



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

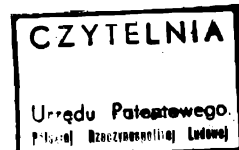
Zgłoszono: 20.08.74 (P. 173581)

Pierwszeństwo: 21.08.73 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.75

Opis patentowy opublikowano: 20.04.1979

Int. Cl.²
C07D 501/34



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Glaxo Laboratories Limited, Greenford (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny.

W niniejszym opisie pochodne cefalosporyny są traktowane, zgodnie z J. Amer. Che. Soc., 84, 3400 (1962), jako pochodne układu cefamowego a ściślej jako pochodne cefemowe, to znaczy związki o strukturze cefamowej zawierającej jedno wiązanie podwójne.

Znanych jest wiele cefalosporyn wykazujących aktywność przeciwbakteryjną. Są to związki posiadające podwójne wiązanie w pozycji 3, podstawione w tejże pozycji grupą metylową lub podstawioną grupą metylową i posiadające w pozycji 7 grupę acetyloamidową. Wiadomym jest, że właściwości antybiotyczne poszczególnych kwasów cefemo-3-karboksylowych-4 zależą przede wszystkim od rodzaju grupy acyloamidowej w pozycji 7 oraz rodzaju podstawnika w pozycji 3. W celu znalezienia optymalnej kombinacji powyższych grup i otrzymania antybiotyków i pożądaných właściwościach prowadzi się szerokie badania.

Antybiotyki cefalosporynowe są szeroko stosowane w leczeniu schorzeń wywoływanych przez bakterie chorobotwórcze u ludzi i zwierząt. Dotyczy to np. chorób wywoływanych przez bakterie odporne na działanie innych antybiotyków, takich jak penicyliny, lub w przypadku pacjentów uczulonych na penicyliny. W wielu przypadkach pożądanym jest stosowanie cefalosporyny wykazującej działanie zarówno na bakterie Gram-dodat-

2

nie jak i Gram-ujemne. Stąd też, poszukiwaniom cefalosporyn o szerokim zakresie działania poświęca się wiele prac badawczych.

Praktyczna użyteczność znacznej ilości znanych cefalosporyn jest ograniczona ze względu na ich stosunkowo dużą wrażliwość na działanie β -laktamazy, wytwarzanej przez wiele drobnoustrojów. Pożądanym więc jest, by cefalosporyny o szerokim zakresie działania wykazywały znaczną odporność na działanie β -laktamaz, w tym także wytwarzanych przez drobnoustroje Gram-ujemne.

Z drugiej strony wiele cefalosporyn przeznaczonych do celów terapeutycznych ulega rozkładowi in vivo. Stwierdzono, że znaczna ilość znanych cefalosporyn ulega po podaniu pacjentom dezaktywacji, często bardzo szybkiej, powodowanej działaniem enzymów, takich jak np. esterazy, obecnych w organizmie biorcy.

W wyniku długotrwałych badań wielu cefalosporyn odkryto nową ich grupę posiadającą szeroki zakres działania oraz charakteryzującą się dobrą trwałością wobec β -laktamazy i trwałością in vivo. Związki powyższe posiadają jako grupę acyloamidową w pozycji 7 grupę 2-arylo-2-alkoksy-, cykloalkoksy- lub aryloalkoksyimino/acetamidową o konfiguracji syn, natomiast podstawnikiem w pozycji 3 jest grupa karbamyllooksymetylowa.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania antybiotyku o wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę furylową, tienylową lub fenylową a R² ozna-

cza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, cykloalkilową o 3—7 atomach węgla lub fenyłową, oraz nietoksycznych pochodnych powyższego związku, przy czym związek o wzorze 1 jest izomerem syn lub mieszaniną izomerów syn i anti, zawierającą co najmniej 90% odmiany syn. Najbardziej korzystnym jest izomer syn całkowicie pozbawiony odmiany anti.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą mieć strukturę syn lub anti, w zależności od położenia grupy o wzorze $-OR^2$ w stosunku do grupy karboksamidowej. W niniejszym opisie konfiguracja syn jest opisana strukturalnym wzorem 7. Oznaczenie konfiguracji syn przyjęto na podstawie pracy Ahmada i Spensera w Can.J.Chem., 39 1340(1961).

Określenie nietoksyczny odnosi się do takich pochodnych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, które są fizjologicznie dopuszczalne w stosowanych dawkach. Do takich pochodnych należą np sole, dopuszczalne biologicznie estry, 1-tlenki i solwaty, szczególnie hydraty.

Do soli, które można wytworzyć ze związków o wzorze 1 należą sole zasad nieorganicznych, takie jak sole metali alkalicznych np. sodowa i potasowa, sole metali ziem alkalicznych, np. wapniowa oraz sole zasad organicznych, np. prokainy, feniloetylobenzylaminy, dwubenzylodwuetanolaminy, etanolaminy, dwuetanolaminy, trójetanolaminy lub N-metyloglukozaminy. Mogą to być również sole z żywicami organicznymi, np. z polistyrenem lub usieciowanym kopolimerem polistyrenu i dwuwinylobenzenu, zawierającymi w swojej cząsteczce grupy aminowe lub czwartorzędowe grupy aminowe.

Jeśli R^1 we wzorze ogólnym oznacza grupę furylową lub tienylową może to być grupa furylowa-2 lub furylowa-3 albo tienylowa-2 lub tienylowa-3. Korzystną jest grupa furylowa-2.

Jak wspomniano wyżej, R^2 we wzorze 1 oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, np. metylową, etylową lub III-rz.-butylową; grupę cykloalkilową o 3—7 atomach węgla, np. cyklopentylową, albo grupę fenyłową.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku charakteryzują się szczególnie korzystnymi właściwościami i wykazują wysoką aktywność przeciwbakteryjną w stosunku do wielu drobnoustrojów Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Zakres działania jest dodatkowo zwiększony dzięki szczególnie dużej trwałości wobec β -laktamaz wytwarzanych przez różne drobnoustroje Gram-ujemne. Nowe związki wykazują dobrą trwałość in vivo, w szczególności są odporne na działanie esteraz.

Właściwości, jakimi odznaczają się związki wytwarzane sposobem według wynalazku, czynią je użytecznymi w leczeniu wielu chorób wywołanych przez bakterie chorobotwórcze u ludzi i zwierząt.

Cennym związkiem wytwarzanym sposobem we-

ług wynalazku jest izomer syn kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo/-7-[2-/furylo-2/-2metoksyiminoacetamido]-cefemo-2-karboksylowego-4 o wzorze 2, stosowany w postaci soli metalu alkalicznego, zwłaszcza w postaci soli sodowej. Związek powyższy wykazuje aktywność wobec wielu drobnoustrojów Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, np. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Diplococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria*, *Clostridia*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* i *Enterobacter*, co zostało potwierdzone testami in vitro i in vivo. Związek powyższy wykazuje in vitro wysoką aktywność przy wysokim stężeniu drobnoustrojów, wynoszącym 10^7 w mililitrze oraz charakteryzuje się in vitro szczególnie wysoką aktywnością wobec szczepów *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* i *Neisseria meningitidis*. Ponadto omawiany związek charakteryzuje się bardzo dużą odpornością na działanie β -laktamaz, wytwarzanych przez wiele drobnoustrojów Gram-ujemnych, co zostało potwierdzone jego aktywnością in vitro wobec różnym szczepom wytwarzającym β -laktamazę, np. z gatunku *Escherichia*, *Enterobacter* lub *Klebsiella*. Związek jest odporny na działanie esterazy ssaków, w wyniku czego wykazuje trwałość w organizmie ludzi i zwierząt, co zostało potwierdzone badaniem poziomu niezmiennego antybiotyku w moczu. Ponadto związek powyższy daje, po podaniu pozajelitowym ludziom i zwierzętom, wysoki poziom w surowicy krwi oraz wykazuje niski stopień wiązania się z białkiem surowicy.

Korzystnym jest stosowanie dobrze rozpuszczalnych soli z zasadami, np. soli metali alkalicznych, takich jak sodowa, dzięki czemu po podaniu na drodze iniekcji uzyskuje się szybkie rozprzestrzenienie związku w organizmie.

Stwierdzono, że izomer syn soli sodowej kwasu /6R/-3-karbamylooksymetylo/-7-[2-/furylo-2/-2metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 występujący w kilku różnych postaciach krystalicznych, wszystkie które wchodzą w zakres niniejszego wynalazku.

Sól sodową najbardziej korzystnie jest otrzymywać poddając roztwór związku o wzorze 2 w polarnym rozpuszczalniku organicznym, np. dwumetyloacetamidzie, mieszaninie rozpuszczalników, np. dwumetyloacetamidzie z acetonem lub dwumetyloacetamidzie z technicznym alkoholem metylowym, lub w wodnym roztworze acetonu, z małym nadmiarem molowym 2-etylo-kapronianu sodowego rozpuszczonego w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym, takim jak alkohol, np. etanol, keton, np. aceton, lub chlorowcowęglowodór, np. chlorek metylenu. Reakcję prowadzi się zazwyczaj w temperaturze pokojowej a następnie oddziela się wytrąconą sól, chłodząc mieszaninę w razie potrzeby do temperatury około 4°C.

Jeśli stosuje się całkowicie bezwodny rozpuszczalnik, otrzymuje się postać I izomeru syn soli sodowej kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-/furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-

-karboksylowego-4, zawierającą około 1,5% wody. Jeśli stosuje się rozpuszczalniki zawierające więcej niż 2% wody, uzyskuje się postać II soli o zawartości wody wynoszącej około 2%. W przypadku stosowania mieszaniny rozpuszczalników zawierającej więcej niż około 60% dioksanu uzyskuje się na ogół postać III i jest to monosolwat z dioksanem. Jeśli jednak stosuje się wilgotną mieszaninę rozpuszczalników i proces prowadzi w podwyższonej do 60–80°C temperaturze, otrzymuje się wtedy postać II. Podczas krystalizacji bezpostaciowego liofilizatu izomeru syn soli sodowej kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 z bezwodnego, zawierającego wodę lub bogatego w dioksan rozpuszczalnika, otrzymuje się odpowiednio postać I, II lub III.

Poddanie postaci I działaniu wilgotnego powietrza, np. przy 75% wilgotności względnej, powoduje, że sól chłonie dalszą ilość wody i zmienia postać krystaliczną przechodząc zazwyczaj w postać IV, zawierającą około 4% wody (około 1 mol). Wydaje się, iż ta postać jest jednowodzianem. Proces ten jest odwracalny, gdyż postać IV soli można przekształcić z powrotem w postać I, np. podczas suszenia pod zmniejszonym ciśnieniem nad środkiem suszącym, takim jak pięciotlenek fosforu. Postać II nie adsorbuje dalszej ilości wody pod działaniem wilgotnego powietrza, można ją natomiast przekształcić w postać I na drodze ogrzewania w ciągu około 5 minut, w zawiesinie, prawie wrzącym metanolu.

Postać III soli otrzymana w reakcji związku o wzorze 2 z etylokapronianem sodowym w mieszaninie rozpuszczalników bogatej w dioksan, wypada normalnie w postaci żelu, z którego po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się substancję stałą o bardzo niskim ciężarze nasypowym, nie posiadającą wcale lub bardzo niewiele cech krystaliczności. Krystaliczną postać III soli można otrzymać dodając do wodnego roztworu soli sodowej znaczny (około ośmiokrotny) nadmiar dioksanu, ewentualnie z mniejszą ilością etanolu. Po ochłodzeniu roztworu do temperatury około 4°C otrzymuje się białe kryształy w kształcie igieł, które odsącza się, przemywa dioksanem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 20°C.

Postać III soli jest higroskopijna i pod działaniem wilgotnego powietrza, np. o wilgotności względnej wynoszącej 75%, traci cały dioksan i przychodzi w postać IV, którą można następnie suszyć pod pięciotlenkiem fosforu i otrzymywać postać I. Jeśli powyższym operacjom poddaje się krystaliczną postać III, otrzymuje się również kolejne krystaliczne produkty. Postać III soli można również przekształcać w postać I na drodze ogrzewania w prawie wrzącym metanolu. Podczas takiej operacji krystaliczna postać III przechodzi w produkt bezpostaciowy.

Cztery powyższe postaci syn izomeru soli sodowej kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 charakteryzują się podanym niżej

obrazem rentgenograficznym i posiadają poniższe widma w podczerwieni.

Obrazy rentgenograficzne wykonane kamerą Debye-Scherrera o promieniu 114,6 mm, źródło promieniowania — miedź $K_4 = 1,5418 \text{ \AA}$, intensywności I odczytywano przez porównanie z kalibrowanym wzorcem

Postać I

d	I	d	I
8,33	80	3,05	4
7,44	4	2,93	14 (szeroki)
6,85	45	2,72	8 prążki nakładające się
6,38	5	2,69	10
5,86	4	2,57	9
5,36	4	2,47	6
4,82	100	2,40	10
4,56	35	2,35	10
4,36	6	2,26	4
4,19	40	2,20	3
3,95	26	2,11	8 (szeroki)
3,82	24	2,04	3
3,62	28	1,94	4
3,47	28	1,89	5
3,32	10	1,82	6 (szeroki)
3,19	10	1,77	2

Postać II

d	I	d	I
8,78	60	3,49	14
7,81	9	3,07	6 (szeroki)
6,65	25	2,91	8
4,68	100 (szeroki)	2,77	6
4,45	10	2,32	3 (szeroki)
4,20	10	2,19	2
3,76	20 (szeroki)	2,08	2

Postać III

d	I	d	I
14,98	60	4,29	20
12,95	40	4,16	100
10,16	20	3,81	25 (szeroki)
8,23	45	3,60	20
7,52	5	3,47	5
6,61	65	3,32	10
6,08	3	3,26	30
5,57	20	3,13	17 (szeroki)
4,98	40	2,43	10
4,73	60	2,15	15

Postać IV

d	I	d	I
8,85	70	3,75	35
7,80	6	3,10	1
7,15	25	2,93	4
6,01	20	2,76	12
5,06	18	2,62	1
4,65	100	2,41	2
4,30	25	2,30	3
4,01	25		

Widma w podczerwieni

Spektra-fotometr Rerkina-Elmera 521, zakres 4000—650 cm⁻¹, widma wykonywano w oleju parafinowym, pasm pochodzących z oleju parafinowego nie podawano

Postać I

3520 sł.	*) 1590 s	1262 u	1004 u
3460 u	1556 u	1248 u	978 u
3370 u	1534 s	1170 u	918 sł
3265 s	1480 u	1152 u	882 s
1670 sz	1410 s	1134 sł	878 sz
1752 s	1400 s	1112 u	838 sł
1700 s	1338 s	1076 u	814 sł
1660 s	1328 s	1054 sz	790 sł
1620 s	1328 s	*) 1042 sz	778 sz
			754 u

Postać II

3526 u	1544 s	1152 u	920 sł
3492 sł	1478 u	1142 u	882 u
*) 3364 u	1412 s	1112 u	878 sł
3250 u	1398 s	1080 u	840 sł
1758 s	1332 s	1058 u	818 sł
1695 s	1284 u	*) 1045 u	792 sł
1665 s	1268 u	1005 u	752 u
1642 sz	1240 u	980 u	
1624 s	1172 u	954 sł	

Postać III

3465 u	1532 s	1155 u	820 sł
3415 u	1482 u	*) 1124 s	800 sł
3345 u	1412 s	1078 u	790 sł
3275 u	1395 s	*) 1058 s	768 u
3200 u	1326 s	1048 s	748 u
1780 s	1285 u	1014 u	
1702 s	1260 u	985 u	
1660 s	1230 u	938 sł	
1632 u	1225 u	888 u	
1618 s	1196 sł	878 s	
1552 u	1180 u	836 sł	

Postać IV

3585 sł	1594 s	1264 u	1008 u	788 sł
3520 sł	1555 u	1240 u	980 u	752 u
3370 u	1540 u	1172 sł	956 sł	
*) 3260 s	1478 u	1152 u	920 sł	
1758 s	1410 s	1114 sł	882 u	
1712 s	1400 s	1078 u	878 sł	
1664 s	1330 s	1058 u	838 sł	
1620 s	1285 u	1040 u	818 sł	

Objaśnienia:

s — pasmo silne

sł — pasmo słabe

u — pasmo umiarkowane

sz — pasmo szerokie

*) — pasmo charakterystyczne dla każdej postaci krystalicznej

W przypadku gdy potrzebna jest nierozpuszczalna sól związku o wzorze 1, otrzymuje się ją w zwykły sposób, w reakcji z odpowiednią aminą.

Przedmiotem wynalazku jest więc sposób wytwarzania związku o wzorze 1 i jego nietoksycznych pochodnych, takich jak sole, 1-tlenki i solwaty, polegający na tym, że związek o wzorze 3, w którym B oznacza grupę o wzorze -S- lub grupę o wzorze $>S \rightarrow 0$; R¹ oznacza atom wodoru lub grupę blokującą grupę karboksylową, np. tworzącą ester resztę alkoholu alifatycznego albo aryloalifatycznego, resztę fenolu, silanolu lub alkoholu cynoorganicznego lub grupę tworzącą mieszaną bezwodnik pochodzącą z odpowiedniego kwasu; R² oznacza atom wodoru lub grupę chroniącą grupę przy azocie, np. acylową, zwłaszcza niższą grupę alkanokarboksylową, taką jak acetylowa, niższą grupę chlorowco-alkanokarbonylową, taką jak jedno-, dwu- lub trójchloroacetylowa lub grupa chlorosulfonylowa, przerywana linia oznacza możliwość występowania podwójnego wiązania w pozycji 3 lub 4; lub pochodne powyższego związku, takie, jak addycyjna sól kwasowa z kwasem mineralnym, np. solnym, bromowodorem, kwasem siarkowym, azotowym lub fosforowym, albo z kwasem organicznym, np. metanosulfonowym lub p-toluenosulfonowym, albo pochodna N-sililowa, poddaje się reakcji z czynnikiem acylującym odpowiadającym kwasowi o wzorze 4, w którym R¹ i R² mają znaczenie podane powyżej odszczepia się grupę blokującą, grupę karboksylową chroniącą grupę przy azocie albo najpierw przeprowadza się sulfotlenek cefalosporiny w siarczek na drodze redukcji a następnie odszczepia się grupę blokującą grupę karboksylową lub grupę chroniącą grupę przy azocie, po czym odzyskuje się pożądaną związek o wzorze 1 lub jego nietoksyczną pochodną.

Nietoksyczne pochodne związki o wzorze 1 można otrzymać stosując jakąkolwiek ze znanych metod. Przykładowo, sole otrzymuje się w reakcji cefalosporiny w postaci wolnego kwasu z 2-etylokapronianem sodowym lub potasowym. Biologicznie dopuszczalne estry można otrzymywać w reakcji ze zwykle stosowanymi do estryfikacji związkami. 1-tlenki otrzymuje się na drodze utleniania odpowiednich cefalosporyn za pomocą środków utleniających, takich jak nadkwas, np. kwas metanadajodowy, nadoctowy, jednonadftalowy lub m-chloronadbenzoesowy albo podchloryn III-butyli, korzystnie w obecności słabej zasady, takiej jak pirydyna.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się w reakcji kondensacji związku o wzorze 3 z czynnikiem acylującym, takim jak halogenek kwasowy, zwłaszcza chlorek lub bromek kwasowy, pochodzący z kwasu o wzorze 4. Acylowanie prowadzi się w temperaturze -50 — +50°C, korzystnie -20 — +30°C, w środowisku wodnym lub bezwodnym.

Acylowanie za pomocą halogenku kwasowego prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas, służącego do związywania wydzielającego się w czasie reakcji chlorowodoru. Do takich środków należą np. trzeciorzędowa amina, taka jak trójetyloamina lub dwumetyloanilina, zasady nieorganiczne, takie jak węglan wapniowy, lub kwaśny węglan sodowy, albo oksirany, korzystnie niższe

1,2-tlenki alkilenowe, takie jak tlenek etylenu lub propylenu.

Do acylowania można także stosować wolny kwas o wzorze 4. Proces wtedy prowadzi się w obecności np. karbodwuimidu, takiego jak N,N'-dwumetylo-, dwupropylo- lub dwuizopropylkarbodwuimid, N,N'-dwucykloheksylokarbodwuimid lub N-etylo-N'-γ-dwumetyloaminopropylkarbodwuimid; związku karbonylowego, takiego jak karbonyldwuimidazol, lub soli izoksazolinowej, takiej jak siarczan N-etylo-5-fenylizoksazolinowy-3' lub nadchloran N-III-rz.butylo-5-metylizoksazolinowy. Proces korzystnie jest prowadzić z bezwodnym rozpuszczalnikiem, np. w chlorku metylenu, dwumetyloformamidzie lub acetonitrylu.

Do reakcji acylowania można stosować również inne pochodne kwasu o wzorze 4, takie jak symetryczne lub mieszane bezwodniki, np. z kwasem piwaloilowym lub utworzone w reakcji z chloromrówczanem, takim jak chloromrówczan niższego alkilu. Mieszane lub symetryczne bezwodniki można wytwarzać in situ, np. stosując N-etoksykarbonylo-2-etoksy-1,2-dwuwodorochinolinę. Mieszane bezwodniki można również otrzymywać w reakcji z kwasem fosforowym lub fosforawym, kwasem siarkowym albo aromatycznymi lub analitycznymi kwasami sulfonowymi, np. z kwasem p-toluenosulfonowym.

Korzystnym jest by grupy chroniące funkcję karboksylową w pozycji 4 związków o wzorach 3 lub 5 były łatwo odszczepialne w ostatnim stadium procesu. Najbardziej dogodnie są grupy zawierające 1—20 atomów węgla.

Do korzystnych grup ochronnych należą takie jak niższa grupa aryloalkoksykarbonylowa, np. p-metoksybenzyllooksykarbonylowa, p-nitrobenzyllooksykarbonylowa lub dwufenylometoksykarbonylowa; niższa grupa alkoksykarbonylowa, np. III-rz.-butyllooksykarbonylowa; oraz niższa grupa chlorowcoalkoksykarbonylowa, np. 2,2,2-trójkloroetoksykarbonylowa. Powyższe grupy ochronne można usuwać stosując sposoby opisane w piśmiennictwie, np. hydrolizę katalizowaną kwasami, zasadami lub enzymami.

W przypadku gdy produktem powyższego cyklu reakcji jest sulfotlenek związku o wzorze 1, przekształca się go w wolną cefalosporinę, np. na drodze redukcji otrzymanej in situ soli acyloksysulfoniowej lub alkilooksysulfoniowej pod działaniem np. chlorku acetylu. Redukcję prowadzi się stosując np. dwutlenian sodowy lub jon jodu w postaci roztworu jodku potasowego w mieszącym się z wodą rozpuszczalniku, takim jak kwas octowy, czterowodorofuran, dioksan, dwumetyloformamid lub dwumetyloacetamid. Proces prowadzi się w temperaturze —20 — +50°C.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku formułuje się w postaci użytkowej stosując jakikolwiek ze znanych sposobów, analogicznie jak inne antybiotyki. W zakres wynalazku wchodzi także kompozycje farmaceutyczne zawierające związek o wzorze 1 lub jego nietoksyczną pochodną, taką jak sól, dopuszczalny biologicznie ester, 1-tlenek lub solwat, przystosowane do stosowania w leczeniu ludzi i zwierząt. Kompozycje powyż-

sze podaje się w zwykły sposób i zawierają one niezbędne farmaceutyczne nośniki lub rozcieńczalniki.

Antybiotyki zawierające związki wytwarzane sposobem według wynalazku można formułować w postaci iniekcyjne w ampułkach do jednokrotnego stosowania lub w pojemnikach do użytku wielokrotnego. Zawierają one dodatkowo substancje konserwujące. Można również przygotowywać takie postaci jak zawiesiny, roztwory lub emulsje w olejach lub wodzie, zawierające środki ułatwiające zawieszanie, stabilizujące i/lub rozpraszające. Ponadto substancja aktywna może występować w postaci proszku przeznaczonego do rozpuszczania w odpowiednim nośniku, np. w jałowej i apyrogennej wodzie.

Dla celów weterynaryjnych przygotowuje się preparaty do stosowania np. dopiersiowego o przedłużonym działaniu lub w postaci szybko uwalniających się zasad.

Na ogół kompozycje mogą zawierać 0,1 — 99%, korzystnie 10 — 60% substancji aktywnej, w zależności od sposobu podawania. Kompozycje w pojedynczych dawkach zawierają korzystnie 50—500 mg składnika aktywnego. Dawka dzienna dla dorosłych wynosi korzystnie 100—3000 mg, np. 1500 mg, w zależności od sposobu i częstotliwości podawania.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można podawać łącznie z innymi lekami, takimi jak antybiotyki, np. penicyliny, inne cefalosporyny lub tetracykliny.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się także następujące nowe związki; będące półproduktami do wytwarzania związków o wzorze 1: ester dwufenylometylowy kwasu /6R,7R/-amino-3-trójkloroacetylokarbamyllooksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4 i jego sól p-toluenosulfonowa, ester dwufenylometylowy kwasu /6R,7R/-7-amino-3-karbamylooksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4 i jego sól p-toluenosulfonowa, ester III-rz.-butylowy kwasu /6R,7R/-1-[2-furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-3-hydroksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn), kwas /6R,7R/-7-amino-3-chloroacetylokarbamyllooksymetylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas /6R,7R/-7-amino-3-trójkloroacetylokarbamyllooksymetylocefemo-3-karboksylowy-4.

Następujące przykłady ilustrują sposób według wynalazku. Temperatury podano w stopniach Celsiusa. Temperaturę topnienia oznaczano w bloku Koflera.

Wytwarzanie surowców wyjściowych.

Przykład I. a) Ester dwufenylometylowy kwasu /6R,7R/-7-tienylo-2-acetamido/-3-trójkloroacetylokarbamyllooksymetylocefemo-3-karboksylowego-4.

Do zawiesiny 26,0 g (50 milimoli) esteru dwufenylometylowego kwasu /6R,7R/-3-hydroksymetylo-7-tienylo-2-acetamido/-cefemo-3-karboksylowego-4 w 60 ml bezwodnego acetonu dodaje się, podczas mieszania w temperaturze 20°C, 13,2 g (70 milimoli) izocyjanianu trójkloroacetylu. Całość miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 20°C a następnie chłodzi również w ciągu jednej go-

dziny. Wytrącony osad odsąca się i przemywa eterem otrzymując 33,1 g (93%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 183–184°C i skręcalności właściwej $[\alpha]_{D^{21}} = +24^{\circ}$ ($c = 0,95$, dwumetylosulfotlenek). Widmo w nadfiolecie: λ etanol w punkcie przegięcia 235 nm, $\Sigma = 14,500$ oraz 256 nm i $\Sigma = 8,820$.

Widmo w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego oraz analiza elementarna potwierdzają strukturę tytułowego związku.

b) Sól p-toluenosulfonowa estru dwufenylometylowego kwasu /6R,7R/-7-amino-3-tróchloroacetylokarbamyllooksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4.

Do roztworu 20 g (96 milimoli) pięciochloru fosforu w 300 ml suchego dwuchlorometanu dodaje się w temperaturze 3°C, 31 ml (0,384 mola) bezwodnej pirydyny. Otrzymaną zawiesinę miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze 3°C a następnie dodaje się 22,5 g (32 milimola) estru dwufenylometylowego kwasu /6R,7R/-7-tienylo-2-acetamido/-3-tróchloroacetylokarbamyllooksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4. Całość miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze około 2°C, po czym otrzymany ciemny roztwór wlewa się powoli do ochłodzonej do temperatury 0°C mieszaniny 80 ml metanolu i 200 ml chlorku metylenu, utrzymując temperaturę poniżej 5°C. Temperaturę roztworu podnosi się powoli do 23°C, miesza się w ciągu jednej godziny i dodaje 200 ml wody. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa 2 n kwasem octowym, wodą, roztworem kwaśnego węgla sodowego i ponownie wodą, po czym suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany olej rozpuszcza się w octanie etylenu i dodaje roztwór 6,0 g (31,5 milimola) jednowodzianu kwasu p-toluenosulfonowego w octanie etylu. Połączone roztwory (około 350 ml) wlewa się do eteru etylowego, wytrącony osad odsąca się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 17,2 g (72%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 150–153°C i skręcalności właściwej $[\alpha]_{D^{21}} = +7,5^{\circ}$ ($c = 0,82$, dwumetylosulfotlenek). Widmo w nadfiolecie: λ etanol max 263 nm, $\Sigma = 7,600$ oraz λ etanol w punkcie przegięcia 267 nm, $\Sigma = 7,350$.

Widma w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego oraz analiza elementarna potwierdzają strukturę związku tytułowego.

Z przesączu po odparowaniu i utarciu z etanolem otrzymuje się 3,2 g (14,2%) związku wyjściowego.

c) Sól p-toluenosulfonowa estru dwufenylometylowego kwasu /6R,7R/-7-amino-3-karbamylooksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4'-3-tróchloroacetylokarbamyllooksymetylo-cefemo-3-karboksylowego

17,2 g /22,7 milimola/ soli p-toluenosulfonowej estru dwufenylometylowego kwasu /6R,7R/-7-amino-4 rozpuszcza się w mieszaninie 900 ml bezwodnego metanolu i 45 ml chlorku acetylu i pozostawia na metanolu i 45 ml chlorku acetylu i pozostawia na okres 5 godzin w temperaturze 20°C. Po usunięciu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się oleistą pozostałość, którą rozpuszcza się w chlorku metylenu. Roztwór wytrząsa się z wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego

i przemywa wodą a następnie dodaje się 4,3 g (22,7 milimola) jednowodzianu kwasu p-toluenosulfonowego i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w około 150 ml gorącego izopropanolu i otrzymany roztwór wlewa do około 600 ml eteru dwuizopropylowego. Wytrącony osad odsąca się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 8,9 g (64%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 110–112°C i skręcalności właściwej $[\alpha]_{D^{21}} = -14^{\circ}$ ($c = 1,0$, chloroform). Widmo w nadfiolecie: λ etanol 259 nm, $\Sigma = 6,120$ oraz λ etanol w punkcie max przegięcia 227 nm, $\Sigma = 15,800$.

Przykład II. Sól p-toluenosulfonowa estru dwufenylometylowego kwasu /6R,7R/-7-amino-3-karbamylooksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4. Do ochłodzonej w łaźni lodowej zawiesiny 156 g (0,75 mola) pięciochloru fosforu w 1,500 ml bezwodnego chlorku metylenu dodaje się 60,5 ml (0,75 mola) pirydyny, z taką szybkością, by temperatura mieszaniny wynosiła 20–25°C. Całość miesza się i ochładza do temperatury 8°C a następnie dodaje porcjami w ciągu 10 minut, 354,5 g (0,5 mola) estru dwufenylometylowego kwasu /6R,7R/-7-tienylo-2-acetamido/-3-tróchloroacetylokarbamyllooksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4. Całość miesza się w temperaturze około 8°C w ciągu 1,75 godziny, po czym dodaje w ciągu 10 minut, podczas mieszania, do ochłodzonej do temperatury –20°C mieszaniny 225 ml (2,5 mola) butanodiolu – 1,3 i 500 ml chlorku metylenu, w taki sposób by utrzymać temperaturę w zakresie –15 do –20°C. Łaźnię chłodzącą odstawia się i mieszaninę miesza w ciągu 20 minut, w temperaturze około –10°C a następnie dodaje się 1 litr wody i miesza w ciągu 30 minut. Fazę wodną ekstrahuje się dwoma porcjami po 500 ml chlorku metylenu. Ekstrakty organiczne przemywa się kilkakrotnie 1 litrem 2 n kwasu solnego i odparowuje. Otrzymuje się brązową gumowatą pozostałość, którą rozpuszcza się w 3,6 litra metanolu i miesza dodając w ciągu 10 minut 1,2 litra nasyconego roztworu wodnego kwaśnego węgla sodowego. Całość miesza się w ciągu 1,5 godziny, w temperaturze około 20°C. Resztki nierozpuszczonego brązowego osadu odsąca się a przesącz zabarwiony na żółto zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 1,5 litra, przy temperaturze łaźni nie przekraczającej 40°C. Następnie dodaje się 1,5 litra wody i otrzymaną zawiesinę chłodzi się w ciągu 1 godziny. Otrzymany żółty osad odsąca się, przemywa dobrze wodą, odciąga pod dobrą próżnią wodę i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 40°C, w ciągu 24 godzin. Otrzymany produkt o konsystencji smaru dodaje się podczas mieszania do 2 litrów chloroformu a następnie dodaje się 81 g (0,425 mola) jednowodzianu kwasu p-toluenosulfonowego. Po upływie kilku minut zaczyna krystalizować sól. Mieszanie kontynuuje się w ciągu dalszych 30 minut a następnie oddestylowuje się azeotropowo wodę pod zmniejszonym ciśnieniem, uzupełniając stale chloroform do objętości 2 litrów. Otrzymaną zawiesinę odstawia się do lodówki na noc, po czym

odsącza się osad, zawieszago dwukrotnie w 250 ml chloroformu, sączy, przemywa chloroformem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C. Otrzymuje się związek tytułowy w postaci białego krystalicznego osadu w ilości 237,8 g (74,1%). Widmo w nadfiolecie: λ etanol 262 nm, $\Sigma = 7.250$.

Analiza widma magnetycznego rezonansu jądrowego wykonanego w deuterowanym dwumetylosulfotlenku wykazuje obecność 0,25 mola chloroformu.

Przykład III. Kwas /6R,7R/-7-amino-3-karbamylooksymetylo-cefemo-3-karboksylowy-4.

300,0 g (0,44 mola) solwatu soli p-toluenosulfonowej estru dwufenylometylowego kwasu /6R,7R/-7-amino-3-karbamylooksymetylocefemo-3-karboksylowego-4 zawierającego około 0,6 mola chloroformu, dodaje się porcjami w ciągu 300 minut podczas mieszania, do mieszaniny 300 ml kwasu trójfluorooctowego i 300 ml anizolu, umieszczonej w łaźni wodnej o temperaturze 20°C. W czasie pierwszych 20 minut temperatura mieszaniny wzrasta z 23 do 28°C spadając następnie po zakończeniu dodawania do 26°C. Otrzymany roztwór o barwie żółto-żółtej miesza się w ciągu 1 godziny. W tym czasie temperatura spada do 21°C. Dodaje się, podczas mieszania, do mieszaniny 1,5 litra octanu etylu i 1,5 wody umieszczonej w łaźni lodowej. Wartość pH mieszaniny doprowadza się w ciągu 10 minut do 3,8 za pomocą roztworu amoniaku i temperaturę podnosi do 38°C. Otrzymaną zawiesinę miesza się po ochłodzeniu do temperatury 10°C, w ciągu 1,25 godziny a następnie sączy. Kremowy osad przemywa się 750 ml wody oraz czterema porcjami po 200 ml wody i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 115,6 g (96,2% związku tytułowego. W widmie w nadfiolecie w buforze o pH 6 występuje maksimum absorpcji przy $\lambda = 265$ nm ($\Sigma = 7.750$). Czystość oznaczona za pomocą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej wynosi 99,7%.

Dane z analizy elementarnej potwierdzają strukturę związku tytułowego.

Przykład IV. a) Kwas /6R,7R/-7-R-5-benziloamino-5-karboksypentanoamido/-3-hydroksymetyla-cefemo-3-karboksylowy-4.

Do ochłodzonego do temperatury 5°C roztworu zawierającego 62,0 g (około 100 milimoli) soli jednopotasowej kwasu /6R,7R/-7-amino-5-karboksypentanoamido/-3-hydroksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4, o czystości około 67%, w 300 ml wody, dodaje się w ciągu 25 minut 17,4 ml (150 milimoli) chlorku benzoiu w 200 ml acetonu. Wartość pH mieszaniny reakcyjnej utrzymuje się w wysokości 8,2 za pomocą kontrolowanego dodawania 30% (waga na objętość) roztworu wodnego ortofosforanu trójpotasowego. Całość miesza się w ciągu dalszych 10 minut, pokrywa warstwą 140 ml octanu etylu i wartość pH doprowadza do 5,6 za pomocą kwasu ortofosforowego. Warstwy rozdziela się i wodną przemywa dwukrotnie 400 ml octanu etylu. Warstwę wodną rozcieńcza się 2 litrami wody, dodaje 2 litry octanu etylu i pH doprowadza się do 2,0 za pomocą kwasu ortofosforowego. Warstwy dzieli się i wodą ekstrahuje dalszymi

trzema porcjami po 1500 ml octanu etylu. Połączone ekstrakty organiczne przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego (800 ml), suszy i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 300–400 ml. Otrzymaną zawiesinę miesza się w ciągu 20 minut z 2 litrami eteru, po czym sączy, przemywa dwiema porcjami po 250 ml eteru i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem (1 mm Hg). Otrzymuje się związek tytułowy w postaci białego osadu, w ilości 54,95 g (88,6%). Skręcalność właściwa $[\alpha]_{D^{20}}$ wynosi $+ 74^{\circ}$ ($c = 1,0$, dioksan). W widmie w nadfiolecie, wykonanym w buforze o pH 6, występuje maksimum absorpcji przy $\lambda = 231$ nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 275$) oraz punkt przegięcia przy $\lambda = 266$ nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 145$). Anadoza widma magnetycznego rezonansu jądrowego wykazuje zanieczyszczenie około 20% laktonu i obecność około 0,4 mola octanu etylu.

b) Sól jednosodowa kwasu /6R,7R/-7-R-5-benziloamino-5-karboksypentanoamido/-3-chloroacetylokarbamyllooksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4.

Na 25,46 g produktu a) działa się roztworem 9,0 g (75 milimoli) izocyjanianu chloroacetylu w 92 ml bezwodnego acetonu. Otrzymany roztwór miesza się w temperaturze około 20°C, w ciągu 25 minut a następnie ochładza do temperatury około 5°C i dodaje 8,47 g (51 milimola) 2-etylokapronianu sodowego w 51 ml acetonu. Zawiesinę kryształów miesza się w ciągu 5 minut, w temperaturze około 5°C, odsącza osad, przemywa go 80 ml acetonu i 250 ml eteru, po czym suszy pod zmniejszonym ciśnieniem (1 mm Hg). Otrzymuje się 27,23 g (107,0% związku tytułowego o skręcalności właściwej $[\alpha]_{D^{20}}$ wynoszącej $+ 72,0^{\circ}$ ($c = 1,0$, 3% roztwór wodny kwaśnego węglanu sodowego). W widmie w nadfiolecie, wykonanym w buforze o pH 6, występuje maksimum absorpcji przy $\lambda = 227$ nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 249$) oraz punkt przegięcia przy $\lambda = 261$ nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 105$). Analiza widma magnetycznego rezonansu jądrowego wykazuje obecność około 35% laktonu oraz około 1,0 mola chloroacetamidu.

c) Kwas /6R,7R/-7-amino-3-chloroacetylokarbamyllooksymetylocefemo-3-karboksylowy-4.

Do zawiesiny 24,77 g produktu z punktu b) w 320 ml bezwodnego chlorku metylenu, ochłodzonej do temperatury około 10°C i mieszanej pod azotem, dodaje się 17,6 ml (218 milimoli) pirydyny oraz 16,8 ml (139,2 milimola) dwuchlorodwumetylosilanu. Uzyskaną białobrazową zawiesinę miesza się w ciągu 20 minut w temperaturze około 20°C a następnie ochładza do temperatury -17°C i dodaje się 10,84 g (52 milimole) pięciochlorku fosforu. Całość miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze -17 do -23°C , po czym dodaje się 6,48 ml (80,4 milimola) pirydyny i mieszaninę dodaje do 104 ml metanolu. Naczynie po pirydynie przemywa się 20 ml metanolu i dodaje do mieszaniny. Temperatura podczas dodawania nie powinna przekraczać -10°C . Temperaturę mieszaniny podnosi się w ciągu 25 minut, podczas mie-

szania, do 2°C a następnie pH podnosi się do wartości 0,6 do 3,8 za pomocą wodnego roztworu amoniaku. Otrzymaną dwufazową mieszaninę zawierającą wytrącony osad ochładza się w lodówce w ciągu 1 godziny a następnie sączy, przemywa osad 50% roztworem wodnym metanolu (100 ml), 80 ml metanolu i 40 ml chlorku metylenu. Po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem (1 mm Hg) otrzymuje się 6,86 g (27,7%) związku tytułowego w postaci kremowego proszku o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{19}$ wynoszącej + 48°C ($c = 1,04$ dwumetylosulfotlenek). W widmie w nadfiolecie, wykonanym w buforze o pH 6, występują maksima absorpcji przy $\lambda = 237,5$ nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 149$) i $\lambda = 261,5$ nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 145$).

Przykład V. a) Ester dwufenylometylowy kwasu /6R,7R/-7-2-furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido/-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn).

Metoda I. Surowy p-toluenosulfonian estru dwufenylometylowego kwasu /6R,7R/-7-amino-3-karbamylooksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4 otrzymany z 25,0 g (0,33 mola) pochodnej 3-trójkloroacetylokarbamylooksymetylowej rozpuszcza się w mieszaninie octu etylu i wodnego roztworu kwaśnego węgla sodowego. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje na wyparce obrotowej. Otrzymuje się ester dwufenylometylowy kwasu /6R,7R/-7-amino-3-karbamylooksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4, o konsystencji piany.

Do ochłodzonego do temperatury 3°C roztworu powyższego produktu w 50 ml chlorku metylenu dodaje się 5,32 g (0,312 mola) izomeru syn kwasu 2-furylo-2/-2-metoksyiminooctowego w 100 ml bezwodnego chlorku metylenu a następnie po upływie 10 minut roztwór 6,5 g (0,312 mola) DL-dwucykloheksylokarbodwuimidu w 30 ml chlorku metylenu. Całość miesza się w ciągu 45 minut w łaźni lodowej. Krystalizujący w tym czasie osad, składający się głównie z N,N'-dwucykloheksylo-mocznika, odsącza się i odrzuca, a przesącz przemywa wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego i wodą, po czym suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha. Pozostałość ucieiera się z etanolem. Otrzymuje się 10,6 g surowego produktu, który oczyszcza się na drodze chromatografii na 1 kg żelu krzemionkowego, eluując początkowo 10% roztworem acetonu w chlorku metylenu w celu usunięcia zanieczyszczeń a następnie 20% roztworem acetonu również w dwuchlorometanie. Otrzymuje się 4,8 g (31%) tytułowego związku o temperaturze topnienia 199–202°C i skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{21} = +14^\circ$ ($c = 1,0$ dwumetylosulfotlenek). W widmie w nadfiolecie występuje maksimum absorpcji przy $\lambda = 277$ nm ($E = 18.600$) oraz punkt przebiegu przy $\lambda = 270$ nm ($E = 17.900$).

Widma w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego oraz analiza elementarna potwierdzają strukturę związku tytułowego.

Metoda 2. Do roztworu 3,1 g (18,4 milimola) izomeru syn kwasu 2-furylo-2/-2-metoksyiminooctowego w 35 ml chlorku metylenu dodaje się 1,86 g (18,4 milimola) trójetylaminy i całość chłodzi w

łaźni lodowej w ciągu 5 minut a następnie dodaje 1,57 ml (18,4 milimola) chlorku oksalilu i kroplę N,N-dwumetyloformamidu. Po upływie 30 minut rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i stałą pozostałość suszy w ciągu 1 godziny pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym dodaje się 150 ml bezwodnego eteru etylowego w celu rozpuszczenia wytworzonego chlorku kwasowego. Nierozpuszczalny chlorowodorek trójetylaminy (2,5 g) odsącza się. Ester wyparowuje się na wyparce próżniowej a oleistą pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu.

8,9 g (14,7 milimola) soli p-toluenosulfonowej estru dwufenylometylowego kwasu /6R,7R/-7-amino-3-karbamylooksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4 rozpuszcza się w bezwodnym chlorku metylenu. Roztwór powyższy wytrąca się z wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego, przemywa wodą i suszy nad siarczanem magnezu a następnie dodaje uprzednio przygotowany roztwór chlorku 2-furylo-2/-2-metoksyiminoacetylu (izomer syn) oraz 5 ml tlenu propylenu. Po upływie 10 minut odsącza się 1,1 g krystalicznego chlorowodoru estru dwufenylometylowego kwasu /6R,7R/-7-amino-3-karbamylooksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4. Przesącz przemywa się 2n kwasem siarkowym, wodą, wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego oraz jeszcze raz wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha. Otrzymuje się 2,5 g (30,5%) związku tytułowego o właściwościach podobnych do produktu otrzymanego według metody 1.

b) Sól sodowa kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn).

Do ochłodzonej w łaźni lodowej mieszaniny 5 ml anizolu i 4,7 g (8 milimola) izomeru syn estru dwufenylometylowego kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 dodaje się powoli 20 ml kwasu trójfluorooctowego, wstrząsając kolbę od czasu do czasu w ciągu 10 minut aż do całkowitego rozpuszczenia osadu. Nadmiar kwasu trójfluorooctowego odparowuje się a pozostałość ucieiera z 5 ml octanu etylu. Otrzymuje się 3,3 g (94%) stałego kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn), który odsącza się i przemywa eterem etylowym.

Wolny kwas rozpuszcza się w acetonie i dodaje mały nadmiar 2-etylokapronianu sodowego (8 ml roztworu jednomolarnego). Całość miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 0°C i odsącza 2,3 g (73%) tytułowej soli. Porcję tę łączy się z inną próbką (0,8 g) tytułowej soli, rozpuszcza w 250 ml wody i przemywa dwoma porcjami po 100 ml oraz jedną 50 ml eteru etylowego. Wodny roztwór liofilizuje się otrzymując 2,66 związku tytułowego o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{21} = +73,5^\circ$ ($c = 1,06$, dwumetylosulfotlenek). W widmie w nadfiolecie wykonanym w buforze o pH6, występuje maksimum absorpcji przy $\lambda = 274$ nm ($\Sigma = 16.500$). W widmie w podczerwieni, w oleju parafinowym, występują pasma absorpcji przy następujących długościach fali: 3450, 3330, 3250% NH, NH₂ i H₂O),

1752 (azetydon-2) oraz 1652 i 1600 cm^{-1} (COOH). W widmie magnetycznego rezonansu jądrowego, wykonanym w deuterowanym dwumetylosulfotlenku, występują ugrupowania sygnałów przy następujących wartościach: 0,24 (d, J = 8 Hz, CONH), 2,12 (d, J = 2, C₅-H, furyl), 3,25 i 3,30 (m, C₃-H i C₄-H, furyl), 3,44 (szeroki singlet, CONH), 4,34 (podwójny dublet, J = 5 i 8, C₇-H), 4,92 (d, J = 4,5, C₆-H), 5,15 (q, J = 13, C₃-CH₂), 6,07 (s, NOCH₃) oraz 6,58 (q, J = 18, c C₂-H₂). Analiza elementarna dla wzoru C₁₆H₁₅N₄NaO₈S·O·5H₂O i ciężaru cząsteczkowego 455,37: obliczono: C-42,2; H-3,5; N-12,3; S-7,0%; znaleziono: C-42,0; H-3,8; N-12,1; S-7,2%.

Przykład VI. Kwas /6R,7R/-3-karbamyloksymetylo-7-[2-furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowy-4 (izomer syn).

Do mieszaniny zawierającej 75 ml N,N-dwumetyloacetamidu 75 ml acetonitrylu, 42 ml (0,3 mola) trójetiloaminy i (16,4 g, 0,06 mola) kwasu /6R,7R/-7-amino-3-karbamylooksymetylo-cefemo-3-karb-

ksylowego-4, 16,4 g, 0,06 m umieszczonej w łaźni lodowej, dodaje się 10 ml wody i całość miesza się w ciągu 45 minut w temperaturze 0–2°C. Otrzymuje się żółty roztwór.

Równocześnie do zawiesiny 14,99 g (0,072 mola) pięciochlorku fosforu w 150 ml bezwodnego chloru metylenu dodaje się, po ochłodzeniu do temperatury 0°C, 27,5 ml N,N-dwumetyloacetamidu. Otrzymany roztwór ochładza się do temperatury –10°C i dodaje 12,17 g (0,072 mola) izomeru syn kwasu 2-furylo-2/-2-metoksyiminoacetamidu. Całość miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze –10°C a następnie dodaje 35 g pokruszonego lodu i miesza w temperaturze 0°C w ciągu 10 minut. Dolną warstwę dodaje się w ciągu 10 minut do uprzednio przygotowanego roztworu cefaloasporyny, ochłodzonego do temperatury –10°C, tak by temperatura mieszaniny wzrastała powoli do 0°C. Całość miesza się w tej temperaturze w ciągu 1 godziny, po czym odstawia na łaźnię chłodzącą i miesza w ciągu jednej godziny w temperaturze 20°C a następnie wlewa powoli do 1,15 litra zimnej wody zawierającej 100 ml 2n kwasu solnego. Wartość pH otrzymanej dwufazowej mieszaniny obniża się poniżej 2 dodając 10 ml 2n kwasu solnego a następnie ochładza ją do temperatury 5°C. Wytrącony osad odsącza się, przemywa 100 ml chloru metylenu i 250 ml wody oraz suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 40°C, w ciągu nocy. Otrzymuje się 22,04 g (86,6%) związku tytulowego o skręcalności właściwej $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +58^\circ$ (c = 1,08, dwumetylosulfotlenek).

W widmie w nadfiolecie, wykonanym w buforze o pH 6, występuje maksimum absorpcji przy $\lambda = 274 \text{ nm}$ ($\Sigma = 17.500$). W widmie w podczerwieni, wykonanym w oleju parafinowym, występują pasma absorpcji przy następujących długościach fali: 3480, 3440, 3367, 3255 i 3133 (NH i NH₂), 2725 i 2590 (COOH), 1760 (azetydon-2), 1728, 1712 i 1698 (CONH₂ i COOH), 1655 i 1530 cm^{-1} (CONH). W widmie magnetycznego rezonansu jądrowego, w deuterowanym dwumetylosulfotlenku, występują ugrupowania sygnałów przy następujących wartościach: τ : 0,25 (d, J = 8, CONH), 2,18 (s, C₅-H furyl), 3,28 i 3,4 (m, C₄-H i C₃-H furyl), 3,42 (s, CONH₂),

4,19 (podwójny dublet, J = 8 i 5, C₇-H), 4,80 (d, J = 5, C₆-H), 5,06 i 5,39 (q, J = 13, C₃-CH₂), 6,09 (s, NOCH₃), 6,44 (q, C₂-H₂) oraz 7,99 (0,03 mola CH₃CON(CH₃)).

Przykład VII. a) Jednowodnian soli jednocchinolinowej kwasu /6R,7R/-7/-R-5-benzoiloamino-5-karboksypentanoamido/-3-hydroksymetylocefemo-3-karboksylowego-4.

Do ochłodzonego do temperatury 0–5°C roztworu 18,45 g (30 milimoli) soli jednopotasowej kwasu /6R,7R/-7/-R-5-amino-5-karboksypentanoamido/-3-hydroksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4 w 93 ml wody, dodaje w ciągu 25 minut podczas mieszania, roztwór 5,19 ml (45 milimola) chloru benzoilu w 63 ml acetonu. Wartość pH mieszaniny utrzymuje się na poziomie 8,5 ($\pm 0,1$) za pomocą 30% roztworu wodnego ortofosforanu trójpotaasowego (około 100 ml). Całość miesza się w ciągu dalszych 5 minut, pokrywa warstwą 150 ml octanu etylu i pH doprowadza do wartości 5,6 za pomocą kwasu ortofosforowego. Warstwy rozdziela się i wodną przemywa 2 $\times$ 300 ml octanu etylu. Połączone roztwory octanowe przemywa się 200 ml wody. Połączone ekstrakty wodne rozcieńcza się 600 ml wody, pokrywa 600 ml octanu etylu i wartość pH doprowadza się, podczas mieszania, do 2,0 za pomocą kwasu ortofosforowego. Warstwę organiczną oddziela się i dodaje podczas mieszania 10,64 ml (45 milimoli) chinoliny w 25 ml octanu etylu. Otrzymuje się biały osad. Warstwę wodną ekstrahuje się dodatkowo 3 $\times$ 300 ml octanu etylu i dodaje roztwór octanowy do zawierającej chinolinę zawiesiny. Całość miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze około 18°C i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 500 ml. Następnie dodaje się podczas mieszania 900 ml eteru etylowego i po upływie 30 minut odsącza się wytrącony osad, przemywa go 5 $\times$ 200 ml eteru i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem (1 mm Hg). Otrzymuje się 19,20 g (104,1%) związku tytulowego w postaci białego proszku o skręcalności właściwej $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +78^\circ$ (c = 1,0, dioksan). Widmo w nadfiolecie w buforze o pH 6: λ_{max} 258 nm oraz 19%.

punkt przegięcia z $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 185$. Widma w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego potwierdzają strukturę związku tytulowego i wykazują obecność około 15% laktanu i śladowe ilości eteru i octanu etylu.

b) Sól jednocchinolinowa kwasu /6R,7R/-7/-R-benzoilo-5-karboksypentanoamido/-3-trójkloroacetyllokarbamylooksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4.

Do 34,24 g (odpowiednik 7 milimoli) produktu z punktu a) dodaje się 100 ml bezwodnego dioksanu. Produkt częściowo rozpuszcza się. Całość miesza się i dodaje 2,90 ml (24,5 milimoli) fcyzjanianu trójkloroacetyllokarbamylooksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4. Mieszaninę miesza się dalej w ciągu 30 minut, sączy i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w około 10 ml acetonu i wlewa, podczas mieszania, do około 100 ml eteru izopropylowego. Wytrącony biały osad odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 6,26 g (147,8%) związku ty-

tułowego w postaci białego proszku. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego odpowiada strukturze związku tytułowego i wykazuje obecność około 22% laktanu oraz 0,75 mola eteru, 0,2 mola dioksanu oraz małą ilość acetonu.

c) kwas /6R,7R/-7-amino-3-trójkloroacetylokarbamyllooksymetylo-cefemo-3-karboksylowy-4.

Do ochłodzonego do temperatury około 10°C roztworu zawierającego 4,77 g (odpowiednik 6 milimoli) produktu z punktu b) w 40 ml chlorku metylenu, dodaje się, podczas mieszania pod azotem, 2,20 ml (27,3 milimola) pirydyny oraz 2,10 ml (17,4 milimola) dwuchlorodwumetylosilanu. Otrzymany zabarwiony na brązowo roztwór miesza się w ciągu 20 minut w temperaturze około 17°C, po czym ochładza się do temperatury -17°C i dodaje 1,355 g (6,5 milimola) pięciochloru fosforu. Całość miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze około -16°C a następnie dodaje się 0,81 ml (10 milimoli) pirydyny i całość dodaje do ochłodzonego do temperatury -35°C metanolu (13 ml i 2,5 ml do przemywania kolbki). Szybkość dodawania ustala się w taki sposób by temperatura mieszaniny nie przekroczyła -10°C. Po wklepieniu całości podnosi się temperaturę do 9°C w ciągu 25 minut, dodaje 1 litr wody i wartość pH podnosi z 0,3 do 3,8 za pomocą wodnego roztworu amoniaku. Otrzymaną mieszaninę dwufazową zawierającą wytrącony osad ochładza się w lodówce w ciągu 1 godziny a następnie sączy, przemywa 50% wodnym roztworem metanolu (12 ml), 10 ml metanolu oraz 5 ml chlorku metylenu. Po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 1,22 g (25,6%) związku tytułowego w postaci kremowego proszku o skręcalności właściwej $[\alpha] = 440$ ($c = 1,2$, dwumetylosulfotlenek). Widmo w nadfiolecie w buforze o pH 6: $\lambda_{\max}$ 240 nm ($E_{1\text{cm}} = 133$) oraz 263 nm ($E_{1\text{cm}} = 140$). Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego odpowiada strukturze związku tytułowego.

d) Kwas /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-/furylo-2/-2-metoksyiminoacetamidol-cefemo-3-karboksylowy-4 (izomer syn).

Do ochłodzonego do temperatury -15°C roztworu 4,5 g (21,5 milimola) pięciochloru fosforu w 90 ml bezwodnego chlorku metylenu dodaje się, podczas mieszania, 9 ml dwumetyloacetamidu, utrzymując temperaturę poniżej -10°C. Całość miesza się w ciągu 10 minut i dodaje się 3,66 g (21,5 milimola) kwasu 2-/furylo-2/-2-metoksyimino-octowego (izomer syn) i miesza w temperaturze -15°C w ciągu dalszych 15 minut. Do mieszaniny dodaje się ostrożnie 18 g pokruszonego lodu, tak by temperatura nie przekraczała -7°C. Całość miesza się w ciągu 10 minut, oddziela fazę organiczną i dodaje powoli do ochłodzonego do temperatury -10°C roztworu 7,52 g (18 milimoli) kwasu /6R,7R/-7-amino-3-trójkloroacetylokarbamyllooksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4 w 90 ml bezwodnego chlorku metylenu zawierającego 5,5 ml (40 milimoli) trójetyleaminy. Roztwór chlorku kwasowego dodaje się w ciągu 20 minut, utrzymując temperaturę w zakresie -10 do -8°C. Na-

stępnie całość miesza się w ciągu 80 minut, pozwalając temperaturze dojść do 3°C, po czym dodaje się 6 ml metanolu. Po upływie dalszych 5 minut roztwór ekstrahuje się 2 × 120 ml 3% roztworu wodnego kwaśnego węglanu sodowego i 150 ml wody. Połączone ekstrakty pozostawia się na okres 3,5 godziny w temperaturze około 20°C, a następnie przemywa 100 ml octanu etylu i zakwasa do pH 1,5 za pomocą stężonego kwasu solnego. Wytrącony olej ekstrahuje się dwiema porcjami po 300 ml octanu etylu. Połączone ekstrakty organiczne przemywa się 2 × 100 ml wody, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 7,1 g żółtego osadu, który miesza się ze 150 ml eteru, sączy i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem (1 mm Hg). Uzyskuje się 5,20 g (68,2%) związku tytułowego w postaci białego osadu. Widmo w nadfiolecie w buforze o pH: 6 $\lambda_{\max} = 275$ nm, $E_{1\text{cm}} = 385$. Widmo w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego są zgodne ze strukturą związku tytułowego i wykazują obecność śladowych ilości eteru.

Przykład VIII. Kwas /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-metoksyimino-2-tienylo-2/acetamidol-cefemo-3-karboksylowy-4 (izomer syn).

W sposób analogiczny do przykładu II, tytułowy związek w ilości 888 mg (50%) uzyskuje się z 1,09 mg (4 mmoli) kwasu /6R,7R/-7-amino-3-karbamylocefemo-3-karboksylowego-4 i 923 mg (4,8 mmola) izomeru syn [2-metoksyimino-2-tienylo-2/ octanu sodowego. Własności otrzymanego związku są następujące:

temperatura topnienia 157-163°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 57,3^{\circ}$ ($c = 1,0$ w dioksanie), $R_{\text{FAC}} 0,8^*$, system rozpuszczalnikowy A*, $\lambda_{\max}$ (pH 6 bufor) 262,5 nm ($\Sigma 15,550$), i przegięcie przy 235 nm ($\Sigma 10,350$), τ (DMSO - d_6) 0,20 (d, J 8 Hz, NH), 2,29 (dd, J 2 i 5 Hz, tienyl C₅-H), 2,7 do 2,9 (m, tienyl C₃-H i C₄-H), 3,40 (s, CONH₂), 4,13 (dd, J 5 i 8 Hz, C₇-H), 4,75 (d, J 5 Hz, C₆-H), 5,01 i 5,34 (AB-q, J 13 Hz, C₈-CH₂), 6,08 (s, NOCH₃), i 6,42 (opadnięcie AB-q, C₂-H₂), $\lambda_{\max}$ (Nujol) 3700 do 2100 (CO₂H), 3480, 3440, 3365 i 3255 (NH i NH₂), 1760 (azetidion-2), 1722 (CO₂H), 1709 (OCONH₂) i 1652 i 1530 cm⁻¹ (amid)

Przykład IX. Kwas /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-/furylo-2/-2-metoksyiminoacetamidol-cefemo-3-karboksylowy-4 (izomer syn).

Do ochłodzonego do temperatury -10° roztworu 750 mg (3,6 milimoli) pięciochloru fosforu w 15 ml bezwodnego chlorku metylenu dodaje się 1,5 ml N,N-dwumetyloacetamidu. Po upływie 10 minut, do otrzymanej zawiesiny dodaje się 612 mg (3,6 milimola) kwasu 2-/furylo-2/-2-metoksyimino-octowego (izomer syn). Zawiesina rozpuszcza się, otrzymany klarowny roztwór miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze -10°C, a następnie dodaje się 3 g lodu i po upływie 10 minut rozdziela fazy. Fazę organiczną dodaje się powoli w ciągu 5 minut do ochłodzonego do temperatury -10°C 1,05 g (3 milimola) kwasu /6R,7R/-7-amino-3-chloroacetylokar-

* uwaga po tablicy I.

bamylooksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4 w 15 ml chlorku metylenu zawierającego 0,9 ml (6,5 milimola) trójetylaminy. Po upływie 40 minut dodaje się 1 ml metanolu a następnie po 5 dalszych minutach mieszaninę ekstrahuje się dwukrotnie 150 ml 3% roztworu wodnego kwaśnego węgla sodowego. Ekstrakt węglanowy przemycia się 25 ml octanu etylu i pozostawia w ciągu 4 godzin w temperaturze 20°C. Roztwór przemycia się dwukrotnie octanem etylu, zakwasza za pomocą 2n kwasu solnego i ekstrahuje trzykrotnie octanem etylu. Połączone ekstrakty organiczne suszy się nad siarczanem magnezu, odbarwia węglem aktywnym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 1,15 g (87%) białego osadu. Osad ten przemycia się eterem etylowym i odsacza. Otrzymuje się 0,91 g (71%) związku tytułowego. Widmo w nadfiolecie w buforze o pH 6: $\lambda_{\max}$ 274 nm, $\epsilon = 17.300$. Widma w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego są zgodne z widmami wzorcowej próbki.

Przykład X. Postać I soli sodowej kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-/furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn).

Metoda 1. Do roztworu 100 g kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-/furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn) w 400 ml N,N-dwumetyloacetamidu i 1 litrze acetonu. Roztwór zaszczebia się i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 1,25 godziny. Wytrącony osad odsacza się, przemycia 500 ml acetonu a następnie trzykrotnie zawiesza w 300 ml acetonu i w eterze. Otrzymuje się 101,4 g (92,5%) związku tytułowego zawierającego 0,65 równowaznika molowego wody. Skracalność właściwa produktu wynosi $[\alpha]_D^{20} = +61^\circ$ ($c = 0,5$, bufor fosforanowy p pH 4,5), maksimum absorpcji przy $\lambda_{\max} = 273 \text{ nm}$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 412$, woda).

Widma w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego odpowiadają postaci I tytułowej soli.

Metoda 2. Powtarza się postępowanie według metody 1, z tym, że wolny kwas cefalosporyny rozpuszcza się w mieszaninie N,N-dwumetyloformamidu i technicznego metanolu zamiast mieszaniny N,N-dwumetyloformamidu i acetonu. Otrzymuje się związek tytułowy z 80% wydajnością, o właściwościach podobnych do produktu otrzymanego według metody 1. Widmo w podczerwieni odpowiada postaci I soli.

Metoda 3. 4,24 g (10 milimoli) kwasu /6R,7R/-7-[2-/furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn) rozpuszcza się w 20 ml N,N-dwumetyloacetamidu, suszonego w ciągu 24 godzin nad sitem molekularnym Linde 4A. Do roztworu powyższego dodaje się roztwór 2,0 g (12 milimoli) 2-etylokapronianu sodowego, rekrytalizowanego z dioksanu i suszonego nad pięciotlenkiem fosforu, w 80 ml octanu etylu, suszonego w ciągu 24 godzin nad sitem molekularnym Linde A4. Całość miesza się w zamkniętym naczyniu w ciągu około 15 minut aż do rozpoczęcia krystalizacji, po czym w ciągu 1 godziny ochładza do

temperatury 4°C. Produkt sączy się, przemycia około 100 ml bezwodnego octanu etylu i jeszcze wilgotny przenosi do suszarni w temperaturze 20°C, przez okres nocy nad pięciotlenkiem fosforu, pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 3,89 g (87%) związku tytułowego o widmach w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego zgodnych z widmami wzorcowej próbki.

Przykład XI. Postać II soli sodowej kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-/furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn).

Metoda 1. Do roztworu 4,00 g (9,42 milimoli) kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-/furylo-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn) w mieszaninie 132 ml acetonu i 1,33 ml wody, dodaje się 0,2 g węgla aktywnego i otrzymaną zawiesinę miesza się w ciągu 30 minut a następnie sączy przez warstwę ziemi okrzemkowej, którą przemycia się 10 ml acetonu. Do przesączu dodaje się, podczas mieszania, sączony roztwór 1,66 g (10 milimoli) 2-etylokapronianu sodowego w 20 ml acetonu w ciągu 1 godziny. Otrzymaną zawiesinę miesza się w ciągu dalszych 25 minut a następnie odsacza biały osad, przemycia go dwukrotnie 25 ml acetonu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 4,06 g (93,0%) związku tytułowego o skręcalności właści-

wej $[\alpha]_D^{20} = +60^\circ$ ($c = 0,91$, woda). W widmie w nadfiolecie występuje maksimum absorpcji przy $\lambda = 274 \text{ nm}$ ($\epsilon = 17.400$, woda).

Analiza elementarna: obliczona dla wzoru $C_{16}H_{15}N_4NaO_8S \cdot 0,7H_2O$ i ciężaru cząsteczkowego 459,0; C-41,8; H-3,6; N-12,2; Na-5,0; S-7,0; H_2O -2,7%; znaleziono: C-41,0, 41,2; H-3,45, 3,6; N-12,3, 12,4; Na-5,2; S-6,6, 6,85; H_2O -2,7, 2,7%. Czystość oznaczano za pomocą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej wynosi 99,4%. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego jest zgodne z widmem wzorcowej próbki. Widmo w podczerwieni wskazuje, iż jest to postać II tytułowej soli.

Metoda 2. Do mieszaniny 333 ml acetonu i 8,5 ml wody dodaje się, podczas mieszania, 16,98 g (40 milimoli) kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-/furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn). Mieszaninę odbarwia się za pomocą węgla aktywnego i dodaje się powoli w ciągu 1 godziny, 7,32 g (44 milimola) roztworu 2-etylokapronianu sodowego w 35 ml acetonu. Całość miesza się w ciągu 15 minut, sączy, przemycia dwukrotnie 65 ml acetonu i suszy w ciągu nocy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 20°C. Otrzymuje się 17,95 g (98,5%) związku tytułowego zawierającego 0,5 moli wody. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego jest zgodne z widmem wzorcowej próbki a widmo w podczerwieni wskazuje, iż jest to postać II tytułowej soli.

Przykład XII. Postać III soli sodowej kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-/furylo-2/-3-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn).

4,0 g soli sodowej kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-/furylo-2/-2-metoksyiminoacetami-

doj-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn) rozpuszcza się w 20 ml wody, a następnie dodaje się 20 ml technicznego metanolu i 160 dioksanu. Roztwór sączy się i pozostawia w temperaturze 4°C do krystalizacji. Białe krystaliczny osad odsącza się, przemywa dioksanem i jeszcze wilgotny przenosi do suszarki i suszy w ciągu nocy, w temperaturze 20°C, pod zmniejszonym ciśnieniem. Widma w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego są zgodne z widmami wzorcowej próbki.

Przykład XIII. Postać IV soli sodowej kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-/furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn).

Próbki postaci I i III soli sodowej kwasu 3-karbamylooksymetylo-7-[2-/furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn), otrzymane według metody 3 z przykładu XII oraz przykładu XIV, wystawia się na działanie wilgotnego powietrza o wilgotności względnej wynoszącej 75%, na okres 3 dni. Otrzymuje się związek tytułowy. Widma w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego są zgodne z widmami wzorcowych próbek. Zawartość wody oznaczana metodą K. Fisehera wynosi odpowiednio 4,0 i 3,85% (równoważnik jednego mola wynosi 3,9%).

Przykład XIV. a) Ester III-rz.-butylowego kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-/furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn).

Do zawiesiny 4,4 g kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-/furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 w 200 ml bezwodnego chlorku metylenu dodaje się 6,6 ml O-III-rz. butylo-N,N-dwucykloheksyloizomocznika. Po upływie 24 godzin mieszaninę sączy się i przesącza odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad zawiesza się w mieszaninie eteru etylowego i octanu etylu w celu usunięcia resztek dwucykloheksyloizomocznika. Przesącza przemywa się nasyconym roztworem wodnym kwaśnego węglanu sodowego i wodą a następnie suszy i odparowuje, otrzymując 5,2 g surowego produktu. Po chromatografii na żelu krzemionkowym z zastosowaniem do elucji mieszaniny toluenu i octanu etylu (2:1) otrzymuje się 3,9 g związku tytułowego w postaci białego piankowatego osadu. Widmo w nadfiolecie w etanolu: $\lambda_{\max} = 275,5 \text{ nm}$, $\epsilon = 18.400$.

Widma w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego odpowiadają strukturze związku tytułowego.

b) 1-tlenek estru III-rz.-butylowego kwasu /1R,6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-karboksylowego-4 (izomer syn).

Do 0,98 g estru III-rz.-butylowego kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-/furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 w 25 ml pirydyny i 1 ml wody, ochłodzonego do temperatury -45°C dodaje się, podczas energicznego mieszania, 0,3 ml podchlorynu III-rz.-butylu. Całość miesza się w ciągu 2 minut, dodaje 1 ml 2n kwasu siarkowego i mieszaninę wlewa natychmiast do 100 ml 20% kwasu ortofosforowego. Roztwór ekstrahuje się dwukrotnie 2 x 100 ml octanu

etylu. Połączone ekstrakty organiczne przemywa się wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodowego (100 ml) i 100 ml wody, suszy nad siarczanem magnezu i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem.

5 Surowy produkt poddaje się chromatografii cienkowarstwowej na preparatywnych płytkach pokrytych żel krzemionkowym, stosując do rozwijania octan etylu. S-tlenek wędruje wyżej, natomiast R-tlenek, będący głównym składnikiem, 10 niżej. R-tlenek ekstrahuje się z płytek octanu etylu. Otrzymuje się 0,27 g (27%) związku tytułowego.

Widma w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego są zgodne ze strukturą związku tytułowego.

c) 1-tlenek kwasu /1R,6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-/furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-5-karboksylowego-4 (izomer syn).

0,42 g 1-tlenek estru III-rz.-butylowego kwasu /1R,6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-/furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn) rozpuszcza się w 5 ml kwasu 20 trójfluorooctowego i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 8 minut. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do konsystencji czerwonego oleju i rozpuszcza w 5 ml mieszaniny octanu etylu i acetonu (1:1) i wkrapla, 25 podczas mieszania, do 50 ml eteru naftowego (frakcja o temperaturze wrzenia 60–80°C). Wytrącony osad odsącza się i suszy w eksykatorze. Surowy produkt zawiesza się w octanie etylu, fazę ciekłą dekantuje i wkrapla do 50 ml eteru naftowego. Otrzymuje się 150 mg (40%) związku tytułowego w postaci bezbarwnego osadu.

Widmo w nadfiolecie w 0,25 n roztworze kwaśnego węglanu sodowego: $\lambda_{\max} = 263,5 \text{ nm}$ ($\epsilon = 15.100$) oraz 281 nm ($\epsilon = 13.700$). Widmo w podczerwieni, w oleju parafinowym: 1799 (β -laktam), 1725 i 1716 (COOH i CONH_2), 1634 i 1533 (CONH) 40 oraz 1060 cm^{-1} ($\text{S} \rightarrow \text{O}$). Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego w deuterowanym dwumetylosulfotlenku: 0,02 (d, J = 8, CONH), 4,17 (podwójny dublet, j = 4 i 8, 7-H), 4,99 (d, J = 4,6-H) oraz 6,09 (s, N, OCH).

45 Przykład XV. 1-tlenek kwasu /1S,6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-/2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn).

Do roztworu 2,59 g soli sodowej kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-/furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn) w 25 ml wody dodaje się 1,93 g metanadjanu sodowego. Całość miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej a następnie zakwasza wkraplając 2n kwas solny. Wytrącony 50 osad odsącza się, przemywa wodą, etanolem i eterem a następnie suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 1,63 g związku tytułowego w postaci białego proszku o skręcalności właściwej

20 $[\alpha]_D = +113^\circ$ ($c = 0,86$, dwumetylosulfotlenek). 60 Widmo w nadfiolecie w buforze o pH 6: $\lambda_{\max} = 264,5$ ($\epsilon = 17.200$) oraz 279 nm ($\epsilon = 15.600$). Widmo w podczerwieni w oleju parafinowym: 1770 (β -laktam), 1740 i 1716 (COOH), 1654, 1589 i 1530 (CONH 65 i CONH_2) oraz 1030 cm^{-1} ($\text{S} \rightarrow \text{O}$). Widmo magne-

tycznego rezonansu jądrowego w deuterowanym dwumetylosulfotlenku: 0,60 (d, J = 8, NH), 2,11, 3,19, 3,31 (multiplety, protony z pierścienia furylowego), 4,08 (q, J = 5 i 8, C-7H), 4,87 i 5,45 (ABq, J = 13, CH₂OCONR₂), 4,96 (d, J = 5, C-6H), 6,08 (sOCH₃), 6,10 i 6,42 (ABq, J = 18, C-2, CH₂).

Przykład XVI. 1-tlenki kwasu /1R,6R,7R/-i /1,S,6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2/-furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomery syn).

Do roztworu 2,59 g soli sodowej kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2/-furylo-2/-2-metoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 w 25 ml wody, dodaje się, podczas mieszania, 1,93 g metanadjudanu sodowego w 10 ml wody. Całość miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej a następnie zakwasza 2 ml kwasu solnego (2n). Wytrącony 1S-tlenek odsącza się, przemycywa 5 ml etanolu i 20 ml eteru etylowego i suszy w eksykatorze. Otrzymuje się 1,55 g bezbarwnego produktu o skręcalności właściwej $[\alpha]_D = +110^\circ$ (c = 1, dwumetylosulfotlenek), podobnego do produktu opisanego w przykładzie XV.

Ługi macierzyste nasyca się chlorkiem sodowym, sączy i ekstrahuje przesącz dwukrotnie 100 ml octanu etylu. Połączone ekstrakty organiczne suszy się nad siarczanem magnezu i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy żółty osad przemycywa się acetonem i odsącza substancje nierozpuszczone. Przesącz zateża się do sucha i powtarza przemycanie acetonem. Otrzymuje się 380 mg 1R-tlenku o skręcalności właściwej $[\alpha]_D = -88^\circ$ (c = 1, dwumetylosulfotlenek). Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego jest podobne do widma produktu opisanego w przykładzie XIV.

Przykład XVII. a) Ester dwufenylometylowy kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2/-furylo-2/-2-fenoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn).

Do roztworu zawierającego 13,7 g (0,312 mola) estru dwufenylometylowego kwasu /6R,7R/-7-amino-3-karbamylooksymetylocefemo-3-karboksylowego-4 oraz 8,8 g (0,382 mola) kwasu 2/-furylo-2/-2-fenoksyiminooctowego w 200 ml bezwodnego chlorku metylenu, ochłodzonego do temperatury 0°, dodaje się w ciągu 10 minut 7,75 g (0,382 mola) DL-dwucykloheksylokarbodwuimidu w 50 ml bezwodnego chlorku metylenu. Po upływie 45 minut odsącza się osad (przypuszczalnie N,N'-dwucykloheksylokarbodwuimid), przesącz przemycywa się wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego i wodą a następnie suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje na wyparce obrotowej. Pozostałość chromatografuje się na kolumnie zawierającej 1 kg żelu krzemionkowego. Mniej polarne zanieczyszczenia aluuje się 1 litrem chlorku metylenu, mieszaniną acetonu i chlorku metylenu (1 litr, 2:98) oraz 4 litrami mieszaniny acetonu i chlorku metylenu (5:95). Następne frakcje eluowane mieszaniną acetonu i chlorku metylenu (10:90) oraz (15:85) odparowuje się. Gumowatą pozostałość uciiera się z eterem etylowym. Otrzymuje się 8,35 g (41%) stałego produktu, który

się odsącza i oczyszcza na drodze krystalizacji z wodnego roztworu etanolu. Otrzymuje się 7,6 g związku tytułowego o temperaturze topnienia

143—146°C i skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{22} = +48^\circ$ (c = 1, 0, dwumetylosulfotlenek).

Widmo w nadfiolecie w etanolu: maksimum absorpcji przy $\lambda = 273$ nm ($\epsilon = 18.700$) oraz 254 nm ($\epsilon = 16.500$) i punkt przegięcia przy $\lambda = 271$ nm ($\epsilon = 17.600$).

Widma w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego oraz analiza elementarna odpowiadają strukturze związku tytułowego.

b) Sól sodowa kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2/-furylo-2/-fenoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn).

Do ochłodzonej w lodzie mieszaniny 8 ml anizolu i 7,4 g (11,4 milimoli) estru dwufenylometylowego kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2/-furylo-2/-2-fenoksyiminoacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn) dodaje się w ciągu 10 minut 30 ml kwasu trójfluorooctowego. Po upływie dalszych 5 minut, ciemny roztwór wlewa się ostrożnie do mieszaniny nasyconego roztworu wodnego kwaśnego węgla sodowego i octanu etylu. Warstwę octanową przemycywa się wodą i dołącza do oddzielonej uprzednio warstwy wodnej. Połączone ekstrakty wodne odbarwia się węglem aktywnym a następnie zakwasza stężonym kwasem solnym. Mieszaninę ekstrahuje się mieszaniną octanu etylu i eteru etylowego, ekstrakt przemycywa pięciokrotnie wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przemycywa się eterem etylowym i eterem dwuizopropylowym. Otrzymuje się 4,5 g (82%) stałego wolnego kwasu cefalosporyny.

Powyższy kwas rozpuszcza się w 150 ml octanu etylu i dodaje się 10 ml (10 milimoli) roztworu 2-etylokapronianu sodowego w octanie etylu. Roztwór chłodzi się w łaźni lodowej i miesza w ciągu 1,5 godziny. Otrzymuje się 2,84 g kryształicznej tytułowej soli, podczas gdy w roztworze pozostaje 1,1 g wolnego kwasu, odzyskanego na drodze wytrącania eterem naftowym (frakcja wrząca w zakresie temperatur 60—80°C).

Dane fizyczne tytułowego związku podane są w tablicy 1, w dalszej części opisu.

Przykład XVIII. a) Ester dwufenylometylowy kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-metoksyimino-2-feniloacetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn).

Do mieszaniny 50 ml nasyconego roztworu wodnego kwaśnego węgla sodowego i 100 ml chlorku metylenu dodaje się 1,83 g (3 milimole) soli p-toluenosulfonowej estru dwufenylometylowego kwasu /6R,7R/-7-amino-3-karbamylooksymetylocefemo-3-karboksylowego-4. Mieszaninę wstrząsa się aż do całkowitego rozpuszczenia, oddziela się warstwę organiczną, przemycywa dwukrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 15 ml. Roztwór powyższy ochładza się do temperatury 0°C i dodaje 824 mg (4 milimole) DL-dwucykloheksylokarbodwuimidu w 10 ml bezwodnego

chlorku metylenu oraz 716 mg (4 millimole) kwasu 2-metoksyimino-2-fenylooctowego (izomer syn) w 10 ml chlorku metylenu. Całość miesza się w ciągu 70 minut w temperaturze 0°C sączy, przemylwa 2n kwasem siarkowym, wodą, nasyconym roztworem wodnym kwaśnego węglanu sodowego, wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego a następnie suszy nad sianczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się 2,05 g żółtego osadu, który rozpuszcza się w 25 ml gorącego octanu etylu, chłodzi i odsacza wytrącony dwucykloheksylomocznik. Do przesączu dodaje się eteru dwuizopropylowego. Wytrącony osad odsacza się, zawieszają i miesza w eterze dwuizopropylowym i przemylwa eterem etylowym. Otrzymuje się 1,10 g (61,5%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 178–182°C i skręcalności właściwej $[\alpha]_D = +22,5^\circ$ ($c = 1$, chloroform). Widmo w nadfiolecie w etanolu: maksimum absorpcji przy $\lambda = 258,5$ nm ($\epsilon = 18.500$) oraz punkt przegięcia przy $\lambda = 295$ nm ($\epsilon = 3.120$).

Widma w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego odpowiadają strukturze związku tytułowego.

b) Kwas /6R,7R/-7-2-metoksyimino-2-fenyloacetamido/-cefemo-3-karboksylowy-4 (izomer syn).

Postępując w sposób opisany w przykładzie VIIb, otrzymuje się z produktu a) związek tytułowy z wydajnością 75%. Surowy produkt oczyszcza się na drodze ucierania z 10 ml octanu etylu i dwukrotnego przemylwania 25 ml i 10 ml eteru etylowego.

Dane fizyczne otrzymanego związku tytułowego przedstawiono w tablicy 1.

Przykład XIX. a) Ester dwufenylometylowy kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-2-fenoksyimino-2-fenyloacetamido/-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn).

Powtarza się postępowanie opisane w przykładzie XVIIIa, stosując kwas 2-fenoksyimino-2-fenylooctowy (izomer syn) zamiast kwasu 2-metoksyimino-2-fenylooctowego. Surowy produkt krystalizuje się z wodnego roztworu acetonu. Otrzymane 1,3 g czerwonego osadu miesza się dwukrotnie z eterem metylowym, otrzymując 675 mg (34%) związku tytułowego w postaci białego osadu o temperaturze topnienia 138–140°C i skręcalności właściwej $[\alpha]_D = +44,5^\circ$ ($c = 1$, chloroform). Widmo w nadfiolecie w etanolu: maksimum absorpcji przy $\lambda = 264$ nm ($\epsilon = 12.400$) oraz punkty przegięcia przy $\lambda = 268$ i 281 nm ($\epsilon = 16.850$ i 14.000).

Pozostałość po odparowaniu ługów macierzystych krystalizuje się z etanolu i otrzymuje w dwóch porcjach 431 mg (17%) związku tytułowego, który przemylwa się eterem etylowym.

Widma w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego odpowiadają strukturze związku tytułowego.

b) Sól sodowa kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-2-fenoksyimino-2-fenyloacetamido/-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn).

Postępując w sposób opisany w przykładzie VIIb, otrzymuje się z produktu z punktu a) surowy wolny kwas cefalosporyny. Kwas powyższy mie-

sza się z octanem etylu i nasyconym roztworem wodnym kwaśnego węglanu sodowego. Wytrącony osad odsacza się, przemylwa acetonem i eterem i otrzymuje 66% związku tytułowego, o charakterystyce podanej w tablicy 1.

Przykład XX. a) Ester dwufenylometylowy kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-2-cyklopentylomino-2-furylo-2/-acetamido/-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn).

Powtarza się postępowanie opisane w przykładzie XVIIIa, stosując kwas 2-cyklopentylomino-2-furylo-2/-octowy (izomer syn) zamiast kwasu 2-metoksyimino-2-fenylooctowego. Otrzymuje się 1,77 g piankowatego osadu, z którego po utanciu z octanem etylu otrzymuje się 1,30 g (67%) związku tytułowego w postaci białego osadu o temperaturze topnienia 102–108°C i skręcalności właściwej $[\alpha]_D = +12,5$ ($c = 1$, chloroform). Widmo w nadfiolecie w etanolu: maksimum absorpcji przy $\lambda = 278$ nm ($\epsilon = 16.650$).

b) Kwas /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-cyklopentylomino-2-furylo-2/-acetamido]-cefemo-3-karboksylowy-4 (izomer syn).

Postępując w sposób opisany w przykładzie VIIb, otrzymuje się z produktu z punktu a) surowy wolny kwas cefalosporyny. Po wytrąceniu eterem dwuizopropylowym z octanu etylu otrzymuje się związek tytułowy z 55% wydajnością, posiadający dane fizyczne przedstawione w tablicy 1.

Przykład XXI. a) Ester dwufenylometylowy kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-2-etoksyimino-2-fenyloacetamido/-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn).

Powtarza się postępowanie opisane w przykładzie XVIIIa, stosując kwas 2-etoksyimino-2-fenylooctowy (izomer syn) zamiast kwasu 2-metoksyimino-2-fenylooctowego. Surowy produkt krystalizuje się z metanolu otrzymując w trzech porcjach 1,30 g (53%) związku tytułowego o temperaturze topnienia 199–202°C i skręcalności właściwej $[\alpha]_D = +9,7^\circ$ ($c = 1$, dioksan). Widmo w nadfiolecie w etanolu: maksimum absorpcji przy $\lambda = 259$ nm ($\epsilon = 20.000$) i punkt przegięcia $\lambda = 295$ nm ($\epsilon = 3.700$).

b) Kwas /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-2-etoksyimino-2-fenyloacetamido/-cefemo-3-karboksylowy-4 (izomer syn).

Postępując w sposób opisany w przykładzie Vb, otrzymuje się z produktu z punktu a) surowy wolny kwas cefalosporyny, który uciera się z 3 ml octanu etylu, odsacza i przemylwa 5 ml octanu etylu oraz dwukrotnie 10 ml eteru etylowego. Otrzymuje się 413 mg (64%) związku tytułowego w postaci białego osadu. Z przesączu krystalizuje dalsze 180 mg (27%) produktu, który odsacza się i przemylwa eterem etylowym. Dane fizyczne związku przedstawiono w tablicy 1.

Przykład XXII. a) Ester dwufenylometylowy kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-III-rz-butoksyimino-2-tienylo-2/-acetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn).

Powtarza się postępowanie opisane w przykładzie XVIIIa, stosując kwas 2-III-rz-butoksyimino-2-tienylo-2/-octowy (izomer syn) zamiast kwasu 2-metoksyimino-2-fenylooctowego. Surowy produkt zawieszają się dwukrotnie w 25 ml eteru ety-

T a b l i c a 1
Właściwości fizyczne produktów z przykładów XVIIb—XXIIb

Przykład nr	[α]D rozpuszczalnik	R _{PAC} (1) układ rozwijający	pH 6 () max (nm)	$\nu_{\max}$ (cm ⁻¹) w oleju parafinowym							
				NH ₂	NH	COOH	-laktam	CONH	COOH	CONH	COO ⁻
XVIIb	+89° (Me ₂ SO)	1,1 (A)	298 (15 000) 270 (16 700)	3350	3270		1765	1710	—	1690 1530	1630
XVIIIb	+56° (dioksan)	1,0 (B)	260 (18 900)	3490	3440	3370 3270	1760	1724	1715 1700	1650 1527	—
XIXb	+129° (Me ₂ SO)	1,1 (A) 1,1 (B)	262 (18 200) (2) 266,5 (17 600) inf (280 13 200) inf		3440	3260 3210	1740	1690	—	1633 1533	1605
XXb	+64° (Me ₂ SO)	1,0 (A)	275,5 (17 200)	3700	—	2100	1783	1718	1672	1530	—
XXIb	+68° (EtOH)	1,05 (A)	259,5 (19 200)	3480	3440	3280 3370	1763	1724	1716 1700	1652 1524	—
XXIIb	+53° (H ₂ O)	1,1 (B)	262 (15 050) 289 (10 600) inf	3450	3335	3370	1750	1690	—	1658 1520	1610

lowego. Otrzymuje się 1,90 g (73%) związku tytułowego w postaci białoróżowego osadu o temperaturze topnienia 148–152°C i skręcalności właściwej $[\alpha]_D = +8,5^\circ$ ($c = 1$, chloroform). Widmo w nadfiolecie w etanolu: maksimum absorpcji przy $\lambda = 262$ i 282 nm ($\epsilon = 14.500$ i 13.200).

b) Sól sodowa kwasu /6R,7R/-3-karbamylooksymetylo-7-[2-III-rz.-butoksyimino-2-/tienylo-2/acetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 (izomer syn).

Postępując w sposób opisany w przykładzie V, otrzymuje się z produktu z punktu a) wolny kwas cefalosporyny w postaci gumowatego osadu, zestalającego się po utarciu z eterem dwuizopropylowym. Otrzymuje się 1,20 g (94%) surowego produktu.

811 mg (1,68 milimola) powyższego produktu i 282 mg (1,68 milimola) 2-etylokapronianu sodowego miesza się w 5 ml butanolu w ciągu 10 minut w temperaturze 20°C oraz w ciągu 20 minut w

temperaturze 0°C. Otrzymany żółty osad odsącza się i przemywa 3 ml zimnego n-butanolu oraz 7 ml eteru dwuizopropylowego. Otrzymuje się 495 mg (58%) związku tytułowego o charakterystyce podanej w tablicy 1.

Objaśnienia do tablicy 1

1) $R_{PAC} = \frac{R_F \text{ związku}}{R_F \text{ kwasu /6R,7R/-3-acetoksymetylo-7-fenilo-acetamido-cefemo-3-karbo-}}$

10 R_F kwasu /6R,7R/-3-acetoksymetylo-7-fenilo-acetamido-cefemo-3-karbo-ksylowego-4

2) 'inf' oznacza punkt przegięcia

3) widmo wykonane w kwasie trójfluorooctowym

15 Układ rozwijający B — n-butanol, etanol, woda (4:1:5)

Układ rozwijający B — n-propanol, woda (7:3)

Me₂SO — dwumetylosulfotlenek

EtOH — etanol

Tablica 1 cd.

Przykład nr	Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego w deuterowanym dwumetylosulfotlenku						
	NH d J 8 Hz	NH ₂	C ₇ —H dd J 5,8 Hz	C ₆ —H d J 5 Hz	C ₃ CH ₂ ABq J 13 Hz	C ₂ —H ₂ q J 18 Hz	Yanich boczny alifatyczny aromatyczny (m)
XVIIb	—0,10	3,43	4,23	4,85	5,00 5,27 5,27	6,40	1,98 2,35 3,02 3,22
XVIIIb	0,23	3,4	4,11	4,74	5,07 5,34	6,40	2,1 2,7
XIXb	(3) 1,72	—	3,82	4,61	4,53 4,87	6,13 6,40	1,9 2,9
XXb	0,29	3,4	4,14	4,77	5,02 5,32	6,51	2,12 3,3 3,4
XXIb	0,22	3,4	4,08	4,73	5,09 5,33	6,31 6,52	5,76 2,0 3,0
XXIIb	0,41	3,48	4,34	4,94	5,16	6,56	9,65 (S) 2,42 2,92 2,03

Tablica 1 cd.

Przykład nr	Analiza elementarna (%) znaleziono/obliczono				Wzór sumaryczny (rozpuszczalnik)
	C	H	N	S	
XVIIb	48,2	2,8	10,5	5,9	C ₂₁ H ₁₇ N ₄ SO ₈ (1 mol H ₂ O)
XVIIIb	48,2	3,6	10,7	6,1	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ SO ₇
XIXb	50,1	4,3	12,4	7,2	C ₂₃ H ₁₁ N ₄ SO ₇ Na (2 mole H ₂ O)
XXb	49,8	4,2	12,9	7,4	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ SO ₈ (0,4 mola eteru dwuizopropylowego)
XXIb	49,5	3,65	9,6	5,8	C ₁₁ H ₂₀ N ₄ SO ₇ (0,2 mole anizolu)
XXIIb	49,9	4,15	10,0	5,8	C ₁₁ H ₂₁ N ₄ S ₂ O ₇ Na
	50,6	5,4	10,5		
	51,8	5,2	10,8		
	52,6	4,3	11,9	7,1	
	52,2	4,3	11,9	6,8	

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza grupę furylową, tienylową lub fenylową, R^2 oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3—7 atomach węgla lub grupę fenylową, przy czym związek powyższy jest izomerem syn lub mieszaniną izomerów syn i anti zawierającą co najmniej 90% izomeru syn, oraz jego nietoksycznych pochodnych, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym B oznacza grupę o wzorze $>S$, R^{11} oznacza atom wodoru lub grupę blokującą grupę karboksylową, R^{12} oznacza atom wodoru lub grupę chroniącą grupę przyłączoną do azotu albo jego addycyjną sól kwasową lub pochodną N-sililową, poddaje się kondensacji z czynnikiem acylującym odpowiadającym kwasowi o wzorze 4 lub jego reaktywnej pochodnej, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie usuwa się grupę blokującą grupę karboksylową lub grupę chroniącą grupę przyłączoną do azotu i odzyskuje związek o wzorze 1, lub jego nietoksyczną pochodną.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1 lub jego nietoksyczną pochodną wyodrębnia się w postaci izomeru syn wolnego od izomeru anti.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3 poddaje się kondensacji z halogenkiem kwasu odpowiadającym kwasowi o wzorze 4.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w obecności czynnika wiążącego kwas, takiego jak trzeciorzędowa amina, zasada nieorganiczna lub tlenek etylenu.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3 kondensuje się z wolnym kwasem o wzorze 4 w obecności czynnika kondensującego, takiego jak karbodwuimid, karbo-
nylodwuimidazol lub sól izoksazoliniowa.

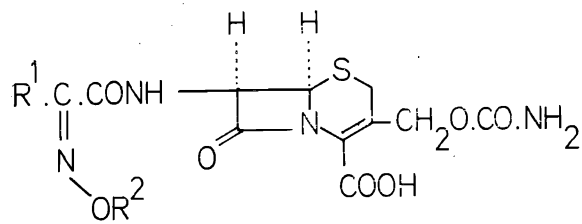
6. Sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza grupę furylową, tienylową lub fenylową, R^2 oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3—7 atomach węgla lub fenylową, przy czym związek powyższy jest izomerem syn lub mieszaniną izomerów syn i anti zawierającą co najmniej 90% izomeru syn, oraz jego nietoksycznych pochodnych, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym B oznacza grupę o wzorze $>S \rightarrow O$, R^{11} oznacza atom wodoru lub grupę blokującą grupę karboksylową, R^{12} oznacza atom wodoru lub grupę chroniącą grupę przyłączoną do azotu albo addycyjną sól kwasową lub pochodną N-sililową, poddaje się kondensacji z czynnikiem acylującym odpowiadającym kwasowi o wzorze 4 lub jego reaktywnej pochodnej, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, po czym redukuje się sulfotlenek cefalosporynowy do odpowiedniego siarczku, odszczepia się grupę blokującą grupę karboksylową lub grupę chroniącą grupę przy azocie i odzyskuje się związek o wzorze 1 lub jego nietoksyczną pochodną.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1 lub jego nietoksyczną pochodną wyodrębnia się w postaci izomeru syn wolnego od izomeru anti.

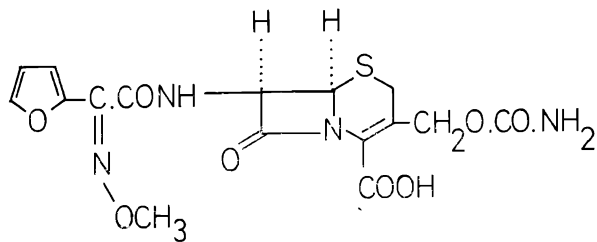
8. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3 kondensuje się z halogenkiem kwasu odpowiadającym kwasowi o wzorze 4.

9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w obecności czynnika wiążącego kwas, takiego jak trzeciorzędowa amina, zasada nieorganiczna lub tlenek etylenu.

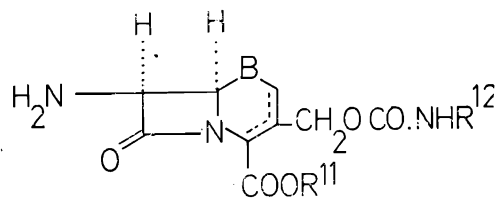
10. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3 kondensuje się z wolnym kwasem o wzorze 4 w obecności czynnika kondensującego, takiego jak karbodwuimid, karbo-
nylodwuimidazol lub sól izoksazoliniowa.



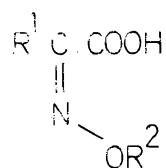
WZOR 1



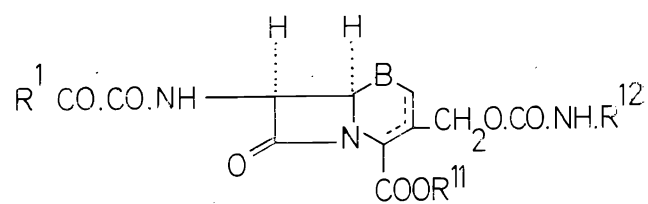
WZOR 2



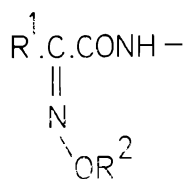
WZOR 3



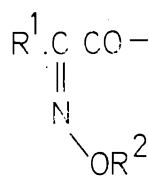
WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 7



WZÓR 6