



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 20.01.1972 (P. 153006)

Pierwszeństwo:

27.01.1971 dla zastrz. 1
24.08.1971 dla zastrz. 4—7 Wielka
29.11.1971 dla zastrz. 2,3 Brytania
14.01.1972 dla zastrz. 8

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1976

MKP C07d 99/24

Int. Cl.² C07D 501/60
C07D 501/24

CZYTELNIĄ

Urząd Patentowy
Polonia - Warszawa 1

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck and Co. Inc., Rahway, New Jersey (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania związków karbamyluksylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków karbamyluksylowych. W szczególności wynalazek odnosi się do sposobu wytwarzania 3-karbamyluksymetylocefalosporyny o wzorze 2 lub odpowiedniego związku typu Δ^2 , w którym R' oznacza atom wodoru lub grupę acylową, a R^1 oznacza atom wodoru lub grupę acylową, oraz jej soli lub estru.

Chociaż w literaturze naukowej opisano N-podstawione 3-karbamyluksymetylocefalosporyny, nie znano dotychczas żadnej metody otrzymywania nie podstawionych 3-karbamyluksymetylocefalosporyn. Znane w chemii sposoby otrzymywania 3-karbamyluksymetylowych pochodnych nie były odpowiednie dla otrzymywania 3-karbamyluksymetylocefalosporyn, ponieważ dawały w rezultacie laktonizację związku cefalosporyny natomiast nie dawały pożądanego związku karbamyluksymetylowego.

Sposób według wynalazku pozwala uniknąć tych niedogodności.

Sposób według wynalazku dotyczy wytwarzania związków karbamyluksylowych, szczególnie przeprowadzania 3-hydroksymetylocefalosporyny o wzorze 1 do 3-karbamyluksymetylocefalosporyny o wzorze 2, lub odpowiedniego związku typu Δ^2 , w którym R' i R^1 mają wyżej podane znaczenia, przez reakcję alkoholu 3-hydroksymetylowego z izocyjanianem bromosulfonowym lub z izocyjanianem chlorosulfonowym i hydrolizę otrzymanego produktu reakcji.

2

Zgodnie ze sposobem według wynalazku alkohole można przeprowadzić w odpowiedni związek karbamyluksylowy na drodze reakcji z izocyjanianem halosulfonowym i hydrolizę produktów tej reakcji. Do przeprowadzenia tej reakcji można użyć zarówno izocyjanianu bromosulfonowego jak i izocyjanianu chlorosulfonowego, lecz wskazane jest użycie raczej drugiego z tych związków jako łatwiej dostępnego. Reakcję przeprowadza się bezpośrednio pomiędzy alkoholem i izocyjanianem halosulfonowym, najlepiej w polarnym, organicznym rozpuszczalniku takim jak: acetonitryl lub sulfotlenek dwumetylu i następnie produkty reakcji poddaje się hydrolizie.

W celu osiągnięcia maksymalnych wydajności pożądanego produktu w reakcji, pożądanym jest zwykle nadmiar izocyjanianu halosulfonowego. Reakcję tę przeprowadza się zwykle w temperaturach od około 0° do 100°C. Dokładne warunki przeprowadzania reakcji tym sposobem podane będą w dalszej części dotyczącej poszczególnych alkoholi poddawanych reakcji. Hydroliza produktu reakcji zachodzi najefektywniej w roztworze wodnym w kwasowym zakresie wartości pH.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się pochodne cefalosporyny z podstawnikiem 3-karbamyluksymetylowym.

Związki cefalosporyny o ogólnym wzorze 1, w którym R' oznacza atom wodoru lub rodnik acylowy i R^1 oznacza atom wodoru lub podstawnik ta-

3

ki jak grupa metoksyłowa, lub odpowiadających im związków Δ^2 przeprowadza się w odpowiednie związki 3-karbamyluksymetylowe. Grupa acylowa R' może zawierać grupę alifatyczną, aromatyczną lub heterocykliczną, aromatyczno alifatyczną lub heterocykliczno alifatyczną kwasu karboksylowego lub podstawionej grupy sulfonylowej, takiej jak grupa fenylosulfonyłowa, etylosulfonyłowa, bezylosulfonyłowa, 2,5-dwumetylofenylosulfonyłowa, 4-chlorofenylosulfonyłowa, 4-metoksyfenylosulfonyłowa i podobne.

Z uwagi na działanie przeciwbakteryjne, najlepsze podstawniki acylowe wyraża ogólny wzór 3 — w którym R_{10} i R_{11} mają poniżej podane znaczenie.

R_{10} oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę aminową, guanidynową, fosfoniową, hydroksylową, tetrazolilową, karboksylową, sulfonową lub sulfaminową, R_{11} oznacza grupę fenyłową, podstawioną grupę fenyłową, monocykliczną lub heterocykliczną, 5-cio lub 6-cio członową grupę pierścieniową zawierającą w pierścieniu jeden lub więcej atomów tlenu, atom siarki lub azotu, podstawione grupy heterocykliczne, grupę fenylsiarkową, heterocykliczne lub podstawione heterocykliczne tio grupy lub grupę cyjanową. Podstawnikami mogą być: atom chlorowca, grupa karboksymetyłowa, guanidynowa, guanidynometyłowa, karboksamidometyłowa, aminometyłowa, nitrowa, metoksyłowa lub metylowa.

Przykładami tych preferowanych podstawników mogą być: grupa fenyloacetylowa, 2-fenylo-2-karboksyacetylowa, 3-bromofenyloacetylowa, p-aminometylofenyloacetylowa, 4-karboksylometylofenyloacetylowa, 4-hydroksyfenyloacetylowa, 4-karboksyamidometylofenyloacetylowa, 2-furyloacetylowa, 5-nitrofuryloacetylowa, 3-furyloacetylowa, 2-tienyloacetylowa, 5-chlorotienyloacetylowa, 5-metoksytienyloacetylowa, α -guanidyno-2-tienyloacetylowa, 2-tienylo-2-karboksylacetylowa, 3-tienyloacetylowa, 4-metylotienyloacetylowa, 3-izo-tiazoliloacetylowa, 4-metoksyizotiazoliloacetylowa, 4-izotiazoliloacetylowa, 3-metyloizotiazoliloacetylowa, 5-izotiazoliloacetylowa, 3-chloroizotiazoliloacetylowa, 3-metylo-1,2,5-oksydiazoliloacetylowa, 1,2,5-tiadiazolilo-4-acetylowa, 3-metylo-1,2,5-tiadiazolilo-4-acetylowa, 3-chloro-1,2,5-tiadiazolilo-4-acetylowa, 3-metoksy-1,2,5-tiadiazolilo-4-acetylofenyloacetylowa, 4-pirydyliotioacetylowa, cyjanoacetylowa, tetrazoliloacetylowa α -fluorofenyloacetylowa, D-fenyloglicylowa, 3-hydroksy-D-fenyloglicylowa, 2-tienyloglicylowa, 3-tienyloglicylowa, fenylomalonyłowa, 3-chlorofenylomalonyłowa, 2-tienylomalonyłowa, 3-tienylomalonyłowa, α -fosforofenyloacetylowa, α -sulfaminofenyloacetylowa, α -hydroksyfenyloacetylowa, α -terazolilo-fenyloacetylowa, i α -sulfofenyloacetylowa.

Sposób według wynalazku jest specjalnie użyteczny do przeprowadzenia pochodnych 3-hydroksymetylowych cefalosporyny, zwłaszcza odpowiednich pochodnych 7-metoksyłowych, w których R_{10} i R_{11} (z kwasu karboksylowego) oznaczają atom wodoru lub grupę karboksylową i R_{11} oznacza grupę fenyłową, tienylową lub furyłową, w pochodne 3-karbonyloksymetylowe wykazujące wzmożoną aktywność antybiotyczną.

4

Nowe pochodne cefalosporyny otrzymuje się przez reakcję cefalosporyn lub 7-metoksycefalosporyn posiadających podstawnik 3-hydroksymetyłowy, albo sól lub ester takich cefalosporyn z izocyjanianem halosulfonylowym i następnie hydrolizę otrzymanych produktów reakcji w sposób powyżej opisany. Jeśli poddawana reakcji cefalosporyna zawiera inne podstawniki reagujące z izocyjanianem, takie jak inne grupy hydroksylowe lub aminowe, podstawniki te zabezpiecza się grupami takimi jak grupa trójbutylokarbonyłowa, czterobutylokarbonyłowa, N-trójchloroetoksykarbonyłowa i podobne, które usuwa się po podstawieniu grupy karbamyluksylowej.

Na przykład, kwas 7-trójaminocefalosporynowy poddaje się reakcji z acetyloestrą z drzewa cytrynowego i otrzymuje się kwas 7-trójaminodezacylocefalosporynowy, który po reakcji z izocyjanianem halosulfonylowym i hydrolizie produktów reakcji daje związek 3-karbamyluksymetyłowy.

Po usunięciu, znanymi w chemii sposobami grupy zabezpieczającej, otrzymuje się kwas 3-karbamyluksymetylo-7-aminocefemo-3-karboksylowy-4, który można acylować znanymi metodami w celu otrzymania kwasów 3-karbamyluksymetylo-7-acyloamidocefemo-3-karboksylowych-4.

3-karbamyluksymetylocefalosporyny otrzymane zgodnie ze sposobem według wynalazku są czynnymi antybiotykami, aktywnymi w małych dawkach przeciw różnym patogennym drobnoustrojom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym takim jak *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* i podobne.

Te nowe cefalosporyny są zatem użyteczne w leczeniu infekcji u ludzi i zwierząt. Mogą być one używane także w postaci rozcieńczonej w wodzie, o stężeniu mniejszym niż 100 części antybiotyku na milion roztworu, do usuwania podatnych na te antybiotyki organizmów ze sprzętu farmaceutycznego, medycznego i dentystycznego, oraz do wydzielenia takich drobnoustrojów z mieszanin mikroorganizmów.

Podobne poniżej przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

Przykład I. Kwas 3-karbamyluksymetylo-7-(2-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4. Do zawiesiny 0,2 g soli potasowej kwasu 3-hydroksymetylo-7-(2-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 w 5 ml acetonitrylu ochłodzonej do temperatury 0°C i utrzymywanej w atmosferze azotu, dodaje się 0,15 ml izocyjanianu chlorosulfonylowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 70 minut i następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha.

Otrzymaną pozostałość umieszcza się w 10 ml octanu etylu i 10 ml n-buforu fosforowego. W warstwie wodnej doprowadza się pH do około 1,6 i miesza się w ciągu 2,5 godziny w temperaturze pokojowej.

Następnie przy pomocy wodnego roztworu siarczanu trójpotasowego doprowadza się pH do około 8 i oddziela warstwę wodną. Warstwę organiczną ponownie ekstrahuje się 10 ml buforu fosforanowego przy pH 8. W połączonych, zebranych warstwach wodnych doprowadza się pH do wartości 2,1 przy

pomocy kwasu solnego i ekstrahuje się je dwukrotnie octanem etylowym.

Warstwy octanu etylowego suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 0,055 g pozostałości, którą przemywa się eterem i uzyskuje kwas 3-karbamyloksymetylo-7-(2-tienyloacetamido)-cefemo-(3-karboksylowy-4) w postaci jasnożółtego osadu.

Sól potasową kwasu 3-hydroksymetylo-7-(2-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 użytą jako substancję wyjściową otrzymuje się z soli sodowej kwasu 7-(2-tienyloacetamido)-cefalosporynowego przez inkubację w stałej temperaturze z acetyloesterazą z drzewa cytrynowego w sposób zgodny z metodami dobrze znanymi w chemii.

Przykład II. Kwas 3-hydroksymetylo-7-(t-butylloksykarbonylo)amino-cefemo-3-karboksylowy-4. Kwas 7-aminocefalosporynowy poddaje się reakcji znanymi metodami z azydkiem t-butyllokarbonylowym w celu otrzymania pochodnej N-(t-butylloksykarbonylowej). Następnie pochodną poddaje się działaniu acetyloesterazy z drzewa cytrynowego w wodnym buforze fosforanowym przy pH 6,5—7 w ciągu 15 godzin. Następnie wydziela się powstały kwas 3-hydroksymetylo-7-(t-butylloksykarbonylo)amino-cefemo-3-karboksylowy-4 z mieszaniny reakcyjnej.

Kwas 3-karbamyloksymetylo-7-(t-butylloksykarbonylo)amino-cefemo-3-karboksylowy-4.

Kwas 3-hydroksymetylo-7-(t-butylloksykarbonylo)amino-cefemo-3-karboksylowy-4 poddaje się reakcji z izocyjanianem chlorosulfonylowym, otrzymany produkt reakcji hydrolizuje się i kwas 3-karbamyloksymetylo-7-(t-butylloksykarbonylo)amino-cefemo-3-karboksylowy-4 odzyskuje się zgodnie z procedurą opisaną w przykładzie 1.

Kwas 3-karbamyloksymetylo-7-amino-cefemo-3-karboksylowy-4.

0,5 g kwasu 3-karbamyloksymetylo-7-(t-butylloksykarbonylo)amino-cefemo-3-karboksylowego-4 w 3,5 ml anizolu miesza się w ciągu 5 minut w temperaturze 0°C z 2 ml kwasu trójfluorooctowego. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i uzyskuje się wymieniony w tytule kwas, który oczyszcza się dalej przez krystalizację z octanu etylowego.

Przykład III. Kwas 7-(t-butylloksykarbonylo)aminocefalosporanowy. 27,2 g tj. 0,1 mola kwasu 7-aminocefalosporanowego rozpuszcza się w 250 ml wody i przy pomocy 15% wodorotlenku sodowego doprowadza się pH roztworu do wartości 8,7. Do energicznie mieszanego roztworu wkrapla się 16 g tj. 0,11 mola azydku t-butylloksykarbonylowego i miesza w ciągu ponad 1 godziny utrzymując pH roztworu około 8,7 przy pomocy stabilizatora pH.

Na koniec reakcji wskazuje ustalenie się pH mieszaniny reakcyjnej przy stałej wartości równej 8,7. Przy pomocy kwasu fosforowego, obniża się pH roztworu do 2 i trzykrotnie ekstrahuje porcjami po 500 ml octanu etylu. Ekstrakt przemywa się dwukrotnie wodą, suszy i odparowuje. Uzyskuje się wymieniony w tytule kwas.

Sól potasowa kwasu 3-hydroksymetylo-7-(t-butylloksykarbonylo)amino-cefemo-3-karboksylowego-4.

18,5 g kwasu 7-(t-butylloksykarbonylo)aminocefalosporanowego rozpuszcza się w 1000 ml preparatu zawierającego acetyloesterazę z drzewa cytrynowego. Utrzymuje się temperaturę 30°C i pH w granicach 6,5—6,8 przez dodawanie 1 n NaOH. Gdy już pH roztworu utrzymuje się dalej samorzutnie w powyższych granicach, mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 2 godzin, następnie zakwasza do pH 2 i ekstrahuje trzykrotnie porcjami po 500 ml octanu etylowego. Ekstrakt octanu etylowego przemywa się dwukrotnie wodą i następnie ekstrahuje wodą zawierającą taką ilość kwaśnego węgla potasowego, by utrzymywać pH 7,5.

Fazę wodną wymraża się i pozostałość krystalizuje z mieszaniny metanol-izopropanol uzyskując wymieniony w tytule związek.

Kwas 3-karbamyloksymetylo-7-(t-butylloksykarbonylo)amino-cefemo-3-karboksylowy-4.

5 g soli potasowej kwasu 3-hydroksymetylo-7-(t-butylloksykarbonylo)amino-cefemo-3-karboksylowego-4 zdyspergowanego w 150 ml acetonitrylu chłodzi się do 0°C utrzymując w atmosferze azotu i wkrapla się 3,75 ml izocyjanianu chlorosulfonylowego w ciągu co najmniej 15 minut. W ciągu dalszej godziny mieszaninę miesza się w temperaturze 0°C i następnie odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się 250 ml octanu etylowego i 250 ml 0,1 n buforu fosforanowego o pH 2. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2,5 godziny. Następnie przy pomocy roztworu fosforanu trójpota-sowego zwiększa się pH warstwy wodnej do 8. Mieszaninę wstrząsa się, oddziela warstwę organiczną i przemywa znowu buforem fosforanowym o pH 8. W połączonych warstwach wodnych doprowadza się pH do 2 i ekstrahuje trzykrotnie porcjami po 200 ml octanu etylowego. Ekstrakt przemywa się jeszcze wodą, suszy nad $MgSO_4$ i odparowuje uzyskując wymieniony w tytule związek.

Kwas 3-karbamyloksymetylo-7-amino-cefemo-3-karboksylowy-4.

1,5 g kwasu 3-karbamyloksymetylo-7-(t-butylloksykarbonylo)amino-cefemo-3-karboksylowego-4 w 15 ml anizolu i 25 ml kwasu trójfluorooctowego miesza się w temperaturze 0°C w ciągu 10 minut. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod ciśnieniem 0,1 mm w temperaturze 30°C. Dodaje się 5 ml anizolu i odparowuje pod ciśnieniem 1 mm w temperaturze 30°C. Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml wody i przez dodanie 0,1 n NaOH doprowadza się pH do 7,5. Wodny roztwór ekstrahuje się trzykrotnie porcjami po 10 ml CH_2Cl_2 ; doprowadza się pH do 2,5 przez ostrożne dodanie żywicy. Dowex 50 jonów H^+ . Stałą pozostałość odsącza się, a filtrat wymraża się uzyskując w wyniku wymieniony w tytule związek.

Kwas 3-karbamyloksymetylo-7-(D- α -azydofenyloacetylo)amino-cefemo-3-karboksylowy-4.

0,271 g kwasu 3-karbamyloksymetylo-7-aminocefemo-3-karboksylowego-4 zdyspergowanego w 2 ml wody i 3 ml acetonu ochładza się do temperatury 0°C i dodając trójetyloaminę doprowadza się pH mieszaniny do wartości 8. Następnie dodaje się 0,200 pirydyny i następnie wkrapla się w ciągu 5

minut 0,200 g chlorku D- α -azydofenyloacetylowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 20 minut w temperaturze 0°C. Aceton usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość wlewa się do 10 ml buforu fosforanowego o pH 8 i ekstrahuje się trzykrotnie porcjami po 8 ml octanu etylowego. W fazie wodnej pH doprowadza się do 2 i ekstrahuje trzy razy porcjami po 15 ml octanu etylowego. Ekstrakt octanowoetylowy suszy się, odparowuje i uzyskuje wymieniony w tytule związek. Po krystalizacji z mieszaniny octanu etylowego — i eteru uzyskuje się oczyszczony produkt.

Kwas karbamyloksymetylo-7-(D- α -aminofenyloacetylo)amino-cefemo-3-karboksylowy-4.

0,300 g kwasu 3-karbamyloksymetylo-7-(D- α -azydofenyloacetylo)amino-cefemo-3-karboksylowego-4 rozpuszcza się w 10 ml MeOH i 2 ml H₂O. Do mieszaniny dodaje się 0,300 g katalizatora Bolhofera 10% Pd/c i redukuje się H₂ pod ciśnieniem 40 funtów w ciągu 2 godzin. Katalizator odsąca się, a filtrat odparowuje się uzyskując wymieniony w tytule związek. Otrzymany wolny kwas przeprowadza się w sól z metalami alkalicznymi, taką jak na przykład sól sodową lub potasową lub w sól aminową, na drodze reakcji ze stechiometryczną ilością zasady w roztworze wodnym i liofilizację otrzymanego roztworu.

Przykład IV. Kwas karbamyloksymetylo-7-metoksy-7-(2-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4. Do zawiesiny 0,3 g soli potasowej kwasu 3-hydroksymetylo-7-metoksy-7-(2-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 w 7,5 ml acetonitrylu, ochłodzonej do temperatury 0°C i utrzymywanej w atmosferze azotu, dodaje się 0,25 ml izocyjanianu chlorosulfonowego. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1,5 godziny i następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w 15 ml octanu etylowego i 10 ml 0,1 n buforu fosforanowego, doprowadza się pH warstwy wodnej do około 1,6 i mieszaninę miesza w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie doprowadza się, przy pomocy wodnego roztworu siarczanu trójpotasowego, wartość pH warstwy wodnej do około 8 i warstwę oddziela się. Warstwę organiczną ponownie ekstrahuje się 15 ml buforu fosforanowego o pH 8. Połączone warstwy wodne zakwasza się kwasem solnym do pH 20,0 i ekstrahuje dwukrotnie 10 ml octanu etylowego. Ekstrakty octanu etylowego suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem aż do uzyskania pozostałości zawierającej wymieniony w tytule związek.

W ten sam sposób można otrzymać odpowiednie pochodne 3-karbamyloksymetylowe, gdy podda się reakcji sole potasowe kwasów: 3-hydroksymetylo-7-metoksy-7-(2-furyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4, 3-hydroksymetylo-7-metoksy-7-(2-tianafteno-2-acetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4, 3-hydroksymetylo-7-(2-tienylo-2-karboksyacetylamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 i 3-hydroksymetylo-7-(2-fenylo-2-karboksyacetylamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 z izocyjanianem chlorosulfonowym i otrzymany produkt reakcji hydrolizuje się w sposób poprzednio opisany.

Użyte w tym przykładzie związki wyjściowe otrzymuje się z odpowiednich związków 3-acetoksymetylowych przez inkubację z acetyloesterazą i drzewa cytrynowego zgodnie z poznaną procedurą.

Sole kwasu 7-metoksy-7-(2-tienyloacetamido)-cefalosporynowego, kwasu 7-metoksy-7-(2-furyloacetamido)cefalosporynowego i kwasu 7-metoksy-7-(2-tianafteno-2-acetamido)cefalosporynowego wytwarza się zgodnie ze sposobami opisanymi w opisie patentowym brytyjskim zgłoszonym 30 kwietnia 1971 r. pod numerami 29158/70, 33415/70, 46556/70, 58731/70, 3296/71, 3297/71, 3298/71, 4179/71, 4479/71, 4480/71 i 5588/71.

Tak więc, sól potasową kwasu 3-hydroksymetylo-7-metoksy-7-(2-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 otrzymuje się w następujący sposób:

Ester benzhydrylowy kwasu 7-aminocefalosporynowego. Do mieszanki papki 6,8 g tj. 0,025 mola kwasu 7-aminocefalosporynowego w 300 ml niezawierającego nadtlenu dioksanu w temperaturze pokojowej, dodaje się 4,3 g tj. 0,022 mola monohydratu kwasu p-toluenosulfonowego. Klarowny roztwór zateża się pod próżnią i przepłukuje dwukrotnie dioksanem.

Pozostałość rozpuszcza się w 300 ml dioksanu w pokojowej temperaturze i wkrapla się w ciągu 15 minut roztwór 10 g tj. 0,05 mola dwufenyldiazometanu w 25 ml dioksanu. Roztwór nabiera koloru wina; w ciągu dalszych 30 minut miesza się go, a następnie dodaje się 25 ml MEOH dla zniszczenia nadmiaru O₂CN₂. Mieszaninę zateża się pod próżnią i pozostałość rozdziela się do 200 cm³ CH₂Cl₂ i 200 ml wody zawierającej 10 g K₂HPO₄ o pH 8,5. Warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy nad Na₂SO₄ i zateża pod próżnią aż do uzyskania oleju.

Olej miesza się ze 100 ml eteru w ciągu 1 godziny. Osad odsąca się, przemywa wodą z eterem i suszy do stałej wagi. Uzyskuje się 4,7 g estru benzhydrylowego kwasu 7-aminocefalosporynowego o tt. 126–128°C.

Ester benzhydrylowy kwasu 7-diazocefalosporynowego. Do mieszanej mieszaniny 1,6 g NaNO₂, 30 ml wody i 40 ml CH₂Cl₂ w temperaturze 0°C dodaje się 880 mg tj. 0,002 mola esteru benzhydrylowego a następnie w ciągu kilku minut roztwór 760 mg tj. 0,004 mola kwasu p-toluenosulfonowego w 5 ml wody. Mieszaninę miesza się w temperaturze 0°C w ciągu 20 minut, następnie odbiera się warstwę organiczną, przemywa jeden raz porcją 10 ml wody z lodem, suszy nad Na₂SO₄ w temperaturze 0°C, filtruje i zateża pod próżnią w temperaturze pokojowej. Uzyskuje się 900 mg estru benzhydrylowego kwasu 7-diazocefalosporynowego w postaci szkła.

Ester benzhydrylowy kwasu 7-bromo-7-azydocefalosporynowego. Do roztworu 900 mg estru benzhydrylowego kwasu 7-diazocefalosporynowego w 20 ml CH₂Cl₂ i 10 ml CH₃NO₂ w temperaturze w granicach od 0° do 10 °C dodaje się całą ilość Et₃N⁺HN₃⁻ a następnie roztwór BrN₃, potem 50 ml wody, po czym dodaje się stałego NaHCO₃ aż do uzyskania pH 8.

Warstwę organiczną oddziela się i ekstrahuje dwa razy porcjami po 20 ml wody, suszy nad Na₂SO₄

i zateża pod próżnią. Uzyskuje się 900 mg wymienionego w tytule związku.

Przygotowanie roztworu BrN_3 . Do 8 ml CH_2Cl_2 w temperaturze 0°C dodaje się 2,66 g tj. 0,04 mola NaN_3 , następnie 0,65 g tj. 0,0042 mola bromu. Do tej mieszaniny wkrapla się w czasie mieszania 2 ml stężonego kwasu solnego. Mieszaninę miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze 0°C .

Warstwę organiczną dekantuje się i ekstrahuje się warstwą wodną jeden raz porcją 5 ml CH_2Cl_2 . Połączone warstwy organiczne przechowuje się w temperaturze -10°C .

Przygotowanie roztworu $\text{Et}_3\text{N}^+\text{HN}_3^-$. Do papki 1,5 g NaN_3 w 5 ml wody i 10 ml CH_2Cl_2 w temperaturze -10°C wkrapla się przy temperaturze w granicach od -10°C do 0°C 4 ml 50% H_2SO_4 .

Warstwę organiczną zlewa się z wodnej pasty. Ekstrakt wodny przemywa się jeden raz 5 cm³ CH_2Cl_2 . Połączone warstwy organiczne suszy się nad CaCl_2 . Zdekantowany roztwór HN_3 doprowadza się przy pomocy Et_3N do pH 7 i przechowuje w temperaturze -10°C .

Ester benzhydrylowy kwasu 7-metoksy-7-azydocefalosporynowego. Do roztworu 400 mg tj. 0,00072 moli bromoazydku w 30 ml metanolu dodaje się 150 mg tj. 0,0008 mola AgBF_4 . Mieszaninę miesza się w ciemności w ciągu 2,5 godziny.

Mieszaninę zateża się pod próżnią i pozostałość przefiltrowuje się z 50 ml CH_2Cl_2 . Filtrat ekstrahuje się dwukrotnie nasyconym roztworem NaHCO_3 , dwukrotnie wodą, suszy nad bezwodnym MgSO_4 i zateża pod próżnią. Uzyskuje się 300 mg kryształów o tt. $145-148^\circ\text{C}$ z wydajnością 83%.

Ester benzhydrylowy kwasu 7-metoksy-7-aminoccefalosporynowego. 1,0 g estru benzhydrylowego kwasu 7-azydo-7-metoksycefalosporynowego rozpuszcza się w 100 ml dioksanu, dodaje 1,0 g tlenu platynowego i mieszaninę reakcyjną miesza się w atmosferze wodoru pod ciśnieniem atmosferycznym w ciągu 1 godziny. Dodaje się ponownie 1,0 g tlenu platynowego, mieszaninę reakcyjną umieszcza się ponownie w atmosferze wodoru i miesza w ciągu 3 godzin, aż do całkowitego przereagowania azydku, co oznacza się przy pomocy analizy w podczerwieni. Rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość umieszcza w 50 ml chloroformu i filtruje się przez Silikażel G w chloroformie umieszczonym na 60 ml lejku ze spieczonego szkła. Osad eluuje się chloroformem tak długo aż zbieże się 200 ml chloroformu. Chloroform usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem i uzyskuje się 0,632 g estru benzhydrylowego kwasu 7-metoksy-7-aminoccefalosporynowego, który acyluje się bezpośrednio, bez dalszego oczyszczania.

Ester benzhydrylowy kwasu 7-metoksy-7-(2-tienyloacetamido)cefalosporynowego. 0,632 g estru benzhydrylowego kwasu 7-metoksy-7-aminoccefalosporynowego umieszcza się w 25 ml chlorku metylenowego i ochładza do temperatury 0°C , wkrapla się 0,6 ml chlorku 2-tienyloacetylowego w ciągu 30 sekund a 60 sekund później dodaje się 0,6 ml pirydyny. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 0°C w ciągu 15 minut i wylewa na pokruszony lód. Mieszaninę wstrząsa się, oddziela się

warstwę organiczną i przemywa jednorazowo 20 ml wody, jednorazowo 20 ml 5% kwaśnego węglanu sodowego i jeszcze raz 20 ml wody. Chlorek metylenowy suszy się i odparowuje do sucha. Otrzymuje się 1,417 g surowego produktu, który umieszcza się na kolumnie wypełnionej 60 g silikażelu pod benzenem. Kolumnę eluuje się benzenem podając 100 ml frakcje, następnie 300 ml mieszaniny chlorku metylenowego i benzenu w stosunku 1:1 w 3 frakcjach i 500 ml chlorku metylenowego w 5 frakcjach.

Produkt usuwa się z kolumny przez eluację 400 ml chloroformu w 4 frakcjach. Uzyskuje się 0,592 g produktu, który umieszcza się w 25 ml chlorku metylenowego i miesza w temperaturze pokojowej z 20 ml wodnego roztworu 0,120 g kwaśnego węglanu sodowego w ciągu 0,5 godziny. Warstwy rozdziela się; warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy i odparowuje do sucha, uzyskując 0,420 wymienionego w tytule związku, który daje 1 pasmo w polu chromatografii cienkowarstwowej.

Sól potasowa kwasu 7-metoksy-7-(2-tienyloacetamido)cefalosporynowego. 0,420 g estru benzhydrylowego kwasu 7-metoksy-7-(2-tienyloacetamido)cefalosporynowego rozpuszcza się w 3,5 ml anizolu i traktuje 10 ml kwasu trójfluorooctowego w temperaturze pokojowej w ciągu 10 minut. Kwas trójfluorooctowy i anizol usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem utrzymując temperaturę poniżej 40°C . Pozostałość umieszcza się w 25 ml chloroformu i traktuje 20 ml wody zawierającej 0,120 g kwaśnego węglanu potasowego. Mieszaninę miesza się w ciągu 0,5 godziny w temperaturze pokojowej, warstwę organiczną oddziela się i przemywa wodą. Zebrane warstwy wodne przemywa się dwukrotnie chlorkiem metylenowym i liofilizuje, uzyskując 0,382 g wymienionego w tytule związku w postaci brązowego proszku.

Sól potasowa kwasu 3-hydroksymetylo-7-metoksy-7-(2-tienyloactamido)-cefemo-3-karboksyłowego-4.

Traktując sól potasową kwasu 7-metoksy-7-(2-tienyloacetamido)cefalosporynowego w roztworze wodnym o pH 6 acetyloesterazą otrzymaną ze skórek pomarańczowych, otrzymuje się w wyniku kwas 3-hydroksymetylo-7-metoksy-7-(2-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksyłowy-4, który przeprowadza się w sól potasową sposobem poznanym poprzednio.

Sól potasową kwasu 3-hydroksymetylo-7-metoksy-7-(2-karboksyfenyloacetamido)-cefemo-3-karboksyłowego-4 otrzymuje się w następujący sposób: Ester benzhydrylowy kwasu 7-(2-karboksy-2-fenyloacetamido)-7-metoksycefalosporynowego. Do roztworu 0,5 g estru benzhydrylowego kwasu 7-aminno-7-metoksycefalosporynowego w 15 ml chlorku metylenowego dodaje się chlorku benzhydrylofenylomalonylawego (sposób otrzymywania podany jest poniżej) oraz 0,5 ml pirydyny. Uzyskaną mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 30 minut i następnie dodaje się 12 ml wody. Mieszaninę wodną miesza się w ciągu 5 minut i rozdziela się warstwy. Część chlorkowo-metylenową przemywa się 2,5 n HCl , wodą, dwukrotnie wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i nasyconym

chlorkiem sodowym. Warstwę rozpuszczalnika suszy się nad siarczanem magnezowym, filtruje i odparowuje w temperaturze poniżej 25°C pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 0,695 g wymienionego w tytule związku. Oczyszcza się go metodą chromatograficzną na 50 g obojętnego silikażelu eluując chloroformem. Otrzymuje się 400 mg produktu w postaci brązowego szkła.

Używany poprzednio chlorek benzhydriofenylomalonylu otrzymuje się w następujący sposób. Do roztworu 19,25 g kwasu fenylomalonowego w 165 ml octanu etylowego dodaje się roztwór 25 g dwufenylodwuazometanu w 100 ml octanu etylowego w ciągu 15 minut w temperaturze w granicach 15–20°C. Roztwór miesza się w ciągu dalszych 10 minut i dodaje się 500 ml wody, oraz wystarczającą ilość 50% wodorotlenku sodowego w temperaturze 15°C, by zalkalizować mieszaninę reakcyjną. Warstwę rozpuszczalnika oddziela się od mieszaniny i ekstrahuje dwukrotnie wodnym roztworem kwasnego węglanu sodowego. Połączone roztwory wodne przemywa się dwukrotnie octanem etylowym, chłodzi się, zakwasza kwasem solnym i ekstrahuje trzykrotnie octanem etylowym. Ekstrakty przemycia się dwukrotnie wodą, raz nasyconym roztworem chlorku sodowego i następnie suszy się nad siarczanem magnezowym. Rozpuszczalnik odparowuje się w temperaturze poniżej 25°C pod zmniejszonym ciśnieniem aż do uzyskania oleju, który krystalizuje się z 200 ml mieszaniny eteru z eterem naftowym w stosunku 1:3, uzyskując 20,9 g benzhydriofenylomalonylu o tt. 119,5–122°C. Do papki 0,7 g tego monestru w 2,5 ml wody dodaje się 2,10 ml 0,962 n wodorotlenku sodowego. Roztwór miesza się w ciągu 3 minut, filtruje i wymraża otrzymując sól sodową tego monoestru. Do tej soli dodaje się 5 ml benzenu i papkę traktuje się w temperaturze 0°C w 1,5 ml chlorku oksalilu. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 0°C w ciągu 10 minut i w temperaturze 25°C w ciągu 5 minut i następnie odparowuje się w temperaturze poniżej 25°C pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość zateża się dwukrotnie w czterochlorku węgla. Produkt zawarty w 5 ml czterochlorku węgla. Produkt zawarty w 5 ml czterochlorku węgla, filtruje się bez dostępu wilgoci i zateża, otrzymując chlorek benzhydriofenylomalonylu.

Sól dwupotasowa kwasu 7-(2-karboksy-2-feniloacetamido)-7-metoksycefalosporynowego. 400 mg estru benzhydriolowego kwasu 7-(2-karboksy-2-feniloacetamido)-7-metoksycefalosporynowego traktuje się w temperaturze 0°C, w ciągu 2 minut, 1,2 ml anizolu i 6 ml kwasu trójfluorooctowego. Produkt reakcji wymraża się, i destyluje z parą wodną w niskiej temperaturze pod wysoką próżnią, rozcieńcza anizolem i ponownie destyluje z parą wodną w temperaturze 25°C. Pozostałość składającą się z wolnego kwasu umieszcza się w 20 ml 1 molarne roztworu kwasnego węglanu sodowego, przemywa czterokrotnie niewielkimi ilościami chlorku metylenu zakwasza HCl, nasyconym NaCl i ekstrahuje cztery razy porcjami po 10 octanu etylowego. Ekstrakty przemycia się dwukrotnie nasyconym chlorkiem sodowym, suszy siarczanem magnezowym, filtruje i odparowuje pod zmniejszo-

nym ciśnieniem, uzyskując 218 mg kwasu 7-(2-karboksy-7-feniloacetamido)-7-metoksycefalosporynowego w postaci żółtego syropu. Kwas ten rozpuszcza się w 5 ml wody zawierającej 79 mg kwasnego węglanu potasowego i suszy przez wymrażanie. Osuszoną pozostałość rozpuszcza się w 5 ml wody, przesącza i ponownie liofilizuje uzyskując 182 mg wymienionego w tytule związku.

Sól dwupotasowa kwasu 3-hydroksymetylo-7-metoksy-7-(2-karboksy-2-feniloacetamido)-cefemo-3-karboksyłowego-4. Na produkt, wymieniony w tytule działa się acetyloesterazą o pH 6 otrzymując wymieniony w tytule związek.

W ten sam sposób można otrzymywać inne sole kwasu 3-hydroksymetylo-7-metoksy-7-acyloamido-cefemo-3-karboksyłowego-4.

Przykład V. Ester benzhydriolowy kwasu 3-karbamyloksy-7- α -metoksy-7-(D-5-amino-5-karboksy-pentanoamido)-cefemo-3-karboksyłowego-4. Na lodowatą, mieszaną zawiesinę 0,368 g soli potasowej estru benzhydriolowego kwasu 3-hydroksymetylo-7- α -metoksy-7-(D-5-t-butyloksykarbonyloamino)-5-karboksy-pentanoamido)-cefemo-3-karboksyłowego-4 w 5 ml suchego acetonitrylu działa się 0,15 ml izocyjanianu chlorosulfonyłowego. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 80 minut w atmosferze azotu i następnie odparowuje pod próżnią prawie do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie octanu etylowego i 0,1 n buforu fosforanowego w stosunku 1:1. Po doprowadzeniu pH do 1,5 przy pomocy 2,5 n kwasu solnego mieszaninę miesza się w ciągu 150 minut. Warstwę wodną oddziela się, rozcieńcza etanolem i traktuje pirydyną wkraplaną do momentu, gdy pojawi się osad i pozostawia do ochłodzenia na noc w lodówce. Następnie substancję stałą przemywa się zimnym etanolem i eterem i suszy powietrzem. Uzyskuje się wymieniony w tytule związek w postaci bezpostaciowego pudru.

Jednosodowa sól kwasu 3-karbamyloksy-7- α -metoksy-7-(D-5-amino-karboksy-pentanoamido)-cefemo-3-karboksyłowego-4. Mieszaninę zawiesiny 0,256 g estru benzhydriolowego kwasu 3-karbamyloksy-7- α -metoksy-7-(D-5-amino-5-karboksy-pentanoamido)-cefemo-3-karboksyłowego-4 przeprowadza się do roztworu przez dodanie 5 ml kwasu trójfluorooctowego i 3 ml anizolu, i trzyma się w ciągu 10 minut w temperaturze pokojowej, a następnie usuwa się pod próżnią kwas trójfluorooctowy i anizol. Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml wody i przemywa dwoma porcjami chloroformu. Warstwę wodną rozcieńcza się dalej wodą, zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym do pH 2 i absorbuje na 50 ml żywicy Dowex o wymiarach 50×2 (postać jonu wodorowego). Kolumnę przemywa się wodą i następnie eluuje 2% roztworem wodnym pirydyny aż do chwili gdy pH efluentów z kolumny wzrośnie do pH 7. Eluat alkalizuje się rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym do pH 8 i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem w celu odpędzenia pirydyny. Tak otrzymany produkt jest wymienionym w tytule związkiem.

Substancję wyjściową, ester benzhydriolowy kwasu 3-hydroksymetylo-7- α -metoksy-7-(D-5-amino-5-

-karboksypentanoamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 otrzymuje się w następujący sposób:

Do 48 ml lodowatego eteru dwuetylowego dodaje się 4,8 ml stężonego kwasu siarkowego i 48 ml świeżo przedestylowanego alkoholu benzylowego.

Eter usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość miesza się i traktuje porcjami 7,83 g kwasu D- α -aminoadypinowego. Następnie mieszaninę utrzymuje się w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej, potem rozcieńcza się ją 100 ml absolutnego etanolu i 20 ml pirydyny. Po ochłodzeniu uzyskuje się delikatny, biały osad, który zbiera się, przemywa etanolem i eterem i rekrystalizuje z wrzącej wody zawierającej kilka kropli pirydyny. Uzyskuje się analitycznie czysty ester benzylowy kwasu D-5-amino-pentananokarboksylowego-5.

Do mieszaney zawiesiny 3,13 g estru benzylowego kwasu D-5-amino-pentananokarboksylowego-5 i 1,01 g tlenku magnezowego w 32 ml wody dodaje się roztwór 3,58 g azydku t-butyloksykarbonylowego w 40 ml dioksanu.

Mieszaninę miesza się w zamkniętej kolbie w ciągu 66 godzin w temperaturze w granicach 45–46°C, a następnie schładza się. Mieszaninę filtruje się i filtrat zatęża się pod próżnią odpędzając dioksan. Wodną pozostałość rozcieńcza się 40 ml wody nasyconej chlorkiem sodowym; przy pomocy kwasu cytrynowego doprowadza się pH tej warstwy do pH 3 i ekstrahuje octanem etylowym. Połączone ekstrakty przemywa się wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się ester benzylowy kwasu D-5-t-butyloksykarbonyloamino-pentananokarboksylowego-5 w postaci klarownego oleju.

Do mieszanego roztworu 2,70 g estru benzylowego kwasu D-5-t-butyloksykarbonyloamino-pentananokarboksylowego-5, 2,32 g 2,2,2-trójkloroetanolu i 1,24 g pirydyny w 70 ml suchego chlorku metylenowego dodaje się w jednej porcji 1,60 g dwucykloheksylokarbodwuimidu. Natychmiast pojawia się delikatny, biały osad. Mieszaninę miesza się w ciągu 60 minut w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu i następnie filtruje się w celu usunięcia dwucykloheksylokomocznika. Filtrat przemywa się 0,1 n kwasem solnym wodą, 2% roztworem wodnym kwaśnego węglanu sodowego, nasyconym roztworem wodnym chlorku sodowego i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostaje mieszanina dwucykloheksylokomocznika i jasno-żółtego oleju.

Surowy produkt, w małej objętości benzenu, wprowadza się na kolumnę zawierającą 70 g sili-kazelu. Po eluacji benzenem i mieszaninami octanu etylowego z benzenem otrzymuje się czysty ester benzylowy kwasu D-5-t-butyloksykarbonyloamino-(2,2,2-trójkloroetoksy)pentananokarbonylowego-5 w postaci klarownego oleju.

Mieszaninę 1,18 g estru benzylowego kwasu D-5-t-butyloksykarbonyloamino-(2,2,2-trójkloroetoksy)pentananokarbonylowego-5 i 0,12 g wstępnie zrównoważonego 10% palladu na węglu w 40 ml absolutnego etanolu, miesza się w atmosferze wodoru w temperaturze pokojowej. Po zaabsorbowaniu wodoru w ilości odpowiadającej jednemu równoważ-

nikowi, mieszaninę filtruje się. Filtrat odparowuje się uzyskując klarowny olej. Surowy produkt oczyszcza się na drodze preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na sili-kazelu używając do roz-wijania mieszaniny pirydyny z eterem naftowym w stosunku 1:2. Połączone z kilku płytek mono-kwasowe pasma miesza się w ciągu 15 minut z 5% roztworem wodnym kwaśnego węglanu sodo-wego i następnie filtruje się by usunąć sili-kazael. Filtrat zakwasza się do pH 2,5 stężonym kwasem solnym i ekstrahuje octanem etylowym. Połączone ekstrakty suszy się nad bezwodnym siarczanem so-dowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując kwas D-5-t-butyloksykarbonyloamino-(2,2,2-trójkloroetoksy)pentananokarbonylowego-5 w postaci klarownego oleju.

Roztwór 1,14 g kwasu D-5-t-butyloksykarbony-loamino-(2,2,2-trójkloroetoksy)karbonylomasłowe-go pentananokarbonylowego-5 w 100 ml suchego benzenu chłodzi się w łaźni lodowej i miesza pod-czas dodawania 0,50 ml chlorku oksalilu i 0,10 ml dwumetyloformamidu. Uzyskany roztwór miesza się w ciągu 60 minut w temperaturze ca 10°C w atmosferze azotu. Po odparowaniu rozpuszczalnika i nadmiaru chlorku oksalilu pozostaje surowy chlo-rek kwasowy w postaci jasno-pomarańczowego oleju.

Do mieszanego roztworu 0,650 g estru benzhy-drylowego kwasu 7 α -metoksy-7-aminocefalospory-nowego w 15 ml chlorku metylenowego w tempe-raturze 0°C wkrapla się w ciągu 30 sekund roztwór 0,560 g chlorku D-5-t-butyloksykarbonyloamino-(2,2,2-trójkloroetoksy)pentananokarbonylowego-5 w 10 ml suchego chlorku metylenowego, a w 60 se-kund później 0,11 ml pirydyny. Mieszaninę reak-cyjną miesza się w ciągu 30 minut w temperatu-rze 0°C, następnie wylewa na pokruszony lód. Mie-szaninę wstrząsa się, oddziela warstwę chlorku metylenowego i przemywa buforem fosforanowym o pH 2 i wodą. Po osuszeniu nad bezwodnym siar-czanem magnezowym chlorek metylenowy odparo-wuje się pod próżnią do uzyskania surowego pro-dukту w postaci kleistego oleju. Produkt poddaje się oczyszczaniu chromatograficznemu na 40 g sili-kazelu używając jako eluatu mieszaniny benzenu z octanem etylu w stosunku objętościowym 1:1, uzyskując ester benzhydriowy kwasu 7 α -metoksy-7-[D-5-t-butyloksykarbonyloamino-5-(2,2,2-trójklo-roetoksy)-karbonylopentanoamido]cefalosporynowe-go w postaci klarownego oleju.

Roztwór 0,930 g estru benzhydriowego kwasu 7 α -metoksy-7-[D-5-t-butyloksykarbonyloamino-5-(2,2,2-trójkloro)-karbonylopentanoamido]cefalo-sporynowego w 5 ml 90% wodnego roztworu kwa-su octowego ochładza się do 0°C i miesza podczas dodawania 0,500 g pyłu cynkowego. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 2,5 godziny w tem-peraturze 0°C, następnie filtruje się i filtrat odpa-rowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie, prze-mywa wodą, solanką i suszy nad bezwodnym siar-czanem sodu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskuje się ester ben-zhydriowy kwasu 7 α -metoksy-7-(D-5-t-butyloksy-karbonyloamino-5-karboksypentanoamido)cefalospo-rynowego w postaci żywicy.

W dwuszyjnej, gruszkowatej 10 ml kolbie zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne i elektrodę szklaną umieszcza się 0,650 g estru benzhydrylowego kwasu 7 α -metoksy-7-(D-5-t-butyloksykarbonyloamino-5-karboksypentanoamido)cefalosporynowego i 1 ml H₂O. Mieszaninę miesza się na łaźni olejowej utrzymując temperaturę 30°C i dodaje się za pomocą automatycznej biurety 0,5 n roztworu wodorotlenku sodu aż do osiągnięcia pH 6,6. Roztwór acetyloesterazy z drzewa cytrynowego (2 ml podstawowego roztworu, którego pH zostało doprowadzone do 6,6 przy pomocy 0,5 n wodorotlenku sodu) ogrzewa się do 30°C i dodaje do kolby. Mieszaninę miesza się podczas dodawania z automatycznej biurety 0,5 n wodorotlenku sodu, dodawanego dla utrzymania pH roztworu w pobliżu 6,6. Po kilku godzinach dodawanie wodorotlenku sodowego przerywa się i reakcja ustaje. Roztwór z enzymolizy chłodzi się i traktuje 1 g sproszkowanego chlorku sodowego. Otrzymany roztwór zalewa się 10 ml octanu etylowego i podczas mieszania zakwasza się 2 n kwasem solnym do pH 2. Powstaje emulsja, którą rozbija się przepuszczając przez lejek Büchnera. Warstwę octanu etylowego oddziela się, przemywa wodą, zalewa 5 ml wody i dodając roztwór wodorotlenku potasowego doprowadza pH do 5,6. Warstwę wodną oddziela się, liofilizuje i utrzymuje surową sól potasową estru benzhydrylowego kwasu 3-hydroksymetylo-7 α -metoksy-7-(D-5-t-butyloksykarbonyloamino-5-karboksypentanoamido)-cefemo-3-karboksylowego-4.

Przykład VI. Kwas 3-karbamyloksymetylo-7-(2-tienyloacetamido)-cefemo-2-karboksylowy-4. Kwas ten otrzymuje się według sposobu opisanego w przykładzie 1, używając w miejsce związku typu Δ^3 związku typu Δ^2 . Związek typu Δ^2 otrzymuje się przez izomeryzację estru kwasu 3-hydroksymetylo-7-(2-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 zasadę taką jak pirydyna, następnie oddzielenie chromatograficzne związku typu Δ^2 i rozszczepienie grupy estrowej zgodnie z metodami podanymi w tym wynalazku. W ten sam sposób można otrzymywać inne związki Δ^2 -3-hydroksymetylocefalosporyny i przekształcać je w odpowiednie pochodne Δ^2 -3-karbamyloksymetylowe. Jako przykłady takich pochodnych można wymienić kwas 3-karbamyloksymetylo-7-(2-karboksy-feniloacetamido)-cefemo-2-karboksylowy-4, kwas 3-karbamyloksymetylo-7-(2-feniloacetamido)-cefemo-2-karboksylowy i kwas 3-karbamyloksymetylo-7-(2-furyloacetamido)-cefemo-2-karboksylowy-4.

Związki typu Δ^2 można izomeryzować do odpowiednich związków typu Δ^3 zgodnie ze sposobem poznany w tym wynalazku.

Otrzymywane podanym sposobem, nowe pochodne 3-karbamyloksymetylocefalosporyny o wzorze 2, w którym R' oznacza atom wodoru lub grupę acylową, oraz ich sole i estry są cennymi antybiotykami użytecznymi do różnych, omówionych poprzednio celów. Chociaż do tych celów używane są zwykle sole, oczywiście również estry tych cefalosporyn są niezwykle użyteczne w terapii ludzi i zwierząt. Szczególnie użyteczne są takie estry, które są przekształcane biologicznie w wolny kwas lub jego sól.

Jako przykład takich estrów mogą służyć estry „niższa grupa alkoksy-niższa grupa alkilowa”, takie jak: metoksymetylowy, metoksyetylowy i podobne; estry aryloksy-mniejsza grupa alkilowa takie jak: benzyloksymetylowy, benzyloksyetylowy i podobne; estry aryloksy — niższa grupa alkilowa takie jak: fenyloksymetylowy, fenyloksyetylowy i podobne, oraz estry acyloksy — niższa grupa alkilowa, takie jak: acetoksymetylowy, piwolinoksymetylowy, piwalinoksyetylowy, propionyloksymetylowy, butyryloksymetylowy, izobutyryloksymetylowy, benzoiloksymetylowy i podobne. Termin „niższa grupa alkilowa” oznacza grupy alkilowe o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym składające się z 1–5 atomów węgla.

Estry te otrzymuje się łatwo na drodze estryfikacji wolnych kwasów 3-karbamyloksymetylocefalosporynowych odpowiednim halogenkiem niższej grupy alkilowej zgodnie ze znanymi w chemii metodami. Tak więc, ester metoksymetylowy i fenyloksymetylowy otrzymuje się łatwo na drodze reakcji eteru chlorometylometylowego lub α -chloroanizolu z wolnym kwasem w obecności nośnika kwasowego lub na drodze reakcji soli pochodnej cefalosporyny z halogenkiem alkilowym.

Podobnie, estry acyloksy — niższa grupa alkilowa otrzymuje się łatwo na drodze reakcji kwasu cefalosporynowego lub jego soli z estrem chlorometylowym lub bromometylowym odpowiedniego kwasu. Metody otrzymywania takich estrów są dobrze znane w chemii. Podane poniżej przykłady zilustrują sposoby otrzymywania specjalnie labilnych estrów.

Przykład VII. Ester metoksymetylo-3-karbamyloksymetylo-7 β -(2-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4.

Do roztworu 0,25 g soli cykloheksyloaminowej kwasu 3-karbamyloksymetylo-7 β -(2-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 w 5 ml chlorku metylenu w atmosferze azotu dodaje się w ciągu 15 minut 0,03 ml eteru chlorometylometylowego w 1,5 ml chlorku metylenu, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej około 5°C. Po zakończeniu reakcji mieszaninę filtruje się i filtrat przemywa się 2 ml wody zawierającej 25 mg kwaśnego węglanu sodowego. Warstwę chlorku metylenu suszy się nad siarczanem sodu, filtruje i zatęża, uzyskując wymieniony w tytule związek.

Przykład VIII. Ester fenyloksymetylo-3-karbamyloksymetylo-7 β -(2-furyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4.

Postępując zgodnie z procedurą opisaną w przykładzie VII, sól potasową kwasu 3-karbamyloksymetylo-7 β -(2-furyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 poddaje się reakcji z α -chloroanizolem uzyskując w wyniku związek wymieniony w tytule.

W ten sam sposób inne kwasy 3-karbamyloksymetylo-7-acylamido-cefemo-3-karboksylowe-4, takie jak pochodna 7-(2-tienyloacetamidowa) można przeprowadzić w estry fenyloksymetylowe.

Przykład IX. Ester acetoksymetylo-3-karbamyloksymetylo-7 β -feniloacetamido-cefemo-3-karboksylowy-4.

Mieszaninę 1 g soli potasowej kwasu 3-karba-

myloksymetylo-7 β -fenyloacetamido-cefemo-3-karboksyłowego-4, 1,5 ml octanu bromometyłowego i 20 ml acetonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po ochłodzeniu zawiesinę filtruje się i filtrat odparowuje pod próżnią, uzyskując związek wymieniony w tytule.

Podobnie inne 3-karbamyloksymetylo-7-acyloamidocefalosporyny można przeprowadzić w odpowiednie estry acetoksymetyłowe.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania związków karbamyloksylowych, zwłaszcza przeprowadzania 3-hydroksymetylocefalosporyny o wzorze 1 do 3-karbamyloksymetylocefalosporyny o wzorze 2 lub odpowiedniego związku typu Δ^2 , w którym R' oznacza atom wodoru lub grupę acylową, a R¹ oznacza atom wodoru lub grupę metoksyłową, lub jej soli albo estru, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji 3-hydroksymetylocefalosporynę z izocyjanianem bromosulfonylowym lub z izocyjanianem chlorosulfonylowym i hydrolizuje się otrzymany produkt reakcji.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 1, w którym grupa acylowa oznaczana przez R' posiada ogólny wzór 3, w którym R₁₀ oznacza atom wodoru chlorowca, grupę guanidynową, fosforanową, hydroksylową, tetrazolilową, karboksylową, sulfonową lub sulfaminową i R₁₁ oznacza grupę fenyłową, podstawioną fenyłową, monocykliczną lub heterocykliczną 5-cio lub 6-cio członową grupę pierścieniową zawierającą w pierścieniu jeden lub więcej atomów tlenu, atom siarki lub azotu, podstawione grupy heterocykliczne, grupę fenylosiarkową, heterocykliczną

lub podstawioną heterocykliczną tio grupę lub grupę cyjanową, przy czym takimi podstawnikami są atom chlorowca, grupa karboksymetyłowa, guanidynowa, guanidynometyłowa, karboksamidometyłowa, aminometyłowa, nitrowa, metoksyłowa lub metylowa.

3. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że stosuje się izocyjanian o wzorze 3, w którym grupa acylowa oznaczana przez R' posiada ogólny wzór 3, w którym R₁₀ oznacza atom wodoru lub grupę karboksylową, R₁₁ oznacza grupę fenyłową, tienylołą lub furyłową i R₁ oznacza grupę metoksyłową.

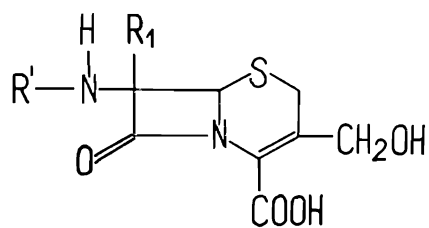
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako pochodną cefalosporyny stosuje się kwas 3-hydroksymetylo-7-(2-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4 lub sól tego kwasu.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako pochodną cefalosporyny stosuje się kwas 3-hydroksymetylo-7-metoksy-7-(2-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4 lub sól tego kwasu.

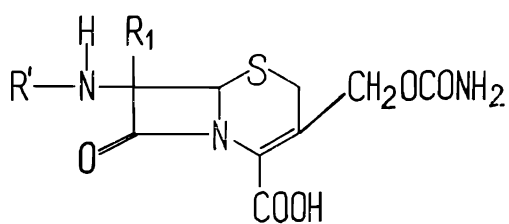
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako pochodną cefalosporyny stosuje się kwas 3-hydroksymetylo-7-metoksy-(2-tienylo-2-karboksylacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4 lub sól tego kwasu.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako pochodną cefalosporyny stosuje się kwas 3-hydroksymetylo-7-metoksy-(2-fenyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4 lub sól tego kwasu.

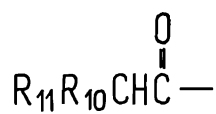
8. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako pochodną cefalosporyny stosuje się kwas 3-hydroksymetylo-7-metoksy-(2-fenylo-2-karboksylacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4 lub sól tego kwasu.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3

Cena 10 zł