



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 29.02.1972 (P. 153777)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 15.10.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.09.1976

MKP C07d 99/24

Int. Cl.² C07D 501/36

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: Charles Franklin Murphy

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis (Stany Zjed-
noczone Ameryki)

Sposób wytwarzania 3-tiometylocefalosporyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3-tiometylocefalosporyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla bądź grupę o wzorze 2, w którym Z oznacza rodnik tienylowy lub furylowy, a Y oznacza chro-
nioną grupę hydroksylową lub aminową, jak rów-
nież R może oznaczać grupę o wzorze $Z-CH_2/mA-$
 $-CH_2/n-$, w którym Z ma wyżej podane znacze-
nie, A oznacza atom tlenu, atom siarki lub wiąza-
nie pomiędzy dwoma atomami węgla, m oznacza
liczbę całkowitą 0—4, n oznacza liczbę całkowitą
1—4, lub R oznacza grupę o wzorze 3, w którym Q
oznacza atom wodoru, fluoru lub bromu, rodnik
alkilowy o 1—6 atomach węgla, rodnik alkoksylowy
o 1—2 atomach węgla grupę nitrową, cyjano-
wą, hydroksylową, lub rodnik trójfluorometylowy,
R¹ we wzorze ogólnym 1 oznacza atom wodoru,
rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, rodnik
chlorowcoalkilowy o 1—6 atomach węgla, rodnik
alkenylowy o 3—8 atomach węgla, rodnik alkiny-
lowy o 3—8 atomach węgla, rodnik benzylowy bądź
grupę matoksybenzylową, nitrobenzylową, benzhy-
drylową, tritylową, ftalimidometylową, sukcynimi-
dometylową, fenyloacylową lub trójmetylosililową,
R² oznacza rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla
lub hydroksyalkilowy o 2—6 atomach węgla, gru-
pę nitrową, dwualkiloaminową o 1—4 atomach
węgla, grupę cyjanową, atom chlorowca, rodnik al-
kenylowy o 3—6 atomach węgla, rodnik benzylowy,
fenylowy, pirydylowy, tienylowy, furylowy, tiadwu-

2

azyłowy, tetrazyłowy lub grupę o wzorze 4, w któ-
rym R³ oznacza grupę o wzorze OR⁴ lub grupę o
wzorze N/R⁴, w których to wzorach R⁴ oznacza
atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach
węgla, oraz sposób wytwarzania sulfotlenków tych
związków, jeżeli jako wyjściową cefalosporynę sto-
suje się sulfotlenek.

Od czasu odkrycia antybiotyków należących do
rodziny cefalosporyn prowadzono intensywne bada-
nia w celu znalezienia nowych, aktywnych biolo-
gicznie przedstawicieli tej rodziny antybiotyków.
Nowe antybiotyki z rodziny cefalosporyn próbowa-
no wytwarzać na drodze podstawienia grupy me-
tylowej znajdującej się w pozycji 3. Specjalnie uży-
teczna jest cefalosporyna zawierająca w pozycji 3
grupę tiometylową, a zwłaszcza te cefalosporyny,
które są w pozycji 3 podstawione grupą metylo-
tiometylową, 5-metylo-1,3,4-tiadiazylotiometylową
lub tetrazylotiometylową.

Znana metoda wytwarzania 3-tiometylocefalospo-
ryny polega na działaniu merkaptanu na 3-chlo-
rowcometylocefalosporynę.

W wyniku reakcji następuje oderwanie chlorowo-
doru. Reakcja ta przebiega zwykle bez udziału roz-
puszczalnika, ewentualnie przy użyciu nadmiaru
merkaptanu jako rozpuszczalnika. Uzyskiwana wy-
dajność reakcji wynosi około 20%, co czyni tę me-
todę zupełnie nieatrakcyjną ekonomicznie.

Celem wynalazku jest znalezienie nowego sposo-
bu wytwarzania 3-tiometylocefalosporyny, który za-

pewnia osiągnięcie wysokich wydajności wytwarzanego produktu.

3-tiometylocefalosporynę wytwarza się sposobem według wynalazku przez poddanie merkaptanu o wzorze R^2SH , w którym R^2 ma wyżej podane znaczenie, reakcji z 3-chlorowcometylocefalosporyną o wzorze 5, w którym X oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a R i R^1 mają wyżej podane znaczenie, lub z odpowiednim jej sulfotlenkiem. Podstawniki R i R^1 przechodzą do produktu z wyjściowej chlorowcometylocefalosporyny, podczas gdy podstawnik R^2 pochodzi z merkaptanu, przy czym reakcję tę prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid lub sześciometylofosforoamid w temperaturze 0–50°C.

Stwierdzono, że zastosowanie sposobu według wynalazku zwiększa czterokrotnie wydajność reakcji, która wynosi 80%.

Wyjściową 3-chlorowcometylocefalosporynę wytwarza się dowolnym sposobem. Na przykład związek ten wytwarza się z 3-metylocefalosporyny, przeprowadzając izomeryzację wiązania podwójnego z 3 pozycji do 2 pozycji 3-metylocefalosporyny, chlorowanie grupy 3-metylowej Δ^2 -cefalosporyny z zastosowaniem środka chlorowcującego, takiego jak N-bromoimid kwasu bursztynowego, a następnie izomeryzację wiązania podwójnego z pozycji 2 do pozycji 3 3-chlorowcometylocefalosporyny. 3-metylocefalosporynę wytwarza się dogodnie z penicyliny sposobem podanym w opisie patentowym Stanów Zjedn. Ameryki nr 3 275 626.

W przypadku wytwarzania 3-chlorowcometylocefalosporyny z penicyliny wspomnianym sposobem, podstawnik R oznacza korzystnie resztę grupy acylowej występującej w pozycji 6 penicyliny, np. grupy benzylowej lub fenoksymetylowej. Usuwanie takich grup acylowych z cefalosporyny w celu wytworzenia 7-aminocefalosporyny jest również dobrze znane jak ponowne acylowanie grupy 7-aminowej cefalosporyny, w celu wytworzenia cefalosporyny o żądanej aktywności biologicznej. Oczywiście jest więc, że podstawnikiem R może być reszta dowolnej grupy acylowej, stosowanej zwykle w procesach wytwarzania penicyliny lub cefalosporyny do acylowania grupy 6-aminowej lub 7-aminowej tych związków.

Odpowiednimi podstawnikami R są na przykład grupa metylowa, III-rzęd. butylowa, α -formyloksybenzylowa, fenolotiometylowa, benzyloksymetylowa, α -N-benzyloksykarbonylo/-amino-m-hydroksybenzylowa, tienylometylowa, furylometylowa, p-chlorofenoksymetylowa, p-trójtfluorometylobenzylowa lub o-metoksybenzyloksyetylowa. Przydatność innych grup równoważnych wyżej wymienionym jest oczywista dla fachowców.

Należy zwrócić uwagę, że jeżeli podstawnik Y we wzorze 2 oznacza grupę hydroksylową lub aminową, to jest on chroniony podczas reakcji znanymi metodami. Na przykład grupy hydroksylowe ochrania się zwykle przez przekształcenie w estry, np. ester kwasu mrówkowego, octowego lub trójtfluorooctowego. Grupy aminowe ochrania się przez acylowanie takimi typowymi grupami jak acetylowa lub chloroacetylowa i łatwiej usuwalnymi grupa-

mi, takimi jak grupa trójtchloroetoksykarbonylowa, benzyloksykarbonylowa lub III-rzęd. butoksykarbonylowa. Poza tym grupy aminowe ochrania się często przekształcając je w enaminę przez poddanie ich reakcji z aktywnym związkiem metylenowym, takim jak acetylooctan metylu.

Kiedy podstawnik R^1 oznacza atom wodoru i grupa karboksylowa występuje w postaci wolnego kwasu, zwykle ochrania się grupy karboksylowe przez wytwarzanie estrów. Ze względu na to, że kwasy cefalosporanowe wykazują zwykle większą aktywność biologiczną niż estry, pożądane jest na ogół rozszczepienie estru w wolny kwas po zakończeniu reakcji. Z tego też względu korzystnie jest stosować estry dające się łatwo usuwać, takie jak III-rzęd. butylowy, trójtchloroetylowy, benzylowy, benzhydrylowy lub p-nitrobenzylowy. Stosowanie łatwo rozpuszczalnego estru w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku nie jest konieczne, tak, że można również stosować takie estry jak metylowy, heksylowy, 2-chlorobutylowy, allilowy lub 3-butynylowy.

W reakcji z 3-chlorowcometylocefalosporyną można zasadniczo stosować dowolny merkaptan nie zawierający grupy funkcyjnej. Przykładami takich merkaptanów są: merkaptan metylowy, merkaptan etylowy, merkaptan butylowy, 2-merkaptio-5-metylo-1,3,4-tiadiazol, 2-merkaptopirydyna, tiofenol, β -merkaptioetanol, merkaptan benzylowy, 2-merkaptiooctan metylu, amid kwasu N,N-dwuetylo-2-merkaptiooctowego, 5-merkaptotetrazol, merkaptan 2-furylowy, merkaptan 3-tienylowy, merkaptan allilowy, merkaptan 2,3-dwuhydroksypropylowy, merkaptan 4-/dwumetyloamino/-n-butylowy, merkaptan 3-cyjano-n-propylowy, merkaptan 3-chloro-2-metylobutylowy i merkaptan 5-nitropentylowy.

Jako wyjściową 3-chlorowcometylocefalosporynę stosuje się związek chloro-, bromo- lub jodo-, przy czym korzystnym związkiem jest 3-bromometylocefalosporyna.

Reakcję merkaptanu z 3-chlorowcometylocefalosporyną prowadzi się w temperaturze 0–50°C, korzystnie w temperaturze 20–30°C, mieszając te związki w rozpuszczalniku, takim jak dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid lub sześciometylofosforamid, przy czym korzystnie stosuje się dwumetyloformamid. Żadnego innego związku w tej reakcji nie stosuje się. Warunki reakcji są na ogół znane z wyjątkiem korzystnego zastosowania jednego z rozpuszczalników.

Sposób według wynalazku ma zastosowanie nie tylko w przypadku stosowania 3-chlorowcometylocefalosporyny, lecz również ich odpowiednich sulfotlenków, które są dobrze znane i nie wymagają opisu, a także siarczków.

Wytworzone sposobem według wynalazku tiometylocefalosporyny poddaje się ewentualnie dalszym znanym reakcjom. Na przykład, usuwa się grupę acylową w pozycji 7 za pomocą reakcji rozszczepienia, a następnie ponownie acyluje się związek 7-aminowy pożądaną grupą acylową i rozszczepia się ester, otrzymując żądany antybiotyk cefalosporynowy. Jeżeli produkt reakcji prowadzonej sposobem według wynalazku zawiera odpowiednią grupę acylową, wówczas przez rozszczepienie estru

w wolny kwas otrzymuje się związek biologicznie czynny. Procesy te są doskonale znane w chemii cefalosporynowej.

Poniższe przykłady objaśniają wynalazek.

Przykład I. Do roztworu 5,70 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-bromometylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4 w 30 ml dwumetyloformamidu dodaje się 20 ml merkaptanu metylowego i miesza roztwór w ciągu 16 godzin w naczyniu ciśnieniowym w temperaturze 25°C. Następnie oddestylowuje się nadmiar merkaptanu, a pozostałość wlewa do 700 ml 10% roztworu chlorku sodowego w 200 ml benzenu. Po oddzieleniu roztworu benzenowego płucze się go trzykrotnie 3% roztworem kwasu solnego i raz 5% roztworem wodorowęglanu sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha, otrzymując 5,21 g produktu. Analiza magnetycznego rezonansu jądrowego surowego produktu wykazuje, że jest on zupełnie czysty. Po poddaniu mieszaniny chromatografii na 250 g żelu krzemionkowego zawierającego 15% wody, z zastosowaniem mieszaniny złożonej z 8% roztworu octanu etylowego i 92% benzenu jako rozpuszczalnika, otrzymuje się 3,01 g czystego estru p-nitrobenzylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylotiometylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4.

Przykład II. Roztwór tlenku estru III-rzęd. butylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-bromometylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4 (wytworzonego z 10 milimoli estru III-rzęd. butylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylo- Δ^2 -cefemokarboksylowego-4 przez bromowanie, utlenienie i izomeryzację wiązania podwójnego) w 20 ml dwumetyloformamidu miesza się w ciągu 16 godzin w naczyniu ciśnieniowym w temperaturze 25°C z 20 ml merkaptanu metylowego.

Następnie oddestylowuje się nadmiar merkaptanu i wlewa mieszaninę do mieszaniny wody z octanem etylu. Warstwę octanową oddziela się, płucze trzykrotnie 3% roztworem kwasu solnego i raz nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego, a następnie suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Po poddaniu pozostałości chromatografii nad 300 g żelu krzemionkowego zawierającego 15% wody, z zastosowaniem jako rozpuszczalnika mieszaniny 20–30% octanu etylu z 70–80% benzenu, otrzymuje się 2,60 g tlenku estru III-rzęd. butylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-metylotiometylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4. Analiza magnetycznego rezonansu jądrowego produktu wykazuje, że jest on czysty.

Przykład III. Do roztworu 4,83 g estru III-rzęd. butylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-bromoetylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4 w 20 ml dwumetyloformamidu dodaje się 3,30 g tiofenolu i miesza roztwór w ciągu 16 godzin w temperaturze 25°C.

Następnie wlewa się mieszaninę do 3% roztworu kwasu solnego i ekstrahuje benzenem, a roztwór benzenowy płucze dwukrotnie 3% roztworem kwasu solnego, dwukrotnie 5% roztworem wodorowęglanu sodowego i raz 10% roztworem chlorku sodowego, po czym suszy się go nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha, otrzymując 3,7 g surowego estru III-rzęd. butylowego kwasu 7-fenoksyaceta-

mido-3-fenylotiometylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4.

Surowy produkt rozpuszcza się w octanie etylu i ogrzewa węglem drzewnym. Po odfiltrowaniu zawiesiny i odparowaniu rozpuszczalnika pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, otrzymuje się 2,8 g stałego produktu. Produkt ten poddaje się chromatografii na 200 g żelu krzemionkowego zawierającego 15% wody, z zastosowaniem mieszaniny 2–4% octanu etylu w 96–98% benzenu, otrzymując 1,1 g produktu, który jak wykazuje analiza magnetycznego rezonansu jądrowego ma postać czystą.

Przykład IV. Roztwór 4,8 g estru III-rzęd. butylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-bromometylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4 w 20 ml dwumetyloformamidu miesza się w ciągu 17 godzin z 3,96 g 2-merkaptio-5-metylo-1,3,4-tiadiazolu. Po wydzieleniu produktu jak w przykładzie III, otrzymuje się 3,4 surowego estru III-rzęd. butylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-5-metylo-1,3,4-tiadiazolo-2-tio/-metylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4. Produkt ten przepuszcza się przez 200 g żelu krzemionkowego zawierającego 15% wody, stosując mieszaninę 10% octanu etylu i 90% benzenu.

Otrzymane 1,86 g produktu krystalizuje się z octanem etylu w kryształach o temperaturze topnienia 145–147°C. Strukturę produktu określa się na podstawie analizy magnetycznego rezonansu jądrowego.

Analiza dla wzoru $C_{22}H_{26}N_4O_5S_2$:

	% C	% H	% N	% S
doliczono:	51,66	4,90	10,45	17,99
znaleziono:	51,87	5,09	10,33	17,74

Przykład V. Roztwór 5 g tlenku estru III-rzęd. butylowego kwasu 7-fenoksyacetamido-3-bromometylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4 w 20 ml dwumetyloformamidu miesza się w ciągu 16 godzin z 20 ml merkaptanu etylu, po czym odparowuje się nadmiar merkaptanu pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego i pozostałość wlewa do 150 ml octanu etylu i 300 ml wody. Następnie oddziela się fazę octanową i płucze ją trzykrotnie 10% roztworem chlorku sodowego i raz nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego oraz suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha, otrzymując 4,5 g surowego produktu. Produkt ten poddaje się chromatografii na 400 g żelu krzemionkowego zawierającego 15% wody, z zastosowaniem mieszaniny 40–60% octanu etylu i 40–60% benzenu, otrzymując 3,30 g mieszaniny sulfotlenków α i β , których strukturę i czystość potwierdza analiza magnetycznego rezonansu jądrowego.

Postępując jak w przykładach I–V, drogą reakcji odpowiedniego merkaptanu z odpowiednią cefalosporyną lub sulfotlenkiem cefalosporyny, otrzymuje się związki o wzorze 6, w którym R^1 i R^2 mają znaczenie podane w tablicy 1.

W razie potrzeby, grupę acylową w pozycji 7 produktu wytworzonego sposobem według wynalazku rozszczepia się znanym sposobem, otrzymując związek 7-aminowy, który z kolei można ponownie acylować żadaną grupą acylową w odpowiedni antybiotyk. Przed rozszczepieniem sulfotlenki redukuje

7
Tablica 1

R ¹	R ²
Wzór 7	$-\text{CH}/\text{CH}_2/2$ $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ $-\text{CH}_2\text{C}=\text{O}/\text{N}/\text{CH}_2/2$ $-\text{CH}_3$ $-\text{C}_2\text{H}_5$
Wzór 8	$-\text{CH}_3^*)$ $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$ $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}/\text{CH}_2/2$
$-\text{CH}_2\text{CCl}_2$	$-\text{CH}_3$

*) Raczej sulfotienek niż siarczki.

się zwykle w siarczki. Poniższe przykłady objaśniają tę redukcję i rozszczepienie.

Przykład VI. Do roztworu 0,932 g produktu z przykładu II w 80 ml bezwodnego benzenu dodaje się w temperaturze 45°C w atmosferze azotu 0,17 ml pirydyny i 0,20 ml tróchlorku fosforu. Po upływie 90 minut, kiedy chromatogram cienkowarstwowy wykazuje, że redukcja nastąpiła, dodaje się 0,833 g pięciochloru fosforu i 0,17 ml pirydyny, po czym miesza się mieszaninę reakcyjną w temperaturze 45°C i w atmosferze azotu w ciągu około 1 godziny, po upływie której chromatogram cienkowarstwowy nie wykazuje obecności związku wyjściowego. Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury 25°C filtruje się ją, a przesącz odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml metanolu i miesza w ciągu 1 godziny, a następnie odparowuje metanol pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, rozpuszcza pozostałość w 30 ml czterowodorofuranu i 30 ml wody.

Po jednogodzinnym odstaniu w temperaturze 25°C odparowuje się czterowodorofuran pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, wartość pH roztworu wodnego doprowadza się do 1 i płucze się go benzenem. Następnie wartość pH roztworu wodnokwasowego doprowadza się do 8 i roztwór ekstrahuje się dwukrotnie octanem etylu. Po wysuszeniu roz-

8

tworu octanowego nad siarczanem sodowym i odparowaniu go do sucha, otrzymuje się 0,204 g estru III-rzęd. butylowego kwasu 7-amino-3-metylotiometylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4. Aminę przekształca się w sól kwasu toluenosulfonowego, której temperatura topnienia jest identyczna z temperaturą topnienia autentycznej próbki.

Przykład VII. Roztwór 1,20 g produktu z przykładu V w 100 ml bezwodnego benzenu miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 45°C i w atmosferze azotu z 0,506 g tróchlorku fosforu i 0,296 g pirydyny. Po zakończeniu redukcji sulfotlenku, na co wskazuje chromatogram cienkowarstwowy, dodaje się 1,01 g pięciochloru fosforu i 0,40 ml pirydyny. Po upływie 1 godziny w temperaturze 45°C mieszaninę reakcyjną chłodzi się i filtruje, a przesącz odparowuje do sucha.

Pozostałość rozpuszcza się w zimnym metanolu i pozostawia do odstania na 1 godzinę, po czym odparowuje się metanol pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, a pozostałą gumowatą substancję rozpuszcza w 100 ml mieszaniny czterowodorofuranu z wodą (w stosunku 1:1) i pozostawia roztwór do odstania na okres 1 godziny. Następnie odparowuje się czterowodorofuran pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego i rozcieńcza roztwór wodny 3% roztworem kwasu solnego i octanem etylu.

Fazę octanową oddziela się i płucze czterokrotnie 3% roztworem kwasu solnego, po czym alkalizuje się roztwór wodno-kwasowy wodorowęglanem sodowym i ekstrahuje trzykrotnie octanem etylu. Po wysuszeniu ekstraktu nad siarczanem sodowym i odparowaniu do sucha, otrzymuje się 0,320 g estru III-rzęd. butylowego kwasu 7-amino-3-etylotiometylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4. Strukturę aminy potwierdza analiza magnetycznego rezonansu jądrowego.

Grupy estrowe rozszczepia się znanym sposobem w celu zregenerowania wolnej grupy karboksylowej w pozycji 4. Na przykład ester III-rzęd. butylowy odszczepia się przez podziałanie kwasem mrówkowym, a ester p-nitrobenzylowy — drogą hydrogenolizy.

Stosując jedną z tych metod, z produktów wytworzonych sposobem według wynalazku wytwarza się kwasy o wzorze 9, w którym R² ma znaczenie podane w tablicy 2.

Tablica 2

R ²	Analiza					
	Obliczono			Znaleziono		
	C	H	N	C	H	N
$-\text{CH}_3^*)$	59,65	7,33	7,45	59,87	7,42	7,28
$-\text{C}_2\text{H}_5^*)$	60,29	7,50	7,27	60,53	7,51	7,03
$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5^*)$	64,50	6,96	6,45	64,30	6,91	6,46
$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3^*)$	58,74	6,84	6,63	58,96	7,10	6,69
$-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}^*)$	50,21	4,88	6,16	50,47	5,05	6,18
$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{O}/\text{CH}_2/2^*)$	60,42	7,31	6,22	60,27	7,03	6,39
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^*)$	61,88	7,20	6,98	61,59	7,36	7,17
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}^*)$	59,49	7,16	6,94	59,38	7,39	7,00
$-\text{C}_6\text{H}_5^*)$	64,03	6,80	6,59	64,05	7,02	6,51
Wzór 10	47,68	3,79	11,71	47,72	3,81	11,61

*) 861-dwucykloheksyloaminy.

Ze związku, w którym R^2 oznacza rodnik metylowy, usuwa się grupę fenoksyacetylową i ponownie acyluje się aminę grupą α -hydroksyfenyloacetylową. Analiza pierwiastkowa produktu potwierdza jego spodziewaną strukturę. We wszystkich przypadkach prawidłowa analiza pierwiastkowa wolnego kwasu lub soli dwucykloheksyloaminy stanowi dodatkowe potwierdzenie wytworzeniażądanego związku tiometylowego w wyniku reakcji 3-bromometylocefalosporyny z merkaptanem.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 3-tiometylocefalosporyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla bądź grupę o wzorze 2, w którym Z oznacza rodnik tienylowy lub furylowy, a Y oznacza chronioną grupę hydroksylową lub aminową, jak również R może oznaczać grupę o wzorze $Z-CH_2/mA-CH_2/n-$, w którym Z ma to samo znaczenie jak we wzorze 2, A oznacza atom tlenu, atom siarki lub wiązanie pomiędzy dwoma atomami węgla, m oznacza liczbę całkowitą 0—4, a n oznacza liczbę całkowitą 1—4, lub R oznacza grupę o wzorze 3, w którym Q oznacza atom wodoru, fluoru, chloru lub bromu, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, rodnik alkoksylowy o 1—2 atomach węgla, grupę nitrową, cyjanową, hydroksylową lub rodnik trójfluorometylowy, R^1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, rodnik chlorowcoalkilowy o 1—6 atomach węgla, rodnik alkenylowy o 3—8 atomach węgla, rodnik alkinyłowy o 3—8 atomach węgla, rodnik benzyłowy bądź grupę metoksobenzyłową, nitrobenzyłową, benzhydryłową, trityłową, ftalimidometyłową, grupę sukcydimidometyłową, fenyloacyłową lub trójmetylosililową, R^2 oznacza rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla lub hydroksyalkilowy o 2—6 atomach węgla, grupę nitrową, dwualkiloaminową o 1—4 atomach węgla, grupę cyjanową, atom chlorowca, rodnik alkenylowy o 3—6 atomach węgla, rodnik benzyłowy, fenyłowy, pirydyłowy, tienylowy, furyłowy, tiadwuazyłowy, tetrazy-

lowy lub grupę o wzorze 4, w którym R^3 oznacza grupę o wzorze OR^4 lub grupę o wzorze $N/R^4/2$, w których to wzorach R^4 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, lub jej sulfotlenku, **znamienny tym**, że 3-chlorowco-metylocefalosporynę o wzorze 5, w którym X oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a R i R^1 mają wyżej podane znaczenie, lub jej sulfotlenek poddaje się w temperaturze 0—50°C reakcji z merkaptanem o wzorze R^5SH , w którym R^5 ma wyżej podane znaczenie, przy czym reakcję tę prowadzi się w rozpuszczalniku obojętnym, takim jak dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid lub sześciometylofosforamid.

2. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 5, w którym X oznacza atom bromu, a R oznacza grupę fenoksymetylową oraz związek o wzorze R^2SH , w którym R^2 oznacza rodnik metylowy.

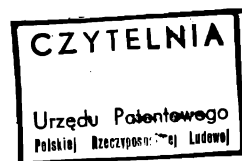
3. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 5, w którym X oznacza atom bromu, a R oznacza rodnik benzyłowy oraz związek o wzorze R^2SH , w którym R^2 oznacza rodnik metylowy.

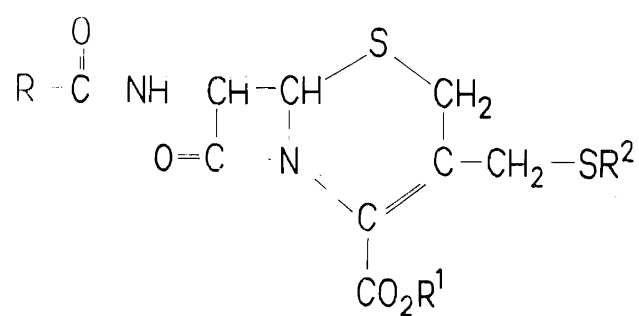
4. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 5, w którym X oznacza atom bromu, a R oznacza grupę fenoksymetylową oraz związek o wzorze R^2SH , w którym R^2 oznacza grupę 5-metylo-1,3,4-tiadiazylową.

5. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 5, w którym X oznacza atom bromu, a R oznacza rodnik benzyłowy oraz związek o wzorze R^2SH , w którym R^2 oznacza grupę 5-metylo-1,3,4-tiadiazylową.

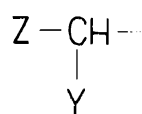
6. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 5, w którym X oznacza atom bromu, a R oznacza grupę fenoksymetylową oraz związek o wzorze R^2SH , w którym R^2 oznacza rodnik tetrazyłowy.

7. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 5, w którym X oznacza atom bromu, a R oznacza rodnik benzyłowy oraz związek o wzorze R^2SH , w którym R^2 oznacza rodnik tetrazyłowy.

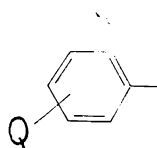




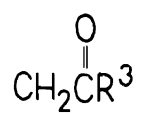
WZOR 1



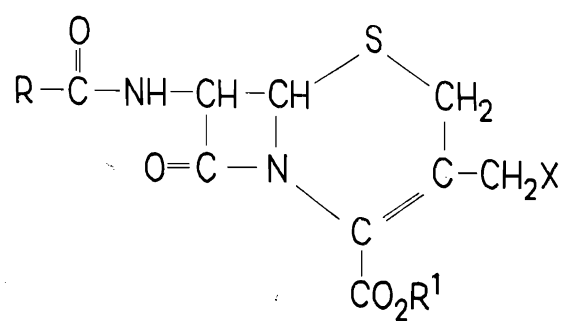
Wzór 2



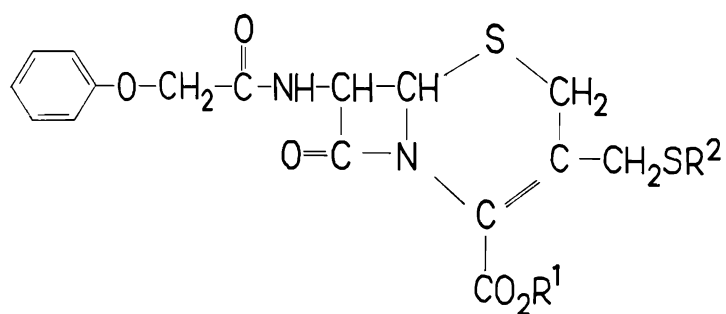
Wzrost 3



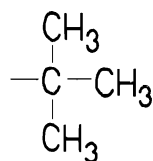
Wzór 4



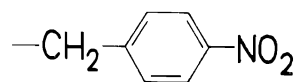
Wzór 5



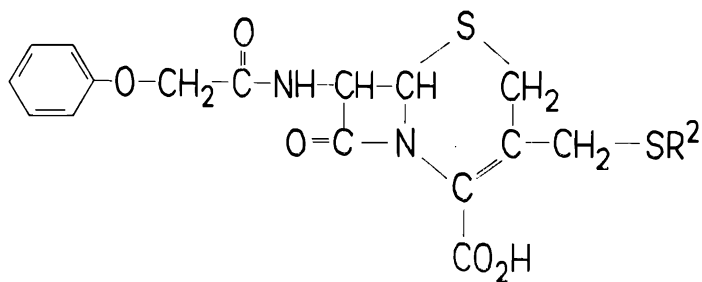
Wzór 6



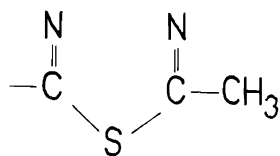
Wzór 7



Wzór 8



Wzór 9



Wzór 10

CZYTELNIĄ

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej, Ludowej