawia się 5 krotnie wodą, nasyconą solanką, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Po chromatografowaniu na żelu krzemionkowym 60 ($<0,070$ mm), eluowaniu 50% octanem etylu w cykloheksanie, otrzymuje się 3,3 g związku tytułowego. $\nu_{\max}$ (KBr) 3370, 3310, 1772, 1738, 1725 sh, 1675 szer., 1520, 1350, 1264, 1240 sh, 1210 i 700 cm^{-1} .

c) Ester benzyłowy kwasu 6α -formamido- 6β -[DL-2-4-nitrobenzyloksykarbyloamino]-2-tienylo-2-acetamido]penicylanowego.

Roztwór 3,0 g estru benzyłowego kwasu 6α -amino- 6β -[DL-2-4-nitrobenzyloksykarbyloamino]-2-tienylo-2-acetamido]penicylanowego w 25 ml dichlorometanu w 0,5°C zaje 3,7 ml pirydyny, po czym dodawanie 1,72 ml bezwodnika mrówkowo-octowego prowadzi się w atmosferze azotu. Po okresie 0,5 h w 0—5°C mieszaninę pozostawia się do osiągnięcia temperatury pokojowej w czasie 1 h, przemawia 1 M kwasem solnym, 1 M wodnym roztworem wodorowęglaanu sodu, nasyconą solanką, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Oczyszczenie i rozdzielanie diastereoizomerów przeprowadza się chromatografią cieczową Waters prep 500 z użyciem kolumny PrePak-500/1-tlenek krzemu jako fazy stacjonarnej i 50% octanu etylu w cykloheksanie jako eluantu. Na początku eluuje się 1,15 g substancji o konfiguracji-D w łańcuchu bocznym $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +168,5^\circ$ (C 1 w MeOH); $\nu_{\max}$ (KBr) 3300 szer., 1780, 1740, 1700, 1680, 1520, 1350, 1247, 1210, 1185 i 700 cm^{-1} ; δ $/\text{CDCl}_3/$ 1,07 i 1,26 (6H, 2s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 4,38 (1H, s, 3-H), 5,13 (4H, szer. s, 2CH_2 's), 5,60 (1H, s, 5-H), 5,68 (1H, d, J 8 Hz, CH), 6,81—7,49 (10H, m, fenyl, tienyl i 2 protony C_6H_4), 7,65 (1H, szer. s, CONH),

7,70—8,00 (1H, NHCHO), 8,01—8,20 (3H, m, CHO i 2 protony C₆H₄).

Na drugim miejscu eluuje się 0,92 g związku tytułowego o konfiguracji-L w łańcuchu bocznym. $[\alpha]_D^{20} +112,8^\circ$ (C 1 w MeOH); $\nu_{\max}$ (KBr) 3300 szer., 1780, 1735, 1680 szer., 1605, 1520, 1350, 1250 szer., 1210 i 700 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 1,15 i 1,21 (6H, 2s, C/CH₃/₂), 4,39 (1H, s, 3-H), 5,12 (4H, szer. s, 2CH₂'s), 5,60 (1H, s, 5-H), 5,79 (1H, d, J 8 Hz, CH), 6,30—6,70 (1H, szer., NHCH), 6,81—6,96 (2H, m, tienyl-H₂), 7,08—7,49 (8H, m, tienyl-H, fenyl i 2 protony C₆H₄), 7,82 (1H, szer. s, CONH), 8,00—8,20 (2H, m, CHO i 2 protony C₆H₄), 8,30—8,80 (1H, szer., NHCHO).

d) Kwas 6β-[D-2-amino-2-tienylo-2/acetamido]-6α-formamidopenicylanowego.

W 10 ml tetrahydrofuranu rozpuszcza się 645 mg estru benzyloвого kwasu 6α-formamido-6β-[D-2-4-nitrobenzyloksykarbonyloamino]-2-tienylo-2/acetamido]penicylanowego i roztwór rozcieńcza się w 2 ml wody, po czym uwodornia 650 mg 10% palladu na węglu w czasie 4 h. Katalizator usuwa się przez sączenie, przemywa tetrahydrofuranem oraz wodą. Przesącz i przemywkę łączy się, zateża, przemywa dokładnie octanem etylu oraz eterem i liofilizuje. Otrzymuje się 175 mg związku tytułowego. $\nu_{\max}$ (KBr) 3740 — 2200, 1770, 1675 szer., 1604, 1500, 1390, 1340 i 1250 cm⁻¹.

Przykład XIII. Kwas 6β-[L-2-amino-2-tienylo-2/acetamido]-6α-formamidopenicylanowy.

W 10 ml tetrahydrofuranu rozpuszcza się 0,33 g estru benzyloвого kwasu 6α-formamido-6β-[L-2-4-nitrobenzyloksykarbonyloamino]-2-tienylo-2/acetamido]penicylanowego, rozcieńcza 5 ml wody, a następnie 3 ml etanolu i uwodornia 0,33 g 10% palladu na węglu w czasie 1 h. Katalizator wydziela się przez sączenie i do mieszaniny reakcyjnej dodaje 0,33 g świeżego 10% palladu na węglu. Po 1 h, katalizator wydziela się przez sączenie, przemywa tetrahydrofuranem, wodą oraz etanolem. Przesącz i przemywkę łączy się i zateża. Pozostałość przemywa się dokładnie octanem etylu oraz eterem i liofilizuje. Otrzymuje się 91 mg związku tytułowego. $\nu_{\max}$ (KBr) 3420 b, 3230 szer., 1768, 1670 szer., 1600 szer., 1510 szer., 1380, 1340 i 1250 cm⁻¹.

Przykład XIV. Sól sodowa kwasu 6β-{(2R,3S)-3-benzylloksy-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo]/[karbonyloamino]butyroamido}-6α-formamidopenicylanowego.

a) Kwas 2R, 3S/-3-benzylloksy-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]masłowy.

Wytworzone sposobem T.Mizoguchi, G.Lewin'a, D.W. Woolley'a i J. M. Stewart'a (J.Org.Chem., 1968, 33, 903, w odniesieniu do izomeru-L) 0,92 g (4,4 mmoli) O-benzyl-D-treony zawiesza się w 20 ml wody i doprowadza pH do wartości 9,5, otrzymuje szybko kompletny roztwór. Roztwór chłodzi się do 0°C i podczas mieszania wkrapla 1,00 g (4,9 mmole) chlorku 2,3-diketopiperazynylo-1-karbonylu w 10 ml acetonu. Wartość pH 9,5 utrzymuje się przez dodawanie dalszych ilości zasady, po czym pozostawia roztwór do osiągnięcia temperatury pokojowej. Po 2 h roztwór zakwasza się do wartości pH 2 i usuwa całość acetonu przez

odparowanie. Oleisty produkt ekstrahuje się (3×50 ml) octanu etylu, po czym całość fazy organicznej przemywa się 1 raz solanką i suszy nad siarczanem sodu. Po odparowaniu uzyskuje się 1,36 g (82%) tytułowego kwasu, który w postaci bezbarwnej, nie-krystalicznej piany zatrzymuje śladowe ilości rozpuszczalnika.

R_f 0,35 w chloroformie:metanolu:kwasie octowym, 17:2:1; δ /CDCl₃/ 0,75—1,35 (5H, m, CH₃CH i NCH₂CH₃), 3,1—3,7 (4H, m, 2 NCH₂), 3,9—4,25 (2H, m, NCH₂), 4,50 (2H, m, CH-CH), 6,25 (1H, szer. s, D₂O wym., OH), 7,25 (5H, s, aryl), 9,50 (1H, szer. d, J 7 Hz, D₂O wym., NH), 9,70 (1H, szer. s, D₂O wym., CO₂H).

b) Ester benzyloвого kwasu 6β-{(2R,3S)-3-benzylloksy-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]butyroamido}-6α-[metylotio]penicylanowego.

W 7 ml suchego dichlorometanu rozpuszcza się 1,29 g (3,42 mmole) powyższego kwasu i podczas mieszania w czasie ponad 0,5 h w 0°C wkrapla do roztworu 1,20 g (3,4 mmole) estru benzyloвого kwasu 6β-amino-6α-[metylotio]penicylanowego i 0,70 g (3,4 mmole) dicykloheksylokarbodiimidu w 5 ml dichlorometanu. Mieszaninę pozostawia się do osiągnięcia temperatury pokojowej i kontynuuje mieszanie w ciągu nocy. Po 16 h wytrącony dicykloheksyloamocznik odsąca się i przesącz odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i przesączony roztwór przemywa kolejno wodą, 0,5 M kwasem solnym, wodą, nasyconym, wodnym roztworem wodorowęglanu sodu, wodą oraz solanką, po czym suszy nad siarczanem sodu. Odparowanie surowego produktu, chromatografowanie na 120 g żelu krzemionkowego, eluowanie 2% roztworem metanolu w chloroformie daje 0,59 g (24%) tytułowego estru 6α-[metylotio]penicylanowego w postaci bezbarwnej kruchej piany.

R_f 0,60 w 10% metanolu w chloroformie; δ /CDCl₃/ 1,17 (3H, t, J 7 Hz, NCH₂CH₃), 1,26 (3H, d, J 7 Hz, CH₃CH), 1,32 i 1,45 (6H, 2s, /CH₃/₂C), 2,12 (3H, s, CH₃S), 3,50 (4H, m, 2 NCH₂), 3,90—4,30 (3H, m, NCH₂+CH/CH₃/), 4,42 (1H, s, 3-H), 4,45—4,65 (3H, m, Ph CH₂O /eter/ + CHNH), 5,15 (2H, s, Ph CH₂O), 5,51 (1H, s, 5-H), 7,27 i 7,32 (10H, 2s, fenyle), 7,62 (1H, szer. s, D₂O wym., 6-NH), 9,50 (1H, szer. d, J 7 Hz, D₂O wym., CH-NH).

c) Ester benzyloвого kwasu 6β-{(2R,3S)-3-benzylloksy-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]butyroamido}-6α-aminopenicylanowego.

W 6,4 ml suchego dimetyloformamidu rozpuszcza się 0,59 g (0,83 mmola) wyżej otrzymanego estru i miesza w atmosferze azotu w -40°C. Kolejno dodaje się 0,26 g (1 równoważnik) octanu rtęciowego oraz 0,016 g (1 równoważnik) amoniaku w dimetyloformamidzie, po czym mieszaninę pozostawia się do osiągnięcia temperatury pokojowej i miesza w czasie 1,5 h. Mieszaninę reakcyjną rozdziela się między warstwę octanu etylu i wody. Fazę organiczną oddziela się, przemywa 4 krotnie wodą oraz solanką i suszy nad siarczanem sodu. Po odparowaniu otrzymuje się 0,44 g 6α-amino-penicyliny w postaci kruchej piany bar-

wy żółtej, którą oczyszcza się przed bezpośrednim użyciem.

R_f 0,4 w 10% metanolu w chloroformie; δ /CDCl₃/ 1,14 (3H, t, J 7 Hz, NCH₂CH₃), 1,26 (3H, s, J 7 Hz, CH₃, CHO), 1,30 i 1,42 (6H, 2s, /CH₃/₂C), 2,87 (2H, szer. s, D₂O wym., NH₂), 3,30—3,75 (4H, m, 2 NCH₂), 3,90—4,30 (3H, m, NCH₂ i CHNH), 4,41 (1H, s, 3-H), 4,50 (1H, m, CHO), 4,59 (2H, s, PhCH₂O z eteru), 5,20 (2H, s, Ph CH₂O z estru), 5,33 (1H, s, 5-H), 7,2—7,5 (10H, m, fenyle), 8,07 (1H, szer. s, D₂O wym., 6-NH), 9,55 (1H, szer. d, J 7 Hz, D₂O wym., CHNH).

d) Ester benzylowy kwasu 6 β -[2R,3S]-3-benzylloksy-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]butyroamido]-6 α -formamidopenicylanowego.

W 5,5 ml dichlorometanu rozpuszcza się 0,42 g (0,62 mmola) otrzymanej wyżej penicyliny i miesza w 0°C, przy czym dodaje 0,49 ml (10 równoważników) suchej pirydyny oraz 0,25 ml (5 równoważników) bezwodnika mrówkowo-octowego. Roztwór pozostawia się do osiągnięcia temperatury pokojowej i miesza w czasie 1 h. Następnie rozdziela między 0,5 M kwas solny i octan etylu, otrzymując górną warstwę organiczną. Fazę organiczną oddziela się i przemywa dalszą ilością 0,5 M kwasu solnego, wodą, nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu oraz solanką, po czym suszy nad siarczanem sodu. Po odparowaniu otrzymuje się substancję stałą barwy żółtej, którą poddaje się chromatografowaniu na 40 g żelu krzemionkowego, eluując 2% metanolem w chloroformie. Frakcje bogate w produkt odparowuje się i rozdziela z eterem, otrzymując 0,25 g (57%) tytułowej penicyliny w postaci pół-stałej barwy białej.

R_f 0,35 w 10% metanolu w chloroformie; δ /CDCl₃/ 1,13 (3H, t, J 7 Hz, NCH₂CH₃), 1,25 (3H, d, J 7 Hz, CH₃CH), 1,31 i 1,46 (6H, 2s, /CH₃/₂C), 3,30—3,75 (4H, m, 2 NCH₂), 3,90—4,30 (3H, m, NCH₂ + CH NH), 4,48 (1H, s, 3-H), 4,55 (1H, m, CHO), 4,60 (2H, s, Ph CH₂O z eteru), 5,20 (2H, s, PhCH₂O z estru), 5,60 (1H, s, 5-H), 7,20—7,50 (10H, m, fenyle), 8,12 (1H, s, NHCHO), 8,22 i 8,35 (2H, 2 szer. s, D₂O wym., 6-NH's), 9,55 (1H, szer. d, 7 Hz, D₂O wym., CHNH).

e) Sól sodowa kwasu 6 β -[2R,3S]-3-benzylloksy-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]butyroamido]-6 α -formamidopenicylanowego.

W 10 ml mieszaniny 4:1 tetrahydrofuranu i wody rozpuszcza się 0,23 g (0,32 mmola) wyżej otrzymanej penicyliny. Następnie dodaje się 0,15 g katalizatora — 10% palladu na węglu drzewnym i mieszaninę uwodornia się całkowicie w czasie 6 h, przy czym po 3 h odsąca się i wymienia katalizator. Po tym czasie katalizator odsąca się i przemywa dokładnie obydwoma rozpuszczalnikami. Przesącz zateża się, usuwając tetrahydrofuran. Rozdziela na warstwy octanu etylu i 1 M roztworu wodorowęglanu sodu (2 porcje). Fazę wodną zakwasza się 2 M kwasem solnym do wartości pH 2, a produkt ekstrahuje się do mieszaniny-tetrahydrofuran i octan etylu (1:1, 3 porcje). Ekstrakt organiczny suszy się nad siarczanem sodu i odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w acetonie i przekształca w sól sodową przez do-

danie 2 M soli sodowej 2-etyloheksakarboksylanu w metyloizobutyloketonie. Otrzymuje się 90 mg (55%) tytułowej penicyliny.

R_f 0,45 w mieszaninie n-butanolu:kwasu octowego:wody, 4:1:1; ν_{max} (KBr) 1765, 1710 cm⁻¹; δ /D₂O/ 1,18 (3H, t, J 7 Hz, NCH₂CH₃), 1,2—1,5 (9H, m, CH₃CH i /CH₃/₂C), 3,30—3,75 (4H, m, 2 NCH₂), 3,90—4,10 (2H, m, NCH₂), 5,21 (2H, s, PhCH₂O), 5,51 (1H, s, 5-H), 7,30 (5H, s, fenyle), 8,05 (1H, s, NHCHO), 8,15 (1H, szer. d, J 7 Hz, wym., NH). Inne sygnały zaciemnione przez pik wodny. MIC (μ g/ml). P. Mirabilis 889 >100.

Przykład XV. Ester benzylowy kwasu 6 β -amino-6 α -formamidopenicylanowego.

a) Ester benzylowy kwasu 6 β -[2,2,2-trichloroetoksykarbonyloamino]-6 α -[metylotio]penicylanowego.

Ester benzylowy kwasu 6 β -amino-6 α -[metylotio]penicylanowego w ilości 3,52 g (10 mmoli) razem z 1,22 ml (1,5 równoważ.) suchej pirydyny w 20 ml suchego dichlorometanu miesza się w temperaturze 0°C. Następnie wkrapla się roztwór 2,20 g (1,5 równoważ.) chloromrówczanu 2,2,2-trichloroetanu w tym samym rozpuszczalniku w czasie powyżej 0,25 h. Uzyskaną mieszaninę pozostawia się do osiągnięcia temperatury pokojowej, po czym wlewa do mieszaniny 50 ml octanu etylu i 30 ml 0,5 M kwasu solnego. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa nadal (2 $\times$) 0,5 M kwasem solnym, wodą, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu, wodą, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu, wodą i solanką, po czym suszy nad siarczanem sodu. Po odparowaniu otrzymuje się 5,17 g (98%) kruchej piany prawie bezbarwnej.

R_f 0,80 w 10% metanolu-chloroformie; δ /CDCl₃/ 1,45 i 1,60 (6H, 2s, C/CH₃/₂), 2,40 (3H, s, CH₃S), 4,60 (1H, s, 3-H), 4,85 (2H, wąskie d, Cl₃CCH₂O), 5,30 (2H, s, PhCH₂O), 5,60 (1H, s, 5-H), 6,40 (1H, szer. s, D₂O wym., NH), 7,50 (5H, s, fenyle). Znalezione: M⁺ 529,9943. Obliczono dla C₁₉H₂₁Cl₃N₂O₅S₂ M, 525,9940.

b) Ester benzylowy kwasu 6 β -[2,2,2-trichloroetoksykarbonyloamino]-6 α -aminopenicylanowego.

W 20 ml suchego dimetyloformamidu rozpuszcza się 5,15 g (9,76 mmola) estru benzylowego kwasu 6 β -[2,2,2-trichloroetoksykarbonyloamino]-6 α -[metylotio]penicylanowego i chłodzi do -40°C podczas mieszania. Do roztworu dodaje się stopniowo 3,15 g (1 równoważ.) octanu rtęciowego oraz roztwór 0,17 g (1 równoważ.) bezwodnego amoniaku w 6 ml dimetyloformamidu. Uzyskaną mieszaninę pozostawia się do ogrzania do temperatury pokojowej w czasie ponad 1 h, po czym wlewa do mieszaniny 100 ml octanu etylu oraz 50 ml wody. Fazę organiczną oddziela się i przemywa dalej (4 $\times$) wodą, po czym solanką i suszy nad siarczanem sodu. Po odparowaniu otrzymuje się 4,44 g (89%) 6 α -amino-penicyliny w postaci piany barwy jasnożółtej, którą stosuje się bez dalszego oczyszczania.

R_f 0,65 w 10% metanolu-chloroformie; δ /CDCl₃/ 1,40 i 1,55 (6H, 2s, /CH₃/₂C), 2,65 (2H, szer. s, D₂O wym., NH₂), 4,55 (1H, s, 3-H), 4,80 (2H, s, Cl₃CCH₂O), 5,25 (2H, s, PhCH₂O), 5,45 (1H, s, 5-H), 6,45 (1H, szer. s, D₂O wym., NH), 7,45 (5H, s, fenyle).

c) Ester benzylowy kwasu 6 β -2,2,2-trichloroetoksykarbonyloamino/-6 α -formamidopenicylanowego.

W 30 ml suchego dimetyloformamidu w 0°C miesza się 4,40 g (8,86 mmola) estru benzylowego kwasu 6 β -2,2,2-trichloroetoksykarbonyloamino/-6 α -aminopenicylanowego. Do tego roztworu dodaje się 6,95 ml (10 równoważn.) suchej pirydyny oraz 3,51 ml (10 równoważn.) bezwodnika mrówkowo-octowego. Uzyskany roztwór barwy jasnożółtej pozostawia się do ogrzania do temperatury pokojowej w czasie ponad 1 h, po czym przemywa sukcesywnie 0,5 M kwasem solnym (2 $\times$ 100 ml), wodą, solanką, a na koniec suszy nad siarczanem miedzi. Po odparowaniu otrzymuje się surowy produkt, który poddaje się chromatografowaniu na 350 g żelu krzemionkowego, eluując 2% metanolem-chloroformem. Otrzymuje się 3,03 g (65%) żądanej 6 α -formamidopenicyliny, która po rozcieraniu z eterem krystalizuje i ma temperaturę topnienia 132—134°C.

R_f 0,45 w 10% metanolu-chloroformie; ν_{max} (KBr) 3340, 3160, 1790, 1745 i 1670 cm^{-1} ; δ /CDCl₃/ 1,37 i 1,53 (6H, s, /CH₃/₂C), 4,52 (1H, s, 3-H), 4,72 (2H, s, Cl₃CH₂O), 5,17 (2H, s, PhCH₂O), 5,66 (1H, s, 5-H), 6,75 (1H, szer. s, D₂O wym., NH), 7,34 (5H, s, fenyle), 7,70 (1H, szer. s, D₂O wym., NH), 8,19 (1H, s, NHCHO). Znalezione: C 43,6, H 4,1, N 7,85%. Obliczono dla C₁₉H₂₀Cl₃N₃O₆S: C 43,5, H 3,8, N 8,0%.

d) Ester benzylowy kwasu 6 β -amino-6 α -formamidopenicylanowego.

W 45 ml tetrahydrofuranu oraz 9 ml 1 M wodorofosforanu potasu rozpuszcza się 1,44 g (2,75 mmola) estru benzylowego kwasu 6 β -2,2,2-trichloroetoksykarbonyloamino/-6 α -formamidopenicylanowego. Uzyskaną mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej i dodaje 2 g sproszkowanego cynku świeżo aktywowanego przez przemycie kwasem solnym a następnie wodą. Wartość pH mieszaniny utrzymuje się na poziomie 4,5 przez dodawanie 2 M kwasu solnego. Przebieg reakcji obserwuje się przez t.l.c. i po czasie 4 h nie wykrywa się obecności substratów. Cynk odsącza się, a przesącz rozdziela między octan etylu i wodę. Fazę organiczną oddziela się i przemywa nadal wodą i solanką, po czym suszy nad siarczanem sodu. Odparowanie daje 0,66 g (84%) produktu w postaci gumy barwy jasno żółtej. R_f 0,30 w 10% metanolu-chloroformie. Produkt nie jest stabilny w tej postaci. Przekształca się go w krystaliczną sól tolueno-p-sulfonową przez zmieszanie w octanie etylu razem ze stechiometryczną ilością kwasu tolueno-p-sulfonowego w postaci zawiesiny w octanie etylu. Otrzymuje się 0,44 g (1,26 mmola) nieczystej zasady, dającej 0,44 g (67%) pochodnej 6 β -aminowej w postaci tolueno-p-sulfonianu. Dla badań NMR oraz składu otrzymaną sól rozpuszcza się w d⁴-metanolu lub d⁶-dimetylosulfotlenku. Wydzielanie wolnej zasady otrzymuje się z dobrą wydajnością z soli po odstaniu w czasie tygodnia i osuszeniu.

Dane R_f jak wyżej; δ /CDCl₃/ 1,45 i 1,70 (6H, 2s, /CH₃/₂C), 2,60 (2H, szer. s, D₂O wym., NH₂), 4,60 (1H, s, 3-H), 5,30 (2H, s, PhCH₂O), 5,70 (1H, s,

5-H), 7,05 (1H, szer. s, D₂O wym., NHCHO), 7,50 (5H, s, fenyle), 8,35 (1H, s, NHCHO).

Analogicznie w reakcji formylowania z estru benzylowego kwasu 6 α -amino-6 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazylo-1/karbonyloamino]-2-/3,4-diacetoksyfeniloacetamido)penicylanowego po usunięciu grupy estrowej i grupy ochronnej hydroksylowej otrzymuje się kwas 6 α -formamido-6 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazylo-1/karbonyloamino]-2-/3,4-dihydroksyfenylol-acetamido)penicylanowy i przeprowadza się w sól (dane fizykochemiczne przykład XVI).

Przykład XVI. Sól sodowa kwasu 6 β -(2-[4-etylo-2,3-diketopiperazylo-1/karbonyloamino]-2-/3,4-dihydroksyfeniloacetamido)-6 α -formamidopenicylanowego.

Uczuloną alcalase na Mitsubishi WH-105 przemywa się wodą w celu usunięcia śladowych ilości buforu supernatantu. Do roztworu 100 mg (0,143 mmola) soli sodowej kwasu 6 β -(2-[4-etylo-2,3-diketopiperazylo-1/karbonyloamino]-2-/3,4-diacetoksyfeniloacetamido)-6 α -formamidopenicylanowego w 10 ml wody, podczas mieszania w temperaturze pokojowej dodaje się 2 g wilgotnego enzymu wiążącego żywice. Wartość pH doprowadza się do 7,5—8. Po czasie 1 h żywicę odsącza się. Przesącz nasycza chlorkiem sodu, zakwasza do wartości pH 2 za pomocą 2 M kwasu solnego i ekstrahuje do mieszaniny octanu etylu:tetrahydrofuran (1:1, 3 $\times$ 20 ml). Zebrane ekstrakty organiczne suszy się nad siarczanem sodu i odparowuje do sucha, po czym zawiesza w 5 ml wody. Wartość pH doprowadza się do 6,5 przez dodanie wodorowęglanu sodu, uzyskując przezroczysty roztwór. Po odparowaniu, rozcieraniu z acetonem, przesączeniu, przemywaniu acetonem oraz eterem i suszeniu otrzymuje się 40 mg (45%) soli sodowej dihydroksypenicyny.

R_f 0,15 w n-butanolu:kwasie octowym:wodzie, 4:1:1; ν_{max} (KBr) 1770, 1710, 1675, 1560 cm^{-1} ; δ /D₂O/ 0,93 i 1,32 (6H, 2s, /CH₃/₂C), 1,20 (3H, t, J 7 Hz, CH₃CH₂N), 3,30—3,80 (4H, m, 2 $\times$ CH₂N), 3,90—4,10 (2H, m, CH₂N), 4,15 (1H, s, 3-H), 5,27 (1H, s, 5-H), 5,57 (1H, s, COCHN), 6,80—7,00 (3H, m, aryl H), 8,10 (1H, s, NHCHO).

MIC (μ g/ml) *P. mirabilis* 889 0,2.

Przykład XVII. Sól kwasu trifluorooctowego, kwasu 7 β -amino-7 α -formamidocefalosporanowego.

a) Ester t-butyłowy kwasu 7 α -metylotio-7 β -trichloroetoksykarbonyloamino/cefalosporanowego.

Ester t-butyłowy kwasu 7 β -amino-7 α -metylotio/cefalosporanowego w ilości 6,92 g (18,5 mmola) w 50 ml dichlorometanu z 2,2 ml (27,2 mmola) chłodzi się do 0°C i wkrapla w czasie ponad 0,5 h roztwór 2,5 ml (18,5 mmola) chloromrówczanu 2,2,2-trichloroetyl w 10 ml dichlorometanu. Po dodaniu mieszaninę miesza się przez 5 minut, przemywa 1 N kwasem solnym, solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Otrzymuje się 9,86 g (97%) zasadniczego czystego produktu. δ /CDCl₃/ 1,54 (9H, s, C/CH₃/₃), 2,06 (3H, s, OCOCH₃), 2,38 (3H, s, SCH₃), 3,35 i 3,49 (2H, ABq, J 18 Hz, 2-H₂), 4,6—5,2 (5H, m, 6-H, CH₂OAc, CH₂CCl₃), 6,08 (1H, s, NH); ν_{max} /CH₂Cl₂/ 3380, 2930, 1780, 1740, 1620-1; Znalezione: M⁺ 548,0010. Obliczono dla C₁₈H₂₃Cl₃N₂O₇S₂ M 548,0010.

b) Ester t-butyłowy kwasu 7 α -amino-7 β -trichloroetoksykarbonyloaminocefalosporanowego.

Ester t-butyłowy kwasu 7 α -metylotio-7 β -trichloroetoksykarbonyloaminocefalosporanowego w ilości 9,86 g (17,9 mmola) w 60 ml dimetyloformamidu w -40°C zadaje się roztworem 5,72 g (17,9 mmola) octanu rtęciowego w 10 ml dimetyloformamidu, po czym 0,30 g (17,9 mmola) amoniaku w 15 ml dimetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się do ogrzania do 0°C w czasie ponad 1,5 h, po czym wlewa do octanu etylu, przemywa dokładnie wodą, solanką i suszy. Po odparowaniu otrzymuje się 8,0 g (86%) związku tytułowego. δ /CDCl₃/ 1,56 (9H, s, C/CH₃), 2,10 (3H, s, OCOCH₃), 2,75 (2H, szer. s, NH₂), 3,32 i 3,52 (2H, ABq, J 18 Hz, 2-H₂), 4,4–5,2 (5H, m, 6-H, CH₂OAc, CH₂CCl₃), 6,53 (1H, s, NH). ν_{max} (THF) 3200, 1790, 1740, 1730 cm⁻¹.

c) Ester t-butyłowy kwasu 7 α -formamido-7 β -trichloroetoksykarbonyloaminocefalosporanowego.

W 60 ml dichlorometanu 8,0 g (0,015 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 α -amino-7 β -trichloroetoksykarbonyloaminocefalosporanowego chłodzi się do 0°C i zadaje 13 ml (0,16 mola) pirydyny i 6,5 mola bezwodnika mrówkowo-octowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w 0°C w czasie 1,5 h, przemywa 1 N kwasem solnym, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu, solanką, suszy i odparowuje. Otrzymuje się 8,13 g (96%) związku tytułowego. δ /CDCl₃/ 1,53 (9H, s, C/CH₃), 2,07 (3H, s, OCOCH₃), 3,28 i 3,46 (2H, ABq, J 17 Hz, 2-H₂), 4,7–5,3 (5H, m, 6-H, CH₂CCl₃), 6,66 (1H, s, NH), 7,63 (1H, szer. s, NH), 8,22 (1H, s, CHO); ν_{max} /CH₂Cl₂/ 3380, 1790, 1735, 1700 cm⁻¹.

d) Ester t-butyłowy kwasu 7 β -amino-7 α -formamidopenicylanowego.

W 100 ml tetrahydrofuranu i 20 ml 1 M roztworu diwodorofosforanu potasu 8,13 g (14,9 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 α -formamido-7 β -trichloroetoksykarbonyloaminocefalosporanowego miesza się z 15 g sproszkowanego cynku świeżo aktywowanego przez przemywanie 5 N kwasem solnym po czym wodą. Po 6 h mieszaninę reakcyjną odsącza się i tetrahydrofuran odparowuje. Pozostałość rozcieńcza się octanem etylu, przemywa wodą, solanką, suszy i odparowuje. Surowy produkt rekrytalizuje się z mieszaniną octan etylu/heksan. Uzyskuje się 2,5 g (45%) produktu o temperaturze topnienia 166–170°C (z rozkładem). δ /CDCl₃/ 1,58 (9H, s, C/CH₃), 2,10 (3H, s, OCOCH₃), 2,43 (2H, s, NH₂), 3,35 i 3,55 (2H, ABq, J 18 Hz, 2-H₂), 4,81 i 4,99 (2H, ABq, J 13 Hz, CH₂OCO), 5,11 (1H, s, 6-H), 6,92 (1H, s, NH), 8,25 i 8,26 (1H, 2s, CHO); ν_{max} /CH₂Cl₂/ 3410, 1790, 1740, 1700 cm⁻¹; Znaleziono: C 48,5, H 5,9, N 11,4%. Obliczono dla C₁₅H₂₁N₃O₆S: C 48,5, H 5,7, N 11,3%.

e) Sól kwasu trifluorooctowego kwasu 7 β -amino-7 α -formamidocefalosporanowego.

W 5 ml kwasu trifluorooctowego 0,10 g (0,23 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 β -amino-7 α -formamidocefalosporanowego miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 0,5 h. Po odparowaniu do sucha pozostałość rozciera się z eterem, a stały produkt odsącza się i osusza (0,083 g, 72%). δ /CF₃COOH/ 2,23 (3H, s, COCH₃), 3,74 (2H, s, 2-H₂),

5,27 i 5,41 (2H, ABq, J 15 Hz, CH₂OCO), 5,41 (1H, s, 6-H), 8,52 (1H, s, CHO); ν_{max} (KBr) 3320, 2980, 2960, 1795, 1780, 1725 i 1665 cm⁻¹.

Przykład XVIII. Sól sodowa kwasu 7 β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-fenylacetamido}-7 α -formamidocefalosporanowego.

a) Ester t-butyłowy kwasu 7 β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-fenylacetamido}-7 α -metylotiocefalosporanowego.

W 30 ml dichlorometanu 0,48 g (1,5 mola) kwasu D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-fenylacetamido-7 α -metylotiocefalosporanowego przekształca się w jego chlorek kwasowy przez działanie 0,38 g (3 mmole) chlorku oksalilu. Po mieszanii w temperaturze pokojowej w czasie 1 h, roztwór reakcyjny odparowuje się do sucha. Wytworzony chlorek kwasowy w 20 ml dichlorometanu wkrapla się następnie podczas mieszania do mieszaniny 0,56 g (1,5 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 α -amino-7 β -metylotiocefalosporanowego i dodaje 3,0 g sita molekularnego 4A w 25 ml dichlorometanu w 0°C . Mieszaninę miesza się w $0-5^{\circ}\text{C}$ w czasie 0,5 h, po czym w temperaturze pokojowej w czasie 2 h, a następnie sączy i odparowuje do sucha. Surowy produkt chromatografuje się na żelu krzemionkowym 60 (<0,070 mm), eluując octanem etylu/heksanem 2:1 do octanu etylu. Otrzymuje się 0,61 g (60%) żadanego produktu. ν_{max} /CH₂Cl₂/ 3390, 3280, 1790, 1740 sh, 1725, 1698 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 1,22 (3H, t, J 7 Hz, CH₂CH₃), 1,53 (9H, s, C/CH₃), 2,09 (3H, s, OCOCH₃), 2,30 (3H, s, SCH₃), 3,20 i 3,40 (2H, ABq, J 18 Hz, 2-H₂), 3,54 (4H, m, piperazyna CH₂ i CH₂CH₃), 3,90–4,20 (2H, m, piperazyna CH₂), 4,77 i 5,03 (2H, ABq, J 13 Hz, CH₂OCOCH₃), 4,91 (1H, s, 6-H), 5,67 (1H, d, J 7 Hz, α -proton), 7,16 (1H, s, 7 β -NHCO-), 7,30–7,55 (5H, m, aromatyczny) i 10,01 (1H, d, J 7 Hz, α -NHCO).

b) Ester t-butyłowy kwasu 7 α -amino-7 β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-fenylacetamido}-cefalosporanowego.

W 15 ml dimetyloformamidu 0,52 g (0,77 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-fenylacetamido}-7 α -metylotiocefalosporanowego chłodzi się w atmosferze azotu do -50°C . Następnie dodaje się 0,25 g (0,77 mmola) octanu miedziowego w 0,77 ml dimetyloformamidu i po tym natychmiast 0,014 g (0,85 mmola) amoniaku w 1 ml dimetyloformamidu. Mieszaninę miesza się w temperaturze od -50°C do -20°C w czasie ponad 1 h, po czym wlewa do octanu etylu i przemywa wodą i solanką. Warstwę organiczną suszy się nad siarczanem magnezu, przesącza i odparowuje, otrzymując surowy produkt. Po chromatografowaniu na żelu krzemionkowym 60 (<0,070 mm), eluując octanem etylu, uzyskuje się 0,20 g (41%) związku tytułowego. ν_{max} /CH₂Cl₂/ 3490, 3290, 1790, 1740 sh, 1725, 1695 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 1,23 (3H, t, J 6 Hz, CH₂CH₃), 1,54 (9H, s, C/CH₃), 2,08 (3H, s, OCOCH₃), 2,95 (2H, szer. s, NH₂), 3,09 i 3,37 (2H, ABq, J 18 Hz, 2-H₂), 3,54 (4H, m, piperazyna CH₂ i -CH₂CH₃), 3,88–4,20 (2H, m, piperazyna CH₂), 4,72 i 4,97 (2H, ABq, J 13 Hz, CH₂OCOCH₃), 4,88

(1H, s, 6-H), 5,50 (1H, d, J 7 Hz, α -proton), 7,30—7,50 (5H, m, aromatyczny), 7,65 (1H, szer. s, 7 β -NH) i 10,00 (1H, d, J 7 Hz, α -NHCO).

c) Ester t-butyłowy kwasu 7 β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbyloamino]-2-feniloacetamido}-7 α -formamidocefalospiranowego.

Roztwór 0,182 g (0,29 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 α -amino-7 β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbyloamino]-2-feniloacetamido}-cefalospiranowego w 20 ml dichlorometanu w 0°C zadaje się 0,095 g (1,2 mmola) pirydyny i 0,53 g (0,6 mmola) bezwodnika mrówkowo-octowego. Roztwór miesza się w 0—5°C w czasie 0,25 h, po czym w czasie 0,75 h w temperaturze pokojowej. Następnie przemywa 0,5 N kwasem solnym, rozcieńczonym wodnym wodorowęglanem sodu, solanką i suszy nad siarczanem magnezu. Roztwór odparowuje się i chromatografuje na żelu krzemionkowym (<0,070 mm), elując octanem etylu. Otrzymuje się 0,059 g (37%) związku tytułowego. $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 3270, 1790, 1740 sh, 1720, 1690 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 1,25 (3H, t, J 7 Hz, CH₂CH₃), 1,55 (9H, s, C/CH₃), 2,08 (3H, s, OCOCH₃), 2,96 i 3,23 (2H, ABq, J 18 Hz, 2-H₂), 3,52 (4H, m, piperazyna CH₂ i -CH₂CH₃), 3,80—4,20 (2H, m, piperazyna CH₂), 4,77 i 4,99 (2H, ABq, J 13 Hz, CH₂OCOCH₃), 5,17 (1H, s, 6-H), 5,53 (1H, d, J 7 Hz, α -proton), 7,30—7,50 (5H, m, aromatyczny), 7,90 (1H, s, 7 β -NHCO), 8,16 (1H, s, 7 α -NHCHO), 8,19 (1H, s, NHCHO) i 10,02 (1H, d, J 7 Hz, α -NHCO-).

d) Sól sodowa kwasu 7 β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbyloamino]-2-feniloacetamido}-7 α -formamidocefalospiranowego.

W 5 ml 88% chłodzonego lodem kwasu mrówkowego rozpuszcza się 0,057 g (0,085 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbyloamino]-2-feniloacetamido}-7 α -formamidocefalospiranowego i uzyskany roztwór miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 5 h. Następnie roztwór odparowuje się do sucha, po czym dodaje 5 ml toluenu i odparowuje do całkowitego usunięcia kwasu mrówkowego. Pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym, wodnym roztworze wodorowęglanu sodu. Po nasyceniu chlorkiem sodu, pokrywa się go mieszaniną octanu etylu/tetrahydrofuranu (1:1) i zakwasza do wartości pH 1,5 za pomocą 1 N kwasu solnego. Fazę organiczną oddziela się, a fazę wodną ekstrahuje się nadal octanem etylu/tetrahydrofuranem. Połączone ekstrakty przemywa się solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha, uzyskując wolny kwas. Kwas zawiesza się w wodzie i doprowadza pH do wartości 6,5 za pomocą rozcieńczonego, wodnego roztworu wodorowęglanu sodu. Uzyskany roztwór sączy się i liofilizuje. Otrzymuje się 0,017 g (32%) związku tytułowego. $\nu_{\max}$ (KBr) 1770, 1710, 1680, 1610, 1510 cm⁻¹; δ /D₂O/ 1,20 (3H, t, J 7 Hz, CH₂CH₃), 2,09 (3H, s, OCOCH₃), 3,05 (1H, d, J 18 Hz, 2-H), 3,52 (5H, m, piperazyna CH₂, CH₂CH₃ i 2-H), 3,80—4,10 (2H, m, piperazyna CH₂), 4,62 i 4,84 (2H, ABq, J 13 Hz, CH₂OCOCH₃), 5,28 (1H, s, 6-H), 5,52 (1H, s, α -proton), 7,35—7,60 (5H, m, aromatyczny) i 8,15 (1H, s, NHCHO).

MIC (μ g/ml) P. Mirabilis 889 0,2.

Przykład XIX. Sól sodowa kwasu 7 β -{D-2-

-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbyloamino]-2-[4-hydroksyfenilo/acetamido]-7 α -formamidocefalospiranowego.

a) Ester t-butyłowy kwasu 7 β -{D-2-[4-benzylloksykarbyloksy/fenilo]-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbyloamino]acetamido}-7 α -metylotiocefalospiranowego.

W 40 ml tetrahydrofuranu zawierającego 1 kroplę dimetyloformamidu 1,88 g (4 mmole) kwasu D-2-[4-benzylloksykarbyloksy/fenilo]-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbyloamino]octowego zadaje się 1,02 g (8 mmole) chlorku oksalilu. Po mieszanii w temperaturze pokojowej w czasie 1,5 h roztwór odparowuje się do sucha, zadaje toluenem i powtórnie odparowuje. Wytworzony chlorek kwasowy w 50 ml dichlorometanu wkrapla się podczas mieszania do mieszaniny 1,50 g (4 mmole) estru t-butyłowego kwasu 7 β -amino-7 α -metylotiocefalospiranowego i 9,0 g sit molekularnych 4A w 0—5°C w czasie 0,75 h, następnie w czasie 1,75 h w temperaturze pokojowej, po czym sączy i przesącza odparowuje do sucha. Surowy produkt chromatografuje się na żelu krzemionkowym 60 (<0,070 mm). Otrzymuje się 1,07 g (32%) nierozdzielnej mieszaniny związku tytułowego oraz estru t-butyłowego kwasu 7 β -{L-2-[4-benzylloksykarbyloksy/fenilo]-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbyloamino]acetamido}-7 α -metylotiocefalospiranowego. $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 3380, 3275, 1785, 1765 sh, 1740 sh, 1720, 1695, 1500, 1220 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 1,21 (3H, t, J 7 Hz, CH₂CH₃), 1,54 (9H, s, C/CH₃), 2,00 i 2,29 (3H, 2s, SCH₃), 2,08 (3H, s, OCOCH₃), 3,19 i 3,38 i 3,27 oraz 3,45 (2H, 2ABq, J 17 Hz, 2-H₂), 3,55 (4H, m, piperazyna CH₂ i -CH₂CH₃), 4,05 (2H, m, piperazyna CH₂), 4,77 i 5,05 (2H, ABq, J 13 Hz, CH₂OCOCH₃), 4,88 i 4,90 (1H, 2s, 6-H's), 5,26 (2H, s, CH₂Ph), 5,64 (1H, d, J 9 Hz, α -proton), 7,00—7,60 (10 H, m, aromatyczny i 7 β -NH), oraz 10,02 (1H, d, J 7 Hz, α -NHCO).

b) Ester t-butyłowy kwasu 7 α -amino-7 β -{D-2-[4-benzylloksykarbyloksy/fenilo]-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbyloamino]acetamido}-7 α -metylotiocefalospiranowego.

W 25 ml suchego dimetyloformamidu 1,07 g (1,03 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 β -{DL-2-[4-benzylloksykarbyloksy/fenilo]-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbyloamino]acetamido}-7 α -metylotiocefalospiranowego w -50°C w atmosferze azotu zadaje się 0,42 g (1,3 mmola) octanu rtęciowego w 3 ml dimetyloformamidu, po czym bezpośrednio 0,024 g (1,43 mmola) amoniaku w 1 ml dimetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w -50°C do -20°C w czasie 1 h, po czym wlewa do octanu etylu i przemywa dokładnie wodą oraz solanką. Roztwór organiczny suszy się nad siarczanem magnezu, odparowuje do sucha i chromatografuje na żelu krzemionkowym 60 (<0,070 mm). Otrzymuje się 0,29 g (28%) związku tytułowego. $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 3380, 3275, 1785, 1765, 1742, 1720, 1695, 1502, 1220 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 1,21 (3H, t, J 7 Hz, -CH₂CH₃), 1,53 (9H, s, C/CH₃), 2,08 (3H, s, OCOCH₃), 2,60—3,20 (2H, szer. s, NH₂), 3,04 i 3,33 (2H, ABq, J 18 Hz, 2-H₂), 3,65 (4H, m, piperazyna CH₂ i -CH₂CH₃).

razyno CH_2 i CH_2CH_3), 4,00 (2H, m, piperazyno CH_2), 4,72 i 4,98 (2H, ABq, J 13Hz, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$), 4,84 (1H, s, 6-H), 5,26 (2H, s, CH_2Ph), 5,57 (1H, d, J 7Hz, α -proton), 7,10–7,57 (9H, m, aromatyczny), 7,83 (1H, s, 7β -NHCO) i 10,05 (1H, d, J 7Hz, α -NHCO—).

Z mieszaniny reakcyjnej wydziela się również 0,36 g (35%) estru t-butyłowego kwasu 7 α -amino-7 β -(L-2-[4-benzylloksykarbonyloksy/fenilo]-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]acetamido)cefalospiranowego. ν_{max} / CH_2Cl_2 / 3380, 3275, 1785, 1765, 1740 sh, 1720, 1692, 1500, 1220 cm^{-1} ; δ / CDCl_3 / 1,22 (3H, t, J 7Hz, CH_2CH_3), 1,54 (9H, s, C/CH_3), 2,10 (3H, s, OCOCH_3), 2,50–2,80 (2H, szer. s, NH_2), 3,19 i 3,45 (2H, ABq, J 18Hz, 2- H_2), 3,55 (4H, m, piperazyna CH_2 i $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,02 (2H, m, piperazyna CH_2), 4,77 i 5,00 (2H, ABq, J 13Hz, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$), 4,88 (1H, s, 6-H), 5,27 (2H, s, CH_2Ph), 5,53 (1H, d, J 7Hz, α -proton), 7,15–7,50 (10H, m, aromatyczny i 7β -NHCO) oraz 9,94 (1H, d, J 7Hz, α -NHCO).

c) Ester t-butyłowy kwasu 7 β -(D-2-[4-benzylloksykarbonyloksy/fenilo]-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]acetamido)-7 α -formamidocefalospiranowego.

Roztwór 0,272 g (0,343 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 α -amino-7 β -(D-2-[4-benzylloksykarbonyloksy/fenilo]-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]acetamido)cefalospiranowego oraz 0,171 g (2,17 mmola) pirydyny w 20 ml dichlorometanu chłodzi się w kąpeli lodowej i zaddaje 0,086 g (1,09 mmola) bezwodnika mrówkowo-octowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w 0–5° w czasie 0,5 h i w czasie 1 h w temperaturze pokojowej, po czym przemywa 0,5 N kwasem solnym, rozcieńczonym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu oraz solanką. Po osuszeniu nad siarczanem magnezu, odparowaniu do sucha, surowy produkt chromatografuje się na żelu krzemionkowym 60 (< 0,070 mm). Otrzymuje się 0,200 g (71%) związku tytulowego. ν_{max} / CH_2Cl_2 / 3375 sh, 3270, 1790, 1765, 1740 sh, 1720, 1692, 1500, 1220 cm^{-1} ; δ / CDCl_3 / 1,25 (3H, t, J 7Hz, CH_2CH_3), 1,54 (9H, s, C/CH_3), 2,07 (3H, s, OCOCH_3), 2,88 i 3,22 (2H, ABq, J 18Hz, 2- H_2), 3,54 (3H, m, piperazyna-H i $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,68–4,20 (3H, m, piperazyna-H's), 4,74 i 5,00 (2H, ABq, J 13Hz, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$), 5,13 (1H, s, 6-H), 5,26 (2H, s, CH_2Ph), 5,61 (1H, d, J 7Hz, α -proton), 7,10–7,60 (9H, m, aromatyczny), 7,99 i 8,35 (2H, szer. s, 7β -NHCO i 7 α -NHCHO), 8,16 (1H, s, NHCHO) i 10,07 (1H, d, J 7Hz, α -NHCO).

d) Ester t-butyłowy kwasu 7 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-[4-hydroksyfenilo]acetamido)-7 α -formamidocefalospiranowego.

Mieszaninę 0,086 g (0,117 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 β -(D-2-[4-benzylloksykarbonyloksy/fenilo]-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]acetamido)-7 α -formamidopenicylanowego oraz 0,100 g 10% palladiu na węglu drzew-

nym w 12 ml tetrahydrofuranu i 2 ml wody wstrząsa się w atmosferze azotu w czasie 2 h. Następnie katalizator odsacza się i przesącza odparowuje się do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie octan etylu/tetrahydrofuran (1:1). Roztwór przemywa się solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha. Otrzymuje się 0,068 g (85%) związku tytulowego. ν_{max} / CH_2Cl_2 / 3280, 1788, 1740 sh, 1718, 1690, 1515 cm^{-1} ; δ / CDCl_3 / 1,20 (3H, t, J 7Hz, CH_2CH_3), 1,52 (9H, s, C/CH_3), 2,08 (3H, s, OCOCH_3), 3,01 i 3,30 (2H, ABq, J 18Hz, 2- H_2), 3,50 (3H, m, piperazyna-H i $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,60–4,20 (3H, m, piperazyna-H's), 4,74 i 4,98 (2H, ABq, J 13Hz, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$), 5,16 (1H, s, 6-H), 5,49 (1H, d, J 13Hz, α -proton), 6,75 i 7,25 (4H, 2d, J 8Zz, aromatyczny), 8,10 i 8,33 (3H, 2 szer. s, NHCHO i 7β -NHCO—) oraz 9,86 (1H, d, J 7Hz, α -NHCO).

e) Sól sodowa kwasu 7 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-[4-hydroksyfenilo]acetamido)-7 α -formamidocefalospiranowego.

W 5 ml 98% oziębionego kwasu mrówkowego rozpuszcza się 0,047 g (0,068 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-[4-hydroksyfenilo]acetamido)-7 α -formamidopenicylanowego, a uzyskany roztwór miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 4,5 h. Roztwór reakcyjny odparowuje się do sucha, zadaje toluenem i powtórnie odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym, wodnym roztworze wodorowęglanu sodu i przemywa octanem etylu. Roztwór wodny nasycy się chlorkiem sodu, pokrywa mieszaniną octan etylu/tetrahydrofuran (1:1) i zakwasza do wartości pH 1,5 za pomocą 1 N kwasu solnego. Warstwę organiczną oddziela się. Warstwę wodną ekstrahuje się nadal mieszaniną octan etylu/tetrahydrofuran. Połączone ekstrakty przemywa się solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha. Pozostały wolny kwas zawiesza się w wodzie i doprowadza pH do wartości 6,5 za pomocą rozcieńczonego wodnego roztworu wodorowęglanu sodu. Wytworzony roztwór sący się i liofilizuje. Otrzymuje się 0,018 g (40%) związku tytulowego. ν_{max} /KBr/ 1770, 1715, 1675, 1615 cm^{-1} ; δ / D_2O / 1,18 (3H, t, J 7Hz, CH_2CH_3), 2,07 (3H, s, OCOCH_3), 3,08 (1H, d, J 18Hz, 2-H), 3,50 (3H, m, 2-H i CH_2CH_3), 3,69 (2H, m, piperazyna- H_2), 4,00 (2H, m, piperazyna- H_2), 5,27 (1H, s, 6-H), 5,40 (1H, s, α -proton), 6,90 i 7,39 (4H, 2d, J 8Hz, aromatyczny) i 8,12 (1H, s, NHCHO).

Przykład XX. Sól sodowa kwasu 7 β -(L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-[4-hydroksyfenilo]acetamido)-7 α -formamidocefalospiranowego.

a) Ester t-butyłowy kwasu 7 β -(L-2-[4-benzylloksykarbonyloksy/fenilo]-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]acetamido)-7 α -formamidocefalospiranowego.

Roztwór 0,350 g (0,44 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 α -amino-7 β -(L-2-[4-benzylloksykarbonylo-

ksy/fenilo]-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/kar-bonyloamino]acetamido}cefalospiranowego oraz 0,350 g (4,4 mmola) pirydyny w 20 ml dichlorometanu chłodzi się w kąpeli lodowej i zadaje 0,194 g (2,2 mmola) bezwodnika mrówkowo-octowego. Roztwór reakcyjny miesza się w 0–5°C w czasie 0,5 h, po czym w czasie 1 h w temperaturze pokojowej. Następnie przemywa 0,5 N kwasem solnym, rozcieńczonym, wodnym roztworem wodorowęglanu sodu, solanką i suszy nad siarczanem magnezu. Roztwór odparowuje się do sucha. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym 60 (<0,070 mm). Otrzymuje się 0,250 g (69%) związku tytułowego. $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 3380, 3260, 1790, 1765, 1740 sh, 1720, 1695, 1500, 1220 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 1,24 (3H, t, J 7 Hz, CH₂CH₃), 1,53 (9H, s, C/CH₃), 2,10 (3H, s, OCOCH₃), 3,03 (2H, s, 2-H₂), 3,57 (3H, m, piperazyna-H i CH₂CH₃), 3,71, 3,89 i 4,36 (3H, 3m, piperazyna-H's), 4,83 i 4,16 (2H, ABq, J 13 Hz, CH₂OCOCH₃), 4,98 (1H, s, 6-H), 5,29 (2H, s, CH₂Ph), 5,91 (1H, d, J 7 Hz, α -proton), 7,21 i 7,60 (4H, 2d, J 8 Hz, fenyl), 7,43 (5H, m, fenyl), 8,01 (1H, s, NHCHO), 8,08 (1H, s, NHCHO), 9,22 (1H, szer. s, 7 β -NHCO) i 10,06 (1H, d, J 7 Hz, α -NHCO).

b) Ester t-butyłowy kwasu 7 β -{L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbyloamino]-2-4-hydroksyfenilo/acetamido}-7 α -formamidocefalospiranowego.

Mieszaninę 0,113 g (0,138 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 β -{L-2-[4-benzylloksykarbyloksy, fenilo]-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbyloamino]acetamido}-7 α -formamidocefalospiranowego i 0,120 g 10% palladu na węglu drzewnym w 12 ml tetrahydrofuranu wstrząsa się w atmosferze wodoru w czasie 1,75 h. Następnie katalizator odsąca się i przesącz odparowuje prawie do sucha, a pozostałość rozpuszcza w mieszaninie octanu etylu/tetrahydrofuranu (1:1). Roztwór przemywa się solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha. Otrzymuje się 0,092 g (97%) związku tytułowego. $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 3375, 3290, 1790, 1740 sh, 1715, 1695, 1515 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 1,18 (3H, t, J 7 Hz, CH₂CH₃), 1,52 (9H, s, C/CH₃), 2,03 (3H, s, OCOCH₃), 3,20–3,87 (6H, m, piperazyna-H₂, 2-H₂ i –CH₂CH₃), 3,90–4,30 (2H, m, piperazyna-H₂), 4,75 i 5,05 (2H, ABq, J 13 Hz, CH₂OCOCH₃), 5,26 (1H, s, 6-H), 5,75 (1H, d, J 7 Hz, α -proton), 6,89 i 7,40 (4H, 2d, J 8 Hz, aromatyczny s), 8,20 (1H, s, NHCHO), 8,38 (1H, s, NHCHO), 8,95 (1H, szer. s, 7 β -NHCO) i 10,00 (1H, d, J 7 Hz, α -NHCO).

c) Sól sodowa kwasu 7 β -{L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbyloamino]-2-4-hydroksyfenilo/acetamido}-7 α -formamidocefalospiranowego.

W 10 ml 98% chłodzonego lodem kwasu mrówkowego rozpuszcza się 0,089 g (0,129 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 β -{L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbyloamino]-2-4-hydroksyfenilo/acetamido}-7 α -formamidocefalospiranowego i wytworzony roztwór miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 5 h. Roztwór reakcyjny odparowuje się do sucha, zadaje toluenem i powtórnie odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w rozcień-

czonym wodnym roztworze wodorowęglanu sodu i przemywa octanem etylu. Roztwór wodny nasyca się chlorkiem sodu, pokrywa octanem etylu/tetrahydrofuranem (1:1) i zakwasza do wartości pH 1,5 za pomocą 1 N kwasu solnego. Warstwę organiczną oddziela się, a warstwę wodną ekstrahuje nadal octanem etylu/tetrahydrofuranem. Połączone ekstrakty przemywa się solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha. Wytworzony wolny kwas zawiesza się w wodzie i doprowadza wartość pH do 6,5 za pomocą rozcieńczonego wodnego roztworu wodorowęglanu sodu. Wytworzony roztwór sączy się i liofilizuje. Otrzymuje się 0,020 g (24%) związku tytułowego. $\nu_{\max}$ /KBr/ 1770, 1710, 1675, 1615, 1515 cm⁻¹; δ /D₂O/ 1,16 (3H, t, J 7 Hz, CH₂CH₃), 2,07 (3H, s, OCOCH₃), 3,04 (1H, d, J 18 Hz, 2-H), 3,47 (3H, m, 2-H i CH₂CH₃), 3,66 (2H, m, piperazyna-H₂), 3,98 (2H, m, piperazyna-H₂), 4,64 (1H, d, J 13 Hz, CHOCOCH₃), 5,19 (1H, s, 6-H), 5,42 (1H, s, α -proton), 6,89 i 7,33 (4H, 2d, J 8 Hz, aromatyczny) i 8,06 (1H, s, NHCHO).

MIC (μ g/ml) *P. Mirabilis* 889 50.

Przykład XXI. Sól sodowa kwasu 7 α -formamido-7 β -tienylo-2-acetamido/cefalospiranowego.

a) Ester t-butyłowy kwasu 7 β -{tienylo-2-acetamido-7 α -formamido/cefalospiranowego.

W 5 ml chlorku tionylu 0,85 g (6,0 mmole) kwasu tiofeno-2-octowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w czasie 1 h. Nadmiar chlorku tionylu odparowuje się, a pozostały chlorek kwasowy w 10 ml dichlorometanu dodaje się do chłodzonego lodem roztworu 1,80 g (4,8 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 β -amino-7 α -metylo-tio/cefalospiranowego w 25 ml dichlorometanu i 0,57 ml (7,0 mmoli) pirydyny. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 2 h. Rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość wprowadza się do octanu etylu, przemywa 1 N kwasem solnym, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu, solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Po chromatografowaniu na żelu krzemionkowym z użyciem heksanu-octanu etylu 3:1, otrzymuje się 1,75 g (73%) związku tytułowego. δ /CDCl₃/ 1,51 (9H, s, C/CH₃), 2,04 (3H, s, OCOCH₃), 2,24 (3H, s, SCH₃), 3,30, 3,42 (2H, ABq, J 18 Hz, 2-H₂), 3,84 (2H, s, ArCH₂), 4,84, 5,505 (2H, ABq, J 13,5 Hz, CH₂O), 4,89 (1H, s, 6-H), 6,46 (1H, s, NH), 6,92–7,04 (2H, m, tiofen-H's), 7,16–7,30 (1H, m, tiofen-H); $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 3280, 2970, 2920, 1775, 1735 sh, 1720, 1670, 1510 cm⁻¹; Obliczono: M⁺, 498,0930. Znaleziono dla C₂₁H₂₆N₂O₆S₃: M, 498,0952.

b) Ester t-butyłowy kwasu 7 α -amino-7 β -tienylo-2-acetamido/cefalospiranowego.

W temperaturze –40°C 1,00 g (2,0 mmole) estru t-butyłowego kwasu 7 β -{tienylo-2-acetamido-7 α -metylotio/cefalospiranowego w 20 ml dimetyloformamidu zadaje się 0,64 g (2,0 mmole) octanu rtęciowego w 5 ml dimetyloformamidu, a następnie roztworem 0,034 g (2,0 mmole) amoniaku w 1,5 ml dimetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się do ogrzania w czasie 1,5 h, wlewa

do octanu etylu, przemywa wodą, solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Otrzymuje się 0,90 g (96%) żądanego produktu. δ /CDCl₃/ 1,54 (9H, s, C/CH₃), 2,09 (3H, s, OCOCH₃), 2,81 (2H, szer. s, NH₂), 3,25, 3,55 (2H, ABq, J 18 Hz, 2-H₂), 3,90 (2H, s, ArCH₂), 4,5—5,3 (3H, m, 6-H i CH₂O), 6,87—7,4 (3H, m, aromatyczny); $\nu_{\max}$ /tetrachlorofuran/ 1790, 1745, 1725 i 1680 cm⁻¹.

c) Ester t-butyłowy kwasu 7 α -formamido-7 β -tienylo-2-acetamido-cefalosporanowego.

W temperaturze 0°C 0,90 g (1,9 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 α -amino-7 β -tienylo-2-acetamido-cefalosporanowego w 20 ml dichlorometanu zadaje się 1,51 ml (19 mmoli) pirydyny oraz 0,76 g (9,5 mmoli) bezwodnika mrówkowo-octowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w 0°C w czasie 1 h, przemywa 1 N kwasem solnym, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu oraz solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Z dichlorometanu/heksanu rekrystalizuje się 0,62 g (66%) produktu o temperaturze topnienia 160—164°C. δ [CD₃/₂CO] 1,54 (9H, s, C/CH₃), 2,00 (3H, s, OCOCH₃), 3,33, 3,61 (2H, ABq, J 18 Hz, 2-H₂), 3,92 (2H, s, ArCH₂), 4,73, 4,99 (2H, ABq, J 13 Hz, CH₂O), 5,21 (1H, s, 6-H), 6,8—7,1 (2H, m, tienyl-H's), 7,2—7,4 (1H, m, tienyl-h), 8,19 (1H, s, CHO); $\nu_{\max}$ /KBr/ 3330, 2980, 1770, 1740, 1720, 1695, 1660 i 1530 cm⁻¹. Znalezione C 50,7, H 5,1, N 8,4%. Obliczone dla C₂₁H₂₅N₃O₇S₂: C 50,9, H, 5,1, N 8,5%.

d) Sól sodowa kwasu 7 α -formamido-7 β -tienylo-2-acetamido-cefalosporanowego.

Do 8 ml 98% chłodzonego lodem kwasu mrówkowego z 5 kroplami wody dodaje się 0,100 g (0,2 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 α -formamido-7 β -tienylo-2-acetamido-cefalosporanowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 4 h. Kwas mrówkowy odparowuje się, a pozostałość wprowadza się do rozcieńczonego roztworu wodorowęglanu sodu i przemywa octanem etylu. Fazę wodną zakwasza się do wartości pH 1,5 i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakty przemywa się solanką, suszy i odparowuje. Pozostałość wprowadza się do wody, którą doprowadza się do wartości pH 6,5 za pomocą roztworu wodorowęglanu sodu. Roztwór sączy się i liofilizuje. Otrzymuje się 0,054 g (58%) związku tytułowego. δ /D₂O/ 2,09 (3H, s, OCH₃), 3,23—3,57 (2H, ABq, J 17 Hz, 2-H₂), 3,92 (2H, s, ArCH₂), 5,23 (2H, s, CH₂O), 5,60 (1H, s, 6-H), 6,9—7,2 (2H, m, tienfen-H's), 7,3—7,5 (1H, m, tienfen-H), 8,14 (1H, s, CHO); $\nu_{\max}$ /KBr/ 1770, 1740, 1720, 1695 i 1660 cm⁻¹.

MIC (μ g/ml) P. *Mirabilis* 889 10.

Przykład XXII. Kwas 7 β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo]karbonyloamino}-2-fenylacetamido}-7 α -formamido-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowy-4.

a) Ester t-butyłowy kwasu 7 β -{4-nitrobenzylidenamino}-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4.

Roztwór 186 mg (0,73 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 β -amino-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4 (C. L. Branch i M. J. Pearson, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1979, 2268) i 110 mg (0,73 mmola) 4-nitrobenzaldehydu w mieszaninie

25 ml toluenu i 5 ml octanu etylu miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 6 h nad sitami molekularnymi 4A. Następnie mieszaninę reakcyjną sączy się i przesącz odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się ponownie w suchym toluenie i roztwór odparowuje. Czynność tę powtarza się. Po rozcieńczeniu z eterem, otrzymuje się 227 mg (80%) związku tytułowego w postaci stałej barwy białej; $\nu_{\max}$ /CHCl₃/ 1780, 1715, 1640, 1525, 1350 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 1,56 (9H, s), 2,01 (3H, s), 4,36 (1H, s), 5,31 (2H, s), 7,98 (2H, d, J 8Hz), 8,29 (2H, d, J 8Hz), 8,78 (1H, s).

b) Ester t-butyłowy kwasu 7 β -{4-nitrobenzylidenamino}-7 α -metylotio-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4.

W 5 ml bezwodnego chlorku metylenu zawierającego 92 mg (073 mmola) metanotiolosulfonianu metylu rozpuszcza się 257 mg (0,66 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 β -{4-nitrobenzylidenamino}-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4 i chłodzi do 0°C w atmosferze argonu. Do intensywnie mieszanego roztworu wkradla się 100 mg (0,66 mmola) 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undekanu-7 w 2 ml chlorku metylenu. Po 1 h w 0—5°C, roztwór rozcieńcza się chlorkiem metylenu i przemywa sukcesywnie nasyconym wodnym roztworem chlorku amonu ($\times 2$), solanką, suszy (MgSO₄) i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym. Otrzymuje się 242 mg (84%) związku tytułowego w postaci stałej barwy jasnożółtej; $\nu_{\max}$ (nujol) 1740, 1620 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 1,57 (9H, s), 1,99 (3H, s), 2,30 (3H, s), 4,33 (2H, s), 5,14 (1H, s), 8,02 (2H, d, J 8Hz), 2,29 (2H, d, J 8Hz), 8,87 (1H, s).

c) Sól tolueno-p-sulfonowa estru t-butyłowego kwasu 7 β -amino-7 α -metylotio-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4.

W mieszaninie 8 ml octanu etylu i 4 ml dichloroku metylenu rozpuszcza się 238 mg (0,54 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7 β -{4-nitrobenzylidenamino}-7 α -metylotio-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4 i dodaje roztwór 105 mg (0,55 mmola) monowodzianu kwasu tolueno-p-sulfonowego w małej ilości octanu etylu. Natychmiast wytrąca się osad. Po mieszanii w temperaturze pokojowej w czasie 2 h produkt odsąca się, przemywa dokładnie octanem etylu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 193 mg (75%) związku tytułowego w postaci stałej barwy białej; $\nu_{\max}$ (Nujol) 3150, 1780, 1715, 1705, 1640 cm⁻¹; δ [CD₃/₂SO] 1,47 (9H, s), 1,94 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,39 (3H, s), 4,49 (2H, AA'), 5,35 (1H, s), 7,10 (2H, d, J 9Hz), 7,47 (2H, d, J 9Hz), 8,0—9,7 (3H, szer., wym.).

d) Ester t-butyłowy kwasu 7 β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo]karbonyloamino}-2-fenylacetamido}-7 α -metylotio-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4.

W 5 ml bezwodnego chlorku metylenu zawierającego katalityczną ilość dimetyloformamidu 200 g (0,63 mmola) kwasu D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo]karbonyloamino]-2-fenylacetamido-4 zadaje się 174 mg (1,34 mmola) chlorku oksalilu. Po mieszanii w temperaturze pokojowej w czasie 1,5 h roztwór odparowuje się do sucha i zadaje to-

luenem. Po powtórnym odparowaniu, wytworzony chlorek kwasowy wprowadza się do 5 ml suchego chlorku metylenu i wkrapla, podczas mieszania, do mieszaniny 193 mg (0,41 mmola) soli tolueno-p-sulfonowej estru t-butyłowego kwasu 7β-amino-7α-metylotio-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4 i 84 mg (0,94 mmola) piyrydyny w 5 ml dichlorku metylenu w 0°C. Po mieszanii w 0–5°C w czasie 0,5 h i w czasie 1 h w temperaturze 5°C do pokojowej, mieszaninę przemywa się rozcieńczonym kwasem solnym, nasyconym, wodnym roztworem wodorowęglanu sodu, solanką, suszy (MgSO₄) i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym. Otrzymuje się 169 mg (67%) związku tytułowego w postaci stałej amorficznej; $\nu_{\max}$ /CHCl₃/ 3400, 3275, 1785, 1720 sh, 1710, 1690, 1640 sh cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 1,20 (3H, t, J 8Hz), 1,51 (9H, s), 1,93 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,4–3,7 (4H, m), 3,9–4,3 (2H, m), nakładający się 4,03 i 4,19 (2H, ABq, J 17Hz), 4,93 (1H, s), 5,55 (1H, d, J 6Hz), 6,52 (1H, s), 7,3–7,5 (5H, m), 9,89 (1H, d, J 6Hz).

e) Ester t-butyłowy kwasu 7α-amino-7β-(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbyloamino]-2-fenylacetamido)-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4.

Do intensywnie mieszanego roztworu 30 mg (0,05 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7β-(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbyloamino]-2-fenylacetamido)-7α-metylotio-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4 w 2 ml dioksanu w temperaturze pokojowej dodaje się 75 ml (5,07%, 0,05 mmola) kwasu nadoctowego w kwasie octowym. Po 15 minutach roztwór odparowuje się do sucha. Pozostałość wprowadza do suchego toluenu i roztwór odparowuje. Czynność tę powtarza się dwukrotnie. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym. Otrzymuje się 29 mg (94%) estru t-butyłowego kwasu 7β-(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbyloamino]-2-fenylacetamido)-7α-metylosulfinylo-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4 w postaci stałej białej, który rozpuszcza się w 2 ml bezwodnego tetrahydrofuranu i dodaje 2,3 ml (0,10 mmola) amoniaku. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej, odparowuje, a pozostałość chromatografuje na żelu krzemionkowym. Otrzymuje się nierozdzieloną mieszaninę związku tytułowego; $\nu_{\max}$ /CHCl₃/ 3400, 3275, 1780, 1715, 1690, 1640 sh cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 1,22 (3H, t, J 6Hz), 1,52 (9H, s), 1,94 (3H, s), 2,5–2,9 (2H, szer. s, wym.), 3,4–3,7 (4H, m), 3,9–4,2 (2H, m), 4,02 i 4,22 (2H, ABq, J 18Hz), 4,87 (1H, s), 5,42 (1H, d, J 6,5 Hz), 6,57 (1H, s, wym.), 7,3–7,5 (5H, s), 9,92 (1H, d, J 6,5 Hz); oraz estru t-butyłowego 7β-amino-7α-(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbyloamino]-2-fenylacetamido)-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4 (20 mg, 75%); δ /CDCl₃/ 1,22 (3H, t, J 6Hz), 1,52 (9H, s), 1,95 (3H, s), 2,5–2,9 (2H, szer. s, wym.), 3,4–3,7 (4H, m), 3,9–4,2 (2H, m), 4,40 (2H, s), 5,03 (1H, s), 5,42 (1H, d, J 6,5 Hz), 6,59 (1H, s, wym.), 7,3–7,5 (5H, s), 9,92 (1H, d, 6,5 Hz).

f) Alternatywny sposób wytwarzania estru t-butyłowego kwasu 7α-amino-7β-(D-2-[4-etylo-2,3-di-

ketopiperazyn-1-ylo/karbyloamino]-2-fenylacetamido)-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4.

W 50°C w atmosferze azotu 30 mg (0,05 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7β-(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbyloamino]-2-fenylacetamido)-7α-metylotio-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4 w 0,5 ml suchego dimetyloformamidu i zadaje 16 mg (0,05 mmola) octanu rtęciowego w 1 ml dimetyloformamidu, po czym bezpośrednio 17 mg (0,08 mmola) amoniaku w 0,1 ml dimetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w –50 do –20°C w czasie 1 h, po czym wlewa do octanu etylu i przemywa dokładnie wodą oraz solanką. Roztwór organiczny suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym. Otrzymuje się 18 mg (63%) estru t-butyłowego kwasu 7β-amino-7α-(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbyloamino]-2-fenylacetamido)-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4 w postaci nierozdzielnej mieszaniny.

g) Ester t-butyłowy kwasu 7β-(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbyloamino]-2-fenylacetamido)-7α-formamido-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4.

Roztwór mieszaniny 80 mg (0,14 mmola) izomerów estru t-butyłowego kwasu 7α-amino-7β-(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbyloamino]-2-fenylacetamido)-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4 oraz 109 mg (1,4 mmola) piyrydyny w 3 ml dichlorku metylenu chłodzi się do 0°C i zadaje 62 mg (0,7 mmola) bezwodnika mrówkowo-octowego. Mieszaninę miesza się w 0–5°C w czasie 0,5 h i w czasie 1 h w temperaturze pokojowej, po czym rozcieńcza bezwodnym toluenem i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w suchym toluenie i roztwór odparowuje. Czynność tę powtarza się dwukrotnie. Po chromatografowaniu na żelu krzemionkowym, otrzymuje się 45 mg (54%) tytułowego produktu w postaci stałej amorficznej; $\lambda_{\max}$ (EtOH) 257 nm (ϵ 12212); $\nu_{\max}$ /CHCl₃/ 3400, 3275, 1790, 1715, 1690, 1640 sh cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 1,20 (3H, t, J 7Hz), 1,50 (9H, s), 1,92 (3H, s), 3,4–3,7 (4H, m), 3,9–4,3 (2H, m) przykryty 4,08 i 4,23 (2H, ABq, J 17Hz), 5,14 (1H, s), 5,49 (1H, d, J 6Hz), 7,2–7,5 (6H, m), 7,57 (1H, s, wym.), 8,15 i 8,49 (s i d, J 13 Hz, razem z 1H, załamania do 2 s przy 8,15 oraz 8,49 przy wym.), 9,90 (1H, d, J 6Hz).

Ponadto z mieszaniny reakcyjnej wydziela się 6 mg (7%) estru t-butyłowego kwasu 7α-(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbyloamino]-2-fenylacetamido)-7β-formamido-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4; $\nu_{\max}$ /CHCl₃/ 3400, 3275, 1790, 1715, 1690, 1640 sh cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 1,20 (3H, t, J 7Hz), 1,50 (9H, s), 1,94 (3H, s), 3,4–3,8 (4H, m), 3,9–4,2 (2H, m), 4,31 (2H, s), 5,08 (1H, s), 5,5 (1H, d, J 6Hz), 7,2–7,5 (6H, m), 7,88 (1H, wym.), 8,05 i 8,27 (s i d, J 13Hz, razem z 1H; przykryty 2s, przy 8,05 i 8,27 przy wym.), 9,92 (1H, d, J 6Hz).

h) Kwas 7β-(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbyloamino]-2-fenylacetamido)-7α-forma-

mido-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowy-4..

Ester t-butyłowy kwasu 7β-[D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-karbonyloamino]-2-fenylacetamido]-7α-formamido-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4 zadaje się kwasem trifluorooctowym, otrzymując związek tytułowy w postaci stałej barwy białej; $\nu_{\max}$ (KBr) 3400 — 3300 szer., 1785, 1710, 1680 cm^{-1} .

Przykład XXII. Kwas 7α-formamido-7β-[DL-2-fenoksykarbonylo-2-fenyl-3-yloacetamido]-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowy-4.

a) Ester t-butyłowy kwasu 7α-metylotio-7β-trichloroetoksykarbonyloamino-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4.

Do energicznie mieszanej mieszaniny 129 mg (0,27 mmola) soli tolueno-p-sulfonowej estru t-butyłowego kwasu 7β-amino-7α-metylotio-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4 oraz 56 mg (0,7 mmola) pirydyny w 5 ml bezwodnego dichloroku metylenu wkrapla się 64 mg (0,3 mmola) chloromrówczanu trichloroetylu w 0°C. Po 0,25 h mieszaninę przemywa się rozcieńczonym kwasem solnym, rozcieńczonym, wodnym roztworem wodorowęglanu sodu, solanką, suszy (MgSO_4) i odparowuje. Po chromatografowaniu na żelu krzemionkowym otrzymuje się 112 mg (93%) związku tytułowego; $\nu_{\max}$ 3400, 1790, 1745, 1730, 1640 cm^{-1} ; δ $/\text{CDCl}_3/$ 1,55 (9H, s), 1,99 (3H, s), 2,40 (3H, s), 4,29 (2H, s), 4,73 i 4,80 (2H, ABq, J 11Hz), 4,93 (1H, s), 5,7 (1H, szer., s, wym.).

b) Ester t-butyłowy kwasu 7α-amino-7β-trichloroetoksykarbonyloamino-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4.

W -50°C w atmosferze argonu 100 mg (0,225 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7α-metylotio-7β-trichloroetoksykarbonyloamino-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4 w 2 ml suchego dimetyloformamidu zadaje się 72 mg (0,225 mmola) octanu rtęciowego w 0,4 ml dimetyloformamidu po czym natychmiast 6,5 mg (0,38 mmola) amoniaku w 0,3 ml suchego dimetyloformamidu. Po mieszanii w -50°C w czasie 0,75 h, mieszaninę reakcyjną wlewa się do octanu etylu i przemywa dokładnie wodą oraz solanką. Roztwór organiczny suszy się nad siarczanem magnezu, odparowuje, a pozostałość chromatografuje na żelu krzemionkowym. Otrzymuje się 74 mg (79%) związku tytułowego; $\nu_{\max}$ $/\text{CHCl}_3/$ 3400, 1790, 1735, 1715, 1640 cm^{-1} ; δ $/\text{CDCl}_3/$ 1,55 (9H, s), 1,99 (3H, s), 2,2—2,9 (2H, szer. s, wym.), 4,33 (2H, s), 4,77 (2H, s), 4,89 (1H, s), 6,01 (1H, szer. s, wym.).

Ponadto z mieszaniny reakcyjnej wydziela się 6 mg (6%) estru t-butyłowego kwasu 7β-amino-7α-trichloroetoksykarbonyloamino-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4; $\nu_{\max}$ $/\text{CHCl}_3/$ 3400, 1790, 1740, 1718, 1640 cm^{-1} ; δ $/\text{CDCl}_3/$ interalia 1,52 (9H, s), 1,96 (3H, s), 1,9—2,6 (2H, s, wym.), 4,37 (2H, s), 4,77 (2H, s), 5,13 (1H, s), 5,94 (1H, s, wym.).

c) Ester t-butyłowy kwasu 7α-formamido-7β-trichloroetoksykarbonyloamino-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4.

W 2 ml suchego dichloroku metylenu zawierają-

cego 115 mg (1,45 mmola) pirydyny rozpuszcza się 60 mg (0,145 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7α-amino-7β-trichloroetoksykarbonyloamino-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4, chłodzi do 0°C w atmosferze argonu i zadaje 64 mg (0,725 mmola) bezwodnika mrówkowo-octowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w 0—10°C w czasie 1 h, rozcieńcza suchym toluenem i odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w suchym toluenie i roztwór odparowuje. Czynność tę powtarza się dwukrotnie. Po chromatografowaniu pozostałości na żelu krzemionkowym, otrzymuje się 63 mg (100%) tytułowego produktu; $\nu_{\max}$ $/\text{CHCl}_3/$ 3400, 1795, 1740, 1700, 1690 cm^{-1} ; δ $/\text{CDCl}_3/$ 1,54 (9H, s), 2,01 i 2,03 (razem 3H), 4,36 i 4,41 (razem 2H), 4,74 i 4,78 (razem 2H), 5,06 i 5,28 (razem 1H), 6,21 i 6,45 (1H, wym.), 8,29 (d, J 1Hz), i 8,61 (d, J 11,6 Hz) (razem 1H).

d) Ester t-butyłowy kwasu 7β-amino-7α-formamido-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4.

W 2 ml tetrahydrofuranu i 0,4 ml (1 M) diwodorofosforanu potasu rozpuszcza się 33 mg (0,075 mmola) estru t-butyłowego kwasu 7α-formamido-7β-trichloroetoksykarbonyloamino-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4 i intensywnie miesza z 60 mg (0,92 mmola) aktywowanego cynku w temperaturze pokojowej w czasie 3 h. Mieszaninę rozcieńcza się octanem etylu, sączy przez żel krzemionkowy i oddzieloną fazę organiczną przemywa solanką, suszy (MgSO_4) i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym. Otrzymuje się 14 mg (70%) związku tytułowego, który wykazuje stosunek 3:1 dwóch korzystnych konformacji grupy formamidowej; $\lambda_{\max}$ (EtOH) 272 nm (ϵ 6916); $\nu_{\max}$ $/\text{CHCl}_3/$ 3400, 3275, 1780, 1700, 1640 cm^{-1} ; δ $/\text{CDCl}_3/$ trans 1,56 (9H, s), 1,98 (3H, s), 1,9—2,5 (2H, s, wym.), 4,35 (2H, s), 5,14 (1H, s), 6,29 (1H, szerokie s, wym.), 8,24 (1H, d, J 1,1 Hz); cis 1,54 (9H, s), 1,9—2,5 (2H, s, wym.), 2,02 (3H, s), 4,35 (2H, s), 4,87 (1H, s), 6,05 (1H, d, J 11,6 Hz wym.), 8,42 (1H, d, J 11,6 Hz).

Przykład XXIII. Sól sodowa kwasu 7β-[D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-ylo/karbonyloamino]-2-/3,4-dihydroksyfenylo/acetamido]-7α-formamidocefalosporanowego.

W 5 ml wody 0,03 g (0,04 mmola) soli sodowej kwasu 7β-[D-2-[3,4-diacetoksyfenylo]-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-ylo/karbonyloamino]-7α-formamidocefalosporanowego doprowadza się rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodu do wartości pH 8,5. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 0,5 h, zakwasza 1 N kwasem solnym do wartości pH 1,5 i nasycza chlorkiem sodu. Fazę wodną ekstrahuje się tetrahydrofuranem/octanem etylu (1:1). Ekstrakty przemywa solanką, suszy i odparowuje. Pozostałość wprowadza się do wody przy wartości pH 6,5, sączy i liofilizuje. Otrzymuje się 0,01 g (38%) związku tytułowego; δ $/\text{D}_2\text{O}/$ 1,17 (3H, t, J 7Hz, NCH_2CH_3), 2,06 (3H, s, OCOCH_3), 3,15 (1H, d, J 18 Hz, 2-H), 3,3—3,6 (3H, m, $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$ i 2-H), 3,6—3,8 (2H, m, piperazyna CH_2), 3,9—4,1 (2H, m, piperazyna- CH_2), 5,2—5,4 (2H, m, CH i 6-H), 6,8—

7,1 (3H, m, aromatyczny-H's), 8,12 (1H, s, CHO); $\nu_{\max}$ (KBr) 3420, 2670, 1765, 1710, 1675 cm^{-1} .

Przykład XXIV. Kwas 6 α -formamido-6 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-karbonyloamino]-2-/3,4-dihydroksyfenylo/-acetamido)penicylanowy.

W sposób analogiczny do opisanego w powyższych przykładach ester benzyloowy kwasu 6 α -amino-6 β -(D-2-[2-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-karbonyloamino]-2-/3,4-diacetoksyfenylo/-acetamido)penicylanowy poddaje się formylowaniu i usuwa grupy estrzowe i ochronne hydroksylowej. Otrzymany związek tytułowy w postaci soli sodowej ma następujące dane:

R_f 0,20 w mieszaninie n-butanol/kwas octowy/woda 4:1:1) $\nu_{\max}$ (nujol) 1775, 1710 sh, 1680, 1610, 1500 cm^{-1} ; δ (D_2O) 0,91 i 1,27 (6H, 2s, $CH_3/2$), 1,16 (3H, t, J 7Hz, CH_2CH_2N), 2,30 (6H, s, $2CH_3CO$), 3,30—3,80 (4H, m, $2CH_2N$), 3,80—4,05 (2H, m, CH N), 4,15 (1H, s, 3-H), 5,46 (1H, s, 5-H), 5,56 (1H, s, $NHCHO$), 7,15—7,55 (3H, m, aryl), 8,07 (1H, s, $NHCHO$). MIC ($\mu\text{g/ml}$). P. mirabilis 889 wynosi 0,5.

Przykład XXV. Sól disodowa kwasu 6 β -formamido-6 α -R-2-fenylo-2-sulfoacetamido/-penicylanowego.

W sposób analogiczny do opisanego w powyższych przykładach sól trietyloamonową estru benzyloowego kwasu 6 α -amino-6 β -R-2-fenylo-2-sulfoacetamido/penicylanowego poddaje się działaniu bezwodnika mrówkowo-octowego, wydziela grupę benzyłową i przeprowadza produkt w sól z otrzymaniem produktu tytułowego o niżej podanych danych.

$\nu_{\max}$ (KBr) 1772, 1675, 1610, 1210 i 1042 cm^{-1} ; δ (D_2O) 1,09, 1,28 (6H, 2s, $2/CH_3/3$), 4,15 (1H, s, 3-H), 5,05 (1H, s, CH CO NH), 5,56 (1H, s, 5-H), 7,3—7,7 (6H, m, Ph), 8,10 (1H, s, $NHCHO$).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych β -laktamowych o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, grupę o wzorze R^4CO , taką jak grupę o wzorze 8, w którym m oznacza 0, 1 lub 2, n oznacza 0, 1 lub 2, A_1 oznacza grupę alkilową o 1—6 atomach węgla ewentualnie podstawioną grupą aralkiloksyłową, grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, grupę aromatyczną, taką jak grupę fenyłową ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową, benzyloksykarbonyłową lub acetoksyłową, grupą tienylową, grupą pirydyłową, grupę alkilolio o 1—6 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—6 atomach węgla, X oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę $-COO-$, sól tej grupy lub ester o wzorze $-COOPh$, grupę kwasu sulfonowego, grupę azydową, tetrazolilową, hydroksylową, aminową, ureidową, guanidynową lub alkilodiodoksopiperazynylokarbonyloaminową; albo R^1 oznacza grupę o wzorze R^4CO , w którym R^4 oznacza grupę o wzorze 11 lub grupę o wzorze 12, w których R^4 oznacza grupę fenyłową, tienylową lub fenoksyłową, R^5 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R^6 oznacza grupę fenyłową ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową, benzyloksykarbonyloksylową lub acetoksyłową, R^7 oznacza

grupę hydroksylową, grupę kwasu karboksylowego lub jego estru niższego alkilowego lub fenyloвого, toliłowego, indanyłowego, grupę aminową lub alkilodiodoksopiperazynylokarbonyloaminową, albo R^1 oznacza grupę ochronną grupy aminowej, taką jak grupa benzyłowa ewentualnie podstawiona w pierścieniu fenyłowym jednym lub dwoma podstawnikami, takimi jak grupa alkilowa o 1—4 atomach węgla, alkoksylowa o 1—4 atomach węgla, trójfluorometyłowa, nitrowa lub atom chlorowca, grupa alkoksykarbonyłowa o 1—4 atomach węgla, benzyloksykarbonyłowa ewentualnie podstawiona jak wyżej grupa benzyłowa, aliloksykarbonyłowa, trityłowa lub trójchloroetoksykarbonyłowa, R^2 oznacza atom wodoru lub łatwo usuwalną grupę ochraniającą grupę karboksylową, taką jak benzyłowa, p-metoksybenzyłowa, benzoilometyłowa, p-nitrobenzyłowa, 4-butyłowa, dwufenylo-metyłowa, trójfenylo-metyłowa, 2-benzyloksyfenylo-metyloacetoksymetyłowa, a Y oznacza grupę o wzorze 5, grupę o wzorze 6 lub grupę o wzorze 7, w którym Y^1 oznacza atom tlenu lub siarki, a Z oznacza atom wodoru lub grupę o wzorze $-CH_2Q$, w którym Q oznacza grupę acyloksylową, taką jak acetoksyłowa lub atom wodoru oraz ich soli, **znamienny tym**, że związek o wzorze 22, w którym Y ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, i w którym dowolne grupy reaktywne mogą być chronione R^{17} oznacza grupę ochronną grupy aminowej, jak określono powyżej lub grupę acylową R^4CO- jak określono powyżej, i w których dowolne grupy reaktywne mogą być chronione, a R^{18} oznacza łatwo usuwalną grupę ochronną grupy karboksylowej, poddaje się działaniu środka formylującego takiego jak mieszanina bezwodnika mrówkowo-octowego w temperaturze w zakresie od -50°C do 30°C w aprotycznym rozpuszczalniku i ewentualnie na drodze odszczepienia grup ochronnych przeprowadza się grupę R^{17} w grupę R^1 i/lbo przeprowadza się grupę R^{18} w grupę R^2 i przekształca produkt w jego sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester benzyloowy kwasu 6 α -amino-6 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-karbonyloamino]-2-/3,4-diacetoksyfenylo/-acetamido)penicylanowego poddaje się formylowaniu z usunięciem grupy estrzowej i grupy ochronnej hydroksylowej z wytworzeniem kwasu 6 α -formamido-6 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-karbonyloamino]-2-/3,4-dihydroksyfenylo/-acetamido)penicylanowego i ewentualnie przeprowadza otrzymany kwas w sól sodową.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester benzyloowy kwasu 6 α -amino-6 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-karbonyloamino]-2-fenyloacetamido)penicylanowego poddaje się działaniu bezwodnika kwasu mrówkowo-octowego z następującym wydzieleniem grupy benzyłowej i otrzymany produkt przeprowadza się w sól sodową kwasu 6 α -formamido-6 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-karbonyloamino]-2-fenyloacetamido)penicylanowego i ewentualnie uwalnia się wolny kwas 6 α -formamido-6 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-karbonyloamino]-2-fenyloacetamido)penicylanowy z jego soli.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester benzyłowy kwasu 6 α -amino-6 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/4-benzylloksykarbonyloksyfenilo/-acetamido)penicylanowego poddaje się działaniu bezwodnika formylooctowego, wydziela grupę benzyłową i przeprowadza produkt w sól sodową kwasu 6 α -formamido-6 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloksyfenilo/-acetamido)penicylanowego i wydziela grupę ochronną hydroksylową i ewentualnie uwalnia wolny kwas 6 α -formamido-6 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/4-hydroksyfenilo/-acetamido)penicylanowy z jego soli.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester t-butyłowy kwasu 7 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/4-benzylloksykarbonyloksyfenilo/-acetamido)-7 α -aminocefalospiranowego poddaje się działaniu bezwodnika formylooctowego, wydziela grupę t-butyłową i przeprowadza produkt w sól sodową kwasu 7 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/4-benzylloksykarbonyloksyfenilo/-acetamido)-7 α -formamidocefalospiranowego, wydziela grupę ochronną grupy hydroksylowej i ewentualnie uwalnia wolny kwas 7 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/4-hydroksyfenilo/-acetamido)-7 α -formamidocefalospiranowego.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester benzyłowy kwasu 6 α -amino-6 β -(2-/p-nitrobenzylloksykarbonylo/-2-/3-tienylo/-acetamido)penicylanowego poddaje się działaniu bezwodnika mrówkowo-octowego, wydziela grupę benzyłową i grupę ochronną grupy karboksylowej z wytworzeniem produktu, który przeprowadza się w sól dwusodową i ewentualnie uwalnia z niego kwas 6 α -formamido-6 β -(2-karboksy-2-/3-tienylo/-acetamido)penicylanowy.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester benzyłowy kwasu 6 α -amino-6 β -(DL-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/tienylo-2-/acetamido)penicylanowego poddaje się

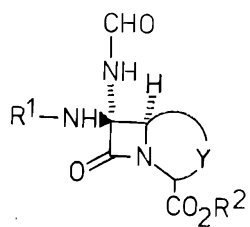
działaniu bezwodnika mrówkowo-octowego, wydziela grupę benzyłową, otrzymany produkt przeprowadza się w sól i uwalnia z jego soli kwas 6 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/tienylo-2-/acetamido)-6 α -formamidopenicylanowy.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester benzyłowy kwasu 6 β -(2R,3S-3-benzylloksy-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]butyroamido)-6 α -amino-penicylanowy poddaje się działaniu bezwodnika mrówkowo-octowego, wydziela grupę benzyłową, otrzymany produkt przeprowadza się w sól i ewentualnie uwalnia z jego soli kwas 6 β -(2R,3S-3-benzylloksy-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]butyroamido)-6 α -formamidopenicylanowy.

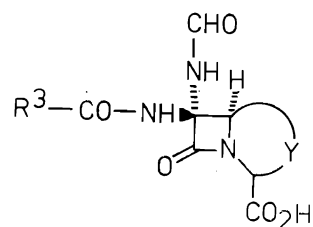
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że sól trietyloamonową estru benzyłowego kwasu 6 α -amino-6 β -(R-2-fenylo-2-sulfoacetamido)penicylanowego poddaje się działaniu bezwodnika mrówkowo-octowego, wydziela grupę benzyłową i przeprowadza produkt w sól z wytworzeniem soli dwusodowej kwasu 6 β -formamido-6 α -(R-2-fenylo-2-sulfoacetamido)-penicylanowego.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester t-butyłowy kwasu 7 α -amino-7 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-fenyloacetamido)-cefalospiranowego poddaje się reakcji z bezwodnikiem mrówkowo-octowym, wydziela grupę III-rzęd. butylową, przeprowadza produkt w sól sodową i uwalnia się z soli kwas 7 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-fenyloacetamido)-7 α -formamidocefalospiranowy.

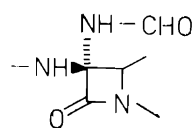
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester t-butyłowy kwasu 7 α -amino-7 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-fenyloacetamido)-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4 poddaje się działaniu bezwodnika mrówkowo-octowego, wydziela grupę t-butyłową z wytworzeniem kwasu 7 β -(D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-fenyloacetamido)-7 α -formamido-3-metylo-1-oksadetiacefemo-3-karboksylowego-4.



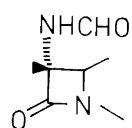
WZOR 1



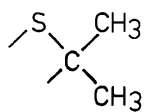
WZOR 2



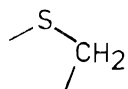
WZOR 3



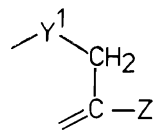
WZOR 4



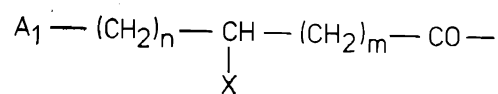
WZOR 5



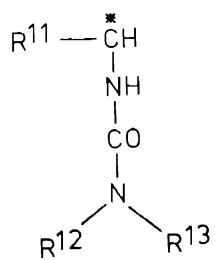
WZOR 6



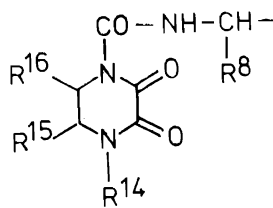
WZOR 7



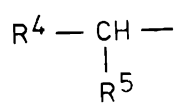
WZOR 8



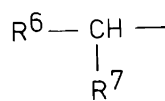
WZÓR 9



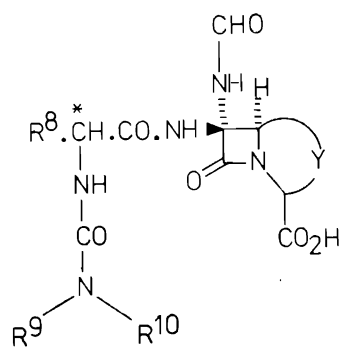
WZÓR 10



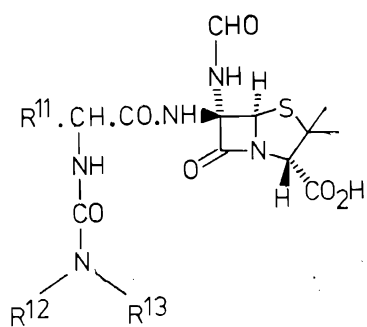
WZÓR 11



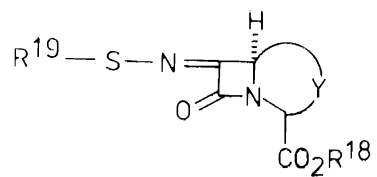
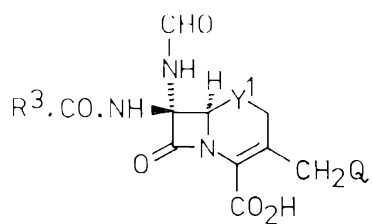
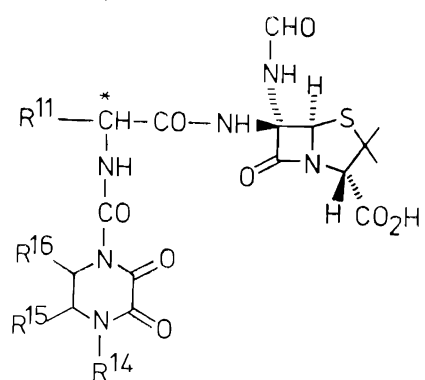
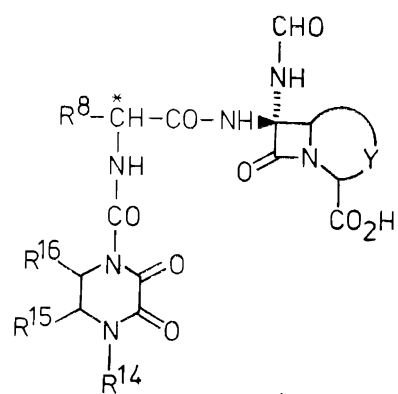
WZÓR 12

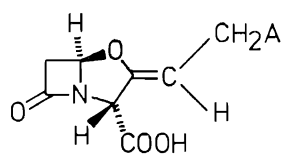


WZÓR 13

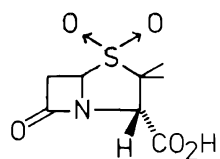


WZÓR 14

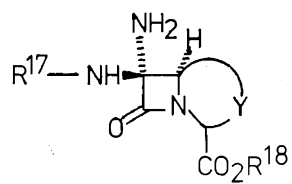




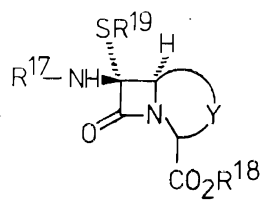
WZOR 20



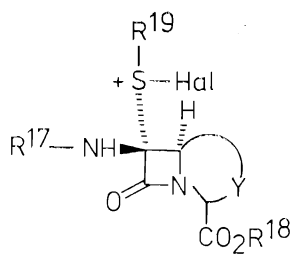
WZOR 21



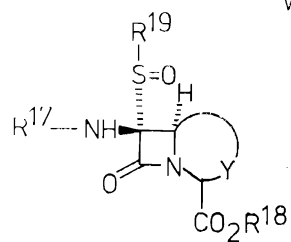
WZOR 22



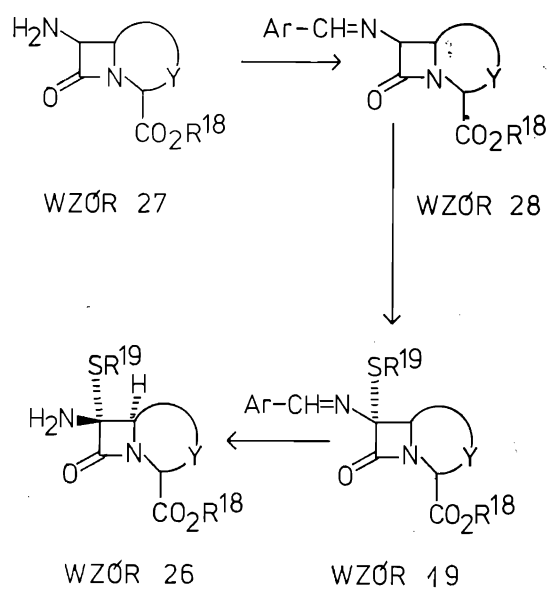
WZOR 23



WZOR 24



WZOR 25



S C H E M A T