РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG (11) 61094 B2

6(51) C 07 D 501/57
A 61 K 31/545

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 96108
(22) Заявено на 19.03.92
(24) Начало на действие
на патента от 19.03.92
Приоритетни данни
(31) (32) (33)

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № на
(45) Отпечатано на 31.01.97
(46) Публикувано в бюлетин № 10
на 31.10.96
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентопритежател(и):
Merck & Co. Inc., Rahway, NJ (US)

(72) Изобретател(и):
Burton G. Christensen
Scotch Plains, NJ
Lovji D. Cama
Edison, NJ
Sandor Karady
Elizabeth, NJ
Meyer Sletzinger
North Plainfield, NJ (US)

(74) Представител по индустриална
собственост: Георги Цветанов Перев,
1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

Издава се съгласно § 4 от Преходните и заключителните разпоредби на Закона за патентите на основание патент US № 4297488 издаден на 27.10.81

(54) 7-α-МЕТОКСИЦЕФАЛОСПОРИНИ

(57) Изобретението се отнася до метод и междинни продукти, използвани за получаването на цефалоспоринови съединения, които на 7 място имат заместител вместо водород. Новите цефалоспоринови съединения са активни срещу различни грамотрицателни и грамположителни организми.

11 претенции

BG 61094 B2

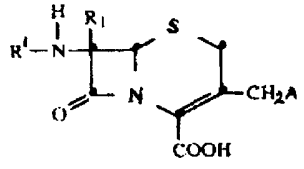
(54) 7 - α - МЕТОКСИЦЕФАЛОСПОРИНИ

Изобретението се отнася до нови антибиотици, нови междинни продукти, полезни за получаването на тези антибиотици, и до метод за получаването на тези съединения. Поспециално то се отнася до нови производни на 7-аминоцефалоспорановата киселина, притежаващи заместител на 7 място, и до нови междинни съединения и до метод за тяхното получаване.

Откриването на пеницилина, за който е установено, че в толкова важен и ефективен антибиотик, стимулира голям интерес е тази област. Впоследствие са намерени различни други антибиотици, като стрептомицин, тетрациклините, новобиоцин и подобни, които силно увеличават възможностите за третиране на инфекции, дължащи се на различни патогени. Употребата на тези антибиотици породи щамове от патогени, рецистентни към тези известни антибиотици. Известните антибиотици имат недостатъка, че са ефективни само срещу определени типове микроорганизми и не са ефективни срещу широк обхват от патогени.

Обект на изобретението е да се създадат нови цефалоспорини с антибиотична активност и метод за получаването им. Друг предмет е да се създадат нови междинни съединения, полезни при получаването на тези нови цефалоспорини. Други области на изобретението се разкриват от подробното му описание, дадено по-нататък.

Новите цефалоспорини от изобретението са съединения, в които Δ^3 - цефамовият пръстен, а именно дехидротиазиновият пръстен с кондензиран β-лактам, съдържа заместител на 7 място. Тези нови цефалоспорини могат да бъдат представени чрез структурната формула



в която R' представлява ацилна група, A - органичен радикал или група и R_1 представлява радикал или група, заместваща водород, и техните производни като естери, амиди и соли. Те са ценни нови антибиотични субстанции.

Ациловият радикал, представен с R', може да бъде заместен или незаместен радикал на алифатна, ароматна или хетероциклена, аралифатна или хетероциклилалифатна карбоксилна киселина или радикал на карботинова киселина, като ациловите радикали на известните цефалоспорини и пеницилини. Тези ацилови радикали могат да бъдат представени с общата формула

$$-CO/CH_2/_m/CH_2/_nR_3$$
$$|$$
$$R_2$$

в която R_2 е радикал от групата, дефинирана по-долу, m и n представляват 0 -4 и R_3 представлява R"или ZR", които са дефинирани по-долу.

Една група ацилови радикали може да бъде представена чрез ацилната група с обща формула

$$\begin{matrix} O \\ \| \\ -C - R" \end{matrix}$$

в която R" представлява заместен или незаместен с права или разклонена верига, алкилна, алкенилна или алкинилна група; арилна, аралкилна, циклоалкилна; или хетероарилна или хетероаралкилна група. Тези групи могат да бъдат незаместени или могат да бъдат заместени с радикали като алкил, алкокси, хало, циан, карбокси, сулфоамин, карбамоил, сулфонил, азид, амино, заместен амин, халоалкил, карбоксиалкил, карбамоилалкил, N-субституиран карбамоилалкил, гуанидин, N-субституиран гуанидин, гуанидиналкил, и други подобни. Примери за такива ацилни групи, които могат да бъдат споменати, са тези, в които R"е е бензил, р-хидроксибензил, 4-амино-4-карбоксибутил, метил, цианметил, 2-пентенил, н-амил, н-хептил, етил, 3- или 4-нитробензоил, фенетил, β, β дифенилетил, метилдифенилметил, трифенилметил, 2-метоксифенил, 2,6-диметоксифенил, 2,4,6-триметоксифенил, 3,5-диметил-4-изоксазолил, 3-бутил-5-метил-3-изоксазолил, 5-метил-3-фенил-4-изоксазолил, 3-/2-хлорфенил/-5-метил-4-изоксазолил, 3-/2,6-дихлорфенил/-5-метил-4-изоксазолил, D-4-амино-4-карбоксибутил, D-4-N-бензоиламин-4-карбокси-н-бутил-, р-аминобензил, о-аминобензил м-аминобензил, /3-придил/метил, 2-етокси -1-нафтил, 3-карбокси-2-хиноксиалинил, 3-/2,6-дихлорфенил/-5-/2-фурил/-4-изоксазолил, 3-фенил-4-изоксаа-

золил, 5-метил-3-/4-гуанидинфенил/-4-изоксазолил, 4-гуанидинметилфенил, 4-гуанидиметилбензил, 4-гуанидинбензил, 4-гуанидинфенил, 2,6-диметокси-4-гуанидинфенил, 0-сулфобензил, р-карбоксиметилбензил, р-карбамоилметил-бензил, м-флуорбензил, м-бромбензил, р-хлорбензил, р-метоксибензил, 1-нафтилметил, 3-изотиазолилметил, 4-изотиазолилметил, 5-изотиазолилметил, 4-пиридилметил, 5-изоксазолилметил, 4-метокси-5-изоксазолилметил, 4-метил-5-изоксазолилметил, 1-имидазолилметил, 2-бензофуранилметил, 2-индолилметил, 2-фенилвинил, 2-/5-нитрофуранил/винил, фенил, о-метоксифенил, о-хлорфенил, о-финелфенил, р-аминометилбензил, 1-/б-5-циантриазолил/метил, дифлуорметил, дихлорметил, дибромметил, 1-/3-метилимидазолил/метил,2- или 3-/5-карбоксиметилтиенил/метил, 2- или 3 -/4-карбомоилтиенил/метил, 2-или 3-/5-метилтиенил/метил, 2- или 3-/4-карбамоилтиенил/метил, 2- или 3-/5-метилтиенил/метил 2- или 3-/5-метокситиенил/метил, 2- или 3/4-хлортиенил/метил, 2- или 3-/5-сулфотиенил/метил, 2- или 3-/5-карбокситиенил/метил, 3-/1,2,5-тиадиазолил/метил, 3-/4-метокси-1,2,5-тиадиазолил/метил, 2-фурилметил, 2-/5-нитрофурил/метил, 3'-флурилметил, 2-тиенилметил, 3-тиенилмител и тетразолилметил.

Ацилната група може също да бъде радикал с формулата

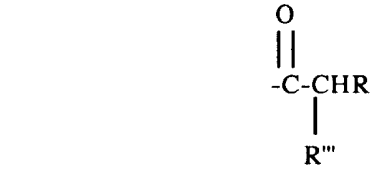
$$-/CH_2/_n\ ZR''$$

в която n е 0 - 4, Z представлява кислород или сяра и R" се дефинира, както по-горе. Примери за заместителя

$$-/CH_2/_n\ ZR''$$

са алилтиометил, фенилтиометил, бутилмеркаптометил, α-хлоркротилмеркаптометил, феноксиметил, феноксиетил, феноксибутил, феноксибензил, дифеноксиметил, диметилметоксиметил, диметилбутоксиметил, диметилфеноксиметил, 4-гуанидинфеноксиметил, 4-пиридилтиометил, р-/карбоксиметл/феноксиметил, р-/карбоксиметил/фенилтиометил, 2-тиазолилтиометил, р-/сулфо/феноксиметил, р/сулфо/фенилтиометил, р-/карбокси/феноксиметил, р-/карбокси/фенилтиометил, р-/карбоксиметил/феноксиметил,р (карбоксиметил:фенилтиометил,2-пиримидинилтиометил,фенилтиометил, 1,-/5, 6,7,8-тетрахидронафтил/оксиметил, 6,8-бис /метилтио/октаноил.

Алтернативно, ацилната група може да бъде радикал с формула



в която R" е дефиниран по-горе, а R"' е радикал като амино, хидрокси, азид, карбомоил, гуанидин, ацилокси, хало, сулфамино, тетразолил, сулфо, карбокси, карбалкокси, и подобни. Примери за заместителя



са α-аминобензил, α-амино-2-тенил, α -метиламинобензил, α-амино-γ-метилмеркаптопропил, α -амино-3 или 4-хлорбензил, α-амино-3- или 4-хидроксибензил, α-амино-2,4-дихлорбензил, α-амино-3,4-дихлорбензил, D-/-/-α -хидроксибензил, α-карбоксибензил, α -амино-2- тенил, D/-/-α-амино-3-хлор-4-хидроксибензил, D /-/- α-амино-3-тенил, 1-аминоциклохексил, α-/5-тетразолил/-бензоил, -сулфаминобензил, α-сулфамино-3-тенил, α -/N-метилсулфамино/-бензил, D/-/-α-гуанидин-2-тенил, D-/-/-α-гуанидинбензил,α-гуанилуреидобензил, α-хидроксибензил, α-азидобензил, α-флуорбензил, 4-/5-метокси -1,3-оксидиазол/-аминометил, 4-/5-метокси-1,3-оксадиазол/-хидроксиметил, 4-/5-метокси-1,3-оксидиазол/-карбоксиметил, 4-/5-метокси-1,3-сулфадиазол /-аминометил, 4-/5-метокси-1,3-сулфадиазол/-хидроксиметил, 4/5-метокси-1,3-сулфадиазол/-карбоксиметил, 2-/5-хлортиенил/-аминометил, 2-/5-хлортиенил/-хидроксиметил, 2-/5-хлортиенил/-карбоксиметил, 3-/1,2-тиазол/-аминометил, 3-/1,2-тиазол/-хидроксиметил, 3-/1,2-тиазол/-карбоксиметил, 2/1,4-тиазолил/аминометил, 2-/1,4-тиазолил/-хидроксиметил, 2-/1,4-тиазолил/-карбоксиметил, 2-бензотиениламинометил, 2-бензотиенилхидроксиметил, 2-бензотиенилкарбоксиметил, 2-азидоктил-3-фенил-3-азидметил, α-сулфобензил и α-фосфонбензил.

Алтернативно групата

R' - NH

може да бъде сулфонамидна група като фенилсулфонамид, етилсулфонамид, бензилсулфонамид, 2,5-диметилсулфонамид, 4-хлорсулфонамид, 4-хлорфенилсулфонамид, 4-метоксисулфонамид и подобни.

Ацилният заместител с обща формула

$R_{11}R_{10}CH\ CO.$

в която R_{10} и R_{11} имат значението, както е дефинирано по-долу, представлява предпочитана група заместители поради тяхната полезна антибиотична активност. R_{10} представлява водород, хало, амино, гуанидин, фосфан, хидрокси, тетразолил, карбокси, сулфо, или сулфамино. R_{11} представлява фенил, заместен фенил, моноцикличен хетероциклен 5-или 6-членен пръстен, съдържащ един или повече кислородни, серни или азотни атоми в пръстена, заместени хетероцикли, фенилтио, хетероциклени или заместени хетероциклени тиогрупи или циан. Заместителите могат да бъдат хало, карбоксиметил, гуанидин, гуанидинметил, карбоксиамидометил, аминометил, нитро, метокси или метил. Примери за тези предпочитани заместители, които могат да бъдат споменати, са фенацетил, 3-бром-фенилацетил, р-аминометилфенилацетил, 4-карбокси-метилфенилацетил, 4-карбоксамидметилфенилацетил, 2-фурилацетил, 4-нитрофурилацетил-3-фурилацетил, 2-тиенилацетил, 5-хлортиенилацетил, 5-метокситиенилацетил, α -гуанидин-2-тиенилацетил, 3-тиенилацетил, 4-метилтиенилацетил, 3-изотиазилилацетил, 4-метоксиизотиазолилацетил, 4-изотиазолилацетил, 3-метилсулфотиазолилацетил, 5-изотиазолилацетил, 3-хлоризотиазолилацетил, 3-метил-1,2,5-оксадиазолилацетил, 1,2,5-тиадиазолил-4-ацетил, 3-метил-1,2,5-тиадиазолил-4-ацетил, 3-хлор-1,2,5-тиадиазолил-4-ацетил, б 3-метокси-1,2,5-тиадиазолил-4-ацетил, фенилтиацетил, 4-пиридилтиацетил, цианацетил, тетразолилацетил, α-флуорфхенилацетил, D-фенилглицил, 3-хидрокси-D-фенилглицил, 2-тиенилглицил, 3-тиенилглицил, хенилмалонил, 3-хлорфенилмалонил, 2-тиенилмалонил 3-тиенилмалонил, α-фосфонфенилацетил, α -сулфаминфенилацетил, α-хидроксифенилацетил, α-тетразолилфенилацетил и α-сулфофенилацетил.

Заместителят А във формула I по-горе, може да бъде водород, хидрокси, хало, меркапто, ацилокси, ацилтио, субституирана хидрокси, заместена меркапто, кватернерна амониева група, азид, амино или N субституирана амино група. Алтернативно, CH_2A може да бъде заместена с формилна група.

Така CH_2A може да бъде халометил като хлорметил, бромметил или флуорометил.

Когато А е заместена хидрокси или заместена меркаптогрупа, тя може да бъде изразена с формулата $-CH_2\ Z\ R_5$, в която Z е кислород или сяра и R_5 е ацилна група; нисш алкил с права или разклонена верига, алкенилна или алкинилна група, арилна група; аралкилна група или хетероциклена група, като хетероарилна или хетероалкилна. Тези групи могат да бъдат заместени или могат да бъдат заместени с радикали, като алкилов, алкокси, хало, циан, карбокси, карбамоил, азид, сулфо, амино, заместен амин, халоалкил, карбоксиалкил, карбамоилалкил, N-заместен карбамоилалкил, гаунидин, N-заместен гуанидин, гуанидалкил, сулфамил, заместен сулфамил, и други подобни. Представители на така охарактеризираните групи, които могат да бъдат споменати, са метоксиметил, н-пропоксиметил, метилтиометил, ацетоксиметил, пропионилоксиметил, бензоилоксиметил, /р-хлорбензоил/оксиметил, /р-метилбензоил/оксиметил, пивалоилоксиметил,/1-адамантил/карбоксиметил, бутаноилоксиметил, карбамоилоксиметил, /N-етилкарбамоил/оксиметил, /N-етилкарбамоил/оксиметил,/ N-/2-хлоретил/карбамоил/-оксиметил, /N-фенилкарбамоил/оксиметил/ /N-р-сулфафенилкарбамоил оксиметил, р-карбоксиметилфенилкарбамоилоксиметил, метоксикарбонилоксиметил, изобутаноилоксиметил, циклобутилкарбонилоксиметил, карбамоилтиометил, /етоксикарбонил/тиометил/ н-пропокситиокарбонилтиометил, /циклопентаноксититиокарбонил/тиометил, метилтиометил, N,-N-диетилтиокарбамоилтиометил, N-метилпиперазин-1-тиокарбонил-тиометил,N,N-диметилпепаризин-1-тиокарбонилтиометил, 2-фуроилтиометил, изотиоуронметил, /5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил/тиометил, р-толуолсулфонилтиометил, метилоксиметил, 1-метил-1,2,3,4-тетразолил-5-тиометил, тозилоксиметил, сулфамоилоксиметил, 1-нафтоилоксиметил, 2-фурилацетоксиметил, цинмоилоксиметил, р-хидроксицинамоилоксиметил, р-сул-

фацинамоилоксиметил и 1R:2S -епоксипропилфосфонилоксиметил.

Алтернативно, когато CH_2A е хидроксиметил, цефалоспоринът може също да съществува като лактон, който се образува чрез вътрешно естерифициране на карбоксилната група.

Заместителят CH_2A може също да бъде група с обща формула $-CH_2У_1$, в която $У_1$ представлява амин или заместен амин, включително азотни хетероциклени и заместени хетероциклени групи. Примери за такива групи, които могат да бъдат споменати, са аминометил, ацетамидометил, карбамоиламинометил, N,N-диметиламинометил, N-/2-хлоретил/аминометил, 5-цианотриазол-1-илметил, 4-метоксикарбонилтриазол-1-илметил.

Когато А е амино, цефалоспориновото съединение може също да съществува като лактам, образуван чрез отцепване на вода със съседна карбоксилна група.

Представители на кватернерни амониеви групи, представляващи А, които могат да бъдат споменати, са пиридин, 3-метилпиридин, 4-метилпиридин, 3-хлорпиридин, 3-бромпиридин, 3-йодпиридин, 4-карбамоилпиридин, 4/N-хидроксиметилкарбамоил/пиридин 4-N/-карбометоксикарбамоил/пиридин, 4-/N-цианокарбамоил/пиридин, 4-/карбоксиметил/-пиридин, 4-/хидроксиметил/пиридин, 4-/трифлуорметил/пиридин, хинолин, циколин и лутидин.

Предпочитаните групи, представляващи А, са водород, хало, азид, циан, хидрокси, алкокси, арилокси, аралкилокси, хетероциклоокси, меркапто, алкилтио, арилтио, аралкилтио, хетероциклотио, амино, алкиламино, алканоиламино, хидроксифенил, ацилтио, ацилокси, изотиурон, сулфамоилокси, кватернерен амоняк, хетероциклен терциерен амин, алкилсуфонилокси и /цис-1,2-епоксипропил/фосфан. Хетероциклите могат да бъдат 5- или 6-членни хетеропръстени, съдържащи един или повече азотни, кислородни или серни атоми. Ацилната група може да бъде нисша алканоилна група с 2-6 въглеродни атома, карбамоил или тиокарбамоил и N-алкил или N,N-диалкилни производни на същите. Алкилната група на предходните заместители съдържа 1-6 въглеродни атоми и може да бъде други заместени радикали като алокси, хало, амино, циано, карбокси, сулфо и подобни.

Заместителят с формула 1 по-горе може да бъде хидрокси, меркапто или заместена хидрокси и меркаптогрупа; въглеводородна или заместена въглеводородна група; циано или карбонил или тиокарбонил, съдържащ заместител, свързана чрез споменатия карбонилен или тиокарбонилен радикал; свързан с азотна група; хало или фосфоно или заместена фосфоногрупа.

Окси или тиозаместителят, представен с R_1 във формула I, може да бъде хидрокси или меркапто или заместена хидрокси или меркаптогрупа като $-XR'_1$, в която Х е кислород или сяра и R'_1 е въглеводородна група, за предпочитане нисш алкилна група с права или разклонена верига с 1 - 6 въглеродни атоми, с права или разклонена верига нисш алкенилна или нисшалкинилна група с 3 до 6 въглеродни атоми, еднопръстенна арилна група като фенил, или аралкилна група като бензил. Тези алкилни, алкенилни, алкинилни, арилни или аралкилни групи могат да бъдат заместени с групи като хидрокси, хало, нитро, амино, карбокси, сулфо и подобни. Други специфични субституенти, представени чрез R_1, които могат да се споменат, са групите с формули -OCN, -SCN, ONR_3R_4, $-SNR_3R_4$, -OAc, SAc, $-SO_3H$, $-S0_3R_2$, SO_2NH_2, OCD_3, SQhd $2NR_3R_4$, $-SO_2R_2$, $-S0_2NR_3R_4$ - $OCOOR_2$, $S0R_2$, - $OCOSR_2$, - $OCONR_3$Rhd 4 и други подобни, в които Ac предсавлява ацилна група като нисшалканоил, R_3 и R_4представляват водород, нисш алкил, ацил и нисш алкокси, а R_2 представлява нисш алкил, халонисшалкил, арил, аралкил и заместени производни на такива групи.

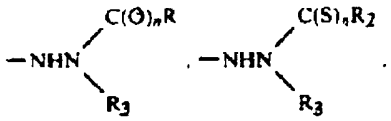
Когато R_1 е въглеводород или заместен въглеводород, той може да бъде нисш алкил, нисш алкинил, нисш алкенил, аралкил, циклоалкил, еднопръстенна арилна група или еднопръстенна хетероциклена група ,която може да бъде заместена с една или повече групи като хало, хидрокси, алкокси, амино, нитро, сулфонил, сулфамоил, ацилокси, карбамоилокси, карбокси, карбоксамид и N-субстуиран карбоксамид.

R_1 във формула I по-горе представлява циано или група с обща формула - CX'R", в която X' е кислород или сяра и R" е водород, хало, хидрокси, меркапто, амино, заместена амино, алифатен радикал, ароматен радикал, алифатен-окси радикал, или ароматен-окси радикал. Примери за тези заместители, които

могат да бъдат споменати са:

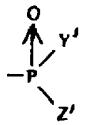
-COOH, -CSSH, -COR_2, - $C00R_2$, - $COSR_2$, - $CSSR_2$, - $CONH_2$, $CSNH_2$, -CSR_2, - CSNH, CON_3R_4 и $CSNR_3R_4$, като R_2 представлява алкилна група с права или разклонена верига с 1-6 въглеродни атоми и R_3 и R_4 представлява водород или R_2.

R_1 във формула I по-горе представлява свързана с азот група, като амино или заместена аминогрупа, нитро, азид, нитрозо, изоцианова, изотиоцианова, и хидроксиамино. Специфични примери за свързани с азот групи, които могат да бъдат споменати, са -NH_2, -NHR_2, -NHC/0/n R_2, -NHC/S/nR_2, - NR h d $2R_3$, - $NHNH_2$, - $NHNR_2R_3$

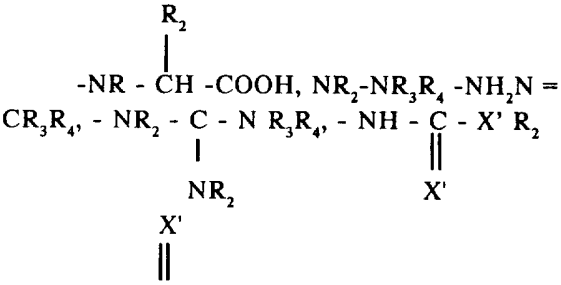


-NNR_2, - NR_30H, -$NHCNHNH_2$, -$NHCNHNR_2R_3$, -$N0_2$, NO-NCO, N_3 и -NCS, като R_2 представлява нисшалкилна група с права или разклонена верига с 1 до 6 въглеродни атоми, R_3 представлява R_2 или водород и n представлява цяло число 1 или 2.

Субституентът R_1 във формула I представлява фосфоно, метална или или аминна сол на същата, или заместена фосфоно група с формула



в която Y' и Z' са еднакви или различни и представляват -OR^2, NR_3R_4,

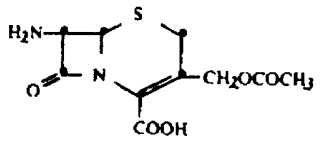


-NR - CH -COOH, NR_2-NR_3R_4 -NH_2N = CR_3R_4, - NR_2 - C - N R_3R_4, - NH - C - X' R_2

-NH - C - NR_3R_4, -NC = X' -$OCOR_2$ и N_3,

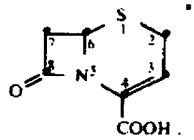
като R_2 е водород или въглеводороден радикал, R_3 и R_4 представляват водород, въглеводород, алкокси или ацилов радикал, а X' е кислород или сяра.

В съответствие с номенклатурата на цефалоспориновите съединения, използвана от специалистите, съединението, получено чрез хидролиза на цефалоспорин С, което може да бъде представено със структурната формула

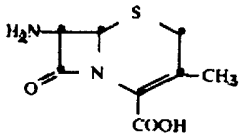


се нарича 7-аминоцефалоспоранова киселина или 7-АСА.

Понятието "децефалоспоранова киселина", използвано тук за описване на някои продукти, съобразно използването им в тази област, представлява базично хетероциклено ядро, имащо структурна формула

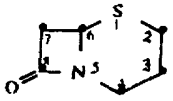


Така съединение с формулата

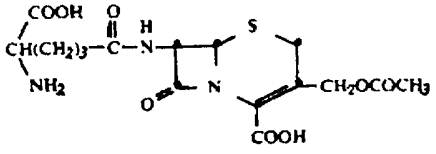


се нарича 3-метил-7-аминодецефалоспоранова киселина, като се използва тази система от наименования.

Цефалоспориновите съединения, от които се отнася изобретението, също конвенционално се наричат "цефамови" съединения, съдържащи базичния кондензиран пръстен с беталактам тиазинова структура



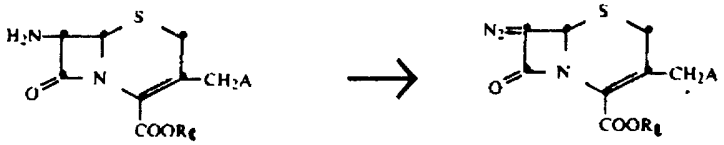
която е известна е като цефам. Така, цефалоспориновите съединения се наричат "цефам", когато се има предвид базичната структура с една олефинова връзка. Например, по тази номенклатурна система цефалоспорн С, имащ структурната формула



се нарича 7-/5'-аминоадипамидо/-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

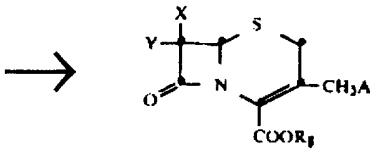
Съгласно изобретението е установено, че новите цефалоспорини от изобретението могат да бъдат получени по метод, който може

да бъде илюстриран, kakto следва в схемата

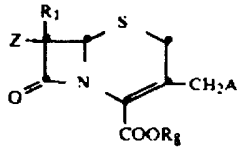


II

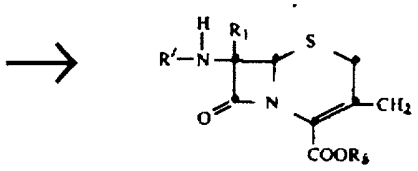
III



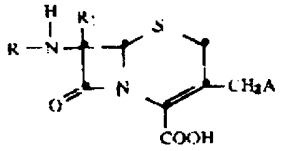
IV



V



VI



в която R', R_1 и A имат значенията, дефинирани по-горе.

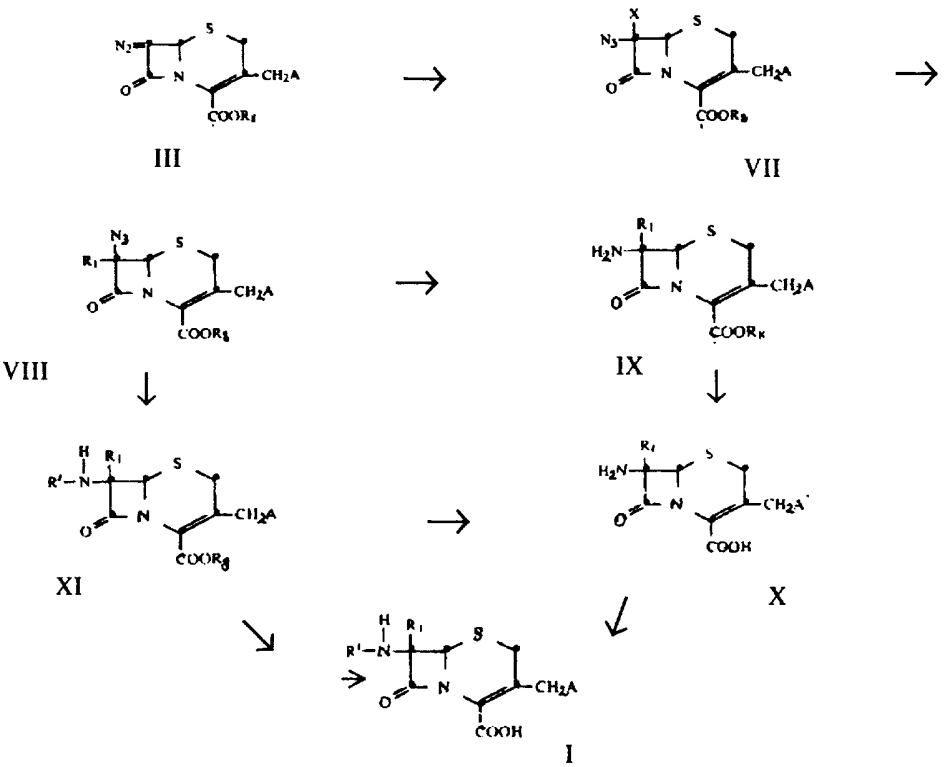
В посочената схема, изходното съединение е производно на 7-аминоцефалоспориновата киселина /II/, по-нататък наричана 7-ACA,като карбоксилната група за предпочитане е блокирана, например чрез образуване на подходящ естер. Така, 7-ACA или аналози на същата, имащи различен заместител при 3, могат да се естерифицират съгласно методи, добре познати на специалистите, за да се получат например, естери, в които R_8 представлява алкилна или субституирана алкилна група, метил, трет.-бутил, пивалоилоксиметил, ацетоксиметил и подобни, халоалкил като трифлоретил, алкенилна група като алил, алкинилна група като пропаргил, аралкилна група като бензил, бензхидрил, о-нитробензоил, 3,5-динитробензил или р-метоксибензил, арилна група като фенацил, органометална група, например силилна група като триметилсилил, или станилна група като трибутилкалай, фенацил или трихлоретоксикарбонил. Естерът /II/ се превръща до съответния естер на 7-диазоцефхалоспорановата киселина или естер на 3-CH_2A-7-диазоцефалоспорановата киселина /III/ чрез реакция с нитрит. 7-диазо естерът /III/ се превръща чрез взаимодействие с псевдохалогенно съединение или съединение, което действа като псевдохалоген, за да се получи междинен продукт /IV/, в който X представлява халоген от групата бром, хлор и йод или друга отцепваща се група, а $У_1$ е азотен субституент или R_1. Междинното съединение след това се превръща до съединението /V/, в което R_1 представлява заместител, различен от водород, а Z представлява азотсъдържаща група, която лесно се превръща в амино или ациламино. Съединението /V/ след това се превръща до желания цефалоспоринов естер /VI/, който може да взаимодейства за получаване на съответната цефалоспоринова киселина или нейна сол. Също заместителят в положение 3 на Δ^3 -цефамовото ядро може да се превърне в друг заместител с формула - CH_2A съгласно методите, известни на специалисти-

те от областта, и тези, описани тук. Методът за изпълнение на различните етапи от предходната схема да бъдат разбрани лесно от подробните описания на методите, които може да се използват за провеждане на тези процеси, които следват.

Изходният продукт в предходния процес може да бъде 7-АСА или 3-CH_2A - 7-аминодецефалоспоранова киселина, която първо реагира за блокиране или защита на карбоксилната група. Примери за особено подходящи 3-CH_2A-7-аминодецефалоспоранови киселина са тези, в които А представлява водород, хидрокси, азид, хало, терциерен амин, изотиурон, нисшалкокси или нисшалкилтио група, ациолкси или ацилтиогрупа, или хетероциклен оксизаместител или хетероциклен тиозаместител. Когато А е хало, той може да бъде флуор, хлор или бром. Когато А представлява нисш алкил или нисшалкилтио група като метокси, метилтио трет.бутилокси, третиен бутилтио, и подобни. Когато А представлява ацилокси или ацилтиорупа, тя може да бъде група като ацетокси, бензоилокси, цинамоилокси, р-сулфоцинамоилокси, изобутирилокси, пивалоилокси, адамантоилокси, карбамоилокси, н-метилкарбамоилокси, N-р-сулфофенилкарбамоилокси, N-р-карбоксиметил-фенилкарбамоилокси, N-хлоретилкарбамоилокси, N,N-диметилдитиокарбамоилокси, N,N-диметилпиперидинditиокарбамоилокси, мезилокси, сулфамоилокси и 1R: 2S-1,2-епоксипропилфосфонилокси. Когато А е хетероцикленаокси или хетероциклената група, тя може да бъде група, като 5-метил-1,3,4-тиадиазолил-2-тио и 4-карбоксамид-1,3,4-тиадиазолил-2-тио. Когато А представлява терциерен амин, той може да бъде пиридин и други подобни.

Диазотирането на 7-амино естера се извършва съгласно методите, познати в тази област. Удобно е да се проведе в среда от воден или водноорганичен разтворител, например при реакция с натриев нитрит в присъствие на киселина или чрез реакция с органичен нитрит. Органичните разтворители, подходящи за осъществяване на тази реакция, са тези, които не съдържат активен водород. Примери за такива разтворители са метиленхлорид, етер, бензен, толуен, хлороформ и подобни. Реакцията за предпочитане се извършва при температура между приблизително 0°С и 50°С, а обикновено най-удобно е да се провежда при стайна температура. Изолирането на желаното диазосъединение лесно се извършва съгласно известни в областта методи.

Съгласно едно специфично изпълнение на изобретението новите цефалоспорини се получават по следните процеси в схемата,



в която заместителите имат посочените по-горе значения.

Съгласно посочения процес естерът на 7-диазоцефалоспорановата киселина III взаимодейства с халоазид от групата хлор-, бром- или йодазид, за предпочитане трет-аминоазид, до получаване на междинното съединение естер на 7-хало-7-азидоцефалоспоранова киселина с формула VII, който при взаимодействие с подходящ нуклеофилен реагент се превръща в желания естер на 7-R_1-7-азидоцефалоспоранова киселина. Този междинен продукт се редуцира и ацилиира в един етап, като се получава заместеният цефалоспоранов есетр с формула XI, от който след това може да се отцепи защитната група и да се получи цефалоспоранова киселина или нейна сол с формула X. Съответно ,както е показано на схемата, естерът на 7-R_1-7-азидоцефалоспоранова киселина VIII се редуцира до естер на 7-R_1-7-аминоцефалоспоранова киселина IX, който след това се ацилира до естер на 7-R_1-7-ациламиноцефалоспоранова киселина XI или естерната група на съединение с формула IX може да се отцепи до получаване на свободната киселина X, която може да се ацилира до получаване на желания субституиран цефалоспорин или негова сол. Етапът на отцепване на защитната група се извършва съгласно известни в тази област методи. Например аралкилната група ,например бензиловият естер, се отстранява чрез редукция, силиловият естер може да се отстрани чрез хидролиза до получаване на свободната киселина или нейна сол, а бензхидрилна група обикновено се отстранява чрез реакция с трифлуороцетна киселина в присъствие на анизол. Съгласно метода могат да се използват и други естери, които след това се отцепват до получаване на свободната киселина, например трихло-ретилов, фталимидометилов, сукцинами-дометилов, р-метоксибензилов, о-нитробен-зилов, фенацилов и трет.бутило. Също, както е посочено погоре 3-заместителят Δ^3 -цефамовото ядро може да варира, като се следват процедурите, известни в тази област, до получаване на субстуирани цефалоспорини с формула I.

Етапът за получаване на халоазидното съединение се провежда чрез взаимодействие на диазосъединението с халоазид при температура между 0° и 50°С за време, достатъчно да завърши образуването на желаното съединение. Реакцията за предпочитане се провежда в подходящ органичен разтворител, който е инертен спрямо реагентите. Подходящи разтворители за провеждане на реакцията са различни разтворители, които не съдържат активен водород като метиленхлорид, хлороформ, бензен, толуен, етер и други подобни или техни смеси. За предпочитане е реакцията да се извърши във вторичен азид като литиев азид или трет.амониев азид, например третиламониев азид, тъй като при тези условия се избягва образуването на нежеланото 7-дибромно съединение. Халоазидът се използва в лек излишък от стехиометрично изискването. Количеството на вторичния азид не е критично и обикновено е желателно да се използва в излишък, за да се получи максимален добив на желаното халоазидно съединение при оптимални условия. След завършване образуването на халоазида, продуктът се извлича и понататък може да се пречисти например чрез хроматография по известните методи.

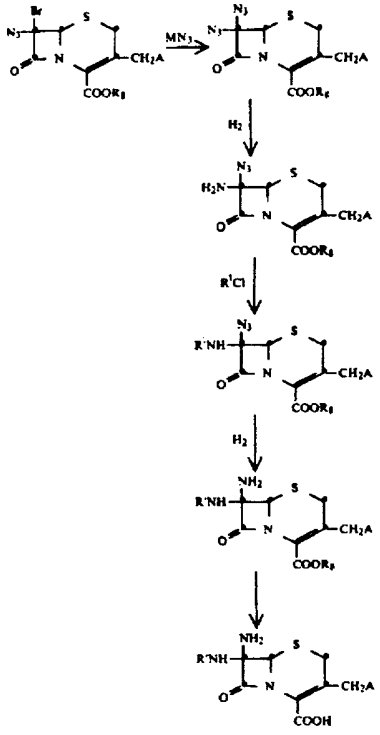
Следващият етап на метода се състои в заместването на халозаместителя с нуклеофилна група и се провежда при взаимодействие на халоазида със субстанция, способна да отели група, която да замести халотена. Тази реакция за предпочитане се провежда в присъствие на подходящ инертен разтворител като метиленхлорид, хлороформ, бензен толуен, етер, петролев етер и подобни други, като отново е желателно използването на разтворители, които не съдържат активен водород. Така съгласно едно специфично изпълнение на изобретението реагентът за нуклеофилно заместване може да бъде алкохол, като метанол, етанол, фенол, бензилов алкохол, субституиран алкохол като 2-брометанол, 2-метоксиетанол, гликоламид, естер на гликоловата киселина и други подобни, които водят до заместване на халогрупата и образуване на метокси, етокси, фенокси, бензилокси, 2-брометокси, метокси, 2-метоксиетокси, карбонилметокси или естерифициран карбонилметокси заместител, съответно. За предпочитане реакцията се провежда в присъствие на тежък метален катион, като сребърна сол.

Когато реакцията се провежда при взаимодействие на сол на органична киселина, за предпочитане сол на тежък метал, като сребърна сол, се получават съответните 7-ацило-

ксисъединения. Например, взаимодействието на халоазид със сребърен ацетат, сребърен бензоат, сребърен трет.бутилацетат, сребърен фенилацетат води до получаване на съответните 7-ацетокси, 7-беноилокси, 7-трет.бутилацетокси и 7-фенилацетокси междинни съеди-нения. Ацилните групи на тези различни ацилоксисъединения след това могат да се отцепят, като се получават съответните 7-хидроксисъединеня. Съответно, при тази реакция на получаване на 7-ацилокси съединения взаимодействието може да се проведе при използване на сол на подходяща киселина и провеждането на реакцията да се извърши в присъствие на сол на тежък метал, като сребърен оксид или сребърен тетрафлуорборат.

В следващия етап на описания по-горе процес, 7-азидо-7-R_1 съединението след това се редуцира до получаване на съответното 7-амино-7-R_1 съединение. Могат да се прилагат различни методи за провеждане на тази реакция, но обикновено за предпочитане е редукцията на азидогрупата до аминогрупа да се проведе чрез каталитично хидрогениране при използване на катализатор благороден метал като платина, паладий или техни оксиди. Този процес се извършва съгласно добре известни процедури. Съответно редукцията може да проведе и в присъствието на подходящ ацилиращ агент до получаването на желаното 7-ацламидо-7-R_1 съединение. 7-аминосъединението може да реагира с подходящи ацилиращи агенти, като се използват добре известни процедури до получаване на желаното 7-ациламидно съединение. Така описания по-горе процес, в който заместителят R е халогрупа, например хлор, бром или йод, 7-азидо-7-хало съединението, маже да се редуцира до съответното аминосъединение, което след това да се ацилира до поучаване на 7-ациламино-7-хало продукт. Както е посочено по-горе, етапите редукция и ацилиране могат да се извършат заедно, като 7-ациламидосъединението не се изолира, междинното 7-ациламиносъединение се ацилира.

Тези-7-амидоцефалоспоранати, в които заместителят на 7-мо място на цефемовото ядро е свързан със 7-въглерода през азотен атом обикновено се синтезират от 7-хало-7-азидо изходни продукти. Съгласно този метод за получаване 7-хало-7-азидоцефалоспоранатът се превръща в съответния 7,7-диазидоцефалоспоранат при взаимодействие с алкалнометлен азид и това междинно съединение след това се подлага на редукция чрез хидрогениране в присъствието на подходящ катализатор, например катализатор паладий върху въглен. Полученият 7-амино-7-азидоцефалоспоранат след това се ацилира чрез третиране на ацилхалид, анхидрид на карбоксилова киселина или сулфонилхалид и така полученият 7-амино-7-азидоцефалоспоранат отново се подлага на редукция и след това се превръща в свободна киселина по известни начини до получаване на желания продукт. Следващата схема, в която ацилиращият агент е ацилхаид, илюстрира този метод на получаване, но могат да се използват и други алицилиращи агенти при използването на аналогични реакции до получаването на желаната 7-амидо- или 7-сулфонамидоцефалоспоранова киселина.



Съгласно изобретението 7-амидо-7-азидоцефалоспорановите киселини са междинни продукти, които могат да взаимодействат при аминоазотния атом с редица реагенти до получаването на N-субституирани производни и N,N-дизаместени производни. Например 7-амидо-7-аминоцефалоспоранова киселина може да взаимодейства с един или повече екви-

валента алдехид като формалдехид, ацеталдехид или пропионалдехид и други подобни или аралкалдехид, като бензалдехид и други подобни до получаването на съответната 7-амидо-7-N-алкил/илиаракил/-цефалоспоранова киселина.

При реакцията с алдехид, 7-амино-7-аминоцефалоспорановата киселина може да взаимодейства с ацилиращ и сулфониращ агент като ацилхалид, анхидрид и карбоксилова киселина, алкансулфонилхалид или пиридсерен триоксиден комплекс до получаването на съответната 7-амидо-7-ациламидо/или 7-сулфонамидо/-цефалоспоранова киселина.

Тези 7-амидо-7-аминоцефалоспоранови киселина, в които 7-аминорадикалът е заместен с уреидо или N,N-диалкилуреидогрупа, обикновено се поучават чрез взаимодействие на изходния продукт с подходящ карбамоилхалид или N,N-диалкилкарбамоилхалид. Подобно производните на 7-амино-7-гуанидиноцефалоспорановата киселина се получават чрез взаимодействие на изходната 7-амидо-7-аминтоцефалоспоранова киселина с N-амидино-3,5-диметилпиразол.

Производните на 7-амидо/7-амидиноуреидо/-цефалоспоранова киселина се получават първо чрез взаимодействие на изходната 7-амидо-7-аминоцефалоспоранова киселина с фосген до получаване на междинния продукт, който след взаимодействие с гуанидин дава желания продукт.

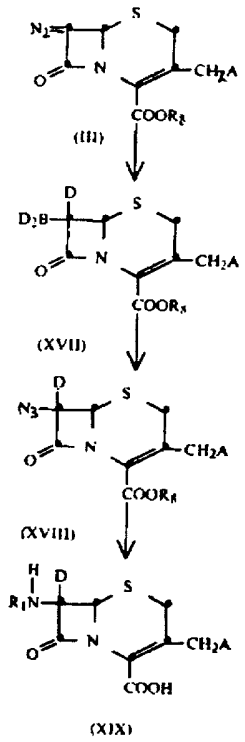
Съгласно друго изпълнение на изобретението 7-аминоцефалоспорините се получават също, като се използва бензхидрилов естер на 7-азидо-7-халосъединението с формула VII като изходен продукт. Това съединение взаимодейства с трет.бутилкарбамат до получаването на съответното 7-трет.бутилкарбониламиносъединение. Редукцията на този междинен продукт с водород в присъствието на платинов оксид дава 7-амино-7-трет.бутилкарбамоиламинобензхидрилов естер. Последното съединение след това се ацилира, като се получава бензхидрил-7-ациламидо-7-трет.бутилкарбмабоиламино съединението, което при третиране с трифлуороцетна киселина в присъствие на анизол дава 7-аминоцефалоспорин.

7-амидо-7-фосфоносъединенията и 7-амидо-7-фосфинилните продукти съгласно изобретението и съответните им соли и естерни производни се получават при взаимодействие на 7-азидо-7-халоцефалоспоранатите с подходящ фосфит, фосфонамидокиселина или диамидофосфорна киселина в присъствието на метална сол, например сребърна сол, като сребърен оксид, или сребърен тетрафлуороборат и други подобни. 7-азидо-7-фосфоно/или 7-фосфинилното/ съединение, което се получава, след това се редуцира до съответния 7-амино-7-фосфон/или 7-фосфинил/цефалоспоранат и се подлага на ацилиране чрез обработване с ацилхалид, анхидрид на карбоксилна киселина или сулфинилхалид до получаване на съответното 7-амидо-7-фосфоно-/или фосфинилно/ съединение о това междинно съединение може да се изолира и пречисти или, ако се желае, естерът може да се превърне в съответната свободна база, както е описано погоре. Също така, при третиране с база киселината може да се превърне в съответната 7-амидо-7-фосфоно-/или фосфинилна/сол.

Когато халоазидът взаимодейства с въглероден диоксид или сяровъглерод в присъствие на фениллитий, се получава съответното 7-азидо-7-карбокси или 7-азидо-7-тиокарбоксисъединение. Тези карбокси или тиокарбоксисъединения могат да се превърнат в съответното халоформилно съединение чрез взаимодействие с халогениращи агенти, добре известни в тази област. Например 7-карбокси-7-азидосъединението чрез взаимодействие с тионилхлорид се превръща в 7-хлорформил-7-аминосъединението, което може да се редуцира до 7-амино-7-хлорформилно съединение и да се ацилира до получаване на желаната цефалоспоранова киселина или децефалоспоранова киселина. По-нататък 7-халоформилното съединение при реакция с алкохол като метанол, фенол или бензилов алкохол се превръща в съответното 7-метоксикарбонилно съединение, 7-феноксикарбонилно или 7-бензилоксикарбонилно съединение. При взаимодействие с амин като диметиламин, дибензиламин, дифениламин, моноетиламин, монобензиламин, монофениламин, фенетиламин, хидразин или заместен хидразин, 7-халоформилното съединение се превръща в съответното 7-карбоксамидно съединение. 7-карбоксицефалоспорановите и децефалоспорановите киселини също се получават при окисление на съответните 7-формилни съединения със сребърна киселина. 7-формилните съединения се получават чрез третиране на 7-хидроксиметилза-

местените продукти с фосфорна киселина при pH 2-3, за да се получи 7-хидрокси съединението, и след това-окисление на тези последни продукти с комплекс хромен триоксид-пиридин.

Новите цефалоспоранови и децефалоспоранови киселини, в които R_1 е въглеводородна група, се получават чрез реакции, показани на следващата схема.

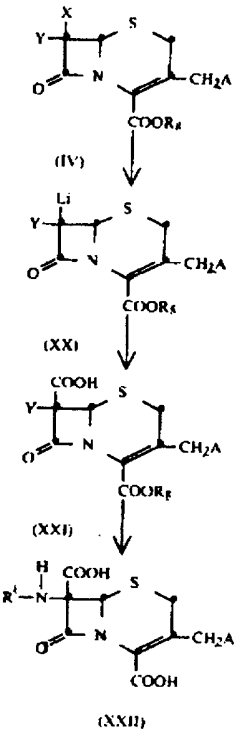


в която D е въглеводород и R_1 и A имат значенията, определени по- горе.

Съгласно предходната схема, диазоцефалоспориновото съединение взаимодейства с трихидрокарбил-борно съединение при ниски температури например -50°C до - 100°C, достатъчно време, за да се получи междинният 7-дихидрокарбилбор-7-въглеводород (XVII). След взаимодействие на това междинно съединение с халогеназид, като бромазид при стайна температура се получава 7-хидрокарбоил-7-азидното съединение (XVIII). Последното съединение след това се редуцира каталитично, ацилира се и естерната група се отцепва съгласно методите, описани по-горе, за да се получи желаната 7-хидрокарбил-7-ациламид цефалоспоранова или децефалоспоранова киселина (XIX) или нейна сол.

При осъществяването на първия етап от този метод въглеводородната група на борното съединение може да бъде група от нисш алкил с 1 до 6 въглеродни атоми нисшалкенилна група с 2 до 6 въглеродни атоми, нисш алкинилна група с 2 до 6 въглеродни атоми, аралкилна група като бензил или арилна група като фенил. така, като се използват тези три-субституирани борни съединения, се получават съответните съединения 7-алкил, алкенил, алкинил, аралкил или арилцефалоспоранова киселина.

Съгласно специфично изпълнение на изобретението нови цефалоспорини, имащи 7-карбокси или заместен карбокси заместител се получават по следния метод:



По такъв начин, като се съблюдава един от предходните процеси, междинният продукт (IV), получен, както е описано по-горе, взаимодейства с въглеводород-литиево съединение с формула $R_{10}Li$, в която R_{10} представлява въглеводородна група, като нисш алкил или арил, например н-бутил-литий, за да се образува 7-литиево съединение /XX/, което реагира с въглероден диоксид, за да се получи 7- α -карбокси съединението /XXI/. Този междинен продукт се превръща в карбокси-7-це-

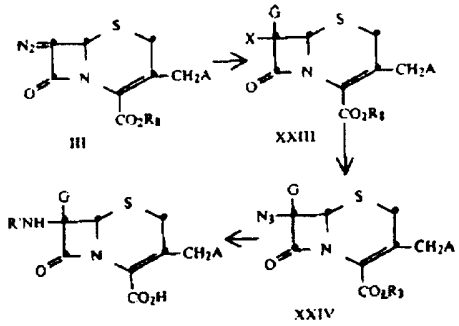
фалоспорин /XXII/, като се използват методите, показани по-горе, или карбокси заместителят може да бъде превърнат в производно на карбоксилната киселина, като естер, амид, хидразид, азид или хидроксамова киселина, като се използват познатите на специалистите методи. Алтернативно, когато 7-литиевото съединение взаимодейства със сяровъглерод, вместо с въглероден диоксид, се получава съответното 7-дитиокарбокси /-CSSH/ съединение.

7-цианоцефалоспориите се получават чрез взаимодействие на 7-хало-7-азидно междинно съединение с формула VII, посочена по-горе, с тетрабутиламониев цианид, за да се получи 7-цин-7-азидното съединение. Този междинен продукт след това се редуцира до 7-циано-7-амино съединение, последният продукт се ацилира и ацилираният естер се отцепва, като се получава желаният 7-циано-7-ациламидоцефалоспорин, което се използват процедурите, описани по-горе.

7-формилцефалоспориите се получават чрез превръщане на 7-хидроксиметил-7-ациламидо-цефалоспоранова киселина или на съответната 3-CH_2A децефалоспоранова киселина с окислителен агент като хромен триоксид, за да се получи 7-формилното съединение. Това последното цефалоспориново съединение се превръща в съответния 7-карбокси продукт чрез меки окисляващи агенти, като сребърен оксид.

7-хало-заместените цефалоспорини съгласно изобретението се получават, като се подложи на редукция 7-хало-7-азидното междинно съединение с формила VII по-горе, като се получава съответното 7-хало-7-амино съединение и този междинен продукт се ацилира, за да се получи съответното 7-ациламид-7-хало-цефалоспориново съединение. Полученият в резултат естер след това може да се отцепи и да се превърне в съответната негова карбоксилна сол чрез конвенционални средства, например, чрез третиране с трифлуороцетна киселина и воден разтвор на основа.

При друго изпълнение на изобретението новите 7-хидрокарбилокси и 7-хидрокарбилтиоцефалоспорини могат да се получат по следващата схема

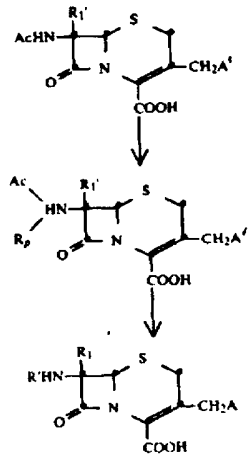


в която R_8 и A имат значенията, дефинирани по-горе, и G представлява хидрокарбилокси или хидрокарбилтио.

Съгласно посочената схема изходното съединение - естер на 7-диазо съединението, с формула III, посочена по-горе, взаимодейства с хипохалит на алкохол или тиол или с алкохол в присъствието на положителен халоген, като N-хало-амид, например N-бромацетамид, N-бромосукцинимид, N-бромофталамид и други подобни, които реагират, както, ако са съответният халит. Полученият в резултат 7-хало-7-хидрокарбилокси или хидрокарбилтио естер /XXIII/ често е смес от епимери при 7-мо място, които лесно се разделят чрез хроматография. Все пак, когато се получи само един епимер, той може да бъде еквилибриран до смес от епимери чрез третиране с неорганичен халид в полярен разтворител. За епимеризиране на тези междинни съединени особено полезна е литиева сол на подходящ халид в диметилформамид 7-хало-7-хидрокарбилокси или хидрокарбилтио продуктът след това може да реагира с азид, като литиев азид, за да се получи 7-хидрокарбилокси или хидрокарбилтио-7-азидо цефалоспоранатен естер /XXIV/. След това последното съединение може да бъде редуцирано било с водород било с неорганичен редуциращ агент, за да се получи междинният 7-хидрокарбилокси или хидрокарбилтио-7-аминоестер /XXV/ R' = H/. Това последно съединение може да бъде ацилирано, за да се получи заместителят цефалоспоринов естер. Алтернативно, редукцията на азидното междинно съединение може да се направи присъствието на ацилиращ агент, за да се получат тези естери директно. Тези съединения след това могат да се превърнат в желаната цефалоспорин с формула XXV или сол на същия съгласно методите, описани по-горе.

Различните процеси, описани по-горе, могат да доведат до получаването на спецфичен епимер при 7-мо място, или на смес от епимери при 7 място, например 7-α-хало-7-β -R_1 или 7-β-хало-7-α-R_1 съединение. Когато смес от епимери се получи, те лесно могат да бъдат разделени по методи, като хроматографията, които са добре познати на специалистите от областта. В някои случаи, когато само един епимер е получен, той може да се еквилибрира, за да се получи смес от епимери по методи, познати на специалистите.

Съгласно друго изпълнение на изобретението новите продукти се получават също по нови методи, при които ацилната група на 7-азиламидоцефалоспориновото съединение се замества с различен ацилов заместител. Съгласно този нов метод 7-ациламидоцефалоспориновото съединение взаимодейства с ацилиращ агент, като се получава междинното 7-диациламидоцефалоспориново съединение, съдържащо два различни ацилови заместителя, и оригиналната ацилна група след това се отцепва, като се получава ново 7-ациламидоцефалоспориново съединение. Този метод се илюстрира със следната схема:



в която Ac представлява ацилна група, A',R'$_1$ Rp представляват заместители, дефинирани като A,R_1 и R'респ.,или могат да бъдат обратно превърнати в тях чрез отстраняване на защитната или блокираща група.

При метода, описан в предходната схема, реакциите могат да се извършат със свободната киселина, макар че общо взето се счита за предпочитано да се блокира или да се защити карбоксилната група чрез получаване на подходящия естер, който лесно може да бъде отстранен в края на процеса.

Първият етап от този процес обхваща взаимодействието на цефалоспориновото съединение или неговото производно, в което карбоксилната група е блокирана, с ацилиращ агент, за предпочитане ацилхалид, в присъствието на силилна група, като се получава 7-диациламидо съединение. този продукт след това реагира до отстраняване на оригиналния ацилов заместител и се получава цефалоспориновото съединение, имащо новия 7-ациламидо заместител.

Първият етап от получаването на диацилирания продукт най-добре се извършва при интимен контакт на цефалоспориновото съединение с ацилиращия агент в подходящ разтворител, в присъствие на трибуституирано силилно производно на отрицателно заместен амид. Температурата, при която се извършва реакцията, не е специално критична, и температура приблизително от -20°C до 100°C са общо взето удовлетворителни, при все че се предпочита провеждане на реакцията при температура приблизително от 25° до 40°C. Различните разтворители, които не съдържат активен водород, като хлороформ, ацетонитрил, метиленхлорид, диоксан, бензен, халобензен, тетрахлорметан и диетилов етер, са най-подходящи като среда за тази реакция.

В метода от изобретението могат да бъдат използвани различни трихидрокарбилсилилни съединения, пир които въглеводородният заместител е нисш /1 - 6 въглеродни атоми/, арил като фенил, или аралкилна група като бензил. Тези съединения лесно се получават чрез взаимодействие на еквимолекулярни количества от трихидрокарбилсилилхалид с отрицателно заместен амид или имид.

Все пак общо взето е за предпочитане да се използва производно на три нисшалкил силил и особено триметилсилилно производно, тъй като този продукт е евтин и лесно достъпен. Отрицателно заместени амиди и имиди са сукцинамид, фталимид, цианацетамид, трифлуорацетамид, бензамид, р-нитро-бензамид, трихлорацетамид, сулфонамид и други подобни. Примери за тринисш алкилсилилни производни, които специално са полезни и могат да бъдат споменати, са N-териметилсилил трифлуорацетамид, N-триметил-силилфталамид.

Общо взето предходните реакции се

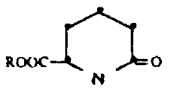
предпочита да се извършват с цефалоспориново съединение, в което карбоксилната група е блокирана или защитена, тъй като с такива производни се получават максимални добиви от желаните продукти. За тази цел карбоксизаместителят се блокира чрез формиране на подходящ естер като бензилов, бенхидрилов, р-нитрофенилов, триметилсилилов, трихлоретокси, р-метоксибензилов, фталимидометил или сукцинимидометилов естер, които лесно се отстраняват по методи, познати добре на специалистите.

В допълнение се предпочита да се блокира или защити всяка налична аминогрупа в изходното цефалоспориново съединение, тъй като с такива производни се получават максимални добиви от желаните продукти. За тази цел за предпочитане е групите да се блокират със субституенти, които лесно се отстраняват. Такива групи са добре известни на специалистите. Например аминната група най-удобно се блокира с група като трихлоретоксикарбонил, трет.-бутоксикарбонил, бензоилметоксикарбонил, триметилсилил, р-метоксибензилокси, о-нитрофенилтио и други подобни.

Етапът на отцепване на оригиналната ацилна група може да се извърши по няколко начина, по-специално чрез удължаване на реакционното време, чрез прибавяне на алкохол, като нисш алканол или нисш алкилтиол или чрез хидролиза във водна среда, съдържаща малко количество киселина или основа. Така, в някои случаи отцепването се извършва чрез прибавяне на нисш алканол или нисш алкилтиол, съдържащи 1 до 6 въглеродни атоми, аралканол като бензилов алкохол или съответния тиол. Отцепването дава желаното моноацилирано цефалоспориново съединение или има за резултат получаването на смес от моноацилни съединения. В последния случай, желаното моноацилирано цефалоспориново съединение се събира след процедури на разделяне като хроматографията, които се до добре известни на специалистите.

Методът съгласно това изпълнение на изобретението е особено подходящ за заместване на аминоадипоилната група на 7-/аминоадипоиламидо/ странична верига у цефалоспорините като тези, получени чрез ферментация и техни производни, имащи други заместители на 3 място. Съгласно специфично изпълнение на този метод, цефалоспориново съединение като цефалоспорин С или 7-/D-5'-амино-5-'карбоксивалерамид/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина (или нейни производни) реагира с ацилиращ агент в присъствието на тризаместен силилов радикал, за да се получи 7-диациламидното производно, имащо две различни ацилни групи. Диацилираният продукт може селективно да се отцепва, за да се отстрани α-аминоадипоилната група и да се получи желаното различно 7-ациламидоцефалоспориново съединение. Въпреки че цефалоспориновото съединение само за себе си може да бъде трансестерифицирано по настоящия метод, е намерено, че процесът се улеснява и се получават максимални добиви от новото 7-ациламидо съединение, при оптимални условия, ако амино и карбокси заместителите на цефалоспориновото съединение са блокирани или защитени при извършване на процеса. Различните блокирани или защитни групи, посочени по-горе, са подходящи за тази цел. Така например при заместване на α-аминоадипоилната странична верига на цефалоспорините, посочени по-горе, с друга ацилна група, като се следва това специфично изпълнение на изобретението, и двете карбоксилни групи, на 4 място и карбоксилната група на аминоадипоилния заместител се блокират и аминогрупата се защитава по подобен начин. Полученото в резултат блокирано производно реагира с ацилиращия агент, за предпочитане киселинен халид като хлорид, в присъствието на тризаместено силилно производно на отрицателно заместен амид или имид, като се получава 7-диациламидо производно. През време на тази реакция на ацилиране настъпва известно отцепване на α-аминоадипоилната група, но по-голямата част от продукта се получава под формата на диацилно производно.

Когато защитната група на аминозаместителя от аминоадипоилната част като трихлоретоксикарбонил или трет.-бутоксикарбонилна група се отстранява чрез подходящи средства, настъпва селективно разпадане на аминоадипоилната група. Това отстраняване на аминофункцията видимо се дължи на вътрешна циклизация на аминоадипоилната група с резултат отцепване на групата като α-карбоксилов естер със следната формула

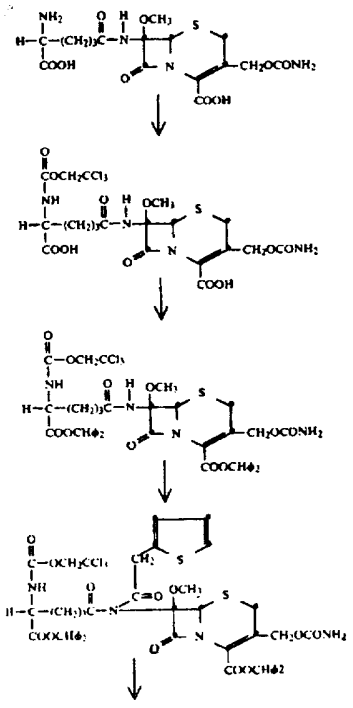


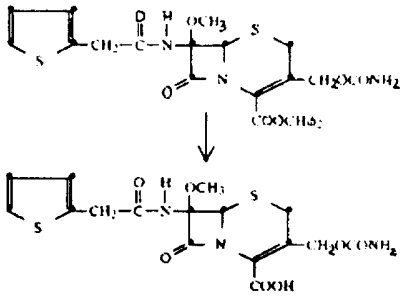
Изследванията съгласно изобретението сочат, че това е механизмът на посоченото отцепване, макар че по-нататъшни изследвания могат да установят, че продуктът се разпада и извлича по някакъв друг начин. Това обяснение как настъпва отцепването е дадено, за да се разбере по-добре изобретението.

Отцепването на защитните групи на амино и карбоксилната функция се извършва съгласно методите, добре познати на специалистите. Така например трихлоретоксикарбонилната група се отстранява чрез реакция с цинк и оцетна киселина, и трет.-бутоксикарбонилната и бензхидрилната групи се отстраняват чрез реакция с трифлуороцетна киселина.

Съгласно друг аспект на изобретението нови 7-диациламидо съединения, получени по метода от изобретението, са не само полезни като междинни продукти при получаването на моноацилирани цефалоспорини, но са полезни антимикробни продукти, активни срещу различни патогенни микроорганизми.

По-пълно разбиране на метода от изобретението се осигурява чрез илюстративното изпълнение, което следва. Така, 7-/D-5'-амино-5'-карбоксивалерамид/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина се превръща в съответното 7-/2-тиенилацетат-амидо/съединение съгласно метода по следващата схема на реакциите



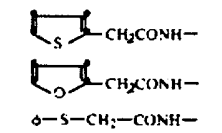
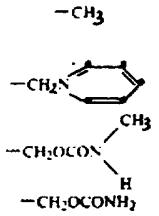
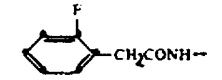
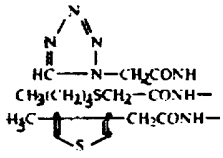
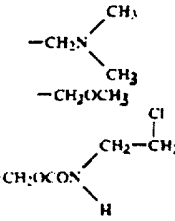


В посочения процес изходното съединение се ацилира чрез взаимодействие с трихлоретоксикарбонилхлорид, като се получава N-трихлоретоксикарбонилното производно, което при алкилиране с дифенилдиазометан се превръща в дибензхидрилов естер. Взаимодействието на полученото цефалоспориново съединение с триметилсилилтрифлуорацетамид и 2-тиенилацетилхлорид дава 7-//D-5'-трихлоретоксикарбониламино-5'-карбоксивалерил/-/2-тиенилацетиламино// съединение. Аминоадипоилната група след това се отцепва при взаимодействие с цинк в присъствие на киселина до получаване на бензхидрилов естер на 3-карбамоилоксиметил-7-/2-тиенилацетамидодецефалоспоранова киселина, която след това се деблокира, за да се отстрани бензхидрилната група и да се образува свободната киселина. Киселината може да се превърне в сол по известни в областта методи.

Могат да се използват други ацилиращи агенти, като тези, дефинирани в R_1 по-горе, вместо 2-тиенилацетилхлорида, показан в схемата за получаване на съответните 7-ациламидоцефемови съединения. При използването на такива ацилиращи агенти е необходимо да се избягва използването на ацилиращи агенти, съдържащи субституенти, които могат да реагират по време на реакцията. Така амино, карбокси или хидрокси субституентите на ацилиращия агент трябва да се блокират или защитят с групи, като тези, показани по-горе, и впоследствие да се отстранят. Примери за други специфични ацилиращи агенти, които могат да се споменат, са фенилацетилхлорид, 2-фурилацетилхлорид, тиофеноксиацетилхлорид, α-азидофенилацетилхлорид и други подобни. Съответно могат да използват други ацилиращи агенти, като анхидриди или смесени анхидриди, вместо киселинни халогениди. Този метод за трансацилиране е, разбира се, ценно предимство в тази област, тъй като осигурява начин за полу-

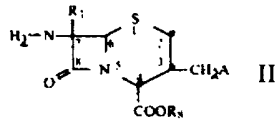
чаване на цефалоспорини, съдържащи различни 7-ациламидозаместители, вместо аминоадипоиламидогрупата и при това се избягва необходимостта първо известният цефалоспорин да се превърне в съответната 7-аминоцефалоспоранова киселина и след това този продукт да се ацилира. Когато се използват цефалоспорини, получени чрез ферментация, като изходни продукти съгласно метода могат да се използват производни на такива цефалоспорини, съдържащи други заместители на 3 място, вместо карбамоилоксиметилов или ацетоксиметилов заместител, като 3 заместители в общата формула CH_2A, означена по-горе. Могат да се получат други 3 заместени цефалоспорини например от 3-ацетоксиметил-7-ациламидоцефалоспорини съгласно известни методи.

Примери за други цефалоспорини със 7-метокси или 7-водород заместител, които могат да се получат по описаните по-горе процеси, са показани в следващата таблица:

7-ациламидо заместител	3-заместител
	
	
	

Друг възможен начин за получаване на 7-R_1-7-аминосъединения с формула IX по-горе се състои във взаимодействие на 7-аминосъединението с фрмула II по-горе с ароматен алдехид до получаване на имино адукт, третиране на имино адукта с дефиниран реагент до получаване на 7-R_1 Шифова база и след това регенериране на аминочастта. Този процес не е част от изобретението, но е описано и за него се претендира в разделната заявка GB 14358, сер.№ 13 008, 16 март 1972, еквивалентни на патент от US 3 875 146, издаден на 01.04.1975 г.

По-специално този възможен начин може да се използва за получаване на съединения със следната формула



II

в която A и R_8 са дефинирани по-горе и R_1 е нисш алкил, нисш алкокси, нисш алкилтио, нисш алканоил, нисш халоалкокси, нисш халоалкилтио, хало, нисш халоалкил, нисш алканоилокси, /α-хидрокси/-нисш алкил, /α-хидрокси/-нисш алкенил, β-заместени етиленови производни, алил, бензил, циан, нитрозо, карбамоил, карболовералкокси, сулфо, сулфонил, нисш алкилсулфо, фосфоно, нитро, карбокси и дитиокарбокси заместител.

Изходният продукт е 7-NH_2 съединение с формила II по-горе, което взаимодейства с ароматен алдехид, за предпочитане с един 0- или един р-електроотрицателен заместител, избран от групата нитро, метилсулфонил, циано, карбоксил и подобни. Предпочитан реагент е р-нитробензалдехид.

Изходният продукт и ароматният адехид се заместват заедно в подходящи еквимоларни количества в инертен разтворител. Подходящи разтлоритеели са диоксан, ацетонитрил, диметилформамид, диметилсулфоксид, бензен, толуен и подобни. Алдехидът може да се използва, ако се желае, в молекулярен излишък. Реакцията се провежда лесно при температура в границите от околна температура до температурата на кипене на разтворителя под обратен хладник. Тъй като тази кондензация е равновесна реакция и тъй кто водата е един от продуктите на реакцията, последната се отстранява от активно участие по-нататък в реакцията по някой от извеестните начини, вкл. ацеоропна дестиация, молекулно сито или боратни естери. Отделният метод зависи от точните параметри на реакцията. Реакцията завършва с изпаряване на разтворителя. Иминопроизвостото след това се отделя и се използва в следващия етап. Последнитя включва заместване на R_1 групата при въглеродния атом, съседен на иминоазота. Тази реакция се провежда в присъствие на инертен разтворител, като тези, изброени по-горе, и в присъствие освен това на органична или неорганична основа. За предпочитане е да се из-

ползват органични основи, като третични амини или пиридини. Специфичен третичен амин, който се предпочита, и диизопропилетиламин, макар че може да се използва всякакъв третичен нисш алкиламин. Могат да се използват неорганични основи като NaH, NaOH, KOH, карбонатни или бикарбонатни соли. В отделни случаи реакцията може да се проведе в "меко стъкло", което съдържа достатъчно разтворима неорганична основа да катализира реакцията.

Специфични реагенти, които могат да се използват в реакцията с иминосъединението, за да се получи в резултат избраната R_1 група, очевидно зависят от желаната R_1 група:

Следващата таблица е от значение за определяне на всеки реагент с оглед на крайната R_1 група:

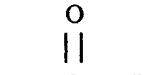
Реагент	R_1
Нисш алкилсулфат или халид	Нисшалкил
Нисш алканоалхалид	Нисш алканоил
Нисш алкилпероксид	Нисш алкокси
Халонисш алкил пероксид	Нисш халоалкокси
Нисш алкил дисулфид	Нисш алкилтио
Халонисш алкил дисулфид	Нисш алкилтио
Трет.бутилхипохалит или перохалометилхипохалит	хало
Халонисш алкан	халонисш алкил
Нисш алканоил пероксид	Нисш алканоилокси
Формалдехид или Нисшалкилалдехид	/α-хидрокси/нисш алкил
Реактивен Нисш алкил кетон	/α-хидрокси/разклонен Нисш алкил
реактивно етиленово производно	/β-заместен/етил
алилхалид	Алил
Бензилхалид	Бензил
Цианогенбромид	Циано
Нитрозилхалид	Нитрозо
Карбамоилхалид	карбамоил
Нисш алкилхалоформиат	Карболовералкокси
Сулфорилхлорид	Сулфо
Сулфамоилхлорид	Сулфамоил
Нисш алкилсулфонилхалид	Нисш алкилсулфо
Фосфорен оксихлорид	Фосфо
Ацетонцианхидриннитрат	Нитро
Карбондиоксид /CO_2	Карбокси
Карбондисулфид /CS_2/	Дитиокарбокси

Изразът "/α-хидрокси/ нисш алкил" се използва за означаване на групата с формулата



в която R е водород или алкил с 1-6 въглеродни атоми.

Изразът "Реактивен нисш алкилкетон" се използва за означаване на кетон с формула



в която единият R' е халогенирана нисша алкилна група, халоген заместеният въглероден атом е съседен на карбонилната функция или единият от R' или R" е алкилкарбонилна група. Карбонилът е съседен на карбонила на кетона; другият от R' или R" е нисш алкил. Илюстрация на един тип "реактивен нисш алкилкетон" е



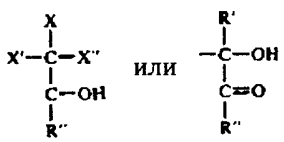
в чиято формула X ехалоген, X" е халоген или водород и X' е халоген, водород или нисш алкил; а R" е нисш алкил.

Друг тип е



в чиято формула R' е водород или нисш алкил и R" е нисш алкил, халоНисш алкил или нисш халоалкокси.

Изразът "/α -хидрокси/разклонен Нисш алкил" означава група с формула



в която X,X', X", R' и R" имат посочените по-горе значения.

Изразът "Реактивно етиленово производно" се използва за означавана на етиленово ненаситено съединени, което се активира от присъствието на една или повече силни електронотдаващи групи.

Например съединения с формула CH_2=CHУ, в която У е

$$-C = O,\ -NO_2,\ -CN,\ -C-O-CH_3,\ CF_3$$
$$\quad\|\qquad\qquad\quad\|$$
$$\quad H\qquad\qquad\quad O$$

и подобни могат да се включат.

Терминът "/β-заместен/етил" се използва за означаване на следната група

$$-CH_2 - CH_2\ У$$

в която Y има горните значения.

Като се следва реакцията между иминосъединението и реагента до образуване на новите 7-R'-съединения, иминочастта се възстановява в амино. Възстановяването се извършва чрез аминолиза или хидроазинолиза в присъствие на каталитични количества киселина. За предпочитане се използва анилинхидрохлорид, който осигурява както наличието на амин, така и на киселина. Когато се използва хидразин или хидразиново производно като фенилхидразин, 2,4-динитрофенилхидразин и други подобни, се добавя киселина. Могат да се използват и други хидразини или амини. Предпочтани среди са низши алканоли като метанол, етанол и други подобни. Могат да се използват обичайни киселини или основи. Може да се използва хлороводородна сол на р-толуенсулфонова киселина. Единственото ограничение е да не се извършва нежелана хидролиза или отваряне на пръстена.

Естерите на 7-R_1-7-аминодецефалоспорановите киселини и 7-R_1-7-аминодецефалоспорановите киселини с формула IX, получени по-горе, по този начин, след това могат да се превърнат в цефалоспоринови съединения, като се следват процедурите, описани по-горе.

Етапът на ацилиране на 7-аминосъединенията с формула IX по-горе се осъществява чрез взаимодействие на амин с ацилова киселина в присъствие на ацилиращ агент като дициклохексилдиимид с ациланхидрид, с ацилхалид като киселинен хлорид или с активиран естер на киселина като р-нитробензилов естер. В процеса на редуктивно алкилиране на 7-азидосъединението с формула VIII по-горе, редуктивното алкилиране за предпочитане се провежда в присъствие на ациланхидрид.

Следващите примери поясняват изобретението, без да го ограничават.

Пример 1. А. Бензилов естер на 7-диазоцефалоспорановата киселина

Смес от 10 g натриев нитрит, 4,5 g бензилов естер на 7-аминоцефалоспоранова киселина, сол с р-толуенсулфоновата киселина, 300 m метиленхлорид и 300 ml вода/лед се разклащат в делителна фуния. Прибавя се монохидрат на р-толуенсулфоновата киселина /1,6 g/ на три порции в продължение на 20 мин. Делителната фуния се разклаща енергичтно през това време. Метиленхлоридният слой се отделя, суши се над натриев сулфат и се изпарява под намалено налягане до 40 ml.

В. Бензилов естер на 7-азидо-7-бромцефалоспоранова киселина

Към разтвор на бензилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина в 40 ml метиленхлорид се прибавя 40 ml нитрометан и полученият разтвор се охлажда в ледена баня. Към този разтвор се прибавя 80 ml триетиламониев азид в метиленхлорид, получен, както е описано по-долу. Към тази реакционна смес след това се прибавя 40 ml метиленхлорид, съдържащ бромазид, полуечн, както е описано по-долу, при добро разбъркване. След като престане отделянето на газ, прибавят се 200 ml 0,1 N натриев тиосулфат и сместа се разклаща енергично. Органичният слой се отделя и се прибавя 200 ml вода. Към тази смес след това се прибавя твърд натриев бикарбонат на малки порции, докато водната фаза остане на pH 7 след разклащане. Органичният слой след това се отделя, суши се с магнезиев сулфат и се изпарява под намалено налягане, като се получава 4,8 g суров бензилов естер на 7-азидо-7-бромцефалоспоранова киселина във вид на кафяво масло. Продуктът се пречиства понататък чрез хроматография върху 120 силикагел, като се използва хексан-бензен 1:1 и 1:3 за елуиране на продукта. Фракциите, съдържащи чист продукт, се обединяват и изпаряват, като се получава бензилов естер на 7-азидо-7-бромоцефалоспоранова киселина. ИЧ/течен филм/: 4,7 μ/азид/, 5,60 μ /β -лактамен карбонил/, 5,75 μ/естери/. ЯМРCDCl$_3$

$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad O$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad |$$

^{TSM}/100 NHz/: 2,01 δ /S,3H,CH_3C =O/, 3,42δ

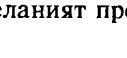
/AB,2H, S-CH_2/, 4,68 и 4,71 δ /синглет, C-6 водороди/. Тънкослойна хроматография R_f 0,70 върху силикагел G, като се използва 1% метанол в хлороформ.

Разтворът на триетиламониев азид се получава чрез смесване на 6,0 g натриев азид, 20 ml вода и 50 ml метиленхлорид, охлаждане на тази реакционна смес до 0°C и прибавяне на 6 ml концентрирана сярна киселина. Получената реакционна смес се разбърква 10 min, слоевете се разделят и водният слой се промива с малко количество метиленхлорид, който се прибавя към преди това отделената метиленхлоридна фаза. След сушене с калциев хлорид, метиленхлоридният разтвор се неутрализира до pH 7 с триетиламин и крайният обем се нагласява до 100 ml метиленхлорид.

Разтворът на бромазид се приготвя чрез охлаждане на смеси, състояща се от 26 g натриев азид, 80 ml метиленхлорид и 6,4 g бром до 0°C, прибавяне на 20 ml концентрирана солна киселина, разбъркване на реакционната смес в ледена баня в продължение на 3 h, отделяне на органичната фаза, промиване на водната фаза с малко количество метиленхлорид, който се прибавя към отделената органична фаза и нагласяване на обема до 100 ml с метиленхлорид.

С. Бензилов естер на 7-азидо-7-метоксицефалоспоранова киселина

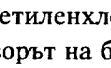
Разтвор на бензилов естер на 7-азидо-7-бромцефалоспоранова киселина в метанол се обработва с един еквивалент сух сребърен флуороборат. Бързо се образува тъмножълта утайка. Сместа се разбърква при 22°C в продължение на 2 h и 30 min. Твърдото вещество се отстранява чрез филтриране и филтратът се изпарва като дава суров бензилов естер на 7-азидо-7-метоксицефалоспоранова киселина. Суровият продукт се хроматографира върху силикагел, като се използва 2% хлороформ в бензен. Желаният продукт има $ЯМР_{CDCl}$ TMS



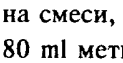
/Частичен, 100 MHz /2,02 δ /S, 3H, CH_2C-0/, 3,60 δ/S,3H,OCH_3/; ИЧ /течен фирм/ силна абсорция при 4,70 μ/азид/, 5,60 μ / β -лактам, 6,7μ /естери/. Тънкослойна хроматография R_f 0,65 върху силикагел G с 1% метанол в хлороформ.

Д. Бензилов естер на 7-ацетамидо-7-метоксицефалоспоранова киселина

Смес от 70,5 mg бензилов естер на 7-азид-7-метоксицефалоспоранова киселина, 69,5 mg платинов оксид и 5,0 ml оцетен анхидрид се хидрогенира при атмосферно налягане в продължение на 16 h. Разтворителят се изпарява под намалено налягане и суровият продукт се хроматографира върху 12 g силикагел, като се използва хлороформ и хлороформ с 1-5% метанол. Суровият бензилов естер на 7-ацетамидо-7-метоксицефалоспоранова киселина се елуира с 1% метанол в хлороформ. Продуктът има ИЧ /течен филм/, 3,0μ /NH, 5,6 μ/β-лактамен карбонил/, 5,75 μ /естери/, 5,93 и 6,6 μ /амид/ и няма абсорбция при 4,7 μ /азид/. $ЯМР_{CDCl3}$ /частичен,



100 MHz /2,01 δ /S, CH_3C-0; и 2,10 δ синглети,



CH_3 C-NH/, 3,50 δ /синглет, OCH_3/, 5,20 δ /синглет, C-6 водород/. Тънкослойна хроматография R_f = 0,40 върху силикагел G.

Е. Калиева сол на 7-ацетамидо-7-метоксицефалоспоранова киселина

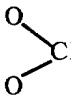
Разтвор на бензилов естер на 7-ацетамидо-7-метоксицефалоспоранова киселина /25 mg/ в 3 ml в 1:1 воден метанол се хидрогенира, като се използва 25 mg катализатор паладий върху въглен, при 40.6,895 k N/m^2 водород за 1 h. Сместа се филтрира и pH на филтрата се довежда до 8 с калциев бикарбонат. Водният разтвор се лиофилизира, като се получава калиева сол на 7-ацетамидо-7-метоксицефалоспоранова киселина.

Пример 2. Бензихидрилов естер на 7-аминоцефалоспоранова киселина

Към суспензия от 6,8 g /0,025 м /7-амино цефалоспоранова киселина в 300 ml, несъдържащ перокси диоксан, при стайна температура се прибавя при разбъркване 4,3 g /0,22 м/ монохидрат на р-толуенсулфонова киселина. Бистрият разтвор се концентрира под вакуум и се промива два пъти с диоксан.

Остатъкът се разтваря в 300 ml диоксан при стаяна температура и на капки в продължение на 15 min се прибавя разтвор на 10 g /0,05м/ дифенилдиазометан в 25 ml диоксин. Винено оцветеният разтвор се разбърква още 30 min, след това се прибавя 25 Ml метанол, за да се разруши излишъкът от дифенилдиазометана. Сместа се концентрира под ва-

kуум и остаткът се разпределя между 200 ml вода, съдържаща 10 g K_2HPO_4 /pH 8,5/. Органиичната фаза се промива с вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакум, като се получава масло. Маслото се разбърква с 100 ml етер в продължение на 1 h. Утайката се филтрира ,промива се с етер и се суши до постоянно тегло 4,7 g /43%/ с т.т. = 126-128°C. Анализ: Изчислено: C 63,0; N 6,37. Намерено: C, 62,7; H 5,18; N 5,18, ИЧ в хлороформ: 5,6 μ /β-лактам C=0 /и 5,8 μ/естерна C=O/. ЯМР в дейтерохлороформ: 1,85δ /синглет, NH_2; 2,0 /синглет, CH_3C=0/,3,45 /дублет, CH_2S/; 4,8 δ /синглет, CH_2OAc/; 4,7δ /дублет, C_6H/; 4,9 δ /дулет, C_7H/м 6,98 δ /дублет,



CH/; и 7,4δ /синглет, фенил/.

B. Бензхидрилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина

Към разбърквана смес от 1,6 g натриев нитрит, 30 ml вода и 40 ml дихлорметан при 0°C се прибавя 880 mg/0,002 м / естер, последван от прибавянето на разтвор от 760 mg / 0,004м/ p-толуенсулфонова киселина в 5 ml вода за няколко min. Сместа се разбърква при 0°C 20 min, след това органичната фаза се отделя промива се с 1 x 10 ml ледена вода, суши се над натриев сулфат при 0°C, филтрира се и се концентрира под вакуум при стайна температура като се получава 900 mg стъкловиден продукт. ИЧ: 5,8 μ /естерен CO/ 4,8 μ /силна N=N/, 5,6 μ /β-лактамен C=0/ и ЯМР в дейтерохлороформ: 2,0 δ /синглет, CH_3C=0/; 3,4δ /дублет, CH_2S/; 4,8 δ /синглет, CH_2OAc/; 5,6δ /синглет, C_6H/,6,98 δ /сиглте,



/и 7,4 δ /синглет, фенил/.

C. Бензхидрилов естер на 7-бромо-7-азидоцефалоспоранова киселина

Към разтвор от 900 mg бензхидрилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина в 20 ml метиленхлорид и 10 ml CH_3NO_2 при 0-10°C се прибавя навендънж цялото количество Et_3 - $^+HN_3$, последвано от разтвор на BrNe, след това се прибавя 50 ml вода и се прибавя твърд натриев бикарбонат до pH 8.

Органичният слой се отделя и се екстрахира с 2 x 20 ml вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум, като се получава 900 mg 83%. ЯМР съответства на тази структура. Тънкослойна хроматография на силикагел с хлороформ показва главно петно при Rf 0,2. Хроматография на 900 mg суров продукт върху 25 g силикагел с $CHCl_3$ дава 400 mg /39% масловиден материал даващ едно петно/. ИЧ: в$CHCl_3$: 4,72 μ/N3/, 5,56 μ /β-лактамен CO/ и 5,75 μ /естерен C=O/; ЯМР в $CDCl_3$: 2,0 δ /синглет, CH_3C=O; 3,38 δ /CH_2S/; 4,7 δ /синглет C_6HO/; 4,94 δ /CH_2-O/, 6,95 δ



/синглет, CH /; и 7,4 δ /синглет, фенил/

.

Приготвяне на разтвора от бромазид

Към 8 ml метиленхлорид при 0°C се прибавя 2,66 g /0,04м/ натриев азид, последван от 0,65 g /0,0042 м/бром. Към тази разбърквана смес при 0°C се прибавя на капки 2 ml концентрирана солна киселина. Сместа се разбърква 3 h при 0°C. Органичният слой се декантира и водният слой се екстрахира с 1 x 5 ml метиленхлорид. Обединената органична фаза се съхранява при -10°C.

Приготвяне на разтвор от Et_3 + N_HN_3-

Към суспензия от 1,5 g натриев азид в 5 ml вода и 10 ml метиленхлорид се прибавя на капки при -10°C до 0°C 4 мл 50%-на сярна киселина. Органичната фаза се излива във водната паста и водният екстракт се промива с 1 X 5 ml метиленхлорид. Обединената органична фаза се суши над $CaCl_2$. Декантираният амонячен разтвор се довежда до pH 7 с триетиламин и се съхранва при -10°C.

Д. Бензхидрилов естер на 7-метокси-7-азидоцефалоспоранова киселина

Към раазтвор на 400 mg /0,00072 м/бромазид в 30 ml метанол се прибавят 150 mg /0,0008м / $AgBR_4$. Сместа се разбърква на тъмно 2 h 30 min и половина. Сместа се концентрира под вакуум и остатъкът се разбърква в 50 ml филтриран Cu_2Cl_2. Филтратът се екстрахира двукратно с наситен разтвор на натриев бикарбонат, два пъти с вода, суши се над безводен магнезиев сулфат и се концентрира под вакуум, като се получава 300 mg /83%/ /кристали с т.т. 145-148°C.

ИЧ в хлороформ е 4,72 /азид/, 5,6, μ /β-лактам/ и 5,75 μ /естерна C=0/; ЯМР: 2,0δ /синглет, CH_3C=0/; 3,4 δ /CH_2/; 3,6 /синглет, OCH_3/; 4,88 δ /синглет, C_6H/; 4,9 δ /$CH_2$0/;



6,98δ/синглет, CH/ и 7,4 /синглет, фенил/.

Анализ: Изчислено: С 58,4; Н 4,45; N 11,3; S 6,5; Намерено: С 58,56; Н 4,65; N 11,30; S 5,70.

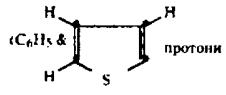
Пример 3. А. Бензхидрилов естер на 7-метокси-7-аминоцефалоспоранова киселина

1,0 g бензхидрилов естер на 7-азидо-7-метоксицефалоспоранова киселина се разтваря в 100 ml диоксан, 1,0 g платинов оксид се прибавя и реакционната смес се разбърква под водород при атмосферно налягане 1 h. Прибавя се още 1 g платинов оксид и реакционната смес отново се поставя под водород и се разбърква 3 h, докато азидът прореагира напълно, което се определя чрез ИЧ анализ на аликвотна част. Разтворителят се отстранява под намалено налягане и остатъкт се разбърква в 50 ml хлороформ и се филтрира през силикагел G в хлороформ в 60 ml шотов филтър от синтерован стъкло. Материалът се елуира с хлорофом, докато се събере 200 ml хлороформ. Хлороформът се отстранява под намалено налягане, като остава 0,632 g бензхидрилов естер на 7-метокси-7-аминоцефалоспоранова киселина, който се ацилира директно без по-нататъшно пречистване. Изходното съединение се получава, като се използва методът, описан в пример 1, като се излиза от бензхидриловия естер на 7-аминоцефалоспорановата киселина.

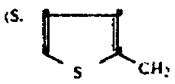
В. Бензхидрилов естер на 7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина

Разбърква се 0,632 g бензхидрилов естер на 7-метокси-7-аминоцефалоспоранова киселина в 25 ml метиленхлорид и се охлажда до 0°С. Прибавя се на капки за 30 s 0,6 ml 2-тиенилацетилхлорид, последван от 0,6 ml пиридин 60 s по-късно. Реакционната смес се разбърква 15 min при 0°С и се излива в натрошен лед. Сместа се разклаща и органичният слой се отделя и се промива веднъж с 20 ml вода, вендъж с 20 ml 5%.-ен натриев бикарбонат и вендъж с 20 ml вода. Метиленхлоридът се суши и се изпарява до сухо, като се получава 1,417 g суров продукт. Този матерал се поставя на колона със 60 g силикагел под бензен и колоната се елуира с бензен, като се събират фракции по 100 ml, последвани от 300 ml метиленхлорид: бензен /1:1/ в 3 фракции и 500 ml метиленхлорид в 5 фракции. Проуктът се отделя от колоната чрез промиване с 400 ml хлороформ в 4 фракции, като се получават 0,592 g. Този материал се разбърква в 25 ml метиленхлорид и се разбърква при стайна температура с 20 ml разтвор на 0,120 g натриев бикарбонат във вода 30 min. Слоевете се разделят и органичният слой се промива с вода, суши се и се изпарява до сухо, като се получава 0,429 g бензхидрилов естер на 7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина, който показва едно петно на тънкослойнохроматографска плака.

ИЧ: 3,05μ /NH/, 5,62 μ /β-лактамна С=0 /, 5,75μ /естерна С=О/, 5,92 μ /амидна С=0/; ЯМР: 2,6 - 3,2 тау



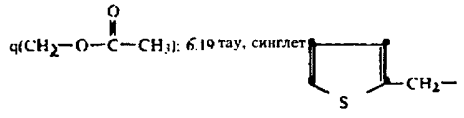
4,94 тау /S,6H/; 5,05 тау г/CH_2-OAc/; 6,11 тау



6,52 тау /S,OCH_3/ /,6,64 тау /-CH_2-S/; 7,99 тау /S, CH_3C=O/.

С. Натриева сол на 7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина

Разтваря се 0,420 g бензхидрилов естер на 7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина в 3,5 ml анизол и се обработва с 10 ml трифлуороцетна киселина при стайна температура 10 min. Трифлуороцетната киселина и анизолът се отстраняват под намалено налягане, като се поддържа температурата, по-ниска от 40°С, и остатъкът се разбърква в 25 ml хлороформ и се обработва с 20 ml вода, съдържаща 0,120 g натриев бикарбонат. Сместа се разбърква 30 min при стайна температура и органичната фаза се отделя и промива с вода. Обединената водна фаза се промива двукратно с метиленхлорид и се лиофилизира, като се получава 0,382 g натриева сол на 7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина, като кафеникаво твърдо вещество. ИЧ 5,65 μ /β-лактам /, 5,91μ /амиден карбонил/ ЯМР: /$DMSOD_6$/: 2,65 тау /синглет/ и 3,06 тау/дублет/ /тиенилин протони/; 5,04 тау /синглет, 6Н/; 5,16 тау



6,65 тау /синглет, OCH_3/; 6,77 синглет тау /-S- CH2/; 8,01 тау/CH_3C=0/.

Пример 4. Тиоцианат на 7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-3-дезацетокси-3-пиридинцефалоспорановата киселина.

Разтваря се 0,100 g натриева сол на 7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина в 100 ml вода, съдържаща 50 ml пиридин, 5 ml 85 % фосфорна киселина и 0,475 g калиев тиоцианат. Реакционната смес се разбърква при 60°C 5 h и се охлажда до стайна температура. Реакционната смес се разрежда с вода до общ обем 20 ml и се екстрахира 5 пъти с порции по 5 ml хлороформ. Хлороформът се отстранява от водната фаза чрез изпаряване под вакуум и след това водната фаза се охлажда до 0°C и се подкислява до pH 2. Сместа се оставя да престои при 0°C 2 h и утаеното твърдо вещество се отстранява чрез филтриране и се суши, като се получава 0,015 g тиоцианатна 7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо /-3-дезацетокси-3-пиридинцефалоспоранова киселина под формата на бледожълто твърдо вещество. ИЧ: 4,83μ /CNS-/, 5,62 μ /β-лактам/, R_f 0,61 /бутанол-оцетна киселина - вода 3:1:1, на хартия/.

Пример 5. А. Бензхидрилов естер на 7-метокси-7-/2-тианафтен-2-ацетамидо/цефалоспоранова киселина.

Прибавя се 33,0 mg /1,57 mmol/ бензтиофен-2-ацетилхлорид в една порция към разтвор на 330 mg /0,75 mmol/ бензхидрилов естер на 7-амино-7-метоксицефалоспоранова киселина в 10 ml метиленхлорид при 0°C. Прибавя се 330 ml сух пиридин след 1 min и хомогенната реакционна смес се разбърква 15 min при стайна температура и се излива в 10 ml вода. Органичният слой се промива веднъж с 3 ml студен воден 5 %-ен разтвор на натриев бикарбонат и веднъж с 3 ml студена вода и се суши над натриев сулфат. Разтворителят се отстранява под вакуум при стайна температура и суровият продукт се хроматографира на колона с външен диаметър 2,1 cm, съдържаща 30 g силикагел в метиленхлорид. Всички помалко полярни онечиствания, включително азидът от предишния етап, се елуират с 400 ml метиленхлорид. След това елуентът се сменя с хлороформ, за да се отдели продуктът. Всички фракции, съдържащи продукта, се обединяват и се промиват с 5 %-ен натриев бикарбонат и вода. Разтворът се суши над натриев сулфат и се изпарява до сухо под вакуум, като се получава 301 mg бензхидрилов естер на 7-метокси-7-/2-тианафтен-2-ацетамидо/ цефалоспоранова киселина под формата на златножълто масло. ИЧ: 6,65 μ / β-лактам/, 5,78 μ /естер/, 5,95 μ /амид/ ЯМР: 8,02 тау /-OCCH_3/, 6,52 тау /-OCH_3/; 6,08 тау



/-CH_2CONH-/, 4,94 тау /HC /;

5,0 тау /-CH_2OOCCH_3/, 2,5 - 3,1 тау /ароматни протони; Тънкослойна хроматография на силикагел G, 5 % етилацетат-метиленхлорид R_f = 0,37.

В. Натриева сол на 7-метокси-7-/2-тианафтен-2-ацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Смесват се 2 ml анизол и 5,9 ml трифлуороцетна киселина и се прибавят към 300 mg бензхидрилов естер на 7-метокси-7-/2-тианафтен-2-ацетамидо/ цефалоспоранова киселина и реакционната смес се разбърква 10 min при стайна температура. Излишъкът от анизол и трифлуороцетна киселина се отстраняват под вакуум и остатъчният анизол и трифлуороцетна киселина се отстраняват чрез поставяне на колбата директно на помпа с висок вакуум за 15 min. Оставащото тъмно масло се разбърква с 15 ml смес от бензен/етилацетат /1:1/. Малко количество от неразтворимата гума се разтваря при прибавяне на 5 ml 5 %-ен разтвор на натриев бикарбонат във вода. Органичният слой се промива с вода и обединените водни слоеве се лиофилизират, като се получава 185 mg натриева сол на 7-метокси-7-/2-тианафтен-2-ацетамидо/ цефалоспоранова киселина под формата на бледожълт прах. ЯМР: 6,18 тау /-CH_2CNH-/; 8,13 тау /-O=C-CH_3/; 6,52 тау /-OCH_3/.

Пример 6. Бензихдрилов естер на 7-амино-7-метоксицефалоспоранова киселина.

Прибавя се 500 mg платинов оксид към разтвор от 500 mg /1,07 mmol/ бензхидрилов естер на 7-азидо-7-метокси-цефалоспоранова киселина в 50 ml р-диоксан в 250 ml облодънна колба. Реакционният съд се поставя под водород при стайна температура и атмосферно налягане при енергично магнитно разбъркване. След 1 h се прибавя 500 mg пресен платинов оксид и реакцията продължава при същите условия допълнително още 3 h. Диоксанът се отстранява под вакуум при стайна температура

и остатъкът се смесва с 5 ml хлороформ. Катализаторът се отстранява чрез пропускане на сместа през 15 g силикагел G, поставен в синтерована стъклена фуния. Продуктът се елуира с 400 ml хлороформ, като се използва вакуум. Хлороформът се изпарява под вакуум, като се получава 300 mg бензхидрилов естер на 7-амино-7-метоксицефалоспоранова киселина като жълто масло.

Пример 7. А. Бензхидрилов естер на 7-метокси-7-/р-гуанидинфенилацетамид/-цефалоспоранова киселина, хидрохлорид.

Към разтвор от 250 mg бензхидрилов естер на 7-амино-7-метоксицефалоспоранова киселина, разтворен в 1,5 ml сух диметилформацид, наведнъж, при охлаждане и разбъркване се прибавя 0,15 g р-гуанидинофенил ацетилхлорид и 0,15 ml пиридин. Реакционната смес се разбърква при 5°С за 5 min при стайна температура 10 min. Разтворът се разрежда с 15 ml метиленхлорид и се екстрахира 3 пъти с 15 ml вода. Метиленхлоридният разтвор се суши и изпарява до сухо под вакуум и остатъкът се хроматографира през 20 g силикагел. Елуирането с хлороформ, последвано от етанол/хлороформена смес 1:1 дава 100 mg бензхидрилов естер на 7-метокси-7-/р-гуанидинофенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина, хидрохлорид. Тънкослойна хроматография върху силикагел, като се използва етанол/хлороформ 1:1, показва едно петно с R_f стойност 0,6. ИЧ: 6,5 μ /лактам/, 5,8 μ /естер/.

В. 7-метокси-7-/р-гуанидинофенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Разтвор от 88 mg от горния естер и 0,7 ml анизол, разтворен в 1,8 ml трифлуороцетна киселина, се държи при стайна температура 10 min. Разтворът се изпарява на високовакуумна помпа 5 min и остатъкът се разпрашава с етер до получаване на твърд продукт. След декантиране на етера, твърдото вещество се разбърква с 50 ml вода и се филтрира. Бистрият филтрат се лиофилизира, като се получава 40 mg 7-метокси-7-/р-гуанидинофенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина. Кръгова хартиена хроматография при използване на бутанол-оцетна киселина във вода 3:1:1 показва едно петно с R_f = 0,25, което дава положителен Сакагучи тест и показва биоактивност спрямо B.subtilis. ИЧ: 5,7 μ /естер, рамо/, 5,65μ /лактам/.

Пример 8. Натриева сол на 7-метокси-7-/2-фурилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-метокси-7-азидоцефалоспоранова киселина, 1,00 g, се хидрогенира в 100 ml диоксан за 1 h с 1 g PtO_2, след това още 3 h с друг грам PtO_2. Разтворителят се отстранява под вакуум при температура под 30°С. Остатъкът се смесва с хлороформ и се филтрира през слой с дебелина 1 инч силикагел /за тънкослойна хроматография/, промива се грижливо с хлороформ : общ обем около 500 ml. Отстраняването на хлороформа под вакуум дава бензхидрилов естер на 7-метокси-7-аминоцефалоспоранова киселина.

Прибавя се метиленхлорид, 40 ml, и след това първо при 0°С 0,7 ml фурилацетилхлорид и след това 1 ml пиридин. След 25 min разбъркване при 0°С се прибавя вода и разбъркването продължава още няколко min. Слоевете се разделят и органичната част се промива, последователно с 1 % водна H_3PO_4, вода и наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. След сушене на метиленхлоридния разтвор с магнезиев сулфат, филтриране и изпаряване на разтворителя, се получава бензхидрилов естер на 7-метокси-7-/2-фурилацетамидо/-цефалоспоранова киселина. Последният се пречиства чрез хроматография върху 60 g неутрален силикагел /Бринкманс 70 - 325 меша ASTM/ като се елуира с 4:1 хлороформ-етилацетат. Неговата R_f стойност от колоната е 0,69 - 0,45, а тънкослойната хроматограма в същата система показва R_f 0,69-0,57, едно петно. Неговият ИЧ спектър /$CHCl_3$ разтвор/ има ивици при 3,0 μ /N-H/, 5,61 μ /β-лактам/, 5,76μ /естери/ и 5,9 μ /амид/. ЯМР спектър в $CDCl_3$ показва ивици при 8,05 тау /3H, синглет, $-COCH_3$/, 6,65, 6,70 тау /2H, $S-CH_2$-/, 6,55 тау /3H, синглет, $-OCH_3$/, 6,32 тау /2H, синглет, фурил-CH_2-/, 4,85, 5,05, 5,15, 5,35 тау /2H, AB q . J = 14 Hz, $-CH_2OAc$/, 4,97 тау /1H, синглет, C_6-H/, 3,72 тау /2H, мултиплет, фурил β-H/, 3,09 тау /1H, синглет, $-CH0_2$/, 2,7 тау /6H, мултиплет, фенил и фурил α -H/.

Това съединение, 0,57 g се обработва при 0°С за 5 min с 0,8 ml анизол и 4,0 ml трифлуороцетна киселина. Трифлуороцетната киселина и анизолът се отстраняват при 30°С под вакуум, прибавя се още 2 ml анизол и се изпарява както преди. Остатъкът се смесва с няколко ml вода, съдържаща 0,1 g натриев

бикарбонат, и се лиофилизира до прах, който се промива грижливо с етер и се суши, като се получава 0,45 g натриева сол на 7-метокси-7-/2-фурилацетамидо/-цефалоспоранова киселина. ИЧ спектър /$CHCl_3$ разтвор/, ивици при около 3,1μ /широка N-H/, 5,67μ / β -лактам, 5,75 μ /естер/, 5,92 μ /амид/ и 6,18 μ /COONa/. ЯМР спектър в D_2O, ивици при 7,92 тау /3H, $-COCH_3$/, 6,60, 6,66 тау /2H, $S-CH_2$-/, 6,47 тау /3H, $-OCH_3$/, 6,20 тау /2H, фурил-CH_2-/, 5,38 тау /HDO/, 5,13 тау /2H, $-CH_2OAc$/, 4,88 тау /1H, C_6-H/, 3,63 тау /2H, фурил β -H/, 2,53 тау /1H, фурил α -H/. УВ спектър в буфер с pH 7, $\lambda_{макс}$ 263 nm, E % = 141 . R_f = 0,68 на тънкослойна хроматография /силикагел, AcOH 9:1/.

Пример 9. А. Бензхидрилов естер на 7-метокси-7-тетразолилацетамидо-цефалоспоранова киселина.

Към разтвор от 1,17 g бензхидрилов естер на 7-амино-7-метоксицефалоспоранова киселина в 100 ml метиленхлорид, охладен при 0 - 5°C в ледена баня, се прибавя 1,78 ml пиридин при разбъркване и след това се прибавя 1,17g тетразолилацетилхлорид в 100 ml метиленхлорид. Сместа се оставя да реагира в продължение на 10 min при 0 - 5°C. След това се разклаща с 200 ml фосфатен буфер с pH 2. Метиленхлоридният слой се суши и изпарява. Суровият продукт, 1,2 g се елуира през 48 g силикагел, като се използва хлороформ като елуент. Желаният продукт се елуира с 2 % метанол/хлороформ, като се получава 450 mg бензхидрилов естер на 7-метокси-7-тетразолилацетамидцефалоспоранова киселина, ЯМР: 8,0 тау /ацетил, синглет/, 6,53 тау /SCH_2/, 4,84 тау /6H, синглет/, 3,0 тау /синглет, CH на бензхидрил/, 2,6 тау /синглет, ароматен/, 1,1 тау /тетразол H/. Тънкослойна хроматография върху силикагел в 5 % метанол/хлороформ R_f = 0,23.

В. Натриева сол на 7-метокси-7-тетразолилацетамидоцефалоспоранова киселина.

Смес от 680 mg бензхидрилов естер на 7-метокси-7-тетразолилацетамидоцефалоспоранова киселина, 4,4 ml анизол и 12,2 ml трифлуороцетна киселина се разбърква при стайна температура за 8 min. Излишната киселина се отстранява под намалено налягане и остатъкът се промива двукратно с тетрахлорметан и след това трикратно с хексан. Твърдият остатък се разтваря в етилацетат, коригира се на pH 5,8 с разтвор на натриев бикарбонат, екстрахира се с вода и се суши чрез замразяване, като се получава 420 mg натриева сол на 7-метокси-7-тетразолилацетамидоцефалоспоранова киселина. УВ: $\lambda_{макс}$ H_2O_{265} E % 104.

Пример 10. Натриева сол на 7-метокси-7-/1/1H/-тетразолилацетамидо/-3-/5-метил-1,3,4-тиадиазолтиометил/-цефам-4-карбоксилна киселина.

Смес от 420 mg натриева сол на 7-метокси-7-тетразолилацетамидоцефалоспоранова киселина, 168 mg 2-метил-5-меркапто-1,3,4-тиадиазол и 16,8 ml фосфатен буфер /pH 6,4/ се нагрява на парна баня 30 min. Реакционната смес се нагласява на pH 4,85 и се екстрахира с 25 ml етилацетат. Водният слой се нагласява на pH 1,8 с 2,5 N солна киселина, разтвор и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатът се отстранява под намалено налягане и остатъкът се промива трикратно с етанол до отстраняване на следите от етилацетат. След това се разбърква с етанол и вода, нагласява се pH на 6,5 с разтвор на натриев бикарбонат, обработва се с въглен и се филтрира. Етанолът се изпарява и водният слой се суши чрез замразяване, като се получава 210 mg натриева сол на 7-метокси-7-/1/1H/-тетразолилацетамидо/-3-/5-метил-1,3,4-тиадиазолтиометил/-цефам-4-карбоксилна киселина. УВ: $\lambda_{макс}$ 273 E % 155. ЯМР: 7,28 тау /синглет, метил на тиазола/, 6,42 тау /синглет на метокси група/, 0,74 тау /синглет, тетразол H/.

Пример 11. А. Бензхидрилов естер на 7-аминодезацетоксицефалоспоранова киселина.

Към смес от 11,0 g /0,0514 M/ 7-аминодезацетоксицефалоспоранова киселина в 1,5 l вода в 5 l тригърла колба, снабдена с механична бъркалка и капеща фуния, се прибавя 3,5 g борен трифлуорид в 80 ml диоксан. Сместа се разбърква 1h /pH 2,2/, прибавя се 1,5l ацетон и сместа се разбърква 10 min /pH 2,4/.

Прибавя се дифенилдиазометан /31,4 g, 0,162 M/ в 85 ml ацетон на капки при добро разбъркване за период от 4 h, през време на което суспензията се разрежда. Сместа се филтрира и твърдият продукт се суши на въздуха и се промива добре с хлороформ, като се получава 3,8 g възстановен изходен продукт.

Тези 3,8 g от изходния продукт се използват повторно, като се използва 750 ml вода, 1,2 g BF_3 в 30 ml диоксан, 750 ml ацетон и 11 g $PhCN_2$ в 30 ml ацетон, както е описано по-

горе.

Филтратите от двете реакции се изпаряват под намалено налягане до отстраняване на ацетона. Водният остатък се екстрахира с хлороформ /3 x 250 ml и 3 x 150 ml/. Сушенето на хлороформните екстракти с магнезиев сулфат и изпаряването им дава около 45 g суров продукт, който се хроматографира върху 120 g силикагел, като се използва хлороформ и хлороформ-метанол /1-3%/ смес като елуент. Фракциите 3-8 се превръщат в твърд продукт отделно с етер. Кристали се получават от фракции 4-7 първо количество t. на топене 133-143°C, 5,58 g; второ количество t. на топене 95 - 125°C, 0,52 g.

Филтратите и съседните фракции от описаното хроматографиране се обединяват и хроматографират повторно, както е описано по-горе. Фракциите 4 - 12 се превръщат в твърд продукт с етер. Фракция 9 кристализира добре, като се получава трето количество продукт с t. на топене 133 - 142°C, 1,47 g.

Общият добив на бензхидрилов естер на 7-дезацетоксицефалоспоранова киселина е 7,57 g. Изходният продукт се възстановява от водната фаза чрез концентриране под вакуум до отстраняване на водата и коригиране pH на 3,7. Изходният продукт се утаява при разбъркване. След филтриране, промиване на утайката с вода и ацетон и сушене, се получава 3,19 g възстановен изходен продукт.

Бензхидрилов естер на 7-амино-3-дезацетоксицефалоспоранова киселина, t. на топене 146 - 150°C, се охарактеризира с ИЧ, ЯМР и елементен анализ. Изчислено за $C_{21}H_{20}N_2O_3S$: C 66,30, H 5,30, N 7,36. Намерено: C 66,24, H 5,55, N 7,07.

7-аминодезацетоксицефалоспорановата киселина, използвана като изходен продукт, се получава чрез хидрогенолиза на 7-аминоцефалоспоранова киселина, като се използва катализатор паладий върху бариев сулфат по известни в областта процедури.

В. Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бромо-3-дезацетоксицефалоспоранова киселина.

Смес от 7,57 g бензхидрилов естер на 7-аминодезацетоксицефалоспоранова киселина 2,74 g натриев нитрит, 14,7 ml 2 N сярна киселина, 400 ml вода и 400 ml метиленхлорид се разбъркват 1 h в запушена с тапа и охлаждана с лед колба. Слоевете се разделят още студени. Водният слой се промива с метиленхлорид и обединените метиленхлоридни слоеве се сушат с магнезиев сулфат и се изпаряват под намалено налягане при температура 30°C до около 125 ml разтвор на бензхидрилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина.

През време на реакцията сместа се разбърква, получават се триамониевият азид и бромният азид. Смес от 11,7 g натриев азид, 9,7 ml концентрирана сярна киселина, разредена до 40 ml с вода, и 190 ml метиленхлорид се разбъркват 30 min в затворена система в ледена баня. Слоевете се разделят на студено и водният остатък се промива с 10 ml студен метиленхлорид. Метиленхлоридните слоеве се обединяват, сушат се с магнезиев сулфат, като се държат в ледена баня и се разделят на две еднакви части. Към едната се прибавя 4,9 ml триетиламин; към другата 4,93 g N-бромсукцинимид. Двата разтвора стоят в ледена баня за съхранение.

В около 125 ml метиленхлорид в 500 ml облодънна колба, защитена с калциево хлоридна тръбичка, и магнитно разбърквана, 7-диазосъединението се охлажда в баня от твърд CO_2 /ацетон до -40°C вътрешна температура/. Температурата на банята се поддържа при -40°C до 31 - 50°C през време на реакцията. Разтворът на триетиламониев азид се прибавя наведнъж. Разтворът на бромазида се прибавя за 5 min при t от -30 до -25°C. Колбата се отстранява от банята и се оставя температурата да се покачи до 0°C за 20 min.

10 g динатриев хидрогенфосфат в 300 ml вода се смесва с реакционната смес и слоевете се разделят. Метиленхлоридният слой се суши с магнезиев сулфат и се изпарява, като се получава 10,3 g суров продукт, който се хроматографира върху 125 g силикагел, като се използва бензен за елуент. Събират се фракциите, когато жълтото оцветяване достигне долния край на колоната: фракция 1, 3,8 g; фракция 2, 1,3 g; общ добив 5,1 g. Двете фракции кристализират незабавно.

Аналитична проба от бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бромо-3-дезацетокси цефалоспоранова киселина, t на топене 122°C се охарактеризира с ИЧ, ЯМР и елементен анализ. Изчислено за $C_{19}H_{17}N_4O_3S$: C 51,97; H 3,53; N 11,54. Намерено: C 52,23; H 3,59; N 11,63.

С. Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-ме-

токси-3-дезацетоксицефалоспоранова киселина.

Разтвор от 5,1 g /10,5 mM/ бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бромо-3-дезацетоксицефалоспоранова киселина в 50 ml метиленхлорид и 200 ml метанол се приготвя. Прибавя се пиридин /0,844 ml, 10,5 mM/ и 2,084 g сребърен флуороборат /10,7 mM/ в 10 ml метанол и реакционната смес се разбърква при 22°C за 16 h 30 min. Сместа се филтрира и филтратът се изпарява под намалено налягане. Остатъкът се хроматографира върху 125 g силикагел като се използва бензен за елуент. Първа фракция се събира когато жълтото оцветяване достигне долната част на колоната. Фракции 2 - 9 се обединяват и превръщат в твърд продукт с метанол. Кристализира метоксиазидът, t. на топене 115 - 117°C, 3,156 g и се охарактеризира с ИЧ, ЯМР и елементен анализ. Изчислено за $C_{22}H_{20}N_4O_4S$: C 60,54; H 4,62; N 12,84. Намерено: C 60,42; H 4,36; N 12,93.

Д. Бензхидрилов естер на 7-/D- α -азидофенилацетамидо/-7-метокси-3-дезацетоксицефалоспоранова киселина.

Смес от 1,51 g бензхидрилов естер на 7-азидо-7-метокси-3-дезацетоксицефалоспоранова киселина, 150 ml диоксан и 1,5 g платинов оксид се разбъркват под водород 1 h. Друг 1,5 g катализатор се прибавя и сместа се хидрогенира още 1 h. Реакционната смес се изпарява под намаляващо налягане /≤ 35°C/. Остатъкът се смесва с хлороформ и се пропуска през силикагел-диатомеева пръст /1:1/ в 120 ml синтерована фуния. Събират се около 500 ml елуат. Филтратът се изпарява и процесът се повтаря в 60 ml синтерована фуния.

Филтратът /около 500 ml/ се изпарява под намалено налягане и остатъкът се суши с азот, като се получава около 2 g бензхидрилов естер на 7-амино-7-метоксидезацетоксицефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-амино-7-метоксидезацетоксицефалоспоранова киселина се смесва с 50 ml метиленхлорид и се разбърква с магнитна бъркалка в ледена баня. Към разтвора се прибавя 1,65 g D-α -азидофенилацетилхлорид. След 3 min се прибавя 1,4 ml пиридин.

Разтворът се разбърква в ледена баня 25 min, излива се в 50 ml ледена вода и слоевете се разделят. Метиленхлоридният слой се промива с 40 ml разреден воден разтвор на натриев бикарбонат и 50 ml вода и се суши една нощ в хладилник с магнезиев сулфат. Сместа се филтрира, изпарява се и се суши, като се получава 2,0 g продукт. Този продукт се хроматографира върху 100 g силикагел, като се използва бензен и смес бензен/хлороформ като елуент. Фракции 16 - 20 /бензен/ хлороформ 1 : 3/ съдържат продукта бензхидрилов естер на 7-/D- α -азидофенилацетамидо/-7-метокси-3-дезацетоксицефалоспоранова киселина /834 mg/, който се охарактеризира с ИЧ и ЯМР.

Е. 7-/D-α -азидофенилацетамидо/-7-метокси-3-дезацетоксицефалоспоранова киселина.

Разтвор на 708,4 mg бензхидрилов естер на 7-/D-α-азидофенилацетамидо/-7-метокси-3-дезацетоксицефалоспоранова киселина в 2 ml анизол се охлажда в ледена баня и се прибавят 8 ml трифлуороцетна киселина. Реакционният разтвор се държи при 0°C 10 min с разклащане отвреме-навреме. Разтворът се изпарява под намалено налягане, промива се и се изпарява двукратно с анизол. Остатъкът се разбърква в 30 ml метиленхлорид и се екстрахира с 3 x 5 наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Събраните водни фази се промиват с 2 x 5 ml метиленхлорид и pH се нагласява до 1,8 с 2,5 N HCl и след това се екстрахира с 4 x 10 ml етилацетат. Екстрактите се сушат с магнезиев сулфат и се изпаряват под намалено налягане при температура ≤ 45°C и след това се свързва директно с помпа. Полученият продукт /487,4 mg/ се охарактеризира с ИЧ и ЯМР.

Пример 12. 7-/O- α -аминофенилацетамидо/-7-метокси-3-дезацетоксицефалоспоранова киселина.

Към охладен в лед разтвор на 487,4 mg 7-/D- α -азидофенилацетамидо/-7-метокси-3-дезацетоксицефалоспоранова киселина в 6 ml оцетна киселина и 9 ml вода се прибавя 3,1 g цинк на прах. Сместа се разбърква на ледена баня 10 min и след това се филтрира. Твърдото вещество се промива с 40 ml вода. Обединените водни филтрати се насищат с хидроген сулфид. След филтрирането филтратът се лиофилизира, като се получава 0,5 g суров продукт. Суровият продукт се разтваря във вода и се лиофилизира повторно, като се получава 400 mg продукт, който се охарактеризира чрез ИЧ, ЯМР, елек-

трофоретична подвижност, реакция с нинхидрин и УВ /$\lambda_{макс}$ 262,5μm, ε = 5770/.

Пример 13. Бензхидрилов естер на 7-/D- α -азид-2-фенилацетамидо/-7-метоксицефалоспоранова киселина.

Към разтвор на 1 g бензхидрилов естер на 7-амино-7-метоксицефалоспоранова киселина в 25 ml метиленхлорид при 0°C се прибавя 1,1 g D-α -азидфенацетил хлорид в 15 ml метиленхлорид, последван от 1 ml пиридин. След 15 min разбъркване при 0°C сместа се екстрахира с 2 x 5 ml наситен воден разтвор на натриев бикарбонат и 2 x 5 ml вода. Метиленхлоридният разтвор се суши над магнезиев сулфат, филтрира се и се концентрира под намалено налягане, като дава 1,1 g бензхидрилов естер на 7-/D- α -азидо-2-фенилацетамидо/-7-метоксицефалоспоранова киселина под формата на масло. Този продукт се хроматографира на 60 g неутрален силикагел и продуктът се елуира с хлороформ. При изпаряването на разтворителя се получава 600mg от продукта, чиято R_f стойност на колоната е 0,069 - 0,047 и на тънкослойната хроматография /силикагел, $CHCl_3$/ е 0,25, единично петно, ИЧ спектърът му /$CHCl_3$/ има ивици при 3,0 μ /N-H/, 4,74μ /азид/, 5,62 μ /β -лактам/, 5,76 μ /естер/ и 5,88 μ /амид/. ЯМР спектърът в $CDCl_3$ има ивици при 8,05 тау /3H, синглет, -$COCH_3$/, 6,65 тау /дублет, 2H, S -CH_2-/, 6,55 тау /3H, синглет, -OCH_3/, 4,85, 5,05, 5,15, 5,35 тау /2H, AB gt, J = 14 Hz, -CH_2OAc/, 4,97 тау /1H, синглет, C_6-H/, 4,89 тау /1H, синглет, O /N_3/C-H/, 3,09 тау /1H, синглет, -CH O_2/, 2,65, 2,75 тау /15H фенили/.

В. 7-/D-α-азидо-2-фенилацетамидо/-7-метоксицефалоспоранова киселина.

Продуктът, получен в подточка А /600 mg/, се обработва 5 min при 0°C с 1 ml анизол и 5 ml трифлуороцетна киселина. Получената в резултат смес се изпарява при 30°C при 0,1 mm налягане и след това се обработва двукратно с анизол и отново се изпарява. Така полученият остатък се разтваря в 25 ml метиленхлорид и се екстрахира с 4 x 3 ml наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. Водният разтвор се промива веднъж с 5 ml метиленхлорид, довежда се до pH 1,8 с 5 %-на фосфорна киселина и се екстрахира с 3 x 10 ml етилацетат. Етилацетатният разтвор се суши с магнезиев сулфат и се изпарява, като се получава 370 mg 7-/D- α -азидо-2-фенилацетамидо/-7-метоксицефалоспоранова киселина. ИЧ спектър /$CHCl_3$/: 3 - 4 μ /COOH/, 4,74 μ /азид/, 5,62μ / β-лактам/, 5,75μ /естер/, 5,85μ/амид/, около 8 μ /киселинен C = O/. ЯМР спектър /$CDCl_3$/, 7,92 тау /3H, синглет, -$COCH_3$/, 6,65 тау /2H, дублет, S -CH_2-/, 6,51 тау /3H, синглет, -OCH_3/, 4,96 тау /2H, дублет, -CH_2OAc/, 4,96 тау /2H, дублет, -CH_2OAc/, 4,92 тау /1H, синглет, C_6-H/, 4,83 тау /1H, синглет, O /N_3/C-H/, 2,55 тау /5H, фенил/.

С. 7-/D- α -амино-2-фенилацетамидо/-7-метоксицефалоспоранова киселина.

Към разтвор от 620 mg 7-/D-α -азид-2-фенилацетамидо/-7-метоксицефалоспоранова киселина в 6,2 ml оцетна киселина и 9 ml вода се прибавя 3,1 g цинк на прах и разтворът се разбърква 6 min при 0_0C. Цинкът се филтрува и се промива с 60 ml студена вода. Обединените филтрати се насищат при 0°C с хидроген сулфид/сяроводород/ и през инфузорна пръст. Филтратът се промива с 3 x 50 ml етилацетат и водният разтвор се загрява под намалено налягане, за да се отстрани разтвореният етилацетат, и накрая се лиофилизира, като се получава 480 mg 7-/D- α -амино-2-фенилацетамид/-7-метоксицефалоспоранова киселина под формата на бял прах. Този продукт съдържа 1 еквивалент оцетна киселина и 2 еквивалента вода и 2 % амоняк като ацетат или антибиотична сол. Спинко анализът показва 1,58 μm/mg фенилглицин /84 % от теорията/ TGA показва 17,8 % загуба на тегло при 110°C /99 % от теоритичното/. Титриране: инфлексия при pH 5,7 и 8,7 pH 1/2 = 7,0, EW 476 /теоретично за ацетат дихидрат = 515/. Електрофорезата при pH 7 показва единично петно като моноанион. Изчислено за $C_{19}H_{21}N_3O_7$ $2H_2$/ AcOH + 2 % NH_3, C 46,2; H 5,7; N 8,8; S 5,6. Намерено: C 47,41; H 4,99; N 9,48; S 6,36. Дестилация от алкалии и титриране на дестилата показва 2 % NH_3. УВ /pH 7 буфер/, $\lambda_{макс}$ = 263; E % 116 /ε-6170/. ЯМР спектър /100 MHz, D_2O/ показва ивици при 7,65 тау /AcOH ~ 1 еквивалент/, 7,61 тау синглет, -$COCH_3$/, 6,17 тау /синглет, -OCH_3/, 6,02, 6,19, 6,45, 6,62 тау /AB gt, J = Hz, S -CH_2-/, 2,13 тау /синглет, фенил/; НОД при 5 тау екранира другите протони /ИЧ спектър/ Нуйол/: 2,8 - 4,5 μ /NH_3^+/, 5,65μ /β -лактам/, 5,58μ /естер/, 6,2 - 6,3 μ /COO-/.

Пример 14. Бензхидрилов естер на 7-/2-карбокси-2-фенилацетамидо/-7-метокси-це-

фалоспоранова киселина.

Към разтвор на 0,5 g бензхидрилов естер на 7-амино-7-метоксицефалоспоранова киселина в 15 ml метиленхлорид се прибавя монобензхидрилфенилмалонилхлоридът, получен, както е описано по-долу, последван от 0,5 ml пиридин. Получената реакционна смес се разбърква 30 min и след това се прибавя 12 ml вода. Водната смес се разбърква 5 min и слоевете се разделят. Метиленхлоридната част се промива с 2,5 N HCl, вода, двукратно с воден разтвор на натриев бикарбонат и се насища с натриев хлорид. След това слоят с разтворителя се суши над магнезиев сулфат, филтрира се, изпарява се при 25°C под намалено налягане, като се получава 0,695 g бензхидрилов естер на 7-/2-карбокси-2-фенилацетамидо/-7-метоксицефалоспоранова киселина. Той се хроматографира на 50 g неутрален силикагел и се елуира с хлороформ, като се получава 400 mg от продукта под формата на червеникавокафява стъкловидна маса. ИЧ: 3,03μ /NH/, 5,62 μ /β-лактам/, 5,7μ /естер/, 5,88μ /амид/. ЯМР /CCl_4/: 8,18 тау /3H, дублет, диастереомерна OCH_3/, 5,2 тау /4H, мултиплет, -CH_2O-, C_6 протон, малонилна CH/, 3,17 тау /2H, CH O_2/, 2,8 тау /2OH, ароматен/, 2,0 тау /1H, амиден NH/.

Монобензхидрил фенилмалонилхлоридът, използван по-горе, се получава, както следва. Към разтвор от 19,25 g фенилмалонова киселина в 165 ml етилацетат се прибавя разтвор от 25 g дифенилдиазометан в 100 ml етилацетат за 15 min при 15 - 20°C. Разтворът се разбърква 10 min след това и се прибавя 500 ml вода и достатъчно 50%-ен натриев хидроксид при 15°C, за да стане реакционната среда алкална. Слоят разтворител се отделя от сместа, екстрахира се два пъти с воден разтвор на натриев бикарбонат. Обединените водни разтвори се промиват два пъти с етилацетат, охлаждат се, подкисляват се със солна киселина и се екстрахират три пъти с етилацетат. Етилацетатните екстракти се промиват два пъти с вода, един път с разтвор на натриев хлорид и след това се сушат над магнезиев сулфат. Разтворителят след това се изпарява при температура под 25°C под намалено налягане до масло, което кристализира из 200ml 1:3 етер в петролев етер, като се получава 20,9 g монобензхидрил фенилмалонат, t. на топене 119,5 - 122°C. Към суспензия от 0,7 g от този моноестер в 2,5 ml вода се прибавя 0,962 N натриев хидроксид. Разтворът се разбърква 3 min, филтрира се и се изсушава чрез замразяване, като се получава натриева сол на моноестера. Към тази натриева сол се прибавя 5 ml бензен и суспензията се обработва при 0°C с 1,5 ml оксалилхлорид. След 10 min при 0°C и 5 min при 25°C сместа се изпарява при температура под 25°C под намалено налягане и остатъкът се концентрира двукратно из тетрахлорметан. Продуктът в 5 ml тетрахлорметан се филтрира в суха атмосфера и се концентрира, като се получава монобензхидрил фенилмалонилхлорид.

В. Динатриева сол на 7-/2-карбокси-2-фенилацетамидо/-7-метоксицефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-/2-карбокси-2-фенилацетамидо/-7-метоксицефалоспоранова киселина /400 mg/ се обработва при 0°C за 2 min с 1,2 ml анизол и 6 ml трифлуорборацетна киселина. Полученият реакционен продукт след това се замразява, дестилира се при ниска температура и висок вакуум, разрежда се с анизол, още веднъж се дестилира при 25°C. Остатъкът, съдържащ свободната киселина, се смесва с 20 ml 1 моларен разтвор на натриев бикарбонат, промива се 4 пъти с малко количество метиленхлорид, подкислява се с HCl, насища се с натриев хлорид и се екстрахира с 4 x 10 ml етилацетат. Екстрактите се промиват двукратно с наситен натриев хлорид, сушат се с магнезиев сулфат, филтрират се и се изпаряват под намалено налягане като се получава 218 mg 7-/2-карбокси-2-фенилацетамидо/-7-метоксицефалоспоранова киселина като жълт сироп. Последната се разтваря в 5 ml вода, съдържаща 79 mg натриев бикарбонат, и се суши чрез замразяване. Полученият при сушенето остатък се разтваря в 5 ml вода, филтрира се и отново се лиофилизира, като се получава 182 mg динатриева сол на 7-/2-карбокси-2-фенилацетамидо/-7-метоксицефалоспоранова киселина. Полученият продукт се обединява с 550 mg от същия продукт, получен от повторно провеждане на процеса, и се разтваря в 10 ml вода. Полученият разтвор се филтрира и лиофилизира, като се получава 647 mg продукт. УВ /pH 7/: $\lambda_{макс}$ 265 nm, ε = 6300. ЯМР /D_2O/: 7,90 тау /3H, синглет, ацетил/, 6,70, 6,54 тау /2H, 2 AB квартети, диастереомерен S-CH_2-/, 6,50, 6,38 тау /3H, 2 синглета,

диастереомерни OCH_3/, 5,22 тау /2H, широк синглет, -CH_2O-/, 4,85 тау /1H, синглет, C_6 протон/, 2,55 тау /5H, синглет, ароматен/. Големият HOD пик покрива малонил протоновата адсорбция. На електрофореза при pH 7 продуктът се проявява като дианион, едно петно. pH на 10 %-ен воден разтвор е 8,8. Изчислено за $C_{20}H_{18}N_2SO_4Na_2$ + $NaCO_3$ + 0,4 $NaHCO_3$ + H_2O : C 38,59; H 3,9; N 4,21; S 4,81; пепел /като Na/ 15,19. Намерено: C38,99; H 3,10; N 4,17; S 4,91; пепел /като Na/ 15,3.

Пример 15. А. Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бензилоксицефалоспоранова киселина.

Смес от 2,4 g бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бромоцефалоспоранова киселина, получен, както е описано в пример 2С, и 1,5 g сребърен тетрафлуороборат в 10 ml бензилов алкохол се разбъркват при стайна температура за 3 h. Сместа се разрежда с 300 ml етер и сребърната сол се отделя чрез филтруване. Филтратът се промива с воден разтвор на натриев бикарбонат, суши се над натриев сулфат и се изпарява под намалено налягане. Излишъкът от бензилов алкохол се отстранява на високовакуумна помпа с магнитно разбъркване за 18 h и остатъкът се хроматографира върху силикагел. Елуиране с хексан, последвано от хексан с увеличаваща се концентрация на метиленхлорид и изпаряване на фракциите, съдържащи продукта, води да получаване на бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бензилоксицефалоспоранова киселина.

В. Бензхидрилов естер на 7-бензилокси-7-фенилацетамидоцефалоспоранова киселина.

Разтвор от 1,2 g бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бензилоксицефалоспоранова киселина в 25 ml сух етилацетат се хидрогенира в присъствие на 1,2 g 10 %-ен паладий върху въглен като катализатор за 18 h при стайна температура. Катализаторът се отстранява чрез филтруване и към филтрирания разтвор се прибавя фенилоцетен анхидрид /1,0 g/ и сместа се държи 45 min при стайна температура. Получената в резултат реакционна смес се разрежда с 200 ml етер, прибавя се 200 ml фосфатен буфер с pH 7 и сместа се разбърква енергично половин час. Етерният слой се отделя, промива се с вода, суши се и се изпарява под намалено налягане. Остатъкът се хроматографира върху 50 g силикагел и се елуира с 5 % етилацетат в метиленхлорид, който при изпаряване дава бензхидрилов естер на 7-бензилокси-7-фенилацетамидоцефалоспоранова киселина.

С. Натриева сол на 7-бензилокси-7-фенилацетамидоцефалоспоранова киселина.

Разтвор от 0,5 g бензхидрилов естер на 7-бензилокси-7-фенилацетамидоцефалоспоранова киселина в 3,5 ml анизол се третира с 10 ml трифлуороцетна киселина при стайна температура 10 min. Трифлуороцетната киселина и анизолът се отстраняват под намалено налягане при температура под 40°C и остатъкът се разбърква в 25 ml хлороформ и се обработва с 20 ml вода, съдържаща 0,15 g натриев бикарбонат. Сместа се разбърква половин час при стайна температура и органичната фаза се отделя и се промива с вода. Обединената водна фаза се промива двукратно с метиленхлорид и водният слой и промивната вода се обединяват и се лиофилизират, като се получава натриева сол на 7-бензилокси-7-фенилацетамидоцефалоспоранова киселина.

Пример 16. А. Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-метилмеркаптоцефалоспоранова киселина.

Към разтвор от 2 g бензхидрилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина, получен, както е описано в пример 2В, в 100 ml метиленхлорид при -75°C под атмосфера от водород се прибавя разтвор от 1 ml метилсуфенилхлорид в 10 ml метиленхлорид при силно разбъркване. Веднага се отделя азот. След прибавянето на реагента за период от 10 min сместа се довежда до -5°C постепенно, за около половин час. Прибавя се наситен разтвор на натриев бикарбонат и органичният слой се отделя и се промива с вода. След сушене над натриев сулфат разтворителят се отстранява при стайна температура под намалено налягане, като се получава бензхидрилов естер на 7-хлоро-7-метилмеркаптоцефалоспоранова киселина. Този продукт се разбърква с 20 ml разтвор от триметиламониев азид в метиленхлорид при 0 - 5°C под азот половин час. Разтворът след това се промива със студен наситен разтвор на натриев бикарбонат, вода, и се суши над натриев сулфат. След изпаряване на разтворителя се получава суров бензхидрилов естер на 7-азидо-7-метилмеркаптоцефалоспоранова киселина.

В. Бензхидрилов естер на 7-метилмеркапто-7-фенилацетамидоцефалоспоранова киселина.

Разтвор от 1,2 g бензхидрилов естер на 7-азидо-7-метилмеркаптоцефалоспоранова киселина в 25 ml сух етилацетат, съдържащ 0,8 ml диизопропилетиламин, се хидрогенира в присъствие на 1,2 g катализатор 10 %-ен паладий върху въглен в продължение на 18 h при стайна температура. Прибавя се фенилоцетен анхидрид /0,1 g/ и сместа се държи 45 min при стайна температура. Сместа се разрежда с 200 ml етер, прибавя се 200 ml фосфатен буфер с pH 7, като се разбърква силно в продължение на половин час. Етерният слой се отделя, промива се с вода, суши се и се изпарява, като се получава бензхидрилов естер на 7-метилмеркапто-7-фенилацетамидоцефалоспоранова киселина.

С. Натриева сол на 7-метилмеркапто-7-фенилацетамидоцефалоспоранова киселина.

Разтвор от 0,4 g бензхидрилов естер на 7-метилмеркапто-7-фенилацетамидоцефалоспоранова киселина в 3,5 ml анизол се обработва с 10 ml трифлуороцетна киселина при стайна температура 10 min. Трифлуороцетната киселина и анизолът се отстраняват под намалено налягане, като температурата се поддържа под 40°C и остатъкът се разбърква в 25 ml хлороформ и се обработва с 20 ml вода, съдържаща 0,12 g натриев бикарбонат. Сместа се разбърква половин час при стайна температура и органичната фаза се отделя и се промива с вода. Обединената водна фаза се промива двукратно с метиленхлорид и след това се лиофилизира, като се получава натриева сол на 7-метилмеркапто-7-фенилацетамидоцефалоспоранова киселина.

Пример 17. А. Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-етоксицефалоспоранова киселина.

Към разтвор от 217 mg бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бромоцефалоспоранова киселина в 15 ml абсолютен етанол се прибавят 31,6 ml пиридин и 78 mg сребърен флуороборат и сместа се разбърква при стайна температура 2 h, защитена от светлина и влага. Сместа се изпарява до сухо под вакуум и остатъкът се хроматографира върху 20 g силикагел. След елуиране с хлороформ се получава 121 mg бензхидрилов естер на 7-азидо-7-етоксицефалоспоранова киселина с т.т. 144,5 - 145°C.

Б. Бензхидрилов естер на 7-етокси-7-тиенилацетамидоцефалоспоранова киселина.

Разтвор от 320 mg бензхидрилов естер на 7-азидо-7-етоксицефалоспоранова киселина в 30 ml диоксан се разбърква с 320 mg платинов оксид при стайна температура под атмосфера от водород в продължение на 1 h. Добавя се допълнително количество от 320 mg катализатор и хидрогенирането продължава 5 h. Сместа се изпарява под вакуум до сухо и остатъкът се разбърква в хлороформ и се филтрира през 2 инча силикагел и се изпарява, като остава бензхидрилов естер на 7-амино-7-етоксицефалоспоранова киселина, като жълто масло. То се разтваря в матиленхлорид и към охладения разтвор се прибавя с разбъркване 0,2 ml тиенилацетат хлорид и 0,2 ml сух пиридин. Сместа се разбърква 15 min при 0°C и след това се излива върху лед, метиленхлоридният слой се отделя, промива се с воден разтвор на натриев бикарбонат, суши се и се изпарява. Остатъкът се хроматографира на 20 g силикагел. След елуиране с хлороформ се получава 120 mg бензхидрилов естер на 7-етокси-7-тиенилацетамидоцефалоспоранова киселина. Тънкослойна хроматография с 2 % метанол в метиленхлорид показва R_f 0,73; ИЧ: 5,65μ /лактам/; 5,85, 5,95, 6,0 /амид/; ЯМР: 8,82 тау /CH_2CH_3/, 8,0 тау /синглет, OC = OCH_3/; 6,64, 6,67 тау /дублет, S CH_2/, 6,14 тау /синглет, тиенил CH_2/, 4,96 тау /синглет, 6H/.

С. Натриева сол на 7-етокси-7-тиенилацетамидоцефалоспоранова киселина.

Разтвор от 0,9 g бензхидрилов естер на 7-етокси-7-тиенилацетамидоцефалоспоранова киселина в 6,35 ml анизол и 17,1 ml трифлуороцетна киселина се задържа при стайна температура 5 min и се изпарява под висок вакуум. Остатъкът се разбърква с вода и метиленхлорид и pH се довежда до 5,8 чрез прибавяне на разтвор на натриев бикарбонат. Воднят разтвор се изпарява и се подкислява до pH 2 и гумозната утайка се филтрира. Тя се разтваря в бутилацетат, филтрира се и филтратът се разбърква с вода при прибавяне на натриев бикарбонатен разтвор до pH 6,5. Воднят екстракт се изпарява и се суши чрез замразяване, като се получава 0,2 g натриева сол на 7-етокси-7-тиенилацетамидоцефалоспоранова киселина. Кръгова хартиена хроматография в бутанол-етанол-вода /1:4:5/ дава петно с R_f 0,55. Анализ: Изчислено: C 46,74; H 4,14; N 6,06. Намерено: C 47,73; H 4,09; N 5,73.

Пример 18. А. Бензхидрилов естер на 7-/dl-α-флуорофенилацетамидо/-7-метоксице-

фалоспоранова киселина.

Към разтвор от 0,9 g бензхидрилов естер на 7-амино-7-метоксицефалоспоранова киселина в 45 ml метиленхлорид при 0°C се прибавя при разбъркване 0,96 ml dl- α -флуорфенилацетилхлорид. След 1 min се прибавя 0,96 ml пиридин и сместа се разбърква 15 min. Реакционната смес след това се излива върху лед, разкласща се и слоят с метиленхлорид се отстранява. Водният слой се екстрахира двукратно с метиленхлорид. Обединените водни слоеве се промиват с воден разтвор на натриев бикарбонат, след това с вода и се суши над натрий. Разтворителят се изпарява, като се получава 1,2 g бензхидрилов естер на 7-/dl-α-флуорофенилацетамидо/-7-метоксицефалоспоранова киселина. Продуктът е метиленхлориден разтвор, който се хроматографира над 90 g силикагел. Силикагелната колона се елуира последователно с 1000 ml метиленхлорид, 500 ml метиленхлорид, съдържащ 5 % хлороформ, и след това с по 300 ml етиленхлорид, съдържащ 10 %, 25 % и 50 % хлороформ, респ. Обединените фракции от елуатите с 50 % хлороформ се изпаряват под намалено налягане, като се получава 370 mg от продукта. Анализ: Изчислено: C 63,56; H 4,83; N 4,63. Намерено: C 62,71; H 5,02; N 4,38. Тънкослойна хроматография в 5% етилацетат в метиленхлорид показва две петна с R_f 0,406 и 0,54.

В. Натриева сол на 7-/dl- α -флуорофенилацетамидо/-7-метоксицефалоспоранова киселина.

Към разтвор от 360 mg бензхидрилов естер на 7-/dl- α -флуорофенилацетамидо/-7-метоксицефалоспоранова киселина в 2,44 ml анизол се прибавя 6,9 ml трифлуороцетна киселина и реакцията се оставя да продължи 15 min. Сместа се изпарява под намалено налягане и остатъкът се смесва със смес от вода и метиленхлорид. pH на сместа се нагласява на 6,8 и водният слой се изсушава чрез замразяване, като се получава натриева сол на 7-/dl-α -флуорофенилацетамидо/-7-метоксицефалоспоранова киселина. R_f в бутанол-етанол-вода /4:1:5/ е 0,41 и 0,60.

Пример 19. А. 3-метил-7- β -трихлоретоксикарбоксамиддецефалоспоранова киселина.

Към разтвор от 31,4 g 3-метил-7-аминодецефалоспоранова киселина в 250 ml вода с коригирано pH 8,7 с 15 %-ен разтвор на натриев хидроксид се прибавя 21,2 g трихлоретоксикарбонилхлорид за период от половин час, като температурата се поддържа 20°C, а pH се задържа на 8,7 с помощта на pH-стат. Реакционната смес се разбърква още половин час при тази температура и pH се коригира след това на 2, след което се екстрахира с етилацетат, като се използват три екстракции. Етилацетатният слой се промива двукратно с вода, суши се над безводен натриев сулфат под намалено налягане, като се получава 3-метил-7- β -трихлоретоксикарбоксамидодецефалоспоранова киселина.

3-метил-7-аминодецефалоспоранова киселина, използвана като изходен продукт в този пример, се получава чрез каталитична редукция на цефалоспорин C с последващо хидролитично отстраняване на 5-аминоадипоилната част на веригата, както е описано в патент на US 3 129 224.

В. p-метоксибензилов естер на 3-метил-7-β -трихлоретоксикарбоксамидодецефалоспоранова киселина.

Разбъркват се 3-метил-7-β-трихлоретоксикарбоксамидодецефалоспоранова киселина /22,38 g/ и триетиламин /14 ml/ в 200 ml ацетон за 45 min и се прибавя p-метоксибензилбромид /10,1 g/ към тази смес, като разбъркването продължава още 20 min при стайна температура. Цялата реакционна смес след това се охлажда в ледена баня и утаеният триетиламинхидробромид се отстранява чрез филтриране. Филтратът се изпарява под намалено налягане и остатъкът се екстрахира чрез разкласщане със смес от етер и воден разтвор на натриев хидрогенфосфат. Етерният слой се суши над безводен натриев сулфат и се концентрира под намалено налягане, като се получава p-метоксибензилов естер на 3-метил-7- β -трихлоретоксикарбоксамидодецефалоспоранова киселина.

С. p-метоксибензилов естер на 3-метил-7-аминодецефалоспоранова киселина.

Трихлоретоксикарбонил защитната група се отстранява чрез прибавяне на етилацетатен разтвор /50 ml/, съдържащ p-метоксибензилов естер на 3-метил-7-β-трихлоретоксикарбоксамидодецефалоспоранова киселина /10 g/, към енергично разбърквана суспензия от 5 g цинков прах в 50 ml 90 %-на оцетна киселина в баня от ледена вода за 5 - 10 min. Температурата се поддържа 25 -30°C. След 2 h твърдият продукт се отстранява чрез филтри-

рane и промиване с 100 ml етилацетат. Събраните филтрати се разреждат с 200 ml вода, слоевете се разделят и органичният слой се промива с 100 ml вода. Органичните слоеве се промиват със студен разтвор на натриев бикарбонат, сушат се и се концентрират под намалено налягане. Остатъкът се хроматографира върху силикагел /40 g/, като се използва $CHCl_3$: MeOH смес като елуент до получаване на р-метоксибензилов естер на 3-метил-7-аминодецефалоспоранова киселина.

Д. р-метоксибензилов естер на 3-метил-7-диазодецефалоспоранова киселина.

Към разбърквана смес от 1,6 g натриев нитрит, 30 ml вода и 40 ml метиленхлорид при 0°C се прибавя 0,8 g р-метоксибензилов естер на 3-метил-7-аминодецефалоспоранова киселина, след което се прибавя 0,75 g р-толуенсулфонова киселина в 5 ml вода за 5 min. Сместа се разбърква при 0°C за 20 min и органичната фаза се отделя, промива се с вода, суши се над безводен натриев сулфат, филтрира се и се концентрира под налягане при стайна температура, като се получава р-метоксибензилов естер на 3-метил-7-диазодецефалоспоранова киселина.

Е. Натриева сол на 3-метил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-децефалоспоранова киселина.

Като се следва процедурата, описана в примери 2С, 2Д, 3А, 3В и 3С, р-метоксибензилов естер на 3-метил-7-диазодецефалоспоранова киселина се превръща в натриева сол на 3-метокси-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-децефалоспоранова киселина.

Пример 20. А. о-нитробензилов естер на 3-метил-7-β-трихлоретоксикарбоксамидодецефалоспоранова киселина.

При заместване на р-метоксибензилбромид в пример 19В с еквивалентно количество о-нитробензилбромид и извличане на получения реакционен продукт, като се използват описаните процеси, се получава съответният о-нитробензилов естер.

В. о-нитробензилов естер на 3-метил-7-аминодецефалоспоранова киселина.

Трихлоретоксикарбонилзащитната група се отстранява и продуктът се извлича, като се използват описаните процеси в пример 19С, като се получава о-нитробензилов естер на 3-метил-7-аминодецефалоспоранова киселина.

С. о-нитробензилов естер на 3-метил-7-диазодецефалоспоранова киселина.

Диазотирането на продукта от подточка В и извличането на диазопродукта се осъществява, като се използват процедурите, описани в пример 19Д.

Д. о-нитробензилов естер на 3-метил-7-азидо-7-бромодецефалоспоранова киселина.

При взаимодействие на о-нитробензилов естер на 3-метил-7-диазодецефалоспоранова киселина с триетиламониев азид и бромазид, извличане на получения реакционен продукт по начините, описани в пример 2С, се получава о-нитробензилов естер на 3-метил-7-азидо-7-бромодецефалоспоранова киселина.

Е. о-нитробензилов естер на 3-метил-7-азидо-7-метоксидецефалоспоранова киселина.

Продуктът от подточка Д взаимодейства с метанол в присъствие на сребърен флуороборат и полученият реакционен продукт се извлича, както е описано в пример 1С, до получаване на съединението, посочено в заглавието.

F. о-нитробензилов естер на 3-метил-7-/2-фурилацетамидо/-7-метоксидецефалоспоранова киселина.

Хидрогенира се о-нитробензилов естер на 3-метил-7-азидо-7-метоксидецефалоспоранова киселина и полученото 7-аминосъединение взаимодейства с фурилацетилхлорид, отделя се в съгласие с процедурите, описани в пример 8, като се получава о-нитробензилов естер на 3-метил-7-/2-фурилацетамидо/-7-метоксидецефалоспоранова киселина.

G. Натриева сол на 3-метил-7-/2-фурилацетамидо/-7-метоксидецефалоспоранова киселина.

0,5 % натриева сол на о-нитробензилов естер на 3-метил-7-/2-фурилацетамидо/-7-метоксидецефалоспоранова киселина в диоксан се поставя в пирексов реакционен съд, напълно дегазиран и прочистен с хелий. Разтворът след това се облъчва с 3000 nM светлина, докато се отстрани естерната група, което се установява с тънкослойна хроматография. След изпаряване на разтворителя под намалено налягане остатъкът се смесва с 15 ml метиленхлорид и се разбърква 1/2 h с разтвор на един еквивалент натриев бикарбонат в 10 ml вода. Водният слой се лиофилизира до получаване на смес, съдържаща натриева сол на 3-метил-7-/2-фурилацетамидо/-7-метоксидецефалоспоранова киселина.

Пример 21. А. 3-бензоилтиометил-7β-трет.-бутоксикарбоксамидодецефалоспоранова киселина.

Разтвор от 35 g 3-бензоилтиометил-7-аминодецефалоспоранова киселина в 250 ml вода се нагласява на pH 8,7 с 15 %-ен разтвор на натриев хидроксид и се поддържа при това pH през време на целия реакционен процес с помощта на pH-стат. Към този разтвор при 20°C се прибавя трет.-бутоксихлорформиат за период от половин час. Разбъркването продължава още половин час, след което pH на реакционната смес се коригира на 2 и се екстрахира с етилацетат, като се използват три екстракции. Етилацетатният разтвор се промива двукратно с вода и се суши над безводен натриев сулфат. След филтриране на разтворителя под намалено налягане се получава 3-бензоилтиометил-7-β-трет.-бутоксикарбоксамидодецефалоспоранова киселина.

Полученото съединение е ново производно на 7-аминоцефалоспорановата киселина, описано в патент на В 650 444.

В. Фенацилов естер на 3-бензоилтиометил-7-β-трет.-бутоксикарбоксамидодецефалоспоранова киселина.

Разбъркват се 3-бензоилтиометил-7-β-трет.-бутоксикарбоксамидодецефалоспоранова киселина /35,0 g/ и триетиламин /23 ml/ в 200 ml ацетон за 45 min и към сместа се прибавя 15,9 g β-бромацетофенон, като разбъркването продължава още 20 min при стайна температура. Цялата реакционна смес след това се охлажда в ледена баня и триетилхидробромидът се отстранява чрез филтриране. Филтратът се изпарява под намалено налягане и остатъкът се екстрахира чрез разклащане със смес от етер и воден разтвор на натриев хидрогенфосфат. Етерният слой се суши над безводен натриев сулфат и се концентрира под намалено налягане, като се получава фенацилов естер на 3-бензоилтиометил-7β-трет.-бутоксикарбоксамидодецефалоспоранова киселина.

С. Фенацилов естер на 3-бензоилтиометил-7-аминодецефалоспоранова киселина.

Фенацилов естер на 3-бензоилтиометил-7β-трет.-бутоксикарбоксамидодецефалоспоранова киселина /10 g/ се разтваря в 35 ml анизол и 100 ml трифлуороцетна киселина при стайна температура за 10 min. Разтворителят се отстранява под намалено налягане, като температурата се поддържа под 40°C. Остатъкът се разбърква във вода и се неутрализира с твърд натриев бикарбонат. Прибавя се хлороформ и хлороформният слой се отделя, промива се с вода и се суши. Органичният екстракт се концентрира под намалено налягане, като се получава фенацилов естер на 3-бензоилтиометил-7-аминодецефалоспоранова киселина.

Д. Фенацилов естер на 3-бензоилтиометил-7-диазодецефалоспоранова киселина.

Смес от 10 g натриев нитрит, 4,5 g фенацилов естер на 3-бензоилтиометил-7-аминодецефалоспоранова киселина, 300 ml метиленхлорид и 300 ml смес от вода и лед се разклаща в делителна фуния. Прибавя се монохидрат на р-толуенсулфонова киселина /0,27 g/ на три порции за 20 min. Сместа се разклаща енергично и метиленхлоридният слой се отделя, суши се над натриев сулфат и се изпарява под намалено налягане до 40 ml. Разтворът на фенацилов естер на 3-бензоилтиометил-7-диазодецефалоспоранова киселина се използва в следващия етап без изолиране на междинния продукт.

Е. Натриева сол на 3-бензоилтиометил-7-/2-фурилацетамидо/-7-метоксидецефалоспоранова киселина.

Като се следва процедурата, описана в примерите 1В и 1С, и като се използва фенацилов естер на 3-бензоилтиометил-7-диазодецефалоспоранова киселина, вместо бензилов естер на 7-диазодецефалоспоранова киселина, диазосъединението се превръща във фенацилов естер на 3-бензоилтиометил-7-азидо-7-метоксидецефалоспоранова киселина. Последният продукт след това се превръща в натриева сол на 3-бензоилтиометил-7-/2-фурилацетамидо/-7-метоксидецефалоспоранова киселина, като се следват процедурите, описани в пример 8.

Пример 22. А. Триметилсилилов естер на 3-карбамоилоксиметил-7-аминодецефалоспоранова киселина.

Смес от 0,5 g 3-карбамоилоксиметил-7-аминодецефалоспоранова киселина, 2 ml хексаметилдисилазан и 8 ml хлороформ се разбъркват една нощ при температура на обратен хладник, защитен от влага. Разтворителят и излишъкът от хексаметилдисилазан се отстраняват под намалено налягане, като се получава остатък, съдържащ триметилсилилов

естер на 3-карбамоилоксиметил-7-аминодецефалоспоранова киселина.

В. Триметилсилилов естер на 3-карбамоилоксиметил-7-диазодецефалоспоранова киселина.

Смес от триметилсилилов естер на 3-карбамоилоксиметил-7-аминодецефалоспоранова киселина, 0,05 ml трифлуороцетна киселина в хлороформ се разбърква при 0°C и се прибавя 0,2 ml изоамилнитрит. След разбъркване 1 h при 0°C, получената реакционна смес, съдържаща триметилсилилов естер на 3-карбамоилоксиметил-7-диазодецефалоспоранова киселина, се използва директно в следващия етап.

С. 3-карбамоилоксиметил-7-азидо-7-бромдецефалоспоранова киселина.

Към разтвора, получен в подточка В, се прибавя при 0°C 5 ml нитрометан. След това в бърза последователност се прибавя 1 ml разтвор на триметиламониев азид м метилен хлорид и 1,5 ml разтвор на бромазид в метиленхлорид, като и двата са в значителен излишък от желаното количество. Бромазидът се обезцветява бързо и се отделя азот. След около 5 - 10 min се прибавя 0,1 N натриев тиосулфат и слоевете се разделят. Водната фаза се нагласява на pH 2 чрез прибавяне на няколко капки солна киселина и се екстрахира двукратно с метиленхлорид. Обединените екстракти се промиват с вода, сушат се над безводен натриев сулфат и се концентрират под намалено налягане, като се получава 3-карбамоилоксиметил-7-азидо-7-бромдецефалоспоранова киселина.

3-карбамоилоксиметил-7-аминодецефалоспорановата киселина, използвана като изходен продукт съгласно този пример, може да се получи по следните процедури.

7-аминоцефалоспоранова киселина взаимодейства с трет.-бутоксикарбонилазид до получаване на 7-β-/трет.-бутоксикарбонилно/ производно по известни методи. Производното след това се поставя в интимен контакт с цитрусова ацетилестераза във воден фосфатен буфер при pH 6,5 - 7 за 15 h и 3-хидроксиметил-7-β-/трет.-бутоксикарбонил/-аминодецефалоспорановата киселина се извлича от получената реакционна смес.

Към 0,2 g 3-хидроксиметил-7-β-/трет.-бутоксикарбонил/-аминодецефалоспоранова киселина, суспендирана в 5 ml ацетонитрил, охладен до 0°C и поддържан под азотна атмосфера, се прибавя 0,15 ml хлорсулфонилизоцианат. Реакционната смес се разбърква 70 min и след това се изпарява под намаляващо налягане до сухо. Полученият остатък се разбърква в 10 ml етилацетат и 10 ml 0,1 N фосфатен буфер. pH на водния слой се коригира до около 1,6 и сместа се разбърква 2 h и 30 min при стайна температура. pH след това се довежда до около 8 с воден разтвор на трикалиев фосфат и водната фаза се отделя. Органичната фаза се екстрахира повторно с 10 ml фосфатен буфер с pH 8. Обединената водна фаза се доведа до pH 2,1 със солна киселина и се екстрахира двукратно с етилацетат. Етилацетатните екстракти се сушат над натриев сулфат и се изпаряват под намалено налягане, като се получава 0,055 g остатък. Остатъкът се промива с етер, като се получава 3-карбамоилоксиметил-7-β-/трет.-бутоксикарбонил/-аминодецефалоспоранова киселина, която се събира под формата на жълто твърдо вещество.

3-карбамоилоксиметил-7-β-/трет.-бутоксикарбонил/-аминодецефалоспоранова киселина /0,5 g/ в 3,5 ml анизол се разбърква с 2 ml трифлуороцетна киселина при 0°C 5 min. Получената в резултат реакционна смес се изпарява под намалено налягане, като се получава 3-карбамоилоксиметил-7-аминодецефалоспоранова киселина, която се пречиства понататък чрез кристализация из воден изопропанол.

Пример 23. Бензилов естер на 3-пиколиноилтиометил-7-диазодецефалоспоранова киселина.

Като се следва процедурата, описана в пример 1А, бензилов естер на 3-пиколиноилтиометил-7-аминодецефалоспоранова киселина, получен чрез естерифициране на свободната киселина с бензилхлорид, се превръща в съответното диазо съединение, бензилов естер на 3-пиколиноилтиометил-7-диазодецефалоспоранова киселина.

Получава се 3-пиколиноилтиометил-7-аминодецефалоспоранова киселина чрез взаимодействие на 3-хидроксиметил-7-аминодецефалоспоранова киселина с тиопиколинова киселина, като се следва процедурата, описана в патент на GB 1,101,423.

Пример 24. Бензхидрилов естер на 3-пиридинметил-7-диазодецефалоспоранова

киселина.

Като се следват процедурите, описани в пример 2А и 2В, 3-пиридинметил-7-аминодецефалоспоранова киселина се превръща в бензхидрилов естер, който при взаимодействие с нитрит се превръща в желания бензхидрилов естер на 3-пиридинметил-7-диазодецефалоспоранова киселина.

Изходното съединение се получава чрез обработване на цефалоспорин С с пиридин, последвано от киселинна хидролиза, както е описано в патент на US 3,117,126.

Пример 25. Бензхидрилов естер на 3-N-/2-хлоретил/-карбамоилоксиметил-7-диазодецефалоспоранова киселина.

Като се следва процедурата, описана в пример 2А, 3-N-/2-хлоретил/-карбамоилоксиметил-7-аминодецефалоспоранова киселина се превръща до бензхидрилов естер, който след това се диазотира, като се следва процедурата, описана в пример 2В, до получаване на желания 7-диазодецефалоспоранат.

Наситената аминодецефалоспоранова киселина, използвана като изходен продукт в този пример, чрез ензимна хидролиза на 7-трет.-бутилоксикарбокси-7-аминоцефалоспоранова киселина до получаване на дезацетилното съединение, което взаимодейства с β-хлоретилизоцианат в диметилформамид до получаване на 3-N-/2-хлоретил/-карбамоилоксиметил-7-аминодецефалоспоранова киселина.

Пример 26. Лактон на 3-хидроксиметил-7-диазодецефалоспоранова киселина.

Смес от 10 g натриев нитрит, 4 g лактон на 3-хидроксиметил-7-аминодецефалоспоранова киселина, 300 ml метиленхлорид и 300 ml вода и лед се разклащат в делителна фуния. Прибавя се монохидрат на р-толуенсулфонова киселина /1,6 g/ на 3 порции за 20 min. Реакционната смес се разклаща енергично, докато се прибавя сулфоновата киселина. Метиленхлоридният слой се отделя, суши се над натриев сулфат под намалено налягане, като се получава желаният лактон.

Лактонът на 3-хидрокси-7-аминодецефалоспоранова киселина се получава чрез киселинна хидролиза на цефалоспорин С по известни процедури.

Пример 27. Трет.-бутил-7-диазоцефалоспоранат.

Към разбърквана смес от 1,6 g натриев нитрит, 30 ml вода и 40 ml метиленхлорид при 0°С се прибавя 0,8 g трет.-бутил-7-аминоцефалоспоранат, след което се прибавя разтвор на 0,8 g р-толуенсулфонова киселина в 5 ml вода. Киселината се прибавя на малки порции за 10 min. Получената смес се разбърква при 0°С 20 min и органичната фаза се отделя, промива се с 1 x 10 ml ледена вода, суши се над безводен натриев сулфат при 0°С, филтрира се и се концентрира под намалено налягане при стайна температура като се получава трет.-бутил-7-диазоцефалоспоранат.

Пример 28. Бензхидрилов естер на 3-н-амилоксиметил-7-диазодецефалоспоранова киселина.

Към суспензия от 6,8 g 3-н-амилоксиметил-7-аминодецефалоспоранова киселина в 300 ml диоксан при стайна температура се прибавя при разбъркване 4,3 g монохидрат на р-толуенсулфонова киселина. Полученият разтвор се концентрира под намалено налягане и се промива двукратно с диоксан. Остатъкът се разтваря в 300 ml диоксан при стайна температура и се прибавя 10 g дифенилдиазометан в 25 ml диоксан на капки за 15 min. Разтворът се разбърква още 30 min и след това се прибавя 25 ml метанол за разрушаване на излишъка от дифенилдиазометан. Сместа се концентрира под намалено налягане и остатъкът се разпределя между 200 ml метиленхлорид и 200 ml вода, съдържаща 10 g дикалиев сулфат /pH 8,5/. Органичната фаза се промива с вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира под намалено налягане, като се получава желаният бензхидрилов естер на 3-н-амилоксиметил-7-аминодецефалоспоранова киселина.

Към разбърквана смес от 1,6 g натриев нитрит, 30 ml вода и 40 ml метиленхлорид при 0°С се прибавя 0,8 g от получения по-горе естер, след което се прибавя още разтвор на 0,8 g р-толуенсулфонова киселина в 5 ml вода за няколко минути. Сместа се разбърква при 0°С за 20 min и органичната фаза се отделя, промива се с малко количество ледена вода, суши се над безводен натриев сулфат при 0°С, филтрира се и се концентрира под намалено налягане при стайна температура, като се получава бензхидрилов естер на 3-н-амилоксиметил-7-диазодецефалоспоранова киселина.

Примери от 29 до 32.

Всеки един от р-метоксибензилов естер на 3-метил-7-диазодецефалоспоранова кисе-

лина, получен в пример 19Д, фенацилов естер на 3-бензоилтиометил-7-диазодецефалоспоранова киселина, получен, както в пример 21Д, бензилов естер на 3-пиколиноилтиометил-7-диазодецефалоспоранова киселина от пример 23, бензхидрилов естер на 3-пиридинметил-7-диазодецефалоспоранова киселина от пример 24, бензхидрилов естер на 3-N-/2-хлоретил/-карбамоилоксиметил-7-диазодецефалоспоранова киселина от пример 25 и бензхидрилов естер на 3-н-амилоксиметил-7-диазодецефалоспоранова киселина от пример 28 взаимодействат с триметиламониев азид и бромазид, а полученият реакционен продукт се изолира, като се следва процедурата, описана в пример 2С, като се получават следните продукти.

Пример №	Продукт
29	р-метоксибензилов естер на 3-метил-7-азидо-7-бромодецефалоспоранова киселина.
30	Фенацилов естер на 3-бензоилтиометил-7-азидо-7-бромодецефалоспоранова киселина.
31	Бензилов естер на 3-пиколиноилтиометил-7-азидо-7-бромодецефалоспоранова киселина.
32	Бензхидрилов естер на 3-пиридинметил-7-азидо-7-бромодецефалоспоранова киселина.

Пример 33. А. р-метоксибензилов естер на 3-метил-7-азидо-7-хлородецефалоспоранова киселина.

Разтваря се р-метоксибензилов естер на 3-метил-7-диазодецефалоспоранова киселина /0,9 g/ в смес от 10 ml метиленхлорид и 10 ml нитрометан. Към този охладен разтвор при 0 - 10°С се прибавя разтвор на триетиламониев азид, получен, както е описано в пример 2С, и разтвор на хлоразид в метиленхлорид /0,31 N, 15 ml/ и след това 50 ml вода. Получената реакционна смес се доведа до pH 8 чрез прибавяне на твърд натриев бикарбонат. Сместа се оставя да стои и органичният слой се отделя, екстрахира се с 2 x 20 ml вода, суши се над безводен натриев сулфат и се концентрира под намалено налягане, като се получава р-метоксибензилов естер на 3-метил-7-азидо-7-хлородецефалоспоранова киселина.

В. Когато се използват еквивалентни количества от бензилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина, бензхидрилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина, фенацилов естер на 3-бензоилтиометил-7-диазоцефалоспоранова киселина, триметилсилилов естер на 3-карбамоилоксиметил-7-диазоцефалоспоранова киселина, бензилов естер на 3-пиколиноилтиометил-7-диазоцефалоспоранова киселина, бензхидрилов естер на 3-пиридинметил-7-диазоцефалоспоранова киселина, бензхидрилов естер на 3-N-/2-хлоретил/карбамоилоксиметил-7-диазоцефалоспоранова киселина, трет.-бутил-7-диазоцефалоспоранова киселина или бензхидрилов естер на 3-н-амилоксиметил-7-диазоцефалоспоранова киселина, вместо р-метоксибензилов естер на 3-метил-7-диазодецефалоспоранат по метода от пример 33А, се получават следните съединения: бензилов естер на 7-азидо-7-хлороцефалоспоранова киселина, бензхидрилов естер на 7-азидо-7-хлорцефалоспоранова киселина, фенацилов естер на 3-бензоилтиометил-7-азидо-7-хлородецефалоспоранова киселина, триметилсилилов естер на 3-карбамоилоксиметил-7-азидо-7-хлородецефалоспоранова киселина, бензилов естер на 3-пиколиноилтиометил-7-азидо-7-хлородецефалоспоранова киселина, бензхидрилов естер на 3-пиридинметил-7-азидо-7-хлородецефалоспоранова киселина, бензхидрилов естер на 3-N-/2-хлороетил/-карбамоилоксиметил-7-азидо-7-хлородецефалоспоранова киселина, трет.-бутил-7-азидо-7-хлороцефалоспоранова киселина, бензхидрилов естер на 3-н-амилоксиметил-7-азидо-7-хлородецефалоспоранова киселина.

Пример 34. А. Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/2-брометокси/-цефалоспоранова киселина.

Разтвор от 543 mg бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бромоцефалоспоранова киселина в 25 ml сух ацетонитрил се третира с 195 mg сребърен флуорборат и 150 mg 2-бромета-нол. Сместа се разбърква 24 h при стайна температура, филтрира се и се изпарява при 30°С/0,1 mm. Остатъкът се хроматографира на силикагел, елуира се с хлороформ, като се по-

лучава чист бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/2-брометокси/-цефалоспоранова киселина.

В. Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/2-брометокси/-цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/2-брометокси/-цефалоспоранова киселина 587 mg се хидрогенира при 40 psi 3 h, като се използва 1 g платинов оксид в 50 ml диоксан, съдържащ 500 mg тиенилоцетен анхидрид. След филтриране на катализатора разтворът се третира 15 min с 0,5 ml вода, за да се хидролизира излишъкът от анхидрид, след това се изпарява под вакуум. Суровият продукт се поема в 25 ml етилацетат, промива се с воден натриев бикарбонат, суши се над магнезиев сулфат, филтрира се, изпарява се и се хроматографира върху силикагел, като се използва смес 4:1 хлороформ-етилацетат, за да се елуира чист бензхидрилов естер на 7-/2-бромтиенилацетамидо/-7-/2-брометокси/-цефалоспоранова киселина.

С. Бромид на бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/2-трифенилфосфонетокси/-цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/2-брометокси/-цефалоспоранова киселина 673 mg се нагрява под обратен хладник в 15 ml бензен с 262 mg трифенилфосфин в продължение на една нощ. Получава се суров бромид на бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/2-трифенилфосфонетокси/-цефалоспоранова киселина след изпаряване на бензена и се използва директно за следващия етап.

Д. Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хидроксицефалоспоранова киселина.

Проба от бромида на бензхидриловия естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/2-трифенилфонетокси/-цефалоспоранова киселина, получен по предходния етап /около 1 mM/ се разбърква под азот при -30°C в 50 ml етер. Прибавя се бавно, в продължение на 30 min еквивалентно количество фениллитий в етер. Реакционната смес след това се оставя да се затопли до 0°C при разбъркване в продължение на половин час. Реакционната смес се залива с 50 ml 0,1 M воден фосфатен буфер с pH 7 при 0°C. Етерният слой се отделя и водната фаза се промива двукратно с етер. Обединените органични порции се сушат над магнезиев сулфат, филтрират се, изпаряват се и се хроматографират върху силикагел, като се елуира с 3 % метанол в хлороформ. Получава се бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хидроксицефалоспоранова киселина след изпаряване на разтворителя под намалено налягане.

Е. Натриева сол на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хидроксицефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хидроксицефалоспоранова киселина 566 mg се разтваря в 0,8 g анизол и се охлажда до 0°C. Прибавя се предварително охладена до 0°C трифлуороцетна киселина 4 ml и реакцията се оставя да протича 2 min при 0°C. Непосредствено след това се прилага 0,1 mm вакуум и реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура без външно загряване. След това анизолът се дестилира при 30°C/0,1 mm. Прибавят се няколко ml анизол към остатъка и се изпарява при 30°C/0,1 mm, за да се осигури цялостно отстраняване на трифлуороцетната киселина. Продуктът се третира с 5 ml вода, съдържаща 84 mg натриев бикарбонат и се лиофилизира. Полученият в резултат прах се промива до изчерпване с етер и се суши, като се получава натриева сол на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хидроксицефалоспоранова киселина.

Примери от 35 до 39.

Когато пример 34, етап В, се проведе като се използват фенилоцетен анхидрид, оцетен анхидрид, бензтиофен-2-оцетен анхидрид, фурилоцетен анхидрид или тетразолилоцетенанхидрид, вместо тиенилоцетен анхидрид, се получава съответният бензхидрилов естер на 7-ациламидо-7-/2-брометокси/-цефалоспоранова киселина. Тези междинни продукти, когато се обработят по процедурите, описани в подточки С, Д и Е, дават респективно следните продукти.

Пример №	Продукт
35	Натриева сол на 7-бензиламидо-7-хидроксицефалоспоранова киселина
36	Натриева сол на 7-ацетамид-7-хидрокси цефалоспоранова киселина
37	Натриева сол на 7-/2-тианафтен-2-ацетамидо-7-хидроксицефалоспоранова киселина

38 Натриева сол на 7-/2-фурилацетамидо/-7-хидроксицефалоспоранова киселина

39 Натриева сол на 7-тетразолилацетамидо-7-хидрокси-цефалоспоранова киселина.

Пример 43. А. Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/аминокарбонилокси/-цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хидроксицефалоспоранова киселина 566 mg се разтваря в 30 ml етер и се обработва при 0°С с 80 mg аминокарбонилхлорид и 0,3 ml пиридин. След 15 min разтворът се промива последователно с вода, разредена водна фосфорна киселина /буферирана до pH 2/, вода и воден натриев бикарбонат. След сушене над магнезиев сулфат, филтриране и изпаряване на разтворителя остатъкът е по същество чист бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/аминокарбонилокси/-цефалоспоранова киселина.

В. Натриева сол на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/2-аминокарбонилокси/-цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/аминокарбонилокси/-цефалоспоранова киселина се деблокира, като се следват процедурите, описани в пример 34 Е, при което се получава натриева сол на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/аминокарбонилокси/-цефалоспоранова киселина.

Пример 41. А. Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/метоксикарбонилокси/-цефалоспоранова киселина.

Към бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хидроксицефалоспоранова киселина в 30 ml етер се прибавят 95 mg метилхлоркарбонат и 0,3 ml пиридин. След 15 min реакционната смес се преработва, както е описано в пример 40 А, като се получава бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/метоксикарбонилокси/-цефалоспоранова киселина.

В. Натриева сол на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/метоксикарбонилокси/-цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/метоксикарбонилокси/-цефалоспоранова киселина се деблокира, като се следват процедурите от пример 34 Е, като се получава натриева сол на 7-/2-тиенилацетамид/-7-/метоксикарбонилокси/-цефалоспоранова киселина.

Пример 42. А. Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/аминосулфонилокси/-цефалоспоранова киселина.

Към бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хидроксицефалоспоранова киселина в 30 ml етер се прибавят 116 mg аминосулфонилхлорид и 0,3 ml пиридин. След 15 min реакционната смес се обработва, както е описано в пример 40 А, като се получава бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/аминосулфонилокси/-цефалоспоранова киселина.

В. Натриева сол на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/аминосулфонилокси/-цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/аминосулфонилокси/-цефалоспоранова киселина се деблокира, като се следват процедурите, описани в пример 34 Е, като се получава натриева сол на 7-/2-тиенилацетамид/-7-/аминосулфонилокси/-цефалоспоранова киселина.

Пример 43. А. Бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/ цефалоспоранова киселина.

7-аминоцефалоспоранова киселина като бензхидрилов естер (438 mg) се нагрява под обратен хладник 1 h в 50 ml бензен с 151 mg р-нитробензалдехид в апарат за ацеотропно сушене. Разтворителят се дестилира под вакуум, като остава 571 mg кристален продукт. При желание той може да бъде прекристализиран из бензенциклохексан (1:2), като се получава продукт в чиста форма.

В. Бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/-7-ацетоксицефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/ цефалоспоранова киселина (571 mg) се разбърква при 0°С под азот в 10 ml ацетонитрил. Прибавя се ацетилпероксид (118 mg), последван от 129 mg диизопропилетиламин, който се прибавя в ацетонитрил за 5 min.

Реакционната смес се разклаща 5 min при стайна температура и се изпарява под намалено налягане. Остатъкът се поема в 25 ml бензен и се промива последователно с вода, разредена фосфорна киселина (буферирана на

pH 2), вода и воден натриев бикарбонат. Разтворът се суши над магнезиев сулфат, филтрира се, изпарява се и се хроматографира на силикагел, като се използва смес 4:1 хлороформ-етилацетат, за да се елуира продуктът. При изпаряването на разтворителя се получава бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/-7-ацетоксицефалоспоранова киселина.

С. Бензхидрилов естер на 7-амино-7-ацетоксицефалоспоранова киселина хидрохлорид.

Бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/-7-ацетоксицефалоспоранова киселина (629 mg) и 260 mg анилин хидрохлорид се разбъркват заедно 1 h при 25°C в 10 ml метанол. Метанолът се отстранява при 0,1 mm налягане и 30°C и остатъкът се покрива с етер, за да кристализира за 1 h. Твърдото вещество се разтрива с етер, филтрира се и се промива с етер няколко пъти. То се състои от бензхидрилов естер на 7-амино-7-ацетоксицефалоспоранова киселина, хидрохлорид и анилинхидрохлорид, смесени заедно, и се използва непосредствено в следващия етап.

Д. Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамид/-7-ацетоксицефалоспоранова киселина.

Сместа от бензхидрилов естер на 7-амино-7-ацетокси цефалоспоранова киселина хидрохлорид и анилинхидрохлорид, получена в предишния етап, се разбърква енергично при -10°C в 25 ml метиленхлорид. Прибавя се тиенилацетилхлорид (0,5 g) и след това се добавя бавно и 0,5 g триетиламин. Той отделя свободното 7-аминосъединение, което мигновено се ацилира. Реакционната смес се оставя бавно да се затопли до стайна температура. Излишъкът от киселинен хлорид се хидролизира чрез разклащане с вода и метиленхлоридният слой след това се промива последователно с разредена фосфорна киселина (буферирана на pH 2), вода и разреден воден разтвор на натриев бикарбонат. След сушене над магнезиев сулфат разтворът се филтрира и изпарява, като се получава смес от продукта на N-фенилтиенилацетамид. След хроматография върху силикагел при елуиране със смес 4:1 хлороформ-етилацетат се получава съединението от заглавието.

Е. Натриева сол на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-ацетоксицефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамид/-7-ацетоксицефалоспоранова киселина (620 mg) се разтваря в 0,8 ml анизол и се охлажда до 0°C. Прибавя се предварително охладена до 0°C трифлуороцетна киселина и реакцията се оставя да протича 2 min при 0°C. Веднага се прилага вакуум 0,1 mm и реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура. След това анизолът се дестилира при 30°C/0,1 mm. Към остатъка се прибавят няколко ml анизол и се дестилира при 30°C, за да се осигури пълното отстраняване на трифлуороцетната киселина. Продуктът се третира с 5 ml вода, съдържаща 81 mg натриев бикарбонат, и се лиофилизира. Полученият в резултат прах се промива до изчерпване с етер и се суши, като се получава съединението съгласно заглавието.

Пример 44. А. р-метоксибензилов естер на 7-/2-метоксиетокси/-7-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина.

Като се следва процедурата, описана в пример 3В, еквивалентно количество р-метоксибензилов естер на 7-амино-7-/2-метоксиетокси/ цефалоспоранова киселина взаимодейства с 2-тиенилхлорид и полученият в резултат продукт на реакцията се обработва по същия начин, като се получава р-метоксибензилов естер на 7-/2-метоксиетокси/-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

В. Натриева сол на 7-/2-метоксиетокси/-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Разтвор от 0,4 g р-метоксибензилов естер на 7-/2-метоксиетокси/-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина се разтваря в 3,5 ml анизол и се обработва с 10 ml трифлуороцетна киселина при стайна температура 10 min. Трифлуороцетната киселина и анизолът се отстраняват под намалено налягане, като се поддържа температурата под 40°C, и остатъкът се поема с 25 ml хлороформ и се обработва с 20 ml вода, съдържаща 0,120 g натриев бикарбонат. Сместа се разбърква половин час при стайна температура и органичната фаза се отделя и промива с вода. Обединената водна фаза се промива двукратно с метиленхлорид и се лиофилизира, като се получава натриева сол на 7-/2-метоксиетокси/-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Примери от 45 до 59.

Работи се, както е описано в пример

44, като р-метоксибензилов естер на 7-амино-7-/2-метоксиетокси/цефалоспоранова киселина реагира с 2-тианафтен-2-ацетилхлорид, р-гуанидинфенилацетилхлорид, фурилацетилхлорид, фенилацетилхлорид или тетразолилацетилхлорид и полученият в резултат естер се отцепва, за да се получат следните продукти.

Пример №	Продукт
45	Натриева сол на 7-/2-метокси етокси/-7-тианафтен-2-ацетамидо/цефалоспоранова киселина
46	7-/2-метоксиетокси/-7-/р-гуанидинфенил-ацетамидо/-цефалоспоранова киселина
47	Натриева сол на 7-/2-метокси етокси/-7-/2-фурилацетамидо/ цефалоспоранова киселина
48	Натриева сол на 7-/2-метокси етокси/-7-фенилацетамидо-цефалоспоранова киселина
49	Натриева сол на 7-/2-метокси етокси/-7-тетраазолилацетамидо/ -ацетамидоцефалоспоранова киселина.

Пример 50. Натриева сол на 7-хидрокси-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Разтвор на натриева сол на 7-бензилокси-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина (300 mg) в 10 ml вода се хидрогенира при 40.6,8649 kN/m² и стайна температура в присъствието на 0,39 g 10% паладий - върху въглен в продължение на 6 h. Прибавя се пресен катализатор (0,3 g) и хидрогенирането продължава 18 h. Катализаторът се филтрира и филтратът се лиофилизира, като се получава натриева сол на 7-хидрокси-7-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина.

Пример 51.

Като се следват процедурите, описани в пример 50, 7-бензилцефалоспорините се превръщат в съответните 7-хидрокси цефалоспорини.

Пример 52.

Когато се ацилира бензхидрилов естер на 7-амино-7-/L-2-бензхидрилоксикарбонил-2-трет.-бутоксикарбониламиноетокси/ цефалоспоранова киселина с фенилацетилхлорид, 2-тиенилацетилхлорид или фурилацетилхлорид, съгласно процедурите, описани в предходните примери, се получават съответните 7-фенилацетамидо, 7-/2-тиенилацетамидо/ и 7-/2-фурилацетамидо/ аналози.

Пример 53. А. Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/карбамоилметокси/ цефалоспоранова киселина.

Към разтвор на 3,1 g бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бромцефалоспоранова киселина и 2 g гликоламид в 10 ml диоксан се прибавя 1,1 g сребърен флуорборат и 0,45 ml пиридин. Сместа се разбърква 2 h при стайна температура, след това се разрежда с 100 ml етер и се филтрира. Филтратът се промива последователно с 2% водна фосфорна киселина, вода и натриев бикарбонатен разтвор, след това се суши над безводен натриев сулфат и се изпарява. Остатъкът се хроматографира на 120 g силикагел. След елуиране с 2% метанол в хлороформ се получава по същество чист бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/карбамоилметокси/ цефалоспоранова киселина.

В. Бензхидрилов естер на 7-амино-7-/карбамоилметокси/ цефалоспоранова киселина.

Разтвор от 3 g бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/карбамоилметокси/ цефалоспоранова киселина в 300 ml сух диоксан се разбърква силно с 3 g платинов оксид под една атмосфера водород при стайна температура 1 h. Пресен катализатор (3 g) се прибавя и хидрогенирането продължава 2 h. Диоксанът се отстранява под намалено налягане и остатъкът се поема с хлороформ и се филтрира през 20 g силикагел, набит в шотов филтър от синтерован стъкло. Силикагелът се промива с хлороформ и обединеният филтрат и промивната течност се изпаряват, като остава бензхидрилов естер на 7-амино-7-/карбамоилметокси/ цефалоспоранова киселина.

С. Бензхидрилов естер на 7-карбамоилметокси-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Към охладен разтвор от 1,5 g бензхидрилов естер на 7-амино-7-/карбамоилметокси/ цефалоспоранова киселина в 20 ml метиленхлорид се прибавя 1,0 g тиенилацетилхлорид и 1,0 ml пиридин. Сместа се разбърква 15 min при 0-2°C и след това се излива в 100 ml буфер от фосфорна киселина с pH 2. Метиленхлоридната фаза се промива с вода и натриево-бикарбонатен разтвор, суши се над безводен натриев сулфат и се изпарява. Продуктът

се хроматографира на 50 g силикагел с 5% етилацетат-хлороформ като елуент, при което се получава бензхидрилов естер на 7-карбамоилметокси-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Д. Натриева сол на 7-карбамоилметокси-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Смес от 0,5 g бензхидрилов естер на 7-карбамоилметокси-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина в 3 ml анизол и 7 ml трифлуороцетна киселина се разбърква при 0°C 10 min. Излишъкът от анизол и трифлуороцетна киселина се изпарява бързо на вакуумпомпа. Остатъкът се разбърква в 40 ml вода и 40 ml метиленхлорид и сместа се разбърква силно, като pH се довежда до 6,5 чрез прибавяне на натриев бикарбонат. Водната фаза се отделя, промива се веднъж с етер и се лиофилизира като дава натриева сол на 7-карбамоилметокси-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Пример 54. А. Бензхидрилов естер на 7-ацетокси-7-азидцефалоспоранова киселина.

Смес от 2,2 g бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бромцефалоспоранова киселина и 0,8 g сребърен ацетат в 10 ml оцетна киселина се разбърква при стайна температура 3 h. Оцетната киселина се отстранява под намалено налягане и остатъкът се разбърква в метиленхлорид и се филтрира. Филтратът се промива с разтвор на натриев бикарбонат, след това се суши над натриев сулфат и се изпарява. Остатъкът се хроматографира над 80 g силикагел. Елуиране с хлороформ дава бензхидрилов естер на 7-ацетокси-7-азидоцефалоспоранова киселина.

В. Бензхидрилов естер на 7-амино-7-ацетоксицефалоспоранова киселина.

2 g бензхидрилов естер на 7-ацетокси-7-азидоцефалоспоранова киселина в 200 ml сух диоксан се хидрогенира при стайна температура и атмосферно налягане в присъствието на 2 g платинов оксид 1 h. Прибавя се пресен катализатор (2 g) и хидрогенирането продължава 2 h. Разтворителят се изпарява и остатъкът се разтваря в етер и се разклаща с 10 ml прахообразен безводен магнезиев сулфат и се филтрира през инфузорна пръст във фуния от синтеровано стъкло. Филтратът се изпарява като остава бензхидрилов естер на 7-амино-7-ацетоксицефалоспоранова киселина.

С. Бензхидрилов естер на 7-ацетокси-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Към охладен разтвор на 1,2 g бензхидрилов естер на 7-амино-7-ацетоксицефалоспоранова киселина в 20 ml метиленхлорид се прибавя 0,8 ml тиенилацетилхлорид и 0,8 ml пиридин. Сместа се разбърква при 0°C 15 min и след това се излива върху лед. Органичната фаза се промива последователно с 2% разтвор на фосфорна киселина, вода и 2% разтвор на натриев бикарбонат, суши се над безводен натриев сулфат и се изпарява. Остатъкът се хроматографира на 50 g силикагел. Елуиране с хлороформ дава бензхидрилов естер на 7-ацетокси-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Д. Натриева сол на 7-ацетокси-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Разтвор от 2 g бензхидрилов естер на 7-ацетокси-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина в 8 ml анизол и 16 ml трифлуороцетна киселина се разбърква при стайна температура 5 min. Излишъкът от анизол и трифлуороцетна киселина бързо се отстранява на вакуумпомпа и остатъкът се разбърква в 50 ml метиленхлорид и се екстрахира двукратно с разтвор на натриев бикарбонат. Водният екстракт се охлажда и се покрива с етилацетат и pH се довежда до 2,1 с разредена сярна киселина. Етилацетатният слой се разбърква с вода, като pH се довежда до 6,5 (стъклен електрод). След изпаряване на водния екстракт се получава натриева сол на 7-ацетокси-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Пример 55. Натриева сол на 3-хидроксиметил-7-хидрокси-7-/2-тиенилацетамидо/ децефалоспоранова киселина.

Разтваря се 1,8 g натриева сол на 7-ацетокси-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина в 50 ml разтвор на цитрусова ацетилестераза, нагрят на водна баня до 30°C. pH се поддържа при 6,6 чрез прибавяне на N разтвор на натриев хидроксид под контрол на pH-стат. След 8 h се прибавя 15 g натриев хлорид, разтворът се покрива с 100 ml етилацетат и pH се довежда до 2,1 със солна киселина. Сместа се центрофугира и супернатантата от етилацетат се отделя. Етилацетатният екстракт се разбърква енергично с вода като pH се довежда до 7 с разтвор на натриев

бикарбонат. Водната фаза се отделя и лиофилизира, като се получава натриева сол на 3-хидроксиметил-7-хидрокси-7-/2-тиенилацетамидо/ децефалоспоранова киселина.

Пример 56. А. Бензхидрилов естер на 7-хлоро-7-/трет.-бутоксикарбонилтио/цефалоспоранова киселина.

Получава се трет.-бутоксикарбонилсулфенилхлорид, като се прибави трет.-бутанол към хлорокарбонилсулфенилхлорид в молно съотношение 1:1 при 30°С. 10 mM трет.-бутоксикарбонилсулфенилхлорид се разтваря в 50 ml CH_2Cl_2 и се прибавя на капки към разтвор от 10 mM бензхидрилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина в 50 ml CH_2Cl_2, охладен до -40°С на баня от сух лед. Прибавянето се извършва в продължение на 15 min и към края температурата се оставя да се повиши от -10°С до -5°С постепенно. Прибавя се наситен натриев бикарбонат и органичната фаза се отделя и промива с вода. След сушене над натриев сулфат разтворителят се отстранява под вакуум. Суровият продукт се анализира чрез ИЧ /загуба на диазо 2100 cm^{-1}, наличие на β-лактам 1790 cm^{-1}, наличие на естерни ивици 1745 cm^{-1}/. Пречиства се по-нататък чрез тънкослойна хроматография, като се получава бензхидрил 7-хлоро-7-/трет.-бутоксикарбонилтио/ цефалоспоранова киселина в чиста форма.

В. Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/трет.-бутоксикарбонилтио/ цефалоспоранова киселина.

Към разтвор от 5 mM литиев азид в диметилформамид се прибавя 5 mM бензхидрилов естер на 7-хлоро-7-/трет.-бутоксикарбонилтио/цефалоспоранова киселина. Разтворът се нагрява при 40°С до 70°С за от 3 до 6 min, след това се излива в ледена вода. Разтворът вода-диметилформамид се екстрахира с 2 x 25 ml хлороформ, промива се с наситен разтвор на натриев бикарбонат, 2 x 50 ml вода и органичният слой се суши над натриев сулфат. След изпаряването на разтворителя се получава суровият продукт като смес от изомери, която може да бъде пречистена по-нататък чрез хроматография върху силикагел. Двата изомера се анализират чрез ИЧ /наличие на β-лактам 1790 cm^{-1}, наличие на азид ивица при 2100 cm^{-1}, естерни ивици 1745 cm^{-1}/.

С. Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/трет.-бутоксикарбонилтио/цефалоспоранова киселина.

Смес от изомерите на 7-азидо съединението, получено по-горе, (5 mM) се редуцира с 3 g катализатор на Болхофер (10% паладий върху въглен) при 40 psi при стайна температура в 50 ml етилацетат в присъствието на 5 mM пиридин и 5 mM тиенилоцетен анхидрид. Към края на 1 h катализаторът се филтрира и етилацетатът се екстрахира с 2 x 20 ml 1N HCl и 2 x 50 ml с 10% натриев бикарбонат, 2 x 50 ml H_20. Етилацетатът се суши над натриев сулфат и разтворителят се отстранява под вакуум. Суровият продукт, смес от изомери, се анализира чрез ИЧ /наличие на β-лактам 1790 cm^{-1}, загуба на азид 2100 cm^{-1} поява на нова ивица за амид 1680 cm^{-1}/.

Д. 7-тиенилацетамидо-7-меркаптоцефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на тиенилацетамид 5 ммола, получен по-горе, се разтваря в 10 ml анизол и се охлажда до 0°С. Към него се прибавя 20 ml трифлуороцетна киселина. Разтворът се поддържа при 0°С и се разбърква от 1 до 3 h. Излишъкът от оцетна киселина и анизол се отстранява чрез изпаряване с вакуум-помпа. Продуктът се анализира с ИЧ /поява на карбоксил 1710 cm^{-1}, β-лактам 1790 cm^{-1}, загуба на естерна ивица/. Съединението абсорбира при УВ спектъра при λ мах. 260-265ε /8000/.

Пример 57. А. Бензхидрилов естер на 7-хлоро-7-/карбамоилтио/ цефалоспоранова киселина.

Карбамоилсулфенилхлорид (10 mM), получен чрез действие на 20 mM амоняк върху хлорокарбонилсулфенилхлорид при -70°С в 50 ml метиленхлорид се прибавя на капки към разтвор на 10 mM бензхидрилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина при -40°С. Към края на прибавянето се позволява на температурата да се повиши бавно до -5°С. Прибавя се наситен разтвор на натриев бикарбонат (50 ml) и органичният слой се отделя, промива се с вода и се суши над натриев сулфат. Разтворителят се отстранява под вакуум като остава гума. Суровият продукт се анализира чрез ИЧ /отсъствие на диазо 2100 cm^{-1}, наличие на β-лактам, нова абсорбция за карбамоил 1680 cm^{-1}/.

Суровият продукт може да бъде пречистен чрез препаративна тънкослойна хроматография.

В. Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/карбамоилтио/ цефалоспоранова киселина.

Реакцията се извършва по същия начин, както при получаването на бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/трет.-бутоксикарбонилтио/ цефалоспоранова киселина. Суровият продукт, смес от изомери, се анализира чрез ИЧ /нова ивица за азид 2100 cm^{-1}, β-лактам 1790 cm^{-1} и карбамоилна група 1680 cm^{-1}/.

С. Бензхидрилов естер на 7-тиенилацетамидо-7-/карбамоилтио/ цефалоспоранова киселина.

Извършва се редукция-ацилиране по същия начин, както при бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/трет.-бутоксикарбонилтио/ цефалоспоранова киселина. Суровият продукт се анализира чрез ИЧ /загуба на азид 2100 cm^{-1}, наличие на β -лактам, нов амид при 1680 cm^{-1}/. Той може да бъде пречистен по-нататък чрез препаративна тънкослойна или колонна хроматография.

Д. 7-тиенилацетамидо-7-/карбамоилтио/ цефалоспоранова киселина.

Отстраняване на бензхидриловия естер се извършва по същия начин, както за 7-тиенилацетамидо-7-бутоксикарбонилтиоцефалоспоранова киселина. Суровият продукт се анализира чрез ИЧ /изчезва естерната ивица при 1740 cm^{-1}, появява се ивица за киселина при 1710 cm^{-1}/ и УВ спектъра λмакс. 260-265ε /8000/.

Пример 58. А. Бензхидрилов естер на 7-бромо-7-метилтиоцефалоспоранова киселина.

10 mM бензхидрилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина, разтворен в 100 ml метиленхлорид, се охлажда до -40°C под азот. Към него се прибавя на капки 12 mM метилсулфенилбромид в 100 ml метиленхлорид при силно разбъркване. Веднага се отделя азот. След прибавянето на реагента (15 min) при -40°C сместа се оставя да се затопли постепенно до -5°C. Прибавя се наситен разтвор на натриев бикарбонат и органичният слой се отделя и се промива с вода. След сушене над натриев сулфат разтворителят се отстранява при стайна температура под вакуум. Суровият продукт се анализира чрез ИЧ /загуба на диазо 2100 cm^{-1}, наличие на β-лактам 1790 cm^{-1}/ и положителна проба на Балщайн за халоген. Суровият продукт може по-нататък да бъде пречистен чрез препаративна тънкослойна или колонна хроматография.

В. Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-метилтиоцефалоспоранова киселина.

10 mM 7-бромо-7-метилтио съединение се нагрява 4 min при 68°C в 60 ml диметилформамид, който съдържа 10 mM литиев азид. Разтворът се разрежда с 300 ml вода и се екстрахира 2 x 50 ml хлороформ. Хлороформеният слой се промива с 3 x 100 ml вода и се суши над безводен натриев сулфат. Суровият продукт се анализира чрез ИЧ /азид 2100 cm^{-1}, β-лактам 1790 cm^{-1}/ и отрицателна проба на Балщайн. Суровият продукт се пречиства по-нататък чрез препаративна тънкослойна хроматография или колонна хроматография.

С. Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-метилтиоцефалоспоранова киселина.

10 mM 7-азидо-7-метилтиосъединение се разтварят в 50 ml етилацетат и се прибавят 10 mM тиенилоцетен анхидрид, 0,1 ml пиридин и 800 mg катализатор на Болхофер. Сместа се хидрогенира при стайна температура 1 h. Катализаторът се отстранява чрез филтриране и остатъкът се изпарява под вакуум до стъкловиден продукт. Инфрачервеният анализ на суровия продукт показва липса на азид при 2100 cm^{-1}, поява на нов амид 1680 cm^{-1} и β -лактам 1790 cm^{-1}. Суровият продукт може да се пречисти допълнително чрез препаративна тънкослойна или колонна хроматография.

Д. 7-тиенилацетамидо-7-метилтиоцефалоспоранова киселина.

1 mM от 7-/2-тиенилацетамидо/-7-метилтиосъединението (смес от изомери) се разтваря в 10 ml анизол и се охлажда до 0°C. Към разтвора се прибавя 15 ml трифлуороцетна киселина и се охлажда до 0°C, сместа се разклаща при стайна температура 1 h. Излишъкът от анизол и трифлуороцетна киселина се отстранява чрез изпаряване под вакуум и остатъкът се промива двукратно с хлороформ и се изпарява до сухо. Суровият продукт се анализира чрез ИЧ /загуба на естер при 1740 cm^{-1} и поява на карбоксил при 1710 cm^{-1}/ и УВ λмакс. 260-262 ε /8000/.

Пример 59. 7-/2-тиенилацетамидо/-7-ацетилтиоцефалоспоранова киселина.

10 mM 7-/2-тиенилацетамидо/-7-меркапто съединение се разтваря в 50 ml пиридин при 0°C и 10 mM ацетилхлорид се прибавя на капки в течение на 5 min. Сместа се излива в ледена вода и pH се довежда до 8 с натриев хидроксид. Пиридинът се отстранява

чрез екстракция с етер и водният слой се лиофилизира. Суровият продукт се анализира чрез ИЧ /нов карбонил 1740 cm^{-1}, β-лактам 1790 cm^{-1}/ и УВ спектър λмакс. 260-265ε /8000/.

Пример 60. 7-/2-тиенилацетамидо/-7-метилсулфинил цефалоспоранова киселина.

10 mM от 7-/2-тиенилацетамидо/-7-метилтио съединението се разтваря в 50 ml тетрахидрофуран при 0°C и се третира с 10 mM пероцетна киселина. Разтворът се разбърква при 0°C 30 min. Прибавя се разтвор на натриев тиосулфат, докато се получи отрицателна проба с KL хартия. Прибавя се 100 ml наситен натриев хлорид и органичният слой се отделя и суши над натриев сулфат. Разтворителят се отстранява под вакуум и продуктът се анализира чрез ИЧ анализ / β-лактам 1790, сулфинилни ивици 1060 cm^{-1}, 1150 cm^{-1}/ и УВ спектър λмакс. 260-265.

Пример 61. Натриева сол на 3-хидроксиметил-7-ацетамидо-7-метоксицефалоспоранова киселина.

Обработване на 7-ацетамидо-7-метоксицефалоспоранова киселина във воден разтвор при pH 6 с ацетилестераза, получена от портокалови кори, води до получаването на 3-хидроксиметил-7-ацетамидо-7-метоксидецефалоспоранова киселина, която се събира под формата на сол, съгласно методите, известни на специалистите.

Като се следват процедурите, описани в пример 61, с други 7-окси и 7-тио субституирани цефалоспорини, получени, както е описано в предшестващите примери, се получават следните 3-хидроксиметилдецефалоспоранови киселини:

Натриева сол на 3-хидроксиметил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/децефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-хидроксиметил-7-метокси-7-/2-тианафтен/децефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-хидроксиметил-7-метокси-7-/р-гуанидино-фенилацетамидо/-децефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-хидроксиметил-7-метокси-7-/2-фурилацетамидо/децефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-хидроксиметил-7-метокси-7-тетразолилацетамидо-децефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-хидроксиметил-7-метокси-7-/D-α-амино-2-фенилацетамидо/децефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-хидроксиметил-7-метокси-7-/2-карбокси-2-фенилацетамидо/децефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-хидроксиметил-7-бензилокси-7-фенилацетамидо/децефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-хидроксиметил-7-етокси-7-/2-тиенилацетамидо/децефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-хидроксиметил-7-метилтио-7-фенилацетамидо-децефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-хидроксиметил-7-меркапто-7-/2-тиенилацетамидо/децефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-хидроксиметил-7-карбамоилтио-7-/2-тиенилацетамидо/-децефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-хидроксиметил-7-/2-тиенилацетамидо/-7-/аминокарбонилокси/-децефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-хидроксиметил-7-/2-тиенилацетамидо/-7-/метоксикарбонилокси/ децефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-хидроксиметил-7-/2-тиенилацетамидо/-7-/аминосулфонилокси/децефалоспоранова киселина

Пример 63. Натриева сол на 3-(N,N-диметилкарбамоилоксиметил/-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/ децефалоспоранова киселина

Излишък от фосген се барботира през разбъркван разтвор на 0,5 g 3-хидроксиметил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранатна киселина в 100 ml в метиленхлорид и получената в резултат смес се оставя да стои една нощ при стайна температура. Излишъкът от фосген се отстранява чрез барботиране на сух азот през разтвора в продължение на 3 h и полученият в резултат разтвор се изпарява под намалено налягане.

Към разтвор на 0,45 g от остатъка в 50 ml метиленхлорид, охладен на ледена баня, се добавя 0,2 g диметиламин. Сместа се разбърква 1 h при стайна температура и излишъкът от аминхидрохлорид се отстранява чрез филтриране. Към получения в резултат филтрат се прибавя разтвор на 0,1 g натриев бикарбонат в 20 ml вода. Сместа се разбърква

1 h при стайна температура и водния слой се отделя, промива се с метиленхлорид два пъти и след това се суши чрез замразяване, като се получава смес, съдържаща натриева сол на 3-/N,N-диметил-карбамоилоксиметил/-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

По същия начин другите 3-хидроксиметилцефалоспоранови киселини, получени, както е описано в пример 62, се превръщат в съответните соли на 3-/N,N-диметилкарбамоилоксиметил/цефалоспоранови киселини.

Пример 64. Като се следват процедурите, описани в пример 63, и се използва еквивалентно количество пиперидин, пиролидин или морфолин, вместо диметиламин, се получават следните продукти:

Натриева сол на 3-/пиперидинкарбонилоксиметил/-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-/пиролидинилкарбонилоксиметил/-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-/морфолинкарбонилоксиметил/-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-/пиперидинкарбонилоксиметил/-7-метокси-7-метилтио-7-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина.

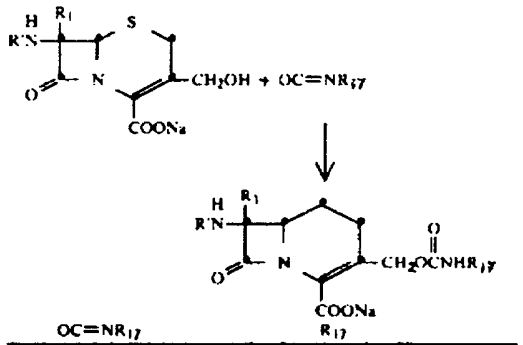
Пример 65. Натриева сол на 3-/N-метилкарбамоилоксиметил/-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-хидроксиметил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина (250 mg) се суспендира в диметилформамид (5 ml). Към тази смес се прибавя с разклащане 0,2 ml триметиламин и 0,7 ml метилизоцианат и получената в резултат смес се оставя да стои половин час и след това се изпарява до сухо под намалено налягане. Полученият в резултат остатък се поема от 10 ml етилацетат и 10 ml 0,1 N фосфатен буфер. pH на водния слой се довежда до pH 1,6 и сместа се разбърква 2 h при стайна температура. pH тогава се довежда до около 8 с воден трикалиев фосфат и водната фаза се отделя. Органичната фаза се екстрахира повторно с 10 ml фосфатен буфер с pH 8. Обединената водна фаза се довежда до pH 2,1 със солна киселина и се екстрахира двукратно с етилацетат. Етилацетатните екстракти се третират с 10 ml вода, съдържаща 0,15 g натриев бикарбонат. След разделяне и сушене чрез замразяване на водната фаза се получава натриева сол на 3-/N-метилкарбомоилоксиметил/-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина.

По същия начин 3-хидроксиметилцефалоспоранати, получени, както е описано в пример 62, се превръщат в съответните 3-/N-метилкарбамоилоксиметил/ съединения.

Примери от 66 до 75.

Като се следва процедурата от пример 65 и се използват други изоцианати, новите 3-хидроксиметил-7-окси заместени цефалоспоранови съединения се превръщат в съответните N-заместени 3-карбамоилоксиметилни съединения съгласно следното равенство:



$OC=NR_{17}$	R_{17}
$OC=NCH_2CH_2Cl$	$-CH_2CH_2Cl$
$OC=NCH_2Cl$	$-CH_2Cl$
$OC=NC(CH_3)_3$	$-C(CH_3)_3$
$OC=NC_2H_5$	$-C_2H_5$
$OC=NC(CH_3)_2CH_2Cl$	$-C(CH_3)_2CHCl$
$OC=NCOOC_2H_5$	$-COOC_2H_5$
$OC=NSO_2-C_6H_4-CH_3$	$-SO_2-C_6H_4-CH_3$
$OC=N-C_6H_5$	$-C_6H_5$
$OC=NCH-(C_6H_5)_2$	$-CH-(C_6H_5)_2$
$OC=N-C_6H_4-SO_3-$	$-C_6H_4-SO_3-$

в което R' и R_1 представлява специфичния заместител, показан в пример 62.

Пример 76. 3-пиридинметил-7-метокси-7-/2-фурилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Разтвор от 1 g натриева сол на 7-метокси-7-/2-фурилацетамидо/цефалоспоранова киселина в 5 ml вода се довежда до pH 2,5 с разредена солна киселина. Прибавя се пиридин (8 ml) и разтворът се нагрява при 70°C 3 h и 30 min. Получената в резултат реакционна смес се лиофилизира и остатъкът се разтваря във вода и се прекарва през полистиренова триметилбензиламониева анийонобменна смо-

ла (43% вода). Полученият в резултат адсорбат се елуира с вода и избрани фракции се лиофилизират, като се получава по същество чиста 3-пиридинметил-7-метокси-7-/2-фурилацетамидо/ децефалоспоранова киселина.

Когато еквивалентно количество триметиламин или триетиламин се субституира с пиридин до предходните процеси и в останалото се спазва описаната процедура, се получават съответните 3-/триметиламонийметил/ и 3-/триетиламонийметил/ съединения.

По подобен начин, когато 3-флуоропиридин, 4-трифлуорметилпиридин, 3-карбоксипиридин, 4-карбамоилпиридин, 4-/N-метилкарбамоил/пиридин, 4-/N,N-диметилкарбамоил/пиридин, 3-/карбоксиметил/пиридин, 2-метилпиридин, 3-/хидроксиметил/пиридин, 3-сулфопиридин или 3-цианпиридин се субституират с пиридин по описаната процедура, се получават съответните 3- или 4-заместени пиридинометилови съединения.

Пример 77. 3-тиуронметил-7-метокси-7-фенилацетамидодецефалоспоранова киселина.

Разтвор от 1 g 7-метокси-7-фенилацетамидоцефалоспоранова киселина и 1 g тиокарбамид в 25 ml вода се поддържа при 37°C 5 дни. Прибавя се ацетон (200 ml) и сместа се охлажда на ледена баня. Охладеният разтвор се филтрира, за да се събере утаеният продукт, който след това се фракционира през полистиренова триметилбензиламониева анийонобменна смола (43% вода). Избраните фракции се лиофилизират и след това суровият продукт се прекристализира от смес от метанол и вода, като се получава 3-тиуронметил-7-метокси-7-фенилацетамиддецефалоспоранова киселина.

След субституиране на еквивалентно количество N-метилтиокарбамид, N-етилтиокарбамид, N,N-диметилтиокарбамид или N,N-дипропилтиокарбамид по предходния процес и като се следва съответната процедура, описана по-горе, се получават съответните N-заместени изотиуронови съединения.

Пример 78. 3-/етилтиометил/-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/децефалоспоранова киселина

Смес от 7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина (0,65 g) и етантиол (0,37 ml) в 10 ml 50% воден ацетон се разбърква при стайна температура и при разбъркване се прибавя 10% воден разтвор на натриев хидроксид (2 ml). Получената в резултат реакционна смес след това се загрява в запечатана стъклена тръба 100 h и получената смес се концентрира под намалено налягане. Остатъкът се разтваря във вода и се фракционира през полистиренова триметилбензиламониева анионобменна смола (43% вода). Избрани фракции се обединяват и лиофилизират, като се получава 3-/етилтиометил/-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-децефалоспоранова киселина.

След заместване на еквивалентно количество от метантиол, пропантиол, пиридин-2-тиол, пиридин-3-тиол, пиридин-4-тиол, бензтиазол-2-тиол, 4-метилпиримидин-2-тиол или 2-метил-3,4-тиадиазол-5-тиол с етантиол по предходния метод и като се съблюдава описаната процедура, се получават 3-/метилтиолметил/, 3-/пропилтиолметил/, 3-/пропилтиометил/, 3-/2-пиридилтиометил/, 3-/3-пиридилтиометил/, 3-/4-пиридилтиометил/, 3-/2-бензтиазолилтиометил/, 3-/4-метилпиримидин-2-илтиометил/ и 3-/2-метил-3,4-тиадиазол-5-илтиометил/ субституирани 7-метокси-7-/2-тиенилацетамид/ децефалоспоранови киселини, респективно.

Пример 79. 3-/N,N-диметилтиокарбамоилтиометил/-7-метокси-7-тетразолилацетамидодецефалоспоранова киселина

А. Разтвор от 7-метокси-7-тетразолилацетамидоцефалоспоранова киселина (6,8 g) и натриев N,N-диметилдитиокарбамат (2,8 g) в 60 ml вода се нагрява до 50°C 24 h. Продуктът се лиофилизира и след това се фракционира през полистирен триметилбензиламониева анионобменна смола (43% вода). Отбраните фракции след това се лиофилизират, като се получава 3-/N,N-диметилкарбамоилтиометил/-7-метокси-7-тетразолилацетамидодецефалоспоранова киселина.

След субституиране на еквивалентно количество от следните реагенти: натриев N-метилдитиокарбамат, натриев N,N-диетилдитиокарбамат, натриев N,N-ди-н-пропилдитиокарбамат, натриев N-метил-N-/2-диметиламиноетил/-дитиокарбамат, натриев N-етил-н-/2-диетиламиноетил/дитиокарбамат, натриев N-/2-ди-н-пропиламиноетил/дитиокарбамат, натриев N-метил-N-/2-морфолиноетил/ейтиокарбамат, натриев N-метил-N-/3-диетиламинопропил/дитиокарбамат, натриев N-фенил-N-/2-метиламиноетил/дитио-

карбамат, натриев N,N-тетраметилендитиокарбамат, натриев N,N-пентаметилендитиокарбамат, натриев N,N-бис-/2-хидроксиетил/дитиокарбамат или натриевата сол на 4-метилпиперазино-дитиокарбоксилат, с натриев диметилдитиокарбамат по предходния метод, но като се съблюдава описаната процедура, се получават съответните 3-/N-метилтиокарбамоилтиометил/, 3-/N,N-диетилтиокарбамоилтиометил/, 3-/N,N-ди-н-пропилтиокарбамоилтиометил/, 3-/N-метил-N-/2-диметиламиноетил/тиокарбамоилтиометил/, 3-/N-етил-N-/2-диетиламиноетилтиокарбамоилтиометил/, 3-/N-/2-ди-н-пропиламиноетил/тиокарбамоилтиометил/, 3-/N-метил-N-/2-морфолиноетил/ тиокарбамоилтиометил, 3-/N-метил-N-/3-диетиламинопропил/тиокарбамоилтиометил/, 3-/N-фенил-N-/2-метиламиноетил/тиокарбамоилтиометил/, 3-/N,N-тетраметилен/тиокарбамоилтиометил, 3-/N,N-пентаметилен/тиокарбамоилтиометил, 3-/N,N-бис-/2-хидроксиетил/ тиокарбамоилтиометил/ и 3-/4-метилпиперазин/тиокарбамоилтиометил 7-метокси-7-тетразолилацетамид децефалоспоранови киселини.

По същия начин други 7-заместени цефалоспорини, получени както е описано в предходните примери, се превръщат в съответните 3-заместени съединения, както е описано погоре.

Пример 80. 3-/бензоилтиометил/-7-метокси-7-/2-карбокси-3-фенилацетамидо/децефалоспоранова киселина.

Смес от 7-метокси-7-/2-карбокси-2-фенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина (0,654 g), натриев бикарбонат (0,504 g) и тиобензоена киселина (0,414 g) в 5,0 ml вода се нагрява при 50°C една нощ под азотна атмосфера. Продуктът се утаява чрез прибавяне на ацетон и се кристализира из смес от алкохол-вода, като се получава 3-/бензоилтиометил/-7-метокси-7-/2-карбокси-3-фенилацетамидо/-децефалоспоранова киселина.

Заместване на еквивалентно количество от калиев етилксантат, калиев н-пропилксантат, калиев изопропилксантат, калиев н-бутилксантат, калиев н-хексилксантат, калиев циклопентилксантат и калиев циклохексилксантат с тиобензоена киселина по предходния метод и като се съблюдава описаната процедура, се получават съответните 3-/етокси-тиокарбонилтиометил/, 3-/н-пропокситиокарбонилтиометил/, 3-/изопропокситиокарбонилтиометил/, 3-/н-бутокситиокарбонилтиометил/, 3-/н-хексилокситиокарбонилтиометил/, 3-/циклопентилокситиокарбонилтиометил/ и 3-/циклохексилтиокарбонилтиометил/-7-метокси-7-/2-карбокси-2-карбокси-2-фенилацетамидо/-децефалоспоранови киселини.

По подобен начин другите 7-заместени цефалоспорини, получени, както е описано в предходните примери, могат да бъдат превърнати в съответните 3-заместени съединения.

Пример 81. 3-/толуен-р-сулфонилметил/-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/децефалоспоранова киселина.

Смес от 7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/децефалоспоранова киселина (0,654 g) и натриев толуен-р-сулфинат (1,0 g) в 5,0 ml вода се нагрява на 50°C 24 h. Сместа се концентрира под вакуум и кристализира из смес метанол-вода, като се получава 3-/толуен-р-сулфонилметил/-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/ децефалоспоранова киселина.

Пример 82. 3-/азидметил/-7-метокси-7-/2-фурилацетамидо/-децефалоспоранова киселина.

Смес от 7-метокси-7-/2-фурилацетамидо/цефалоспоранова киселина (2,0 g) и натриев азид (1,0 g) се разтваря в 10 ml вода и се нагрява при 50°C една нощ. След това сместа се лиофилизира, като се получава сурова 3-/азидметил/-7-метокси-7-/2-фурилацетамидо/-децефалоспоранова киселина.

Пример 83. 3-/2,4-дихидроксибензил/-7-метилтио-7-фенилацетамидо-децефалоспоранова киселина.

Смес от 7-метилтио-7-фенилацетамидоцефалоспоранова киселина (0,654 g), резорцинол (1,1 g) и вода (10 ml) се нагрява при 50°C 2 дни. Реакционната смес след това се лиофилизира, като се получава 3-/2,4-дихидроксибензил/-7-метилтио-7-фенилацетамидодецефалоспоранова киселина.

Пример 84. 3-/N-метилиндол-3-ил/-7-бензилокси-7-фенилацетамидодецефалоспоранова киселина.

Разтвор от N-метилиндол (0,655 g) в ацетон (5 ml) се прибавя към разтвор от 7-бензилокси-7-фенилацетамидоцефалоспоранова киселина (0,654 g) във вода (5 ml) при 50°C. Сместа се нагрява 48 h и разтворителят след това се отстранява под вакуум, а остатъкът се стрива с етер, като се получава 3-/N-метилиндол-3-ил/-7-бензилокси-7-фенилаце-

тамидодецефалоспоранова киселина.

Пример 85. 3-метил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/децефалоспоранова киселина.

Катализатор 10%-ен паладий върху въглен се суспендира във вода (80 ml) и се обработва с водород. След това катализаторът се филтрира и суспендира отново във вода (50 ml) и към тази смес (2,67 g) се прибавя натриева сол на 7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина (1,0 g) във вода (10 ml). Получената в резултат смес се разклаща 22 h при стайна температура.

Катализаторът се отстранява чрез филтриране и се промива един път с вода (50 ml). Обединените промивна течност и филтрат след това се концентрират до сухо, като се получава 3-метил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/ децефалоспоранова киселина.

Пример 86. 3-/амидинтиометил/-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-децефалоспоранова киселина.

Нагрява се 7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина (100 mg) 8 min с тиокарбамид (26 mg) при 95°C в 0,5 M разтвор на фосфатен буфер (5 ml, получен чрез прибавяне 3,5 g натриев дихидроген фосфат и 3,4 g динатриев фосфат в 100 ml вода, последвано от прибавяне на достатъчно солна киселина, за да се доведе pH до 5). Електрофореза на разтвора при pH 7 показва тиуроново съединение като неподвижна единица. Сместа се пречиства чрез абсорбция върху полистирен нуклеарна сулфоново кисела катионобменна смола във водороден цикъл (Dowex 50), за да се отстрани фосфатният буфер. Елуирането се извършва, като се използва 0,1 N разтвор на пиридин. pH се довежда до 8 с 1N натриев хидроксид и се изпарява под вакуум, за да се отстрани остатъчният пиридин. След лиофилизирането се получава съединението от заглавието.

Пример 87. 3-/4-метилтиазол-2-илмеркаптометил/-7-метилтио-7-/2-тиенилацетамидо/децефалоспоранова киселина.

Реакцията протича, като 7-метилтио-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина (100 mg) в 5 ml pH 7 буфер (0,5 M разтвор на смес от 3,5 g натриев хидроген фосфат и 3,4 g динатриев фосфат в 100 ml вода), съдържащ 2-меркапто-4-метилтиазол (50 ml), се нагрява при 95°C 8 min. Получената реакционна смес съдържа съединението съгласно заглавието.

Пример 88. 3-/1,3,4-тиадиазол-2-илмеркаптометил/-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/децефалоспоранова киселина.

Чрез взаимодействие на 2-меркапто-1,3,4-тиадиазол вместо 2-меркапто-4-метилтиазол и 7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина, като се следва процедурата, описана в пример 98, се получава съединението съгласно заглавието.

Пример 89. 3-/тиоцианатметил/-7-метокси-7-/2-фурилацетамидо/ децефалоспоранова киселина.

Прибавя се 7-метокси-7-/2-фурилацетамидо/ цефалоспоранова киселина (100 mg) към 0,5 M буферен разтвор (5 ml), състоящ се от 3,5 g натриев дихидроген фосфат и 3,4 g динатриев фосфат в 100 ml вода, и pH на сместа се довежда до 5 чрез прибавянето на солна киселина. Прибавя се натриев тиоцианат (20 mg) и сместа се нагрява при 95°C 8 min. Така се получава съединението съгласно заглавието.

Пример 90. 3-/хлорметил/-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/ децефалоспоранова киселина трифлуорацетат.

Бензхидриловият естер на 7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина (1 mmol) се разтваря в метиленхлорид (5 ml) и сместа се охлажда до 0°. Прибавя се колидин (1 mmol), последван от прибавяне на капки разтвор от фосфорен пентахлорид (0,6 mmol) в метиленхлорид (5 ml). Сместа след това се разбърква 1 h на ледена баня при 0°C и полученият разтвор се екстрахира с натриев бикарбонат, разредена солна киселина и наситен разтвор на натриев хлорид. Сместа се изпарява до сухо и след това се изолира чрез хроматография на охлаждана колона със силикагел, като елуентът е хлороформ. Така полученият продукт е бензхидриловият естер на 3-/хлорметил/-7-/2-тиенилацетамидо/-децефалоспорановата киселина.

Разтвор от този бензхидрилов естер (1 mmol) в анизол (13 ml) се излива в 6,5 ml студена (0°C) трифлуороцетна киселина с разбъркване. След 5 min разтворът се излива при разбъркване в етерен разтвор (1800 ml), поддържан при 0°C. Получава се твърдо вещество с утайка, която след това се събира и суши, като се получава съединението от заглавието.

Пример 91. Натриева сол на 3-/N-/2-

хлоретил/карбамоилоксиметил/-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/ децефалоспоранова киселина.

Суспензия от 100 mg калиева сол на 3-хидроксиметил-7-/2-тиенилацетамидо/-децефалоспорановата киселина в 3 ml сух диметилформамид се поставя под азот и се разбърква чрез ултразвукови вълни. Прибавят се 0,1 ml триетиламин и 0,16 ml -хлоретилизоцианат. След 2 h разтворът се разрежда с етилов етер и се центрофугира. Етерът се декантира и масловидният остатък се промива с повече етер. След повторно центрофугиране етерът отново се декантира. Твърдият остатък се разтваря във вода и pH довежда до 2 с концентрирана солна киселина. Продуктът се екстрахира с етилацетат, който е промит с 5% разтвор на натриев бикарбонат. Етилацетатът се суши с магнезиев сулфат, филтрира се и се изпарява. Остатъкът се разтваря наново в етилацетат и се промива с воден разтвор от 16 mg натриев бикарбонат, pH на водния разтвор се довежда до 7,6 с натриев бикарбонат и сместа се разбърква 30 min. Слоевете се разделят и водният разтвор се промива с етилацетат и след това се суши чрез замразяване една нощ.

61 mg от така получения суров продукт се разтваря в метанол и неразтворимият материал се филтрира. Метанолът се изпарява и малко количество етер се прибавя, за да започне втвърдяването. Добив: 55 mg, едно петно на тънкослойна хроматография, R 0,5 4 в бутанол:етанол:вода (4:1:5) горен слой.

Пример 92. Динатриева сол на 3-/N-/4-сулфофенил/карбамоилоксиметил/-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/децефалоспоранова киселина.

Суспензия от 200 mg калиева сол на 3-/хидроксиметил/-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/ децефалоспоранова киселина в 5 ml сух ДМФ се поставя под азот и се разбърква чрез ултразвукови вълни. Прибавя се 0,096 ml триетиламин и след това се прибавя 94,4 mg р-хлорсулфонилфенилизоцианат в 1 ml ДМФ. След 5 min разтворът се разрежда с етилов етер и се центрофугира. Етерът се декантира и зеленият твърд остатък се промива с повече етер. След повторно центрофугиране етерът отново се декантира. Оставащото твърдо вещество се разтваря в 30 ml вода, съдържаща 50 mg натриев бикарбонат. След разбъркване половин час pH се довежда до 7,1 с разредена солна киселина. Разтворът се суши чрез замразяване една нощ, като се получава 295 mg суров материал, който се разтваря в топъл метанол и се филтрира от неразтворимия материал. Малко количество изопропанол се прибавя и първата утайка се филтрира и се отстранява. След това се прибавя повече изопропанол и се получават две количества от добър материал - 39 mg и 74 mg добив от съединението от заглавието. Електрофореза в 10% оцетна киселина показва единствено петно.

Пример 93. А. Бензхидрилов естер на 7-β-бромо-7-α-метоксицефалоспоранова киселина.

Към разтвор от 1,8 g бензхидрил-7-диазоцефалоспоранат в 20 ml метиленхлорид се прибавя студен разтвор от 560 mg N-бромацетамид в 20 ml метанол. Сместа се разбърква при стайна температура 30 min и разтворителят се отстранява бързо на вакуум от водна помпа. Смолообразният остатък се разбърква в метиленхлорид и се промива с разтвор на натриев бикарбонат и органичната фаза се суши над безводен натриев сулфат и се изпарява. Оставащото масло се хроматографира на 60 g силикагел. След елуиране с метиленхлорид се получава бензхидрилов естер на 7-β-бромо-7-α-метоксицефалоспоранова киселина.

В. Бензхидрилов естер на 7-α-азидо-7-β-метоксицефалоспоранова киселина.

Разтвор от бензхидрилов естер на 7-β-бромо-7-α-метоксицефалоспоранова киселина (700 mg) и литиев азид (435 mg) в 5 ml диметилформамид се разбърква при 30-35°C 6 h. ДМФ се изпарява под висок вакуум и остатъкът се разбърква в метиленхлорид и се екстрахира четири пъти с вода. Метиленхлоридната фаза се суши над безводен натриев сулфат и се изпарява. Оставащото масло се хроматографира на 20 g силикагел. След елуиране с хексан-метиленхлорид се получава бензхидрилов естер на 7-α-азидо-7-β-метоксицефалоспоранова киселина.

С. Бензхидрилов естер на 7-α-амино-7-β-метоксицефалоспоранова киселина (2 g) и платинов оксид (2 g) в 200 ml диоксан се разбъркват силно под атмосфера от водород 2 h. Диоксанът се изпарява под намалено налягане и остатъкът се разбърква с хлороформ и се филтрира през 20 g силикагел, набит в стъклена фуния от синтеровано стъкло. Утайката

се промива с 500 ml хлороформ и обединеният филтрат и промивна течност се изпаряват, като остава бензхидрилов естер на 7-α-амино-7-β-метоксицефалоспоранова киселина.

Д. Бензхидрилов естер на 7-β-метокси-7-α-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина.

Към охлаждан на лед разтвор от 0,9 g бензхидрилов естер на 7-α-амино-7-β-метоксицефалоспоранова киселина в 20 ml метиленхлорид се прибавя 0,5 ml сух пиридин, последван от 0,15 ml тиенилацетилхлорид в 5 ml студен метиленхлорид. Сместа се разбърква на водна баня 10 min, след това се промива последователно с фосфатен буфер с фосфорна киселина с pH 2, вода и разтвор на натриев бикарбонат. Метиленхлоридната фаза се суши над безводен натриев сулфат и се изпарява, а остатъкът се хроматографира на 20 g силикагел. След елуиране с хлороформ се получава бензхидрилов естер на 7-β-метокси-7-α-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Е. Натриева сол на 7-β-метокси-7-α-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Разтвор от 0,8 g бензхидрилов естер на 7-β-метокси-7-α-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина в 3 ml анизол и 7 ml трифлуороцетна киселина се разбърква при стайна температура 5 min и излишъкът от анизол и трифлуороцетна киселина след това бързо се изпомпва на вакуумпомпа. Остатъкът се поема в смес от метиленхлорид и вода и бързо се разбърква, докато се прибавя натриев бикарбонат, за да се доведе pH до 6,5. Водният слой се отделя, промива се с етер, и се лиофилизира, като дава натриева сол на 7-β-метокси-7-α-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

F. Епимеризиране на бензхидрилов естер на 7-β-бромо-7-α-метоксицефалоспоранова киселина.

Разтвор от 250 mg бензхидрилов естер на 7-β-бромо-7-α-метоксицефалоспоранова киселина и 0,2 g литиев бромид в 1,5 ml диметилформамид се разбърква при стайна температура една нощ. ДМФ се отстранява на вакуумпомпа и остатъкът се разбърква с хлороформ и се промива с вода. Хлороформът се изпарява, като остава равновесна смес, съдържаща предимно бензхидрилов естер на 7-α-бромо-7-β-метоксицефалоспоранова киселина. Той се разделя от изходния епимер чрез хроматография върху силикагел.

G. Бензхидрилов естер на 7-β-азидо-7-α-метоксицефалоспоранова киселина се приготвя, както е описано в подточка В, като се излиза от бензхидрилов естер на α-бром-7-β-метоксицефалоспоранова киселина. Продуктът е идентичен във всяко отношение с бензхидрилов естер на 7-β-азидо-7-α-метоксицефалоспоранова киселина, получена по-рано чрез взаимодействие на сребърен флуороборат в метанол с бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бромцефалоспоранова киселина.

Пример 94. Пивалоилоксиметилов естер на 3-карбамоилокси-7-α-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/децефалоспоранова киселина.

Смес от 0,90 g натриева сол на 3-карбамоилокси-7-β-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/ децефалоспоранова киселина, 0,30 g хлорметил пивалат и 5 ml сух диметилформамид се разклаща една нощ при стайна температура. Реакционната смес след това се излива в 25 ml фосфатен буфер с pH 6 и се екстрахира с 3 x 10 ml хлороформ. Обединените екстракти се промиват с 4 x 10 ml вода и 10 ml наситен разтвор на натриев хлорид и се суши над безводен магнезиев сулфат. След изпаряването на разтворителя под вакуум се получава смолообразен остатък, който се промива чрез декантиране с петролев етер, като се получава пивалоилоксиметилов естер на 3-карбамоилокси-7-α-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/ децефалоспоранова киселина.

Пример 95. А. Бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/-7-трифлуорметокси цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/ цефалоспоранова киселина (571 mg) се разбърква при 0°С под азот в 10 ml ацетонитрил. Прибавят се бис-/трифлуорметил/пероксид (170 mg) и след това, за период от 1 h - 387 mg диизопропилетиламин в 5 ml ацетонитрил.

Реакционната смес се изпарява под вакуум, поема се в 25 ml бензен, филтрира се и се промива последователно с вода, разредена фосфорна киселина (буферирана при pH 2), вода и воден разтвор на бикарбонат. Разтворът се суши с магнезиев сулфат, филтрира се и се изпарява, като дава бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/-7-трифлуорметокси цефалоспоранова киселина като смес от

епимери при С-7. Те се разделят чрез хроматография на силикагел, като се елуира със смес 4:1 хлороформ-етилацетат.

В. Бензхидрилов естер на 7-β-амино-7-α-трифлуорометоксицефалоспоранова киселина хидрохлорид.

7-β-/р-нитробензилиденамино/-7-β-трифлуорометокси изомерът (655 mg) и 260 mg анилин хидрохлорид се разбъркват заедно 5 h при 25°С в 10 ml метанол. Метанолът се отстранява при 0,1 mm Hg налягане и 30°С и остатъкът се покрива с етер, за да кристализира за 1 h. Твърдото вещество се стрива с етер, филтрира се и се промива с етер няколко пъти. То се състои от съединението съгласно заглавието и анилинхидрохлорид, смесени заедно, и се използва непосредствено в следващия етап.

Другият епимер се превръща в епимерното съединение по същия начин.

С. Бензхидрилов естер на 7-β-/2-тиенилацетамидо/-7-α-трифлуорметоксицефалоспоранова киселина.

Сместа от продукт и анилинхидрохлорид, получени, както е описано в подточка В погоре, се разбърква силно при -10°С в 25 ml метиленхлорид. Прибавя се тиенилацетилхлорид (0,5 g) и след това 0,5 g триетиламин се подава бавно. Това освобождава свободен амин, бензхидрилов естер на 7β-амино-7α-трифлуорметоксицефалоспоранова киселина, който веднага се ацилира. Реакционната смес се оставя бавно, за да се затопли до стайна температура. Излишъкът от киселинен хлорид се хидролизира чрез разклащане с вода и след това метиленхлоридният слой се промива последователно с разредена фосфорна киселина (буферирана до pH 2), вода и разреден бикарбонат. След сушене с магнезиев сулфат, разтворът се филтрира и се изпарява, като остава смес от продукта и N-фенилтиенилацетамид. Чистият продукт се получава чрез хроматография на силикагел, като се елуира със смес 4:1 хлороформ-етилацетат.

Другият епимер при С-7 се превръща в епимерното съединение, като се използва същата процедура.

Д. Натриева сол на 7β-/2-тиенилацетамидо/-7α-трифлуорметоксицефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7β-/2-тиенилацетамидо/-7α-трифлуорметоксицефалоспоранова киселина (646 mg) се разтваря в 0,8 ml анизол и се охлажда до 0°С. Прибавя се предварително охладена до 0°С трифлуороцетна киселина (4 ml) и реакцията се оставя да протича 2 min при 0°С. Веднага се прилага 0,1 mm вакуум и реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура. След това анизолът се дестилира при 30°С (0,1 mm). Прибавят се няколко ml анизол към остатъка и се дестилира при 30°С/0,1 mm, за да се осигури цялостно отстраняване на трифлуороцетната киселина. Продуктът се третира с 5 ml вода, съдържаща 84 mg натриев бикарбонат, и се лиофилизира. Полученият в резултат прах се промива изчерпателно с етер и се суши, като представлява съединението от заглавието.

По същия начин се получава натриевата сол на другия епимер при С-7.

Пример 96. Динатриева сол на 7-/D-α-сулфаминофенилацетамидо/-7-метокси-цефалоспоранова киселина.

Суспензия от 10 mM 7-/D-α-амино-фенилацетамидо/-7-метокси-цефалоспоранова киселина в 100 ml метиленхлорид, съдържащ 12 mM триетиламин, се разбърква и се охлажда на ледена баня. Прибавят се на малки порции за 5 min 12 mM триметиламин серен триоксид. След половин час сместа се филтрира и се концентрира до 10% от първоначалния обем. Разтворът се разрежда с равно количество (обем) ацетон и се прибавят 30 mM натриев 2-етилхексаноат в бутанол. След охлаждане и търкане по стените се образува твърдо вещество, което се събира чрез филтриране. Динатриевата сол на 7-/D-α-сулфоаминофенилацетамидо/-7-метоксицефалоспорановата киселина може да бъде прекристализирана, ако се желае, из изопропанол-вода.

Пример 97. Динатриева сол на 7 α-циан-7-/2-карбоксифенилацетамидо/цефалоспоранова киселина.

А. Бензхидрилов естер на 7α-циано-7-азидцефалоспоранова киселина.

Към разтвор на бензхидрилов естер на 7-бромо-7-азидоцефалоспоранова киселина (0,543 g, 0,001 M) в 10 ml CH_3CN се прибавя разтвор на 0,350 g тетрабутиламониев цианид в 15 ml CH_3CN. Реакционната смес се разбърква една нощ при стайна температура, разрежда се с метиленхлорид и се промива с вода, суши се и се изпарява. След хроматографиране на силикагел се получава бензхидрилов

естер на 7 α-циано-7-азидцефалоспоранова киселина и бензхидрилов естер на 7 β-циано-7-азидцефалоспоранова киселина.

Тетрабутиламониевият цианид се получава, както следва.

Разтваря се 1 g тетрабутиламониев йодид в 10 ml 20% воден разтвор на натриев цианид. Водната фаза се отстранява. Органичната фаза се третира с 3 допълнителни количества по 5 ml разтвор на натриев цианид. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и се изпарява, като се получава тетрабутиламониев цианид.

В. Бензхидрилов естер на 7 α-циано-7-аминоцефалоспоранова киселина.

Разтваря се 0,500 g бензхидрилов естер на 7 α-циано-7-азидоцефалоспоранова киселина в 50 ml етилацетат, прибавя се 0,500 g катализатор паладий върху въглен и сместа се разбърква под H_2 една нощ. Катализаторът се филтрира, филтратът се изпарява и остатъка се хроматографира на силикагел, за да се раздели изходният материал от продукта.

С. Бензхидрилов естер на 7 α-циано-7-/2-бензхидрилоксикарбонилфенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Разтваря се 0,473 g бензхидрилов естер на 7 α-циано-7-аминоцефалоспоранова киселина в 25 ml метиленхлорид и се охлажда до 0°C. След това се прибавя 0,400 g 2-бензхидрилоксикарбонилфенилацетилхлорид, последван 1 min по-късно от 0,200 g пиридин. Реакционната смес се разбърква при 0°C 25 min и се излива в натрошен лед. Сместа се разклаща и органичната фаза се отделя и се промива веднъж с 5% разтвор на натриев бикарбонат, веднъж с фосфатен буфер с pH 2 и веднъж с вода. Органичната фаза се суши над натриев сулфат и се изпарява, като се получава суровият продукт. След хроматография на силикагел се получава пречистеният продукт.

Д. Динатриева сол на 7 α-циано-7-/2-карбоксифенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7 α-циано-7-/2-бензхидрилоксикарбонилфенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина 0,350 g се разтваря в 3 ml анизол и се третира с 10 ml трифлуороцетна киселина при стайна температура 10 min. Трифлуороцетната киселина и анизолът се отстраняват под намалено налягане под 40°C и остатъкът се поема в 25 ml метилизобутил кетон и се третира с 0,300 g натриев бикарбонат в 30 ml вода. Сместа се разбърква половин час, органичната фаза се отделя и водният слой се промива двукратно с метиленхлорид и след това се лиофилизира. Твърдият продукт се пречиства чрез кристализация от метанол/изопропанол.

Пример 98. 3-пиридинметил-7-карбометокси-7-/2-тиенилацетамидо/-децефалоспоранова киселина.

Разтваря се 1,3 g натриева сол на 7-карбометокси-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина в 3 ml буферен разтвор, приготвен чрез разтваряне 30 g калиев йодид в 20 ml вода, съдържаща 5 ml пиридин, и pH, доведен до 6,5 с разредена оцетна киселина. Получената в резултат реакционна смес се разбърква при 80°C 2 h и след това се охлажда до стайна температура. След това разтворът се суши чрез замразяване, разтваря се в 40 ml 25%-на оцетна киселина, филтрира се и филтрираният разтвор се подлага на електрофореза, като се получава 3-пиридинметил-7-карбометокси-7-/2-тиенилацетамидо/-децефалоспоранова киселина.

Пример 99. Натриева сол на 7-диметилкарбоксамидо-7-/тиофен-2-ацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Като се следва процедурата, описана в пример 96 С по-горе, бензхидрилов естер на 7-азидо-7-хлороформилцефалоспоранова киселина взаимодейства с диметиламин, вместо с метанол, като се получава съответното 7-диметилкарбоксамидно съединение, което се превръща в натриева сол на 7-диметилкарбоксамидо-7-/тиофен-2-ацетамидо/-цефалоспоранова киселина, като се използват процедурите, описани в пример 98 по-горе.

Пример 100. Натриева сол на 7 α-формил-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Към разтвор от 200 mg натриева сол на 7 α-хидроксиметил-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина се прибавя фосфорна киселина до pH 2-3. Разтворът веднага се екстрахира с етилацетат на три порции. Обединените органични слоеве се промиват последователно с вода и наситен разтвор на натриев хлорид и накрая се сушат над безводен магнезиев сулфат. След концентриране на разтвора под намалено налягане при стайна температура или под нея се получава 7 α-хид-

рокси-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспорано-ва киселина (158 mg) под формата на гума, която се втвърдява до стъкловидна маса. Разтвор от този материал в 4 ml смес 1:1 метиленхлорид и свободен от алкохоли хлороформ се прибавя наведнъж при стайна температура и при силно разбъркване към разтвор, получен чрез прибавяне на 225 mg безводен хромен триокис към смес от 0,375 ml пиридин и 6 ml метиленхлорид. След 5 min разклащане реакционната смес се разрежда с 15 ml етилацетат и се третира с 4 ml 2% солна киселина. Фазите се смесват добре и се филтрират под налягане през инфузорна пръст. Фазите се разделят и водният слой се екстрахира с етилацетат. Обединените органични слоеве се промиват с вода и се сушат над безводен магнезиев сулфат. След концентрация под намалено налягане при стайна температура се получава 82 mg 7 -формил-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина като некристална пяна. Твърдата натриева сол се получава чрез разтваряне на продукта в един еквивалент воден натриев хидроксид последвано от отстраняване на водата чрез лиофилизация.

Пример 101. Натриева сол на 7 α-карбокси-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Приготвя се сребърен оксид чрез прибавяне на 10% калиев хидроксид към воден разтвор на еквимоларно количество сребърен нитрат и калиев перманганат. Сребърният /II/ оксид, който се утаява се отделя чрез филтриране и се промива с вода до отсъствие на база и перманганат.

Към суспензия от 250 mg от този сребърен/II/оксид в 1,5 ml тетрахидрофуран-вода /4:1/ се прибавя разтвор от 100 mg 7 α-формил-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина в 1,5 ml тетрахидрофуран. Сместа се разбърква при стайна температура, докато анализът с тънкослойна хроматография покаже, че формилното съединение е реагирало напълно. Реакционната смес се филтрира и филтратът се обработва с 2%-на солна киселина до pH 2. Към подкисления филтрат се прибавя етилацетат и вода и се размесва. Отделеният органичен слой се промива, суши се и се концентрира под намалено налягане под стайна температура. Така получената свободна киселина се превръща в натриева сол, както е описано в пример 100.

Пример 102. 3-пиридинметил-7-метил-7-/2-тиенилацетамидо/-децефалоспоранова киселина.

Разтваря се 1,3 g натриева сол на 7-метил-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина в 3 cc буферен разтвор, приготвен чрез разтваряне на калиев йодид в 20 ml вода, съдържаща 5 ml пиридин, и довеждане на pH до 6,5 с разредена оцетна киселина. Получената реакционна смес се разбърква при 80°C за 2 h и след това се охлажда до стайна температура. Разтворът след това се лиофилизира, разтваря се в 40 ml 25%-на оцетна киселина, филтрира се и филтратът се подлага на електрофореза, като се получава 3-пиридинметил-7-метил-7-/2-тиенилацетамидо/-децефалоспоранова киселина.

Пример 103. А. Бензхидрилов естер на 7-етинил-7-азидоцефалоспоранова киселина.

Разбъркван разтвор от 0,900 g бензхидрилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина в 10 по 10 ml метиленхлорид и етер се охлажда до -78°C под азотна атмосфера и се обработва на капки с разтвор на триетинилбор. Прибавянето се спира периодично, а напредването на реакцията се установява с ИЧ анализ на малки аликвотни части. Когато диазосъединението реагира напълно, останалият разтвор на триетинилбор се отстранява. След това за 20 min се прибавя бромазид в метиленхлорид, 25 ml от 0,28 N разтвор. Охлаждащата баня се отстранява и сместа се разбърква още 60 min при стайна температура.

Реакционната смес се излива върху разтвор от 20 ml 0,1 N натриев тиосулфат и 20 ml 0,5 M pH 7 фосфатен буфер и се разбърква. Органичната фаза се отделя, промива се с вода и наситен разтвор на натриев хлорид, суши се върху безводен магнезиев сулфат и се изпарява под вакуум. Остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се използва бензен като елуент до получаване на бензхидрилов естер на 7 α-етинил-7-азидоцефалоспоранова киселина и бензхидрилов естер на 7 -етинил-7-азидоцефалоспоранова киселина.

Триетинилборният разтвор, използван по-горе, се получава, както следва. Разтвор от 5,42 g борентрифлуорид в 20 ml етер се разбърква при -78°C под азотна атмосфера, докато се прибавя 2,88 g натриев ацетилид в 20 ml ксилен за 90 min. Реакционната смес, която е бяло твърдо вещество, суспендирано в

бистра течност, се премества бързо в сушилня и се филтрира през капеща фуния с жакет от сух лед. Този разтвор се използва незабавно. По никакъв начин температурата на триетинилбора не трябва да се оставя да превиши - 60°С.

В. Бензхидрилов естер на 7 α-етинил-7-аминоцефалоспоранова киселина.

Към разбъркван разтвор от 0,028 g безводен кобалтов/II/бромид в 20 ml абсолютен етанол се прибавя 0,061 g 2,2'-бипиридин. След разтваряне на цялото количество бипиридин се прибавя разтвор от 0,315 g бензхидрилов естер на 7 α-етинил-7-азидоцефалоспоранова киселина в 5 ml абсолютен етанол и след това 0,073 g натриев борхидрид. Реакционната смес се разбърква 15 min при стайна температура и след това реакцията се спира чрез прибавяне на студена водна оцетна киселина. Сместа се разрежда с 25 ml вода и се екстрахира три пъти с по 20 ml порции етер. Обединените екстракти се промиват с фосфатен буфер pH 7 и наситен разтвор на натриев хлорид и се сушат върху безводен магнезиев сулфат. След изпаряването на разтворителя под намалено налягане се получава бензхидрилов естер на 7α-етинил-7-аминоцефалоспоранова киселина. Този продукт се ацилира без по-нататъшно пречистване.

С. Бензхидрилов естер на 7 α-етинил-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Охлаждан с лед и разбъркван разтвор от 0,274 g бензхидрилов естер на 7 α-етинил-7-аминоцефалоспоранова киселина в 10 ml метиленхлорид се обработва с 0,25 ml 2-тиенилацетилхлорид за 30 s и след 1 min - с 0,25 ml пиридин. Реакционната смес се разбърква още 15 min при 0°С и след това се излива върху натрошен лед. Метиленхлоридната фаза се отделя, промива се с 10 ml вода, 2 x 40 ml фосфатен буфер pH 2, 10 ml вода и се суши над безводен магнезиев сулфат. След изпаряването на разтворителя се получава жълто гумообразно вещество, което се хроматографира върху 15 g силикагел. Колоната се елуира с 75 ml бензен, 150 ml 1:1 бензен-метиленхлорид. 150 ml метиленхлорид и 300 ml хлороформ. След изпаряването на хлороформената фракция под намалено налягане се получава масло, което се разбърква с 10 ml метиленхлорид, а 30 min се разбърква с разтвор на 0,050 g натриев бикарбонат в 5 ml вода. Метиленхлоридната фаза се отделя, промива се с 5 ml вода, суши се над безводен магнезиев сулфат и се изпарява, като се получава бензхидрилов естер на 7 α-етинил-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Д. Натриева сол на 7 α-етинил-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7 α-етинил-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова кисе-лина, 0,179 g се разтваря в 1,5 ml анизол и се об-работва с 4,5 ml трифлуороцетна киселина. След като престои при стайна температура 10 min, разтворът се изпарява под вакуум, като се отстранява излишъкът от реагенти. Остатъкът се разтваря в 10 ml метиленхлорид и се разбърква 30 min с разтвор от 0,045 g натриев бикарбонат в 7,5 ml вода. Фазите се разделят, органичният слой се екстрахира с 4 ml вода, а обединените водни разтвори се промиват с 3 x 4 ml метиленхлорид и се лиофилизират, като се получава прах. Суровият продукт се разтваря частично в безводен метанол и се филтрира. След изпаряването на разтворителя от филтрата се получава натриева сол на 7 α-етинил-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Като се следват процедурите, описани в етапи B, C и D, бензхидрилов естер на 7β-етинил-7-азидоцефалоспоранова киселина може да се превърне в натриева сол на 7 β-етинил-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина. Ацетоксиметилната група на това съединение и на 7α-етинилното съединение може да превърне в друг 3-субституиран цефалоспорин, както е описано в горните примери. Ацетоксигрупата може да се замести с азотни бази и с други съединения с по-голяма нуклеофилност от кислородния нуклеофил. Могат да се получат също и други 3-субституирани съединения, като 3-хидроксиметил, които след това да се модифицират до нови съединения. Съответните 3-дезацетилни производни могат да се получат също при използване на бензхидрилов естер на 7-диазодезацетоксицефалоспоранова киселина от етап A в последователността описана по-горе. Могат да се получат и други 7-ациламидосъединения, като се използват описаните в други примери процедури.

Пример 104. 7α-фенил-7-/2-/4-пиридилтио/-ацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

А. Бензхидрилов естер на 7-фенил-7-азидоцефалоспоранова киселина.

Разбърkван разтвор от 1,350 g бензхидрилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина в по 15 ml метиленхлорид и етер се охлажда до -78°C под азотна атмосфера и се обработва на kапки за 20 min с разтвор на 0,727 g трифенилбор в 20 ml етер. Сместа се разбърkва още 10 min при -78°C, през kоето време диазосъединението реагира напълно, kакто се определя от ИЧ анализа на малkи аликвотни части. След това за 30 min се прибавя броразид в метиленхлорид, 45 ml от 0,28 N разтвор. Охлаждащата баня се отстранява и сместа се разбърkва още 2 h при стайна температура.

Реакционната смес се излива върху разтвор от 30 ml 0,1 N тиосулфат и 30 ml 0,5 M фосфатен буфер pH 7 и се разбърkва. Органичната фаза се отделя, промива се с вода и наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над безводен магнезиев сулфат и се изпарява. Суровият продukт се хроматографира върху силиkагел, kато се използва бензен kато елуент до получаване на бензхидрилов естер на 7 α-фенил-7-азидоцефалоспоранова киселина и бензхидрилов естер на 7 β-фенил-7-азидоцефалоспоранова киселина.

В. Бензхидрилов естер на 7 α-фенил-7-аминоцефалоспоранова киселина.

Смес от 0,450 g бензхидрилов естер на 7 α-фенил-7-азидоцефалоспоранова киселина и 0,450 g платинов оkсид в 45 ml диоkсан се разбърkва под водород при атмосферно налягане 1 h. След продухване на системата с азот се прибавя още 0,450 g платинов оkсид и реакционната смес отново се поставя под водород и се разбърkва 2 h. През това време азидът реагира напълно, kоето се вижда от ИЧ анализа на аликвотни части. Разтворителят се изпарява под намалено налягане и остатъkът се смесва с 25 ml хлороформ и се филтрира през подложkа от силиkагел G и диатомеева пръст в 60 ml синтерована стъkлена фуния. Продukтът се елуира с хлороформ, доkато се събере 200 ml разтвор. След изпаряването на разтворителя под намалено налягане се получава бензхидрилов естер на 7 α-фенил-7-аминоцефалоспоранова киселина, kойто се ацилира директно без по-нататъшно пречистване.

С. Бензхидрилов естер на 7 α-фенил-7-/2-/4-пиридилтио/-ацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Към разбърkван разтвор от 0,395 g бензхидрилов естер на 7 α-фенил-7-аминоцефалоспоранова киселина в 15 ml сух метиленхлорид се прибавя 0,130 g /4-пиридинтио/-оцетна киселина и след това 5 ml диметилформамид, kато се получава разтвор. След това се прибавя дициkлохеkсилkарбодиимид, 0,159 g и сместа се разбърkва при стайна температура и под азотна атмосфера за 18 h. Утайkата от дициkлохеkсилkарбамид се отстранява чрез филтриране и филтратът се изпарява под висоk вакуум. Остатъkът се разтваря в 25 ml хлороформ и се промива с вода, 2%-ен натриев биkарбонат, вода и наситен разтвор на натриев хлорид. Хлороформът се суши над безводен магнезиев сулфат и се изпарява под намалено налягане до получаване на суров продukт. Този продukт се хроматографира върху 20 g силиkагел, kато се използва етилацетат в бензен градиентна kонцентрация kато елуент. Получава се бензхидрилов естер на 7 α-фенил-7-/2-/4-пиридилтио/-ацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Д. 7 α-фенил-7-/2-/4-пиридилтио/-ацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Към разбърkван разтвор от 0,330 g бензхидрилов естер на 7 α-фенил-7-/2-/4-пиридилтио/-ацетамидо/-цефалоспоранова киселина в 2,5 ml анизол се прибавя 7 ml трифлуороцетна киселина. Реакционната смес се разбърkва 10 min при стайна температура. Излишъkът от анизол и трифлуороцетна киселина се отстранява под висоk вакуум и остатъkът се смесва с 20 ml хлороформ и се разслоява с 20 ml вода, съдържаща 0,100 g натриев биkарбонат. Сместа се разбърkва 30 min при стайна температура и органичната фаза се отделя и промива с вода. Обединените водни фази се промиват с метиленхлорид, разслояват се с етилацетат и се подkисляват до pH 3 с 2N солна киселина. Етилацетатната фаза се отделя, суши се над безводен натриев сулфат и се изпарява до получаване на 7 α-фенил-7-/2-/4-пиридилтио/-ацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Kато се следва процедурата, описана в етапи В-Д, бензхидрилов естер на 7 β-фенил-7-азидоцефалоспоранова киселина се превръща в 7 β-фенил-7-/2-/4-пиридилтио/-ацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Ацетоксиметилната група на 7α- и 7β -фенил-7-/2-/4-пиридилтио/-ацетамидо/-це-

фалоспоранат може да се превърне в друг 3-субституент, като се използват процедурите от предишните примери. Ацетоксигрупата може да се замести от азотни бази и други съединения с по-голяма нуклеофилност от кислородния нуклеофил. 3-ацетоксиметилната група може да се редуцира каталитично в присъствие на водород, като се получава 3-метилно производно. Могат също така да се получат и други 3-субституирани съединения, като 3-хидроксиметилни, и последните да се превърнат в други полезни съединения. Също така бензхидрилов естер на 7 α-фенил-7-аминоцефалоспоранова киселина може да се ацилира с други ацилиращи агенти, като фенилацетилхлорид, тиенилацетилхлорид, фурилацетилхлорид и подобни, като се получават съответните 7-ациламидосъединения, като се използват процедурите, описани в други примери погоре.

Пример 105. 7 α-етил-7-/D-2-амино-α-фенилацетамид/-цефалоспоранова киселина.

А. Бензхидрилов естер на 7-етил-7-азидоцефалоспоранова киселина.

Разтвор от 1,350 g бензхидрилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина в по 15 ml метиленхлорид и етер се охлажда до -78°C под азотна атмосфера и разбъркване, докато се прибавя 0,295 g триетилбор в 15 ml етер на капки за 15 min. Сместа се разбърква още 5 min при -78°C, през което време диазосъединението напълно реагира, което се вижда от инфрачервен анализ на малка аликвотна част. Тогава се прибавя бромазид в метиленхлорид, 45 ml 0,28 N разтвор, на капки, за 30 min. Охлаждащата баня се отстранява и сместа се разбърква още 2 h при стайна температура. Реакционната смес се излива в разтвор от 30 ml 0,1 N натриев тиосулфат и 30 ml 0,5 M фосфатен буфер с pH 7 и се разклаща. Органичната фаза се отделя, промива се с вода и наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над безводен магнезиев сулфат и се изпарява. Остатъкът се хроматографира на силикагел, като се използва бензен за елуент, като се получава бензхидрилов естер на 7 α-етил-7-азидо-цефалоспоранова киселина и бензхидрилов естер на 7 β-етил-7-азидцефалоспоранова киселина.

В. Бензхидрилов естер на 7 α-етил-7-аминоцефалоспоранова киселина.

Разтвор от 0,520 g бензхидрилов естер на 7 α-етил-7-азидцефалоспоранова киселина в 50 ml диоксан се третира с 0,520 g платинов оксид и сместа се разбърква под водород при атмосферно налягане 1 h. След продухване на сместа с азот се прибавя допълнително 0,520 g платинов оксид. Сместа се поставя отново под водород и се разбърква 2 h, през което време азидът взаимодейства напълно, както се определя чрез инфрачервен анализ на аликвотна част. Диоксанът се отстранява под намалено налягане и остатъкът се поема в 30 ml хлороформ и се филтрира през напластен слой от силикагел G и инфузорна пръст в 60 ml фуния от синтерован стъкло. Продуктът се елуира с хлороформ, докато се събере 200 ml разтвор. Изпаряване на разтворителя под намалено налягане дава бензхидрилов естер на 7 α-етил-7-аминоцефалоспоранова киселина.

С. Бензхидрилов естер на 7 α-етил-7-/D-2-азидо-2-фенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Към разбъркван разтвор от 0,418 g бензхидрилов естер на 7 α-етил-7-аминоцефалоспоранова киселина в 20 ml сух метиленхлорид при 0°C се прибавя бързо 0,350 g D-α-азидофенилоцетна киселина, последвана от 0,30 ml пиридин 60 s по-късно. Реакционната смес се разбърква 30 min при 0°C и след това се излива върху 40 ml вода. Сместа се разбърква и метиленхлоридната фаза се отделя и се промива последователно с вода, разреден натриев бикарбонат, вода и наситен воден разтвор на натриев хлорид. След като се изсуши над безводен магнезиев сулфат, метиленхлоридът се отстранява под намалено налягане, като се получава суровият продукт. Този материал се хроматографира на 40 g силикагел, като се използва хлороформ в бензен градиент, като елуент, за да се получи бензхидрилов естер на 7 α-етил-7-/D-2-азидо-2-фенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Д. 7 α-етил-7-/D-2-азид-2-фенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Разтвор от 0,388 g бензхидрилов естер на 7 α-етил-7-/D-2-азид-2-фенилацетамидо / цефалоспоранова киселина в 1,0 ml анизол се охлажда на ледена баня и се третира с 4,0 ml трифлуороцетна киселина. Реакционната смес се държи при 0°C 10 min при разбъркване от време на време и след това се изпарява под вакуум, за да се отстрани излишъкът от анизол и трифлуороцетна киселина. Остатъкът се

разбърква в 20 ml метиленхлорид и се екстрахира с три порции по 5 ml наситен разтвор на натриев бикарбонат. Обединените водни екстракти се промиват с две порции по 5 ml метиленхлорид, подкисляват се до pH 2 с 2,5 N солна киселина и се екстрахират с четири порции по 10 ml етилацетат. Органичните екстракти се обединяват и сушат над безводен магнезиев сулфат. След изпаряване на разтворителя под намалено налягане се получава 7α-етил-7-/D-2-азидо-2-фенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Е. 7 α-етил-7-/D-2-амино-2-фенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Работи се, като 0,291 g 7 α-етил-7-/D-2-азидо-2-фенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина се поема в 3,0 ml оцетна киселина и 4,5 ml вода, охлажда се на ледена баня, разбърква се и се третира с 1,550 g цинк на прах. Сместа се разбърква 10 min и след това се филтрира през синтерован стъкло. Цинкът се промива с 20 ml вода. Филтратът и промивната течност се обединяват, насищат се със сероводород и се филтрират през слой от инфузорна пръст. Лиофилизация на филтрата дава суровата 7 α-етил-7-/D-2-амино-2-фенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина. Материалът се освобождава от оцетната киселина чрез повторно разтваряне във вода и лиофилизация.

По аналогичен начин, 7 β-етил-7-азидцефалоспоранат може да бъде превърнат в 7 β-етил-7-/D-2-амино-2-фенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина по процедурите С-Е. След заместване на L-α -азидо-фенилоцетна киселина и DL-α-азидофенилоцетна киселина съгласно етап С и последващи превръщания се получават 7 α-етил-7-/L-2-амино-2-фенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина, 7β-етил-7-/L-2-амино-2-фенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина, 7 α-етил-7-/DL-2-амино-2-фенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина и 7 β-етил-7-/DL-2-амино-2-фенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина. По подобен начин, като се използват други ацилиращи агенти съгласно С по-горе се получават аналоговите 7-ациламидосъединения.

Ацетоксиметилната група в тези съединения може да бъде превърната в други 3-заместители по обичайния начин. Ацетоксигрупата може да бъде изместена от азотни основи и други съединения с по-голяма нуклеофилност, отколкото тази на кислородния нуклеофил. Други 3-заместени съединения, като 3-хидроксиметил, също могат да се получат и превърнат в други производни. В допълнение, 3-ацетоксиметиловата група може да бъде каталитично редуцирана в присъствието на водород, като се получават 3-метилцефалоспорини.

Пример 106. А. Бензхидрилов естер на 7-бензил-7-азидоцефалоспоранова киселина.

Към разтвор от 0,900 g (0,002μ) бензхидрилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина в 10 ml метиленхлорид и 10 ml етер, охлажда се до -78°С под азотна атмосфера се прибавя на капки за 15 min, 10 ml 0,002 М разтвор на трибензилбор в етер.

Проба на малка аликвотна част показва отсъствие на диазосъединение при извършване на ИЧ анализ. Реакционната смес се разбърква още 5 min при -78°С и след това се третира с 40 ml 0,3 N разтвор на бромазид в метиленхлорид. Реакционната смес се разбърква при -78°С 15 min и след това се оставя да стигне до стайна температура за 45 min и се разбърква още 20 min при стайна температура. Реакционната смес се излива в леденостуден 5% разтвор на натриев бикарбонат, разклаща се и органичната фаза се отделя и се промива веднъж с N/10 тиосулфат (30 ml) и след това - с вода, суши се и се изпарява. Остатъкът се хроматографира на 30 g силикагел, като се получава бензхидрилов естер на 7 α-бензил-7-азидцефалоспоранова киселина и бензхидрилов естер на 7 β-бензил-7-азидоцефалоспоранова киселина.

В. Бензхидрилов естер на 7 α-бензил-7-аминоцефалоспоранова киселина.

Разтваря се 0,500 g бензхидрилов естер на 7-азидо-7α -бензилцефалоспоранова киселина в 25 ml етилацетат и се прибавя 0,500 g платинов оксид и сместа се разбърква една нощ под водород. Катализаторът се филтрува, филтратът се изпарява и остатъкът се хроматографира на силикагел (15 g), като се получава продуктът.

С. Бензхидрилов естер на 7 α-бензил-7-/p-карбоксиметилфенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Разтваря се 0,400 g бензхидрилов естер на 7 α-бензил-7-аминоцефалоспоранова киселина в 25 ml метиленхлорид и се охлажда до 0°С. Прибавя се 0,400 g р-фенилендиацетилхлорид, последван 60 s по-късно от 0,400

g пиридин. Реакционната смес се разкласа, органичната фаза се отделя и се промива веднъж с фосфатен буфер с pH 2 и след това - с вода. Органичната фаза се суши и изпарява. Така получеият суров продукт се пречиства чрез хроматография на силикагел.

Д. Динатриева сол на 7 α-бензил-7-/p-карбоксиметилфенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Разтваря се 0,325 g бензхидрилов естер на 7 α-бензил-7-/p-карбоксиметилфенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина в 3 ml анизол и се третира с 10 ml трифлуороцетна киселина при стайна температура 10 min. Трифлуороцетната киселина и анизолът се изпаряват под намалено налягане и температура под 40°C. Остатъкът се поема в 25 ml етилацетат (несъдържащ никаква оцетна киселина) и се третира с 20 ml вода, съдържаща 0,120 g натриев бикарбонат. Сместа се разбърква половин час и органичната фаза се отделя и се промива с вода. Обединената водна фаза се промива двукратно с етилацетат и след това се суши чрез замразяване, като се получава продуктът, който се пречиства по-нататък чрез прекристализация из метанол/изопропанол.

След взаимодействие на бензхидрилов естер на 7 β-бензил-7-азидцефалоспоранова киселина в горната последователност се получава 7 β-бензил-7-/p-карбоксиметилфенилацетамид/цефалоспоранат.

Когато се използват други ацилиращи агенти, като фенилацетилхлорид, 2-тиенилацетилхлорид, 2-фурилацетилхлорид, в етап С се получават съответните 7-ациламидосъединения съгласно процедурите от примерите погоре. Получените цефалоспорини се превръщат в други 3-субституирани продукти, като 3-метил, 3-хидроксиметил и 3-пиридинметил съединения съгласно методи, познати на специалистите и описани в предходните примери.

Пример 107. 7 α-винил-7-/фенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

А. Бензхидрилов естер на 7 α-винил-7-азидоцефалоспоранова киселина.

Разтваря се 0,900 g (0,002 мола) бензхидрилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина в 10 ml метиленхлорид и 10 ml диетилов етер охладен до -78°C, под азот и се третира на капки в продължение на 15 min с 10 ml разтвор на 0,002 M тривинилбор в етер. Анализ на малка аликвотна част чрез ИЧ показва отсъствие на диазосъединение. Реакционната смес се разбърква при -78°C още 5 min и след това се третира с 40 ml 0,3 N разтвор на бромазид в метиленхлорид. Реакционната смес се разбърква при -78°C в продължение на 15 min и се оставя да се затопли до стайна температура за 45 min, а след това се разбърква още 20 min при стайна температура.

Реакционната смес се излива в леденостуден 5%-ен разтвор на натриев бикарбонат, разкласа се и органичната фаза се отделя, промива се веднъж с 0,1 N натриев тиосулфатен разтвор (30 ml) и след това - с вода, суши се и се изпарява. Остатъкът се хроматографира на 30 g силикагел, като се получава бензхидрилов естер на 7 α-винил-7-азидоцефалоспоранова киселина и бензхидрилов естер на 7 α-винил-7-азидоцефалоспоранова киселина.

В. Бензхидрилов естер на 7 α-винил-7-аминоцефалоспоранова киселина.

Разтваря се 0,030 g безводен кобалтов бромид в 50 ml абсолютен етанол и се третира с 0,065 g α,α'-дипиридил. След това се прибавя 0,300 g бензхидрилов естер на 7 α-винил-7-азидоцефалоспоранова киселина разтворен в 2 ml етанол, последван от 0,080 g натриев борхидрид. След като спре бързото отделяне на газ (около 15 min), реакционната смес се излива във фосфатен буфер с pH 7 и се екстрахира с метиленхлорид, промива се веднъж с вода, суши се и се изпарява. Остатъкът се хроматографира на силикагел (10 g), като се получава бензхидрилов естер на 7 α-винил-7-аминоцефалоспоранова киселина.

С. Бензхидрилов естер на 7 α-винил-7-/фенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Разтваря се 0,450 g бензхидрилов естер на 7 α-винил-7-аминоцефалоспоранова киселина в 25 ml метиленхлорид и се охлажда до 0°C. Прибавя се 0,400 ml фенилацетилхлорид, последван от 0,400 ml пиридин. Реакционната смес се разбърква 25 min при 0°C и се излива върху натрошен лед. Сместа се разкласа, органичната фаза се отделя и се промива с фосфатен бефер с pH 2 и след това - с вода. Органичната фаза се суши и се изпарява. Остатъкът се хроматографира върху силикагел, като се получава пречистения продукт.

Д. 7 α-винил-7-/фенилацетамидо/цефалоспоранова киселина.

Разтваря се 0,350 g бензхидрилов естер на 7 α-винил-7-/фенилацетамидо/цефалоспо-

ранова киселина в 3 ml анизол и се третира с 10 ml трифлуороцетна киселина при стайна температура 10 min. Трифлуороцетната киселина и анизолът се изпаряват под намалено налягане под 40°C. Остатъкът се поема в метиленхлорид (25 ml) и се разбърква половин час с 20 ml вода, съдържаща 0,120 g натриев бикарбонат. Органичната фаза се отделя и се промива веднъж с вода. Обединената водна фаза се довежда до pH 2 и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатния екстракт се суши и изпарява, като се получава суров продукт, който се пречиства чрез кристализация из етилацетат/етер.

След взаимодействие на бензхидрилов естер на 7 β-винил-7-азидоцефалоспоранова киселина по последователност, посочена по-горе, се получава 7 β-винил-7-/фенилацетамидо/цефалоспоранова киселина.

Пример 108. А. Бензхидрилов естер на 7 α-аминометил-7-/2-бензхидрилоксикарбонилфенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7 α-7-/2-бензхидрилоксикарбонилацетамидо/-цефалоспоранова киселина (0,800 g), получен, както е описано в пример 97, С, се разтваря в 10 ml тетрахидрофуран и се охлажда до 0°C. Прибавят се 1 ml 1М разтвор на BH_3. ТХФ в тетрахидрофуран (ТХФ) на капки за 5 min и сместа се разбърква 30 min при 0°C. Реакционната смес се излива във фосфатен буфер с pH 7 и се екстрахира с метиленхлорид. Метиленхлоридният екстракт се суши и се изпарява, като се получава суров продукт, който се пречиства чрез хроматографиране върху силикагел.

В. Динатриева сол на 7 α-аминометил-7-/2-карбоксифенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Разтваря се 0,450 g бензхидрилов естер на 7 α-/аминометил/-7-/2-бензхидрилоксикарбонилфенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина в 3 ml анизол, 10 ml трифлуороцетна киселина се прибавя и сместа се оставя да стои при стайна температура 10 min. Анизолът и трифлуороцетната киселина се отстраняват под намалено налягане под 40°C. Остатъкът се смесва с 25 ml етилацетат и се обработва с 15 ml вода, съдържаща 0,200 g натриев бикарбонат. Сместа се разбърква 15 min. Органичната фаза се промива един път с вода след изпаряване. Обединените водни фази се промиват един път с метиленхлорид и се лиофилизират. Полученият продукт се пречиства чрез кристализация из смес от метанол и изопропанол.

Реакцията на бензхидрилов естер на 7β -циано-7-/2-бензхидрилоксикарбонилфенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина в последователността, посочена по-горе, се получава 7 β-аминометил-7-/2-карбонилфенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Пример 109. Натриева сол на 7-хидроксиметил-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

А. Бензхидрилов естер на 7-/4-нитробензилидинамино/-цефалоспоранова киселина.

Еквимоларна смес от бензхидрилов естер на 7-аминоцефалоспоранова киселина и 4-нитробензалдехид се нагрява под азот в 200 ml бензен за грам алдехид и водата се отстранява ацеотропно за 1 h. Разтворът се изпарява под намалено налягане до получаване на пяна. ИЧ спектърът /$CHCl_3$/ показва ивици при 5,60 /β -лактам/ и 5,75 μ /естер/, а ЯМР спектърът /60 Hz/ показва пикове при / стойностите са в Hz с вътрешен стандарт ТМС в $CDCl_3$/ 518, 516 /1H/, 596, 587, 575, 566 / AB квартет; 4H/, 439 /10H/, 416 /1H/, 330, 328, 325, 323 /дублет на дублети; 1H/, 311, 306 /1H/, 308, 295, 288, 274 /AB квартет; 2H/, 227, 209, 206, 187 /AB квартет; 2H/, и 119 /3H/. Тънкослойна хроматография върху 250 силикагелни плочки с 10% етилацетат в хлороформ показва по същество едно петно с R_f = 0,58; само следи от изходните продукти могат да се забележат.

В. Бензхидрилов естер на 7-хидроксиметил-7-/4-нитробензилидинамино/-цефалоспоранова киселина.

Лека струя от азот се прекарва през половинграмова ампула, съдържаща 60 mg бензхидрилов естер на 7-/4-нитробензилидинамино/-аминоцефалоспоранова киселина, и след няколко минути се прибавя 0,3 ml N,N-диметилформамид. Азотната струя продължава да барботира през зеленикаво-кафявия разтвор за 30 min и след това се пропуска струя от формалдехид газ в азот, получена при нагряване – 15 mg параформалдехид в азот. Цветът изчезва и полученият разтвор се изпарява до гумообразен продукт под висок вакуум. Този продукт се промива чрез разтварянето му в малък обем хлороформ и отново се изпарява до получаване на подобен на гума продукт при висок вакуум. Продуктът има ИЧ спек-

тър (чист) с хидрокси, β-лактам и естерна абсорбция. ЯМР спектърът в $CDCl_3$ показва очаквания синглет за бензилидинов протон и нова абсорбция, свързана с хидроксиметилната група.

С. Бензхидрилов естер на 7-хидроксиметил-7-аминоцефалоспоранова киселина, тозилатна сол.

Смес от 100 mg 2,4-динитрофенилхидразин на прах, 85,5 mg монохидрат на р-толуенсулфоновата киселина и 3 ml абсолютен етанол се разбърква 30 min. Към нея се прибавя разтвор от 304 mg бензхидрилов естер на 7-хидроксиметил-7-/4-нитробензилидинамино/-цефалоспоранова киселина в 3 ml етанол и 0,5 ml метиленхлорид. Сместа се разбърква 30 min, филтрира се и след като филтърната утайка се промие щателно с етанол, филтратът се изпарява под намалено налягане при температурата на околната среда или при по-ниска. Полученият твърд продукт се промива няколко пъти с етер и се суши в поток от азот. ИЧ и ЯМР спектрите на продукта са идентични с определената структура.

Д. Бензхидрилов естер на 7-хидроксиметил-7-аминоцефалоспоранова киселина.

Смес от 3,5 ml етер, 0,5 ml етилацетат, 2 ml вода и 22 mg дикалиев хидрогенфосфат се получава. Към нея се прибавя 100 mg бензхидрилов естер на 7-хидроксиметил-7-аминоцефалоспоранова киселина, тозилатна сол и сместа се разклаща енергично няколко минути. След разделяне на фазите водната фаза отново се екстрахира с етер, обединените органични фази се сушат с безводен магнезиев сулфат и се изпаряват под намалено налягане, като се получава смолообразен продукт. Продуктът се промива няколко пъти чрез разтварянето му в малък обем хлороформ и повторното му изпаряване до подобен на гума продукт под висок вакуум. Така полученият продукт има ИЧ и ЯМР спектри, съвпадащи с определената структура.

Е. Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетоксиметил/-7-/4-нитробензилидинамино/-цефалоспоранова киселина.

Разтвор на 90 mg бензхидрилов естер на 7-хидроксиметил-7-/4-нитробензилидинамино/-цефалоспоранова киселина в 0,3 ml сух метиленхлорид се охлажда при 0°С и се обработва със сух метиленхлорид, съдържащ 100 mg пиридин, също охладен до 0°С. Към него с охлаждане и разбъркване се прибавя за 10 min охладен разтвор от 25 mg 2-тиенилацетилхлорид в 0,25 ml сух метиленхлорид и се държи 2 h при 0°С. Сместа след това се разклаща с разтвор от 55 mg дикалиев хидрогенфосфат в 3 ml вода, органичната фаза се отстранява, суши се с безводен магнезиев сулфат и след висок вакуум дава смолообразен продукт. Последният се промива чрез разтварянето му в малък обем хлороформ и повторното му изпаряване под намалено налягане до подобен на гума продукт. Продуктът се пречиства чрез препаративна тънкослойна хроматография върху 1000μ силикагелни плочки с флуоресцентен индикатор. След развиване с 5% етилацетат в хлороформ желаната ивица се локализира с помощта на къси и дълги вълни на УВ светлина, отделя се и се елуира с етилацетат. Продуктът има ИЧ и ЯМР спектър, съвпадащ с предложената структура.

F. Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетоксиметил/-7-аминоцефалоспоранова киселина.

Смес от 15,9 mg 2,4-динитрофенилхидразин на прах, 13,5 mg р-толуенсулфонова киселина и 2 ml абсолютен етанол се разбърква 30 min. Към нея се прибавя разтвор на 58 mg бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетоксиметил/-7-/4-нитробензилидинамино/-цефалоспоранова киселина в 1,5 ml етанол и 0,2 ml метиленхлорид. След разбъркване 30 min сместа се филтрира и утайката се промива щателно с етанол. Филтратът се изпарява под намалено налягане при температурата на средата или по-ниска и полученият твърд продукт се промива няколко пъти с етер. Твърдият продукт се разклаща със смес от 28 mg дикалиев хидрогенфосфат, 2 ml вода и 4 ml етер, фазите се разделят и водната фаза отново се екстрахира с етер. Обединените органични фази се сушат с безводен магнезиев сулфат и се изпаряват под висок вакуум до гумообразен продукт. Продуктът се пречиства чрез препаративна тънкослойна хроматография върху 1000 μ силикагелни плочки с флуоресцентен индикатор, като се използва 30% етилацетат в бензен като елуент. След локализиране на желаната ивица с помощта на къси и дълги вълни на УВ светлина, тя се отделя и се елуира с етилацетат. Продуктът има желаните ИЧ и ЯМР спектри и е практически хомогенен на ТСХ.

G. Бензхидрилов естер на 7-хидрокси-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

I Чрез 0→N ацилна миграция.

Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетоксиметил/-7-аминоцефалоспоранова киселина претърпява спонтанна 0→N ацилна миграция. Когато миграцията се осъществи в задоволителна степен, както се установява с ТСХ, практически по-полярният продукт бензхидрилов естер на 7-хидроксиметил-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина може да се изолира чрез препаративна тънкослойна хроматография върху силикагел. Той има всички желани характеристики в ИЧ и ЯМР спектъра си и е практически хомогенен на тънкослойна хроматограма.

II Чрез директно ацилиране в анхидрид.

Смес от 100 mg бензхидрилов естер на 7-хидроксиметил-7-аминоцефалоспоранова киселина, тозилатна сол и 43 mg 2-тиенилоцетен анхидрид се разклаща енергично със смес от 2 ml вода, 3,5 ml етер, 0,5 ml етилацетат и 30 mg дикалиев хидрогенфосфат. Фазите се разделят и водната фаза се екстрахира отново с етер, органичните фази се обединяват, сушат се с магнезиев сулфат и се концентрират до 0,5 ml. След прибавяне на 0,1 ml пиридин реакционната смес се оставя да стои 18 h при стайна температура, след което се изпарява до получаване на масло под висок вакуум. Маслото се смесва с 5 ml етер и се разклаща със смес от 25 mg дикалиев хидрогенфосфат в 2 ml вода. След фазово разделяне и повторна екстракция на водната фаза с 3 ml етер обединените органични фази се сушат с безводен магнезиев сулфат и се изпаряват до масло под висок вакуум. Суровият продукт се промива двукратно чрез разтваряне в малък обем хлороформ и отново - изпаряване под висок вакуум, след което се пречиства с препаративна тънкослойна хроматография. Така полученият продукт е идентичен във всички аспекти с този, получен чрез процедурите на прегрупиране.

III Чрез директно ацилиране с киселинен хлорид.

Разтвор от бензилов естер на 7-хидроксиметил-7-аминоцефалоспоранова киселина (получен от 114 mg тозилатна сол) в 0,2 ml ситово сушен метиленхлорид се охлажда до 0°C. Към него се прибавя на капки и при разбъркване 33 mg 2-тиенилацетилхлорид в 0,2 ml ситово сушен метиленхлорид за 30 s, последван от прибавяне на капки 16 mg пиридин, също в 0,2 ml ситово сушен метиленхлорид. Сместа се разбърква 1 h при 0°C, след това се изпарява под ток от сух азот до подобен на гума остатък. Гумата се разбърква силно със смес от 77 mg динатриев хидрогенфосфат, 3,5 ml етер, 0,5 ml етилацетат и 2 ml вода. След разделяне на фазите водният слой се екстрахира с етер и обединените органични фази се сушат с безводен магнезиев сулфат, филтрират се и се изпаряват под намалено налягане. Получената в резултат гума се пречиства чрез препаративна тънкослойна хроматография на плаки със силикагел 1 mm, с флуоресцентен индикатор. Желаната ивица се очертава чрез късовълновата УВ светлина, отделя се и се елуира с етилацетат. Продуктът показва всички физични и спектрални характеристики, очаквани за желаното съединение.

H. Натриева сол на 7-хидроксиметил-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Смес от 59 mg бензхидрилов естер на 7-хидроксиметил-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина, 0,5 ml анизол и 1,0 ml трифлуороцетна киселина се оставя да стои при стайна температура 10 min, след което сместа се концентрира под намалено налягане до масло. Продуктът се разтваря в 5 ml хлороформ и се разклаща със смес от 5 ml вода и 8,4 mg натриев бикарбонат. Фазите се разделят и органичната фаза отново се промива с вода. Обединените водни фази се промиват с метиленхлорид и след това се лиофилизират, като се получава 42 g твърдо вещество, показващо ИЧ и ЯМР характеристики, отговарящи на желания продукт.

Пример 110. А. Бензхидрилов естер на 7-азид-7-трифлуорметилцефалоспоранова киселина.

Обезгазен разтвор от бензхидрилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина 45 mg и 144 mg CF_3L в 15 ml бензен, наситен с триетиламониев азид, се облъчва с УВ светлина > 300 nm в пирексова колба, докато се изчерпи диазоивицата при 4,8μ в ИЧ спектъра. Полученият в резултат разтвор се промива с вода, суши се с магнезиев сулфат, изпарява се и грижливо се хроматографира на силикагел, като се елуира с хлороформ. Получават се двата епимера на бензхидрилов естер на 7-

азидо-7-трифлуорометилцефалоспоранова киселина.

В. Бензхидрилов естер на 7β -амино-7 α-трифлуорметилцефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7 β-/2-тиенилацетамидо/-7α-трифлуорометилцефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7 β-азид-7α-трифлуорометилцефалоспоранова киселина 542 mg, се хидрогенира при 40.6,895 kN/m²/3 h, като се използва 1 g платинов оксид в 50 ml диоксан, съдържащ 500 mg тиенилоцетен анхидрид. 7 β-аминосъединението се получава през време на хидрогенирането и се ацилира in citu. След филтриране на катализатора разтворът се третира 15 min с 0,5 ml вода, за да се хидролизира излишъкът от анхидрид, след това се дестилира под вакуум. Суровият продукт се разбърква в 25 ml етилацетат, промива се с воден бикарбонат, суши се с магнезиев сулфат, филтрира се, изпарява се и се хроматографира върху силикагел, като се използва смес 4:1 хлороформ-етилацетат, за да се получи бензхидрилов естер на 7 β-/2-тиенилацетамидо/-7α-трифлуорметилцефалоспоранова киселина. Другият епимер дава епимерното съединение по същата процедура.

С. Натриева сол на 7 β-/2-тиенилацетамидо/-7α -трифлуорометилцефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7 β-/2-тиенилацетамидо/-7α-трифлуорометилцефалоспоранова киселина, 640 mg, се разтваря в 0,8 g анизол и се охлажда до 0°C. Прибавя се предварително охладена до 0°C трифлуороцетна киселина (4 ml) и реакцията се оставя да продължи 2 min при 0°C. Веднага се прилага вакуум 0,1 mm и реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура без външно загряване. След това анизолът се дестилира при 30°C/0,1 mm. Прибавят се няколко ml анизол към остатъка и се дестилират при 30°C/ 0,1 mm, за да се осигури цялостно отстраняване на трифлуороцетната киселина. Продуктът се третира с 5 ml вода, съдържаща 84 mg натриев бикарбонат, и се лиофилизира. Полученият в резултат прах се промива с етер и се суши, като се получава желаната натриева сол. Другият епимер дава епимерната сол по същата процедура.

Пример 111. Натриева сол на 7 α-дифлуорметил-7-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина.

А. Бензхидрилов естер на 7β-/о-нитробензилиденамино-7α-дифлуорометилцефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/ цефалоспоранова киселина 571 mg се разтваря в 20 ml 1,2-диметоксиетан /ДМЕ/, съдържащ 1 ml хлордифлуорометан. При силно разбъркване под азот бавно се прибавя 112 mg калиев трет.-бутоксид под формата на суспензия в ДМЕ в продължение на около 1 h. След разбъркване още 1 h KCl се филтрира и летливите вещества се отстраняват под вакуум, като се получава бензхидрилов естер на 7β-/р-нитробензилиденамино/-7 α-дифлуорметилцефалоспоранова киселина. Той може да бъде пречистен, ако се желае, чрез хроматография върху силикагел, като се елуира с 2 % етилацетат в хлороформ.

Б. Натриева сол на 7α-дифлуорометил-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Отстраняване на функцията на Шифова база с анилин хидрохлорид, ацилиране на получения 7-аминоцефалоспорин с тиенилацетилхлорид /или с друг киселинен хлорид или анхидрид/ и деблокиране на 4-карбоксигрупата с трифлуороцетна киселина се извършват всичките по същия начин, както е описано в предишните примери, като се получава натриева сол на 7α-дифлуорметил-7-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина.

Пример 112. 7-/2-тиенилацетамидо/-7-азидцефалоспоранова киселина.

Разтваря се 7-/2-тиенилацетамидо/-7-азидцефалоспоранат /1 mmol/ в анизол /10 ml/ при 0°C. Към този разтвор се прибавя трифлуороцетна киселина /15 ml/, охладена до 0°C, и сместа се разклаща при стайна температура 1 h. Излишъкът от трифлуороцетна киселина и анизол се отстраняват чрез изпаряване и остатъкът се промива двукратно с хлороформ и се изпарява до сухо. Така полученият суров продукт е 7-/2-тиенилацетамидо/-7-азидцефалоспоранова киселина.

Пример 113. 7-/2-тиенилацетамидо/-7-гуанидиноцефалоспоранова киселина.

Разтваря се 7-/2-тиенилацетамидо/-7-аминоцефалоспоранова киселина /10 mmol/ в метанол /50 ml/ при стайна температура. Прибавя се 3,5-диметиламидинопиразол /10 mmol/ и сместа се разбърква 6 h при стайна темпера-

тура. Разтворът се разрежда с 100 ml вода и се екстрахира три пъти с етер. След това етерният слой се отстранява и водният слой се лиофилизира, като се получава сурова 7-/2-тиенилацетамидо/-7-гуадиноцефалоспоранова киселина.

Пример 114. 7-/тиенилацетамидо/-7-уреидоцефалоспоранова киселина.

7-/2-тиенилацетамидо/-7-аминоцефалоспоранова киселина /10 mmol/ се разтваря в сух пиридин /20 ml/ и разтворът се охлажда до -10°С. Прибавя се бавно карбамоилхлорид /10 mmol/, разтворен в 20 ml сух пиридин, и сместа се разбърква 1 h при -10°С и след това реакцията се спира с леденостуден наситен разтвор на натриев бикарбонат /100 ml/ Водният разтвор се екстрахира с етер, за да се отстрани пиридинът и водният слой се лиофилизира. Утайката на солта се суспендира с метанол и се филтрира и метанолният разтвор се изпарява до сухо, като се получава сурова 7-/2-тиенилацетамидо/-7-уреидоцефалоспоранова киселина.

Пример 115. 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/N,N -диметилуреидо/ цефалоспоранова киселина.

По подобен начин N,N-диметилкарбамоилхлорид се замества с карбамоилхлорид, като се получава 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/N,N-диметилуреидо/цефалоспоранова киселина. След субституиране на еквивалентно количество N,N-диметилкарбамоилхлорид с карбамоилхлорид съгласно пример 114 и като се съблюдава процедурата, описана там, се получава 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/N,N-диметилуреидо/цефалоспоранова киселина.

Пример 116. 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/N-амидинуреидо/ цефалоспоранова киселина.

Разтваря се 7-/2-тиенилацетамидо/-7-аминоцефалоспоранова киселина /10 mmol/ в разтвор от диметилформамид /50 ml/ и пиридин /20 ml/ и се охлажда до 0°С. Разтворът се обработва с 100 ml разтвор на толуен, съдържащ 17 % фосген /голям излишък/. Реакционната смес се оставя да стои 2 h и се изпарява под вакуум за да се отстрани толуенът и излишъкът от фосген. Полученият в резултат разтвор, съдържащ 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/хлороформамидо/цефалоспоранова киселина, след това се охлажда до 0°С и се прибавя гуанидин /10 ml/. Разтворът се оставя да стои 2 h при 0°С и реакцията се спира чрез прибавяне на наситен разтвор на натриев бикарбонат. Сместа се екстрахира с етер, за да се отстрани пиридинът и водата се отстранява чрез изпаряване под вакуум, а утайката от солта се екстрахира със сух метанол. След изпаряване на метанола се получава суровата 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/N-амидиноуреидо/цефалоспоранова киселина.

Пример 117. 7-/2-тиенилацетамидо/-7-сулфонамидоцефалоспоранова киселина.

Разтваря се 7-/2-тиенилацетамидо/-7-аминоцефалоспоранова киселина /10 mM/ в пиридин /50 ml/ и се охлажда до 0°С. Към този разтвор се прибавя пиридин-серен триоксид комплекс /10 mM/. Сместа се оставя да стои 3 h при 0°С и пиридинът се отстранява под вакуум, като се получава сурова 7-/2-тиенилацетамидо/-7-сулфонамидоцефалоспоранова киселина.

Пример 118. 7-/2-тиенилацетамидо/-7-ацетамидоцефалоспоранова киселина.

Разтваря се 7-/2-тиенилацетамидо/-7-аминоцефалоспоранова киселина /1 mM/ в 1- ml вода при 0°С, съдържаща 1 mM натриев бикарбонат при 0°С. Сместа се обработва с оцетен анхидрид /2 mM/, разбърква се при 0°С един час и се подкислява с разредена солна киселина /1 mM/. Утаеният продукт се филтрира, промива се с вода и се суши под вакуум, като се получава сурова 7-/2-тиенилацетамидо/-7-ацетамидоцефалоспоранова киселина.

Пример 119. 7-/2-тиенилацетамидо/-7-метансулфонамидоцефалоспоранова киселина.

След заместване на еквивалентно количество метансулфонилхлорид с оцетен анхидрид по пример 137 и, като се съблюдава процедурата, описана там, се получава 7-/2-тиенилацетамидо/-7-метансулфонамидоцефалоспоранова киселина.

Пример 120. 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/N,N-диметиламино/ цефалоспоранова киселина.

Разтваря се 7-/2-тиенилацетамидо/-7-аминоцефалоспоранова киселина /10 mmol/ в оцетна киселина /100 ml/, съдържаща формалдехид /40 mM/. Към този разтвор се прибавя катализатор платинов оксид /0,2 g/ и се извършва хидрогениране при 4-6 атмосфери водород при 35°С за 8 h. След това катализаторът се филтрира и разтворителят се отстранява чрез изпаряване под вакуум, като се

получава суровата 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/N,N-диметиламино/цефалоспоранова киселина.

Пример 121. 7-фенилацетамидо-7-/етоксикарбониламино/цефалоспоранова киселина.

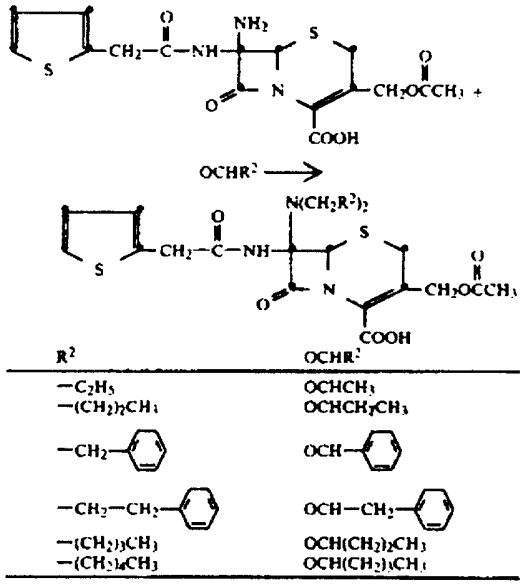
Етап А. Бензхидрилов естер на 7-фенилацетамидо-7-/етоксикарбониламино/цефалоспоранова киселина.

Прибавят се фенилоцетен анхидрид /5 mmol/, пиридин /0,1 ml/ и катализатор на Болхофер /3,0 g/ към разтвор на бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/етоксикарбониламино/цефалоспоранова киселина /5 mm/, разтворен в етилацетат /25 ml/. Сместа се хидрогенира при стайна температура 1 h. След това катализаторът се отстранява чрез филтруване и остатъкът се изпарява под вакуум, като се получава суровият бензхидрилов естер на 7-фенилацетамидо-7-/етоксикарбониламино/цефалоспоранова киселина.

Етап В. 7-фенилацетамидо-7-/етоксикарбониламино/цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-фенилацетамидо-7-/етоксикарбониламино/цефалоспоранова киселина /1 mmol/ се разтваря в анизол /10 ml/ при 0°C и към този разтвор се прибавя трифлуороцетна киселина /15 ml/, охладена до 0°C. След това сместа се оставя да стои при стайна температура 1 h. Излишъкът от трифлуороцетна киселина и анизол се отстранява чрез изпаряване и остатъкът се промива двукратно с хлороформ и се изпарява до сухо, като се получава суровата 7-фенилацетамидо-7-/етоксикарбониламино/цефалоспоранова киселина.

Пример 122. Като се следва процедурата, описана в пример 120, за получаване на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/N,N-диметиламино/цефалоспоранова киселина могат да се получат всички 7-амидо-7-/N,N-диалкиламино/цефалоспоранови киселини съгласно изобретението. Така например чрез заместване на еквивалентно количество алкалдехид с формалдехида, споменат в пример 120, и като се спазва процедурата, описана там, могат да се получат следните съответни продукти от 7-/2-тиенилацетамидо/-7-/N,N-диалкиламино/цефалоспоранови киселини. Следващите равенства в таблица II пояснят този процес и продуктите, получени по него.



R^2	$OCHR^2$
$-C_2H_5$	$OCHCH_3$
$-(CH_2)_2CH_3$	$OCHCH_2CH_3$
$-CH_2-C_6H_5$	$OCH-C_6H_5$
$-CH_2-CH_2-C_6H_5$	$OCH-CH_2-C_6H_5$
$-(CH_2)_3CH_3$	$OCH(CH_2)_2CH_3$
$-(CH_2)_4CH_3$	$OCH(CH_2)_3CH_3$

Пример 123. 7-етоксикарбониламино-7-/2-тиенилацетамидо/-3-пиридинодецефалоспоранова киселина.

Натриева сол на 7-етоксикарбониламино-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина /1,3 g/ се разтваря в 3 ml буферен разтвор, приготвен чрез разтваряне на калиев йодид /30 g/ във вода /20 ml/, съдържаща 5 ml пиридин, и като се доведе pH до 6,5 с разредена оцетна киселина. Получената реакционна смес се разбърква при 80°C 2 h и след това се охлажда до стайна температура. След това разтворът се суши чрез замразяване, разтваря се в 25 %-на оцетна киселина /40 ml/, филтрира се и филтрираният разтвор се подлага на електрофореза, като се получава 7-етоксикарбониламино-7-/2-тиенилацетамидо/-3-пиридинодецефалоспоранова киселина.

Пример 124. Натриева сол на 7-азидо-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Етап А. Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Прибавя се бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бромцефалоспоранова киселина /3,6 g/ към 2-тиенилацетамид /30 g/ и сместа се загрява до 65-70°C. Към тази реакционна смес се прибавя сребърен тетрафлуороборат /3,6 g/ и 2-тиенилацетамидо /15 g/ и сместа се нагрява при 65-70°C 10 min. Реакционната смес се излива в етер /200 ml/ с разбъркване и получената в резултат смес се филтрира през инфузорна пръст, за да се отстрани сребърният

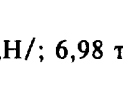
бромид. Етерният разтвор се екстрахира с вода /100 ml/, наситен воден разтвор на натриев бикарбонат /100 ml/ и два пъти с по 100 ml вода. След това етерният слой се суши над натриев сулфат и се изпарява под намалено налягане. Полученият остатък се стрива двукратно с малко количество вода и след това се разтваря в хлороформ /25 ml/. След сушене на хлороформения разтвор над натриев сулфат, той се изпарява под намалено налягане, като се получава 2,4 g бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина.

Етап В. Натриева сол на 7-азидо-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

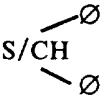
Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспорановата киселина, получена в етап В, се деблокира чрез реакция с трифлуороцетна киселина и анизол и продуктът се събира като натриева сол.

Пример 125. Натриева сол на 7-бромо-7-фенилацетамидоцефалоспоранова киселина.

Етап А. Бензхидрилов естер на 7-аминоцефалоспоранова киселина.

Монохидрат на р-толуенсулфоновата киселина /4,3 g, 0,22 М/се прибавя при разбъркване при стайна температура към суспензия от 7-аминоцефалоспоранова киселина /6,8 g, 0,25 mol/ в несъдържащ перокиси диоксан /300 ml/. Бистрият разтвор се концентрира под вакуум и се промива двукратно с диоксан. След това остатъкът се разтваря в диоксан /300 ml/ при стайна температура и на капки се прибавя за 15 min разтвор от дифенилдиазометан /10 g, 0,05 mol/ в диоксан /25 ml/. Полученият винено оцветен разтвор се разбърква допълнително 30 min и след това се прибавя метанол /25 ml/, за да се разруши излишъкът от дифенилдиазометан. Сместа се концентрира под вакуум и остатъкът се разслоява между метиленхлорид /200 ml/ и вода /200 ml/, съдържаща дикалиев фосфат /10 g, pH 8,5/. Органичната фаза се промива с вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира във вакуум, като се получава масло. Маслото се стрива с етер /100 ml/ 1h и получената утайка се филтрира, промива се с етер и се суши до постоянно тегло 4,7 g /43 % добив/. Така полученото съединение е бензхидрилов естер на 7-аминоцефалоспоранова киселина с т.т. 126-128°С. Анализ: Изчислено: С 63,00; Н 5,01; N 6,37. Намерено: С 62,7; Н 5,18; N 5,18. ИЧ в хлороформ: 5,6 μ /β-лактам С=0 и 5,8μ /естерна С=0/. ЯМР в дейтерохлороформ: 1,85 тау/синглет//NH_2/; 2,0 тау /синглет/ /CH_3CO/; 3,45 тау /d/, /CH_2S/; 4,8 тау/с/ /CH_2OAC/; 4,7 тау/д//C_6H/; 4,9 тау /d/, /C_7H/; 6,98 тау /d/  и 7,4 тау /синглет/, /фенил/.

Етап В. Бензхидрилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина.

Към смес от натриев нитрит /1,6 g/, вода /30 ml/ и метиленхлорид /40 ml/ се прибавя бензхидрилов естер на 7-аминоцефалоспоранова киселина /880 mg, 0,002 mol/ при разбъркване при 0°С. След това се прибавя разтвор на р-толуенсулфонова киселина /760 mg, 0,004 mol/ във вода /5 ml/ за няколко минути и сместа се разбърква при 0°С 20 min. Органичната фаза след това се отстранява, промива се с ледена вода /10 ml/, суши се над натриев сулфат при 0°С, филтрира се и се концентрира под вакуум при стайна температура, като се получава 900 mg бензхидрилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина под формата на стъкловидна маса. ИЧ: 4,8μ /силни N=N/ 5,6μ/β-лактамен С=0/ и 5,8μ /естерен С=0/. Ядрен магнитен резонанс в дейтерохлороформ: 2,0 тау /s//CH_2C=0/; 3,4 тау /d//CH_2S/, 4,8 тау/s//CH_2OAc/; 5,6 тау/s/ /C_6H/; 6,98 тау /S/ и 7,4 тау /s/ /фенил/.

Етап С. Бензхидрилов естер на 7-бромо-7-азидоцефалоспоранова киселина.

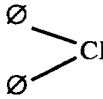
Получаване на триетиламониев азид: Към суспензия от натриев азид /1,5 g/ във вода /5 ml/ и метиленхлорид /10 ml/, поддържана при -10°С, се прибавя 50 %-на сярна киселина /4 ml/ на капки, 1 min. Сместа се разбърква още 5 min и органичната фаза се излива във водна паста и водният екстракт се промива с метиленхлорид /5 ml/. Обединената органична фаза се суши над калциев хлорид и декантираният азиден разтвор се довежда до pH чрез триетиламин. Така полученият триетиламониев азид се съхранява при -10°С.

Получаване на бромазид. Към метиленхлорид /8 ml/, съхраняван при 0°С, се прибавя натриев азид /2,66 g, 0,04 М/ и след това бром /0,65 g, 0.0042 М/. Към тази смес се

прибавя на капки и с разбъркване при 0°С концентрирана солна киселина /2 ml/ и разбъркването продължава още 3 h при 0°С. Органичният слой се декантира и водният слой се екстрахира с метиленхлорид /5 ml/. Екстрахираният бромазид се съхранява при -10°С.

Към разтвор на бензхидрилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина /900 mg/ в метиленхлорид /20 ml/ и нитрометан /10 ml/, съхраняван при 0-10°С, се прибавя разтворът на триетиламониев азид /както е получен погоре/, последван от прибавяне на разтвор на бромазид /както е получен по-горе/. След това се прибавя вода /50 ml/ и достатъчно твърд натриев бикарбонат, така че да се доведе pH на разтвора до 8. Органичният слой се отделя и се екстрахира с две порции по 20 ml вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум, като се получава 900 mg /83 %/ бензхидрилов естер на 7-бромо-7-азидцефалоспоранова киселина.

Тънкослойната хроматография на силикагел с хлороформ показва главно петно за този продукт при Rf 0,2. След хроматография на 900 mg от продукта на 25 g силикагел с хлороформ се получава 400 mg /39 %/ материал с едно петно под формата на масло. ИЧ в хлороформ: 4,7μ /N_3/, 5,56μ /β-лактамен С=0/ и 5,74μ /естер С=0/. Ядрен магнитен резонанс в дейтерохлороформ: 2,0 тау /s/ /CH_3C=0/; 3,38 тау /s/ /CH_2S/; 4,7 тау /s/, /CH_2O/, 4,9 тау/s//C_6H/; 6,9 тау/s/



CH и 7,4 тау/s//фенил/.

Етап Д. Бензхидрилов естер на 7-бромо-7-фенилацетамидоцефалоспоранова киселина.

Прибавя се натриев борхидрид /0,1 g/ към разтвор от бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бромоцефалоспоранова киселина /0,5 g/ в бис-/2-метоксиетил/етер /10 ml/ и получената в резултат смес се разбърква една нощ под азот. Сместа след това се излива в ледена вода, довежда се до pH 8, екстрахира се с метиленхлорид, суши се и се изпарява, като се получава бензхидрилов естер на 7-амино-7-бромоцефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-амино-7-бромоцефалоспоранова киселина след това се обработва с два еквивалента анхидрид на фенолоцетната киселина в разтвор на метиленхлорид и получената в резултат смес се разбърква 0,5 h и след това се излива в леденостудена вода. Полученият воден разтвор се екстрахира с метиленхлорид и разтворителят се суши над натриев сулфат и се изпарява под намалено налягане, като се получава бензхидрилов естер на 7-бромо-7-фенилацетамидоцефалоспоранова киселина. Този продукт се пречиства по-нататък чрез хроматография на силикагел, като се получава чист бензхидрилов естер на 7-бромо-7-фенилацетамидоцефалоспоранова киселина.

Пример 126. Натриева сол на 7-хлор-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Етап А. Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-хлороцефалоспоранова киселина .

Към разтвор на бензхидрилов естер на 7-диазоцефалоспоранова киселина /900 mg/ в метиленхлорид /20 ml/ и нитрометан /10 ml/ при 0-10°С се прибавя триетиламониев азид /получен, както е описано в пример 125, етап С/, последван от прибавяне на хлоразид /получен, както е описано по-долу/. Към тази реакционна смес се добавя 50 ml вода и достатъчно количество твърд натриев бикарбонат, за да се доведе pH на сместа до 8. Органичният слой се отделя и се екстрахира с 20 ml порции вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира под намалено налягане, като се получава бензхидрилов естер на 7-азидо-7-хлороцефалоспоранова киселина.

Получаване на хлоразид. Разтвор на 5,25 % /100 ml/ натриев хипохлорид във вода се смесва с хлор /50 ml/ и се охлажда до -10°С. Към тази смес се прибавя натриев азид /4,3 g/ и след това-водна оцетна киселина /10 ml/, получена чрез разреждане на 4 ml ледена оцетна киселина до 10 ml. Прибавянето на оцетната киселина се извършва за 15 min и реакционната смес се разбърква още 15 min при -10°С. След това водната фаза се отделя, замразява се чрез охлаждане на баня от твърд въглероден диоксид /ацетон и органичната фаза се декантира и суши над безводен натриев сулфат. Този метиленхлориден разтвор след това се използва в реакцията, описана по-горе.

Етап В: Натриева сол на 7-хлоро-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-хлороцефалоспоранова киселина, получен в етап А, се редуцира с натриев борохидрид, както е

описано в пример 125, етап Д, като се получава бензхидрилов естер на 7-амино-7-хлороцефалоспоранова киселина и този продукт след това се ацилира чрез реакция с анхидрид на 2-тиенилоцетна киселина, като се получава бензхидрилов естер на 7-хлоро-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина. След заместване на бензхидрилов естер на 7-хлоро-7-/2-тиенилацетамидо цефалоспоранова киселина с бензхидрилов естер на 7-бромо-7-фенилацетамидо-цефалоспоранова киселина по пример 125, етап Е, и като се следва процедурата, описана там, се получава натриева сол на 7-хлоро-7-/2-тиенилацетамидо-цефалоспоранова киселина.

Пример 127. Натриева сол на 7-флуоро-7-/2-фурилацетамидо/цефалоспоранова киселина.

Етап А: Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-флуороцефалоспоранова киселина.

Към разтвор на бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бромоцефалоспоранова киселина /0,5 g/ в безводен ацитонитрил /50 ml/ се прибавя тетраетиламониев флуорид /3,0 g/. Получената смес се разбърква една нощ при стайна температура и след това се излива във вода и се екстрахира с метиленхлорид, като се получава бензхидрилов естер на 7-азидо-7-флуороцефалоспоранова киселина.

Етап В: Натриева сол на 7-флуоро-7-/2-фурилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-флуороцефалоспоранова киселина, получен по етап А, се редуцира с натриев борохидрид, за да се получи бензхидрилов естер на 7-амино-7-флуороцефалоспоранова киселина и този продукт след това се ацилира по реакцията с анхидрид на 2-фурилоцетна киселина и полученият бензхидрилов естер на 7-флуоро-7-/2-фурилацетамидо/-цефалоспоранова киселина се превръща в натриева сол, като се следва процедурата, описана в пример 125, етап Е.

Пример 128. Натриева сол на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хлороцефалоспоранова киселина.

Етап А: Бензхидрилов естер на 7-аминоцефалоспоранова киселина.

Работи се, като 7-аминоцефалоспоранова киселина /272 mg/ се суспендира 5 min при 250°С в диоксан /7 ml/ с р-толуенсулфонова киселина-монохидрат /170 mg/. Прибавя се метанол /2 ml/, разтворителят се отстранява под вакуум и двукратно се прибавя и изпарява под вакуум диоксан. След това се прибавя диоксан /8 ml/, последван от дифенилдиазометан /290 mg/. След като завърши отделянето на азот, разтворителят се дестилира под вакуум и остатъкът се разбърква с метиленхлорид /10 ml/ и вода /10 ml/, съдържаща достатъчно количество двуосновен калиев фосфат, за да се доведе pH на сместа до 8. Слоевете се разделят и водната част се екстрахира двукратно с още метиленхлорид. Обединените органични слоеве се сушат с натриев сулфат, филтрират се и след това се изпаряват, като се получава маслообразен кристален продукт. След промиване с етер се получава 150 mg /35 % добив/ бензхидрилов естер на 7-аминоцефалоспоранова киселина под формата на сухо твърдо вещество с т.т.110-115°С.

Етап В: Бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/-цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-аминоцефалоспоранова киселина /438 mg/ се нагрява под обратен хладник 1 h в бензен /50 ml/ с р-нитробензалдехид /151 mg/ в апарат за ацеотропно сушене. След това разтворителят се елиминира под вакуум дестилация, като се получава 571 mg суров бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/ цефалоспоранова киселина. Това съединение може да се използва директно в следващия етап или, ако се желае, може да бъде пречистено чрез прекристализация из смес от една част бензен и две части циклохексан.

Етап С: Бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/-7-хлороцефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/цефалоспоранова киселина /571 mg/ се разбърква при 0°С под азот в диметилформамид /5 ml/. Прибавя се каталитично количество калиев трет.-бутоксид и след това се прибавя трет.-бутилхипохлорит /109 mg/ при бързо разбъркване за 1-2 min.

Разтворителят се изпарява под вакуум и масловидният остатък се разбърква в бензен /25 ml/, промива се четири пъти с вода /10 ml/, суши се с магнезиев сулфат и след това се филтрира и изпарява, като се получава бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/-7-хлорцефалоспоранова киселина. Така полученият суров продукт може

да се използва директно в следващия етап или, ако се желае, може да бъде пречистен чрез хроматография върху неутрален силикагел и елуиране с 2 % етилацетат в хлороформ.

Етап Д: Бензхидрилов естер на 7-амино-7-хлороцефалоспоранова киселина хидрохлорид.

Бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/-7-хлороцефалоспоранова киселина /606 mg/ и анилин хидрохлорид /260 mg/ се разбъркват заедно 1 h при 25°С в метанол /10 ml/. Метанолът се отстранява при 0,1 mm налягане и при 30°С и остатъкът се покрива, след това с етер и се оставя да стои 1 h, за да се извърши кристализация. Твърдото вещество се стрива с етер, филтрира се и след това се промива с етер, като се получава хидрохлоридът на бензхидриловия естер на 7-амино-7-хлороцефалоспорановата киселина. Този материал съдържа известно количество нереагирал анилинхидрохлорид, но е с достатъчна чистота, за да бъде използван директно /т.е. без по-нататъшно пречистване/ в следващия етап.

Етап Е: Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хлороцефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-амино-7-хлороцефалоспоранова киселина хидрохлорид, получен, както е описано в етап Д, се прибавя към метиленхлорид /25 ml/ и тази смес се разбърква енергично при -10°С. Прибавя се бавно триетиламин /0,5 g/, след което се получава свободният амин т.е. бензхидрилов естер на 7-амино-7-хлороцефалоспоранова киселина. След това се прибавя 2-тиенилацетилхлорид /0,5 g/ и реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура. След това излишъкът от киселинен хлорид се хидролизира чрез разкласане с вода и метиленхлоридният слой се промива последователно с разреден разтвор на фосфорна киселина буфериран на pH 2, вода и разреден разтвор на натриев бикарбонат. След сушене с магнезиев сулфат разтворът се филтрира и се изпарява, като се получава смес от бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хлороцефалоспоранова киселина и N-фенил-2-тиенилацетамид. Чист бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хлороцефалоспоранова киселина се получава чрез хроматография върху силикагел при елуиране на споменатата смес с четири части хлороформ и една част етилацетат.

Етап F: Натриева сол на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хлороцефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хлороцефалоспоранова киселина /597 mg/ се разтваря в анизол /0,8 g/ и се охлажда до 0°С. Прибавя се предварително охладена до 0°С трифлуороцетна киселина /4 ml/ и реакцията се оставя да протича 2 min при 0°С. Веднага се прилага вакуум 0,1 mm живак и реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура без външно загряване. След това анизолът се изгонва при 30°С при 0,1 mm живак, към остатъка се прибавят няколко ml анизол и се дестилира при 30°С при 0,1 mm живак, за да се осигури пълно отстраняване на трифлуороцетната киселина. Продуктът се обработва с вода /5 ml/, съдържаща натриев бикарбонат /84 mg/, и след това се лиофилизира. Полученият в резултат прах се промива старателно с етер и се суши, като се получава чиста натриева сол на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хлороцефалоспоранова киселина.

Пример 129. Натриева сол на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-бромоцефалоспоранова киселина.

Етап А. Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-бромоцефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на -7-бромо-7-азидоцефалоспоранова киселина /543 mg/ се прибавя към 2-тиенил оцетен анхидрид /500 mg/ и катализатор платинов оксид /1,0 g/ в диоксан /50 ml/ и сместа се хидрогенира при атмосферно налягане 4 h. Получената смес се филтрира, за да се отстрани катализаторът платинов оксид, прибавя се вода /0,5 ml/ и разтворът се оставя да стои 15 min, за да се осъществи хидролизата на нереагирал 2-тиенилоцетен анхидрид. След това разтворът се дестилира под вакуум и суровият бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-бромоцефалоспоранова киселина, който се е получил, се разтваря в етер /25 ml/, промива се с воден натриев бикарбонат, суши се над магнезиев сулфат, филтрира се и се изпарява. Така полученият продукт е бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-бромоцефалоспоранова киселина, която, ако се желае, може да бъде пречистена по-нататък чрез хроматография

върху силикагел при елуиране със смес четири части хлороформ и една част етилацетат.

Етап В. Натриева сол на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-бромоцефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-бромоцефалоспоранова киселина /641 mg/ се разтваря в анизол /0,8 М/ и се охлажда до 0°С. Прибавя се трифлуороцетна киселина /4 ml/, преохладена до 0°С, и сместа се оставя да стои 2 min при 0°С. Реакционната смес след това се поставя незабавно под вакуум и се оставя да се затопли до стайна температура без външно нагряване. Сместа след това се подлага на вакуумдестилация, при което дестилира анизол при 30°С /0,1 mm Hg. Така полученият продукт се обработва с вода /5 ml/, съдържаща натриев бикарбонат /84 mg/, и се лиофилизира до прах, който се промива изчерпателно с етер и се суши, като се получава натриева сол на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-бромоцефалоспоранова киселина.

Пример 130. Натриева сол на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хлороцефалоспоранова киселина.

Етап А. Бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хлороцефалоспоранова киселина.

Като се използва бензхидрилов естер на 7-хлоро-7-азидоцефалоспоранова киселина /499 mg/, вместо бензхидрилов естер на 7-бромо-7-хлороцефалоспоранова киселина, описан в пример 129, и като се следва процедурата, описана там, се получава бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хлороцефалоспоранова киселина.

Етап В. Натриева сол на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хлороцефалоспоранова киселина.

Като се използва бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хлороцефалоспоранова киселина, вместо бензхидрилов естер на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-бромоцефалоспоранова киселина от пример 129, етап В, и като се следва процедурата, описано там, се получава натриева сол на 7-/2-тиенилацетамидо/-7-хлороцефалоспоранова киселина.

Пример 131. Натриева сол на 7-/α-/α-аминофенил/-ацетамидо/-7-/диметилфосфоно/-цефалоспоранова киселина.

Етап А. Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/диметилфосфоно/-цефалоспоранова киселина.

Към разтвор от бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бромоцефалоспоранова киселина /272 mg, 0,0005 М/ в диметоксиетан /10 ml/ се прибавя сребърен диметилфосфат /120 mg/, 0,00055 М, получен чрез смесване на еквимоларни количества диметилфосфат и сребърен оксид във вода и филтриране на твърдия продукт, който се образува бавно. Сместа се разбърква една нощ при стайна температура, защитена от светлина, въздух и влага. Неорганичният продукт се филтрира и се концентрира при ниска температура и налягане. Остатъкът се разтваря в метиленхлорид и разтворът се промива със студен разреден воден разтвор на натриев бикарбонат. Суши се и се изпарява под намалено налягане. Остатъкът се разтваря повторно в малко количество хлороформ и сместа се пречиства чрез хроматография върху силикагел, като се използва хлороформ като елуент. Първият елуат съдържа малко извлечен изходен продукт. Втората фракция елуат се концентрира под намалено налягане, като се получава бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/диметилфосфоно/-цефалоспоранова киселина.

Етап В. Бензхидрилов естер на 7-амино-7-/диметилфосфоно/-цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/диметилфосфоно/-цефалоспоранова киселина /200 mg/ се разтваря в диоксан /20 ml/ и се хидрогенира при стайна температура и нормално налягане 1 h, като се използва платинов оксид /200 mg/ като катализатор. Пресен 200 mg порция катализатор се прибавя и хидрогенирането продължава още 2 h. Разтворителят се отстранява при ниска температура и налягане. Сухият остатък се разтваря в хлороформ и разтворът се филтрира чрез изсмукване през слой от силикагел, за да се отдели суспендираният отработен катализатор. Силикагелът се промива грижливо с хлороформ, за да се отдели всякакъв адсорбиран продукт. Филтратът се концентрира при намалено налягане, като се получава бензхидрилов естер на 7-амино-7-/диметилфосфоно/-цефалоспоранова киселина, подходящ за използване в следващия етап без по-нататъшно пречистване.

Етап С. Бензхидрилов естер на 7-α-/α-аминофенил/-ацетамидо-7-/диметил-фосфоноцефалоспоранова киселина.

Разтвор от бензхидрилов естер на 7-ами-

но-/диметилфосфоно/-цефалоспоранова киселина /273 mg/ в метиленхлорид /15 ml/ се разбърква при 0°C и се прибавя α-амино-α-фенилацетилхлоридхидрохлорид /220 mg/. Незабавно след това се прибавя пиридин /0,5 ml/ и сместа се разбърква при 0°C 15 min и след това се излива върху натрошен лед, съдържащ лек излишък солна киселина. Слоевете се разделят и органичната фаза се промива с излишък охладен разреден воден разтвор на натриев бикарбонат. След това се суши и концентрира, като се получава бензхидрилов естер на 7β-/α-аминофенил/-ацетамидо-7-/диметилфосфоно/-цефалоспоранова киселина. Суровият продукт се пречиства чрез хроматография върху силикагел с хлороформ като елуиращ агент. От хроматографираната смес се получава също и малко количество изомер бензхидрилов естер на 7-α-/α-аминофенил/-ацетамидо-7-/диметилфосфоно/-цефалоспоранова киселина.

Етап Д. Натриева сол на 7-β-/α-аминофенил/-ацетамидо-7-/диметилфосфоно/-цефалоспоранова киселина.

Разтвор от бензхидрилов естер на 7-β-/α-аминофенил/-ацетамидо-7-/диметилфосфоно/-цефалоспоранова киселина /70 mg/ и анизол /11 mg/ в метиленхлорид /0,5 ml/ се разбърква в ледена баня. Прибавя се студен разтвор на трифлуороцетна киселина /23 mg/ в метиленхлорид /0,2 ml/ за 5 min. След още 30 min сместа се концентрира чрез високовакуумна помпа. Остатъкът се смесва с бензен /5 ml/ и се прибавя 3 ml воден разтвор на натриев бикарбонат /8,4 mg/. Сместа след това се разбърква добре при стайна температура 15 min, слоевете се разделят и органичната фаза се разбърква още веднъж с вода /2 ml/, след което слоевете отново се разделят. Обединените водни екстракти се промиват веднъж с етер и се лиофилизират, като се получава натриева сол на 7-β-/α-аминофенил/-ацетамидо-7-/диметилфосфоно/-цефалоспоранова киселина.

Пример 132. Натриева сол на 7-//диметиламино/-метоксифосфинил/-7-/α-2-фурилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Етап А. Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-//диметиламино/-метоксифосфинил/-цефалоспоранова киселина.

Смес от бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бромоцефалоспоранова киселина /545 mg/, N,N,O-триметилфосфонамидна киселина /246 mg/ и сребърен тетрафлуороборат /195 mg/ в диметоксиетан /5 ml/ се разбърква една нощ при стайна температура, защитена от въздух, светлина и влага. Разтворът се филтрира от неорганичните соли и се концентрира до сухо при ниска температура и налягане. Остатъкът се разтваря в метиленхлорид и разтворът се промива със студен воден разтвор на натриев бикарбонат, след това с вода и се суши и концентрира. Остатъкът се разтваря повторно в хлороформ и се нанася на колона със силикагел, суспендиран в хлороформ. След елуирането на колоната с хлороформ и концентриране на елуата се получава бензхидрилов естер на 7-азидо-7-//диметиламино/метокси-фосфинил/-цефалоспоранова киселина.

Етап В. Бензхидрилов естер на 7-амино-7-//диметиламино/-цетоксифосфинил/-цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-//диметиламино/-метоксифосфинил/-цефалоспоранова киселина /250 mg/ в диоксан /25 ml/ се хидрогенира при стайна температура и при нормално налягане, като се използва катализатор платинов окис /500 mg/, прибавен в две еквивалентни порции с интервал от 1 h. Хидрогенирането продължава 2-3 h след второто прибавяне или докато изчезне азидът, което се установява с ИЧ спектроскопия. Разтворителят се отстранява пълно при ниска температура и налягане. Остатъкът се разтваря в хлороформ и отработеният катализатор се филтрира през слой от силикагел, като адсорбентът се промива щателно с хлороформ. Филтратът след това се концентрира при намалено налягане, като се получава бензхидрилов естер на 7-амино-7-//диметиламино/-метоксифосфинил/-цефалоспоранова киселина.

Етап С. Бензхидрилов естер на 7-/диметиламино/-метоксифосфинил/-7-α-/2-фурилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Разтвор на бензхидрилов естер на 7-//диметиламино/-цетоксифосфинил/-цефалоспоранова киселина /280 mg/ в метиленхлорид /15 ml/ се разбърква при 0°C и се прибавя 2-фурилацетилхлорид /145 mg/. След това незабавно се прибавя пиридин /0,5 ml/ и разбъркването при 0°C продължава 15 min. Реакционната смес се излива върху натрошен лед, който съдържа лек излишък от солна киселина.

Слоевете се разделят и органичната фаза се промива с излишък от студен разреден воден разтвор на натриев бикарбонат, след това се промива още един път с вода, суши се и се концентрира. Суровият продукт се пречиства с хроматография върху силикагел и хлороформ като елуент. Концентрирането на елуата дава бензхидрилов естер на 7-//диметиламино/-метоксифосфинил/-7-β-/2-фурилацетамидо/-цефалоспоранова киселина, заедно с малко количество изомер бензхидрилов естер на 7-//диметиламино/-метоксифосфинил/-7-α-/2-фурилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Етап Д. Натриева сол на 7-//диметиламино/-метоксифосфинил/-7-β-/2-фурилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Разтвор на бензхидрилов естер на 7-//диметиламино/-метоксифосфинил/-7-α-/2-фурилацетамидо/-цефалоспоранова киселина /65 mg/ и анизол /11 mg/ в метиленхлорид /0,5 ml/ се разбърква при 0°C. Студен разтвор от 23 mg трифлуороцетна киселина /23 mg/ в метиленхлорид /0,2 ml/ се прибавя за период от 3-4 min. След още 30 min при 0°C сместа се концентрира до сухо при много намалено налягане и остатъкът се смесва с бензен /5 ml/ и се прибавя 3 ml воден разтвор на натриев бикарбонат /8,4 mg/. Сместа се разбърква добре при стайна температура за около 15 min и слоевете се разделят. Органичната фаза се екстрахира един път с вода и обединените водни фази се промиват един път с етер и се лиофилизира, като се получава натриева сол на 7-//диметиламино/-метоксифосфенил/-7-β-/2-фурилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Пример 133. Натриева сол на 7-β-/α-карбоксифенил/-ацетамидо-7-/бис/диметиламино/-фосфонил/-цефалоспоранова киселина.

Етап А. Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/бис/диметиламино/-фосфонил/-цефалоспоранова киселина.

Смес от бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бромоцефалоспоранова киселина /545 mg/, тетраметилдиаминофосфорна киселина /273 mg/ и сребърен тетрафлуорборат /195 mg/ в диметоксиетан /5 ml/ се разбърква една нощ при стайна температура, защитена от светлина, въздух и влага. Реакционната смес се филтрира и филтратът се концентрира до сухо при намалено налягане. Остатъкът се разтваря повторно в метиленхлорид и разтворът се промива със студен разреден разтвор на натриев бикарбонат и след това се суши и концентрира. Остатъкът се разтваря в малко хлороформ и се пропуска през колона със силикагел, от която продуктът се елуира с хлороформ. Елуатът се концентрира при намалено налягане, като се получава бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/бис/диметиламино/-фосфонил/-цефалоспоранова киселина.

Етап В. Бензхидрилов естер на 7-амино-7-/бис/диметиламино/-фосфонил/-цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/бис/диметиламино/-фосфонил/-цефалоспоранова киселина /250 mg/ се разтваря в диоксан /25 ml/, хидрогенира се при стайна температура и нормално налягане за 45 min, като се използва платинов окис /250 mg/ за катализатор. Прибавя се свежа порция катализатор /250 mg/ и хидрогенирането продължава още 2-3 h или докато изчезне азидът, което се установява с ИЧ абсорбционна спектроскопия. Сместа се концентрира до сухо при намалено налягане и остатъкът се смесва с хлороформ и се филтрира чрез изсмукване през слой силикагел за отстраняване на отработения катализатор. Силикагел след това щателно се промива с хлороформ и филтратът се концентрира при ниски температури и налягане, като се получава бензхидрилов естер на 7-амино-7-/бис/диметиламино/-фосфонил/-цефалоспоранова киселина.

Етап С. Бензхидрилов естер на 7β-/α-трет.бутоксикарбонилфенил/-ацетамидо-7-/бис/диметиламино/фосфинил/-цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-амино-7-/бис/диметиламино/-фосфинил/-цефалоспоранова киселина, получен в етап В, се разтваря в метиленхлорид /20 ml/ и към разбърквания при 0°C разтвор се прибавя α-/трет.бутоксикарбонил/-фенилацетилхлорид /510 mg/. Незабавно след това се прибавя пиридин /1 ml/. След 15 min реакцията се прекъсва с изливане върху натрошен лед и органичната фаза от сместа се промива последователно със студена разредена солна киселина, със студен разреден разтвор на натриев бикарбонат и след това - с вода. Сместа се суши и се концентрира под намалено налягане, като се получава бензхидрилов естер на 7β-/α-трет.бутоксикарбонилфенил/-ацетамидо-7-/бис/диметиламино/фосфонил/цефалоспоранова киселина.

Продуктът се пречиства чрез хроматография на силикагел, като пречистеният продукт се елуира с хлороформ. Изомерът бензхидрилов естер на 7-α/α-трет.бутоксикарбонилфенил/ ацетамидо-7-/бис/диметиламино/фосфинил-цефалоспоранова киселина също се получава при това хроматографско пречистване.

Етап Д. Динатриева сол на 7-β-/α-карбоксифенил/ацетамидо-7-/бис/диметиламино/ фосфинил/-цефалоспоранова киселина.

Смес от бензхидрилов естер на 7-β-/α-трет.бутоксикарбонилфенил/ацетамидо-7-/бис/диметиламино/фосфинил-цефалоспоранова киселина /158 mg/, анизол /22 mg/ и метиленхлорид /1 ml/ се разбърква при 0°С. Студен разтвор от 46 mg трифлуороцетна киселина /46 mg/ в метиленхлорид /0,5 ml/ се прибавя за 5 min и се концентрира до сухо под намалено налягане. Остатъкът се разбърква в смес от бензен /5 ml/ и се прибавя 10 ml воден разтвор на натриев бикарбонат /33,6 mg/. След разбъркване при стайна температура 10 min, слоевете се разделят и органичната фаза отново се разбърква с вода /5 ml/ още 5 min допълнително. Обединените водни екстракти се промиват веднъж с етер /2 ml/ и се лиофилизират, като се получава динатриев 7-β-/α-карбоксифенил/ацетамидо-7-/бис/диметиламино/ фосфинил/-цефалоспоранова киселина.

Пример 134. 7-фосфоно-7-β-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина.

Етап А. Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/Ди-трет.бутилфосфоно/-цефалоспоранова киселина.

Смес от бензхидрилов естер на 7-азидо-7-бромцефалоспоранова киселина /545 mg/, ди-трет.бутилфосфит /388 mg/ и сребърен тетрафлуорборат /195 mg/ в диметоксиетан /5 ml/ се разбърква една нощ при стайна температура, като се защищава от въздух, светлина и влага. След това сместа се филтрира от неразтворимия материал и се концентрира до сухо при ниска температура и налягане. Остатъкът се разтваря наново в метиленхлорид и разтворът се промива с малко ледена вода и след това се суши и се концентрира. Остатъкът се хроматографира върху промит с киселина двуалуминиев триокис, като се използва смес от хлороформ и етанол за елуиращ агент. Елуатът се концентрира под намалено налягане, като се получава бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/ди-трет.бутилфосфоно/цефалоспоранова киселина.

Етап В.Бензхидрилов естер на 7-амино-7-ди-трет.бутилфосфоно/цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-азидо-7-/ди-трет.бутилфосфоно/цефалоспоранова киселина /110 mg/ се разтваря в диоксан /10 ml/ и се хидрогенира при стайна температура и под нормално налягане 1 h, като се използва катализатор платинов оксид /100 mg/. Прибавя се втора порция катализатор /100 mg/ и хидрогенирането продължава допълнително още 2-3 h. Разтворителят се отстранява напълно под намалено налягане и остатъкът се разтваря наново в хлороформ. След това изразходваният катализатор се отстранява чрез филтриране през слой от силикагел и филтърният слой се промива изчерпателно с хлороформ. Филтратът се концентрира под намалено налягане, като се получава бензхидрилов естер на 7-амино-7-/ди-трет.бутилфосфоно/ цефалоспоранова киселина, който е подходящ за употреба в следващия етап без по-нататъшно пречистване.

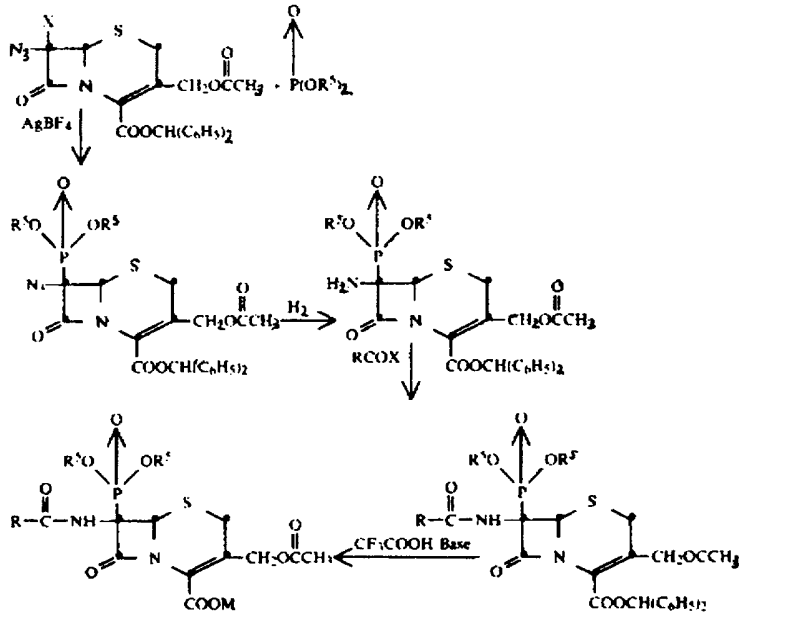
Етап С. Бензхидрилов естер на 7-ди-трет.бутилфосфоно-7-β-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

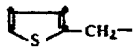
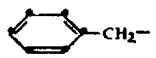
Бензхидрилов естер на 7-амино-7-/ди-трет.бутилфосфоно/ цефалоспоранова киселина, получен в етап В, се разтваря в метиленхлорид /10 ml/ и разтворът се разбърква при 0°С. Към този разтвор се прибавя 2-тиенилоцетна киселина /32 mg/ и дициклохексилкарбодиимид /41 mg/. След това реакционната смес се оставя да се стопли до стайна температура и се разбърква една нощ. Дициклохексилкарбамидът, който се получава, се отстранява чрез филтриране и филтратът се концентрира под намалено налягане. Остатъкът се разтваря в малко хлороформ и разтворът се нанася на колона от промит с киселина двуалуминиев триоксид, при което се получава бензхидрилов естер на 7-ди-трет.бутилфосфоно-7-β-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина при елуиране с разреден разтвор на метанол в хлороформ. Продуктът се събира чрез концентриране на елуата. Получава се и малко количество изомер бензхидрилов естер на 7-ди-трет.бутилфосфоно-7-α-/2-тиенилацетамидо/цефалоспоранова киселина.

Етап Д. Тринатриева сол на 7-фосфоно-7-/α-2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Смес от бензхидрилов естер на 7-дитрет.бутилфосфоно-7-β-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина /70 mg/, анизол /33 mg/ и метиленхлорид /1 ml/ се разбърква при 0°C и се прибавя студен разтвор на трифлуороцетна киселина /70 mg/ в метиленхлорид /0,2 ml/. След около 30 min разтворът се концентрира до сухо под намалено налягане и остатъкът се суспендира в смес от бензен /3 ml/ и етер /3 ml/ и се прибавя 5 ml воден разтвор на натриев бикарбонат /50 mg/. Сместа се разбърква добре и слоевете се разделят. Органичната фаза се промива с 5 ml вода и обединените водни разтвори се промиват с етер и се лиофилизират като се получава тринатриева сол на 7-фосфоно-7-β-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Пример 135. Като се следват процедурите, описани в пример 134, етапи А-Д, могат да се получат всички соли на 7-амидо-7-фосфоноцефалоспоранови киселини съгласно изобретението. Така например, чрез заместване на еквивалентно количество от подходящ фосфит и ацилхалид с ди-трет.бутилфосфит и 2-тиенилоцетна киселина, реагенти, посочени в етап А и С от пример 134, и като се следват процедурите, описани там, се получават съответните соли на 7-амидо-7-фосфоноцефалоспоранова киселина. Следващите равенства и придружаващата ги таблица IV илюстрират този метод на получаване.



R	R^5	X	M	Base
	$-C_2H_5$	Br	Na	NaOH
HOOC—CH_2—	$-(CH_2)_2CH_3$	Cl	K	$KHCO_3$
	$-CH_3$	Br	Na	$NaHCO_3$
HOOC—$CH(C_6H_5)$—	$-C_2H_5$	Cl	Li	LiOH
HOOC—$CH(C_6H_5)$—	$-(CH_2)_2CH_3$	I	Na	Na_2CO_3

Пример 136. Натриева сол на 7-/β-цианоетил/-7-/2-фурилацетамидо/-цефалоспоранова киселина.

Разтвор от 500 mg бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/-цефалоспоранова киселина, получен, както в пример 43, в смес от 2,5 ml т-бутилов алкохол и 2,5 ml акрилонитрил се обработва с 20μl N,N-диизопропилетиламин при разбъркване под азот. Първоначално зеленият разтвор след разбъркване 10 min става жълто-оранжев. След това той се концентрира под намалено налягане до 620 mg жълт смолообразен остатък. Този остатък се хроматографира върху смес от 48 g активен, прахообразен силикагел и 40 g прахообразна инфузорна пръст. Елуирането се из-

вършва с 2 l етер в бензен. Желаният некристален цианоетилов адукт се елуира, след като през колоната са преминали 2 l от елуента. Продуктът се идентифицира като бензилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/-7-/β-цианоетил/ цефалоспоранова киселина.

Като се използват процедурите, описани в предходните примери, горният продукт се превръща в натриева сол на 7-/β-цианоетил/ -7-/2-фурилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Пример 137. Натриева сол на 7-метил-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/ цефалоспоранова киселина /571 mg/ се разтваря в 10 ml сух ацетонитрил, съдържащ 0,950 ml диметилсулфат. При енергично разбъркване под азот се прибавя разтвор на диизопропилетиламин в 12 ml ацетонитрил за 5 h. Реакционната смес се разбърква една нощ и разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се разбърква в 50 ml бензен и се промива последователно с вода, 1 М воден фосфатен буфер с pH 2, вода и бикарбонат. След сушене, филтриране и отстраняване на разтворителя, остатъкът е сурово съединение, подходящо за по-нататъшно взаимодействие без допълнително пречистване. То може да бъде пречистено, ако се желае, чрез хроматография на силикагел, при елуиране с 25:1 хлороформ-етилацетат. То се идентифицира като бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/-7-метилцефалоспоранова киселина.

Този продукт се превръща в съединението съгласно заглавието, като се следват процедурите, описани в предходните примери.

Пример 138. Натриева сол на 7-ацетил-7-/2-тиенилацетамидо/ цефалоспоранова киселина.

Бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/ цефалоспоранова киселина /571 mg/ се разтваря в 10 ml сух ацетонитрил, съдържащ 0,950 ml ацетилхлорид. При енергично разбъркване под азот се прибавя разтвор на диизопропилетиламин в 12 ml ацетонитрил за 5 h. Реакционната смес се разбърква една нощ и разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се разбърква в 50 ml бензен и се промива последователно с вода, 1М воден фосфатен буфер с pH 2, вода и бикарбонат. След сушене, филтриране и отстраняване на разтворителя, остатъкът е сурово съединение, подходящо за по-нататъшно взаимодействие без допълнително пречистване. То може да бъде пречистено, ако се желае, чрез хроматография на силикагел, като се елуира с 25:1 хлороформ-етилацетат. То се идентифицира като бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/-7-ацетил цефалоспоранова киселина.

Този продукт се превръща в съединението съгласно заглавието, като се следват процедурите, описани в предходните примери.

Пример 139. 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7β-фенилацетамидо-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Етап А. 7β -/D-5-трихлоретоксикарбониламино-5-карбоксивалерамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Мононатриевата сол на 7 -/D-5-амино-5-карбоксивалерамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина /20,5 g/ се разтваря в смес от ацетон /80 ml/ и воден 10 %-ен дикалиев хидроген фосфат /240 ml/. Към този разтвор се прибавя на капки трихлоретоксикарбонил хлорид /25 g, 118 mmol/ в ацетон /80 ml/. През време на прибавянето pH на разтвора се поддържа на 9,1 чрез градиентно прибавяне на 2,5 N разтвор на натриев хидроксид. След 30 min сместа се екстрахира с етилацетат, етилацетатният слой се отстранява и водният слой се подкислява до pH 2,5 с концентрирана солна киселина. Утаеният продукт се екстрахира с етилацетат. След сушене над натриев сулфат и отстраняване на разтворителя под вакуум се получава съединението съгласно заглавието, под формата на масло. УВ:/CH_3OH/λмакс. 262,5ε=5450; ЯМР: /Разтворител-DMSO,d_6 /δ =3,43 /0-CH_3/S 4,73 /2-H_2, частично видим /, 4,81 /CH_2-$OCCl_3$, s/, 5,12 /6-H,s/, 4,74 /10-H_2, частично видим/.

Етап В. Ди-бензхидрилов естер на 7 β /D-5'-трихлоретоксикарбониламино-5'-карбоксивалерамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Към разтвора на горната 7-β-/D-5-трихлоретоксикарбониламино-5-карбоксивалерамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина в етилацетат /500 ml/ се прибавя дифенилидиазометан /17 g/

в 200 ml етер. След разбъркване на сместа една нощ, тя се екстрахира последователно с разтвори на натриев бикарбонат и натриев хлорид. Разтворителят от изсушеният разтвор се изпарява и остава суров продукт, който се пречиства чрез хроматография върху силикагел. За елуирането се използва смес 2:1 от хлороформ и етилацетат. Този материал показва единично петно на тънкослойна хроматограма. УВ: /метанол/ λмакс. 2650μm ε7000; ЯМР:/разтворител-деутерохлороформ/ δ=3,45 /Q-CH_3,S/, 3,35/2-H_2/, частично видим, 4,69/CH_2-$OCCl_3$,S/, 5,03 /6-H,s/, -4,88 /10-H_2, частично видим/.

Етап С. Ди-бензхидрилов естер на 7β-/D-5'-трихлоретоксикарбониламино-5'-карбоксивалерил/фенилацетиламино/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Смес от ди-бензхидриловият естер на 7β-/D-5'-трихлоретоксикарбониламино-5'-карбоксивалерамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина /1,1 gm, 1,18 mmol/, ацетонитрил /5 ml/ и бис-триметилсилил трифлуорацетамид /3 ml/ се оставя да стои при стайна температура 6 h. След това време летливите продукти се отстраняват под висок вакуум и остатъкът се разтваря в 3 ml метиленхлорид. Към този разтвор се прибавя фенилацетилхлорид /0,23 ml, 1,79 mmol/ и сместа се оставя да стои при стайна температура 65 h. След това разтворителят се изпарява и остатъкът се разтваря в 5 ml тетрахидрофуран и 0,7 ml 2,5 N солна киселина. След 20 min реакционно време разтворителят се изпарява и остатъкът се разпределя между метиленхлорид и разтвор на натриев бикарбонат. Органичният слой се промива с разтвор на натриев хлорид, суши се и се изпарява до сухо. Така полученият суров продукт се пречиства чрез хроматография на силикагел, като се използва хлороформ етилацетат 95:5 като елуент. Полученото съединение съгласно заглавието е хомогенно при тънкослойна хроматография. УВ:/метанол/ λмакс. 2640μm ε6650; ЯМР/разтворител-деутерохлороформ/ δ=3,50 /O-CH_3/, S/, 3,31 /2-H_2, частично видим/, 4,67 /CH_2-Q-CCl_3, s/, 5,04 /6-H,s/, 4,96 /10-H_2/ частично видим/, 3,95 /13-H_2,s/.

Етап Д. Бензхидрилов естер на 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7β-фенилацетамидо-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Разтворът на ди-бензхидриловия естер на 7β-//D-5'-трихлоретоксикарбониламино-5'-карбоксивалерил/-фенилацетиламино/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина /104 mg/ в 90 %-на оцетна киселина-вода /1 ml/ се разклаща с 100 mg цинк на прах в продължение на 5 h. След това разтворът се филтрира и разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се разпределя между метиленхлорид и вода и метиленхлоридният слой се екстрахира с разтвори на натриев бикарбонат и натриев хлорид. След сушене и изпаряване се получава суров продукт, който се пречиства чрез тънкослойна хроматография, като се използват плаки със силикагел и смес 3:2 хлороформ и етилацетат. Продуктът се характеризира с ИЧ и ЯМР спектрите. ИЧ:/ хлороформ/, 1780, 1730 и 1680 cm^{-1}. УВ:/метанол/λмакс.2640μm, ε 5870; ЯМР:/разтворител-деутерохлороформ/ δ=3,40 /O-CH_3,s/, 3,33 /2-H_2, частично видим/, 5,01 /6-H, s/, 4,88 /10-H_2/ частично видим/, 3,60 /13-H_2,s/.

Етап Е. 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7β-фенилацетамидо-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Бензхидрилов естер на 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7β-фенилацетамидо-3-цефем-4-карбоксилна киселина /17 mg/ се разтваря в анизол /0,2 ml/ и се обработва с трифлуороцетна киселина /0,5 ml/ 5 min. След този период сместа се концентрира бързо под висок вакуум и се разрежда с етилацетат. Продуктът се отделя от етилацетатния разтвор чрез екстракция с натриево-фосфатен буфер с pH 7,5. Буферният разтвор се подкислява до pH 2,5 с разредена солна киселина и съединението съгласно заглавието се отделя чрез екстракция с етилацетат. След сушене и изпаряване на разтвора се получава продуктът. Аналитична проба се получава чрез прекристализация из етилацетат. Т.т.159-161°C УВ: /pH 7 буфер/ λмакс.2670 μm ε 8650.

ИЧ:/CH_3CN/1780, 1735 и 1700.

ЯМР:/разтворител/CDCN+D_2O/ δ=3,42 /O-CH_3,s/, 3,35/2-H_2, част.видим/, 5,01/6-H,s/, 4,83/10-H_2,d/, 3,61/13-H_2,s/: Елементен анализ за $C_{18}H_{19}O_7N_3S$: Изчислено: C 51,29; H 4,54; Намерено: C 51,47; H 4,73.

Два mg от киселината, посочена по-горе се разтварят в една капка метанол и разтворът се обработва с разтвор от 2 mg дибензил етилендиамин диацетат в етилацетат.

Дибензил етилендиаминовата сол на съединението съгласно заглавието се утаява след стоене, под формата на иглести кристали с т.т.140-143°C. УВ:/метанол/ λмакс. 263 μm ε=8600;

Получаване на мононатриева сол на 7β-/D-5-амино-5-карбоксивалерамидо/-3-карбамоилоксиметил/-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Модифициран ферментационен процес.

Етап 1. Наклонени посявки. Лиофилизирана ампула с култура от Streptomyces lactamdurans /MA-2908/ се отваря асептично и организмът се прехвърля в среда със следния състав в тегл.%:

Среда XI

1 черна меласа, 1 дрожди от ф-ма National Brewer, 2,5 агар Дифко, pH 7,0 и вода до обема.

Наклонените посявки се инокулират седем дни при 28°C. Когато се съхраняват на студено, посявките са стабилни повече от 13 седмици.

Етап 2. Стадии на посяване. Двустадийна система.

Първа посявка. Първата посявка се инокулира директно от наклонената среда от етап 1 в 40 ml среда с 1 % първични сушени дрожди /Primary Dried Jeasd NF, pH 7,0/ получена от Yeast Product Corporation/ в 250 ml Ерленмаерова колба със стеснено гърло. Колбата след това се разклаща два-три дни при 220 об./min на ротационна клатачна машина, с 2 инча амплитуда, при 28°C.

Втора посявка. 2,5 % инокулум от първия стадий на посявка се прибавя към колба, съдържаща 2 % автолизат на Fleischman S-150, pH 7,0. Растежът в този стадий е характерно слаб и инкубацията, извършвана, както в първия стадий, не продължава повече от 48 h.

Етап 3. Продукционна среда.

Продукционната среда съдържа за 1 l: 30 g разтворими вещества от спиртна дестилация, 7,5 g първични сухи дрожди NF и 0,25 % об/об противопентил Мобилпар-S. Средата се довежда до pH 7,0 с малко количество концентриран разтвор на натриев хидроксид, прелива се в Ерленмаерова колба и се автоклавира 15 или 20 min при 121°C. След охлаждане средата получава 2,5 % инокулум от посявката, получена в етап 2. Времето на инкубация може да варира от около 50 h до 100 h, но се предпочита инкубационен период от 72 h. Обемът на средата във всяка колба може да варира от 30 до 50 ml, но рутинно се използва 40 ml. Концентрацията на инокулума може да варира от 1 до 5 %, но на практика най-общо използваната концентрация е 2,5 %.

Етап 4. Анализ.

Когато ферментацията завърши, клетките се отстраняват чрез центрофугиране и хранителната среда се разрежда с фосфатен буфер pH 7,0. Концентрацията на 7 β-/D-5-амино-5-карбоксивалерамид/-3-карбамоилоксиметил/-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилната киселина във ферментационната среда се определя по стандартния метод за анализ на биологичен диск. Използваният за анализа организъм е Vibrio percolans /ATCC 8461/. Дискове от филтърна хартия се потапят в разредена хранителна среда и се поставят на повърхността на съдържащи агар блюда на Петри, които са инокулирани с опитния организъм Vibrio percolans /ATCC 8461/. Също в тези блюда на Петри има дискове, които предварително са напоени със стандартни разтвори, съдържащи известни концентрации от 7β-/D-5-амино-5-карбоксивалерамид/-3-карбамоилоксиметил/-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина. Дисковете се инкубират една нощ при 28°C и се регистрират диаметрите на зоните на инхибиране. Концентрацията на продукта и на ферментационната среда се изчисляват чрез интерполация от стандартна крива, която съотнася диаметрите на зоните с познатите концентрации на стандартните разтвори на продукта. По тази методика се изчислява, че Streptomyces lactamdurens MB-2908 продуцира 78,6μg/ml 7β-/D-5-амино-5-карбоксивалерамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина при модифицирания ферментационен процес.

Етап 5. Изолиране.

Филтрираната среда се довежда до pH 7,0 с разредена солна киселина и 2900 ml се пропускат през колона, съдържаща силно базична анионобменна смола, имаща стирен-дивинилбензенова матрица /Dowex 1 x 2 смола в хлориден цикъл/ при 10 ml/min. Изразходваният разтворител се събира в 500-милилитрови фракции. Колоната със смолата се промива с вода и се елуира с 3 %-ен амониев хлорид в 90 %-ен метанол. Елуатът се събира във фракции по 100 ml. Изтеклите фракции се

обединяват, pH се довежда до pH 7,2 до 8,00 с разреден натриев хидроксид и се абсорбира на силно базична анионообменна смола /100 g/, имаща стирен-дивинилбензенова матрица /Dowex 1 x 2 смола с хлориден цикъл/ при 14 ml/min. Колоната се промива с вода и се елуира с 5 %-ен воден натриев хлорид. Елуатът се събира във фракции по 50 ml и се концентрира. Концентратът се разрежда до 500 ml, довежда се от pH 8,8 до pH 2,0 с разредена солна киселина и се абсорбира на 25 ml силно кисела катионообменна смола от сулфонатен тип, имаща стирен-дивинилбензенова матрица /Dowex 50 x 2 смола с водороден цикъл/ при 2,5 ml/min. Колоната се промива с 25 ml вода, след това се елуира с 2 % пиридин, докато pH на изтичащата течност нарасне до pH 7 /54 ml/. Така получеият елуат се довежда до pH 8,0 с разреден натриев хидроксид и се концентрира под вакуум, за да се отстрани пиридинът, и се получава мононатриевата сол на 7β-/D-5-амино-5-карбоксивалерамидо/-3-карбоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Елементен анализ за $C_{16}H_{21}N_4SO_9Na$; Изчислено: C 41,0 %; H 4,5 %; N 12,0 %; S 6,8 %; Намерено: C 39,31 %; H 4,76 %; N 11,16%; S 6,46 %.

Пример 140. 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7β-фенилацетамидо-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Етап А. Ди-бензхидрилов естер на 7β-/D-5'-трихлоретоксикарбониламино-5'-карбоксивалерил/фенилацетамино/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Разтвор на ди-бензхидрилов естер на 7β-/D-5-трихлоретоксикарбониламино-5-карбоксивалерамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина /9,3 g, 10 mmol/, N-триметилсилил фталимид /7,8 g, 40 mmol/ и фенилацетил хлорид /5,3 ml, 40 mmol/ в 50 ml ацетонитрил се нагрява до 40°C 20 h. След този период сместа се охлажда до стайна температура и се филтрира. Филтратът се изпарява до сухо и се разтрива с хексан. Неразтворимият остатък, съдържащ ди-бензхидриловия естер на 7β-/D-5'-трихлоретоксикарбониламино-5'-карбоксивалерил/фенилацетиламино/-3-карбамоилоксиметил/-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина, се използва в следващия етап без пречистване.

Етап В. Бензхидрилов естер на 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7β-фенилацетамидо-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Суровият продукт от етап А се разтваря в смес от етилацетат /50 ml/, оцетна киселина /45 ml/ и вода /5 ml/. Към този разтвор се прибавя 20 g цинков прах и сместа се разклаща при стайна температура 4 h. След това излишъкът от цинк се отстранява чрез филтриране и филтратът се разпределя между етилацетат и вода. Органичният слой се промива с разтвор на натриев бикарбонат и вода, суши се и разтворителят се изпарява. Така полученият суров продукт се пречиства чрез хроматография на 1 kg силикагел, като се използва смес от хлороформ, хексан и метанол /47:47:6/ за елуирането. Така полученият продукт има физическите характеристики, описани в пример 139, етап Е.

Етап С. 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7-фенилацетамидо-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Съединението съгласно заглавието се получава по процедурата, описана в пример 139, етап F, и има същите физически характеристики, както продукта от пример 139.

Пример 141. 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7β-/2-тиенилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Етап А. Ди-бензхидрилов естер на 7β-/D-5'-трихлоретоксикарбониламино-5'-карбоксивалерил/-2-тиенилацетамино/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Смес от 6,0 g/6,3 mmol/ от дибензхидрилов естер на 7β-/D-5'-трихлоретоксикарбониламино-5'-карбоксивалерамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина, 4,7 g/40 mM/ N-триметилсилил трифлуорацетамид, 3,42 ml/25 mM/ 2-тиенилацетилхлорид и 50 ml хлороформ, се нагрява при 47°C 16 h. След като разтворителят се отстрани чрез изпаряване, суровата реакционна смес се екстрахира с хексан и се пречиства по-нататък чрез хроматография на 1 kg силикагел, като се използва за елуент 10 % етилацетат в хлороформ. УВ:/метанол/265μm ε 5810; ЯМР: /Разтворител-деутеро-хлороформ/δ=3,53/-OCH_3, синглет/, ~ 3,4 /2-H_2, дублет/, 4,74/синглет, CCl_3-CH_2-O/; 5,05 /6-H, синглет/, ~ 5,0 /10-H_2//частично видим/, 4,15/13-H_2, синглет/.

Етап В. Бензхидрилов естер на 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7β-/2-тиенилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Ди-бензхидрилов естер на 7β-/D-5'-трихлоретоксикарбониламино-5'-карбоксивалерил/-3-тиенилацетиламино/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина /4,2 g, 3,8mmol/ се разтваря в 30 ml в етилацетат и се прибавя към 30 ml 90 %-на водна оцетна киселина и 12 g цинков прах. Сместа се разбърква силно 5 h и 30 min при стайна температура. След като цинкът се филтрира, излишъкът от оцетна киселина се отстранява чрез промиване на етилацетатния разтвор с вода. Съединението съгласно заглавието се изолира по същия начин, както е описано в пример 1, етап Е. То се характеризира чрез тънкослойна хроматография / 7 % CH_3OH в 1:1 $CHCl_3$:н-хексан/ като материал, даващ едно петно. ИЧ/хлороформ/ 1740, 1800 cm^{-1}. УВ: λмакс. 263μm ε 5800; ЯМР:/Разтворител-деутерохлороформ/S=3,45 /-OCH_3, синглет/, ~3,4 /2-H_2, дублет/, 5,02 /6-Н, синглет/, ~ 4,92 /10-H_2, частично видим/ 3,85 /13-H_2, синглет/.

Етап С. 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7β-/2-тиенилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Студен разтвор на бензхидриловия естер на 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7β-/2-тиенилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина /1,36 gm/ в 10, 88 ml анизол се разбърква с 5,44 ml трифлуороцетна киселина при 0°C 30 min. Летливите вещества се отстраняват под вакуум и продуктът се прекристализира из етилацетат. Т.т. 165-167°C. УВ:/pH 7 буфер/ λмакс. 263μm ε8840; 236μm ε14000, α_D/C=1, CH_3OH/ =+199°. ЯМР:/Разтворител-CD_3CN+D_2O/ δ =3,48 /-OCH_3, синглет/, ~ 3,4 /2-H_2, частично видим/, 5,05 /6-Н, синглет/, 4,91 /10-H_2, дублет/, 3,86 /13-H_2, синглет/. Елементен анализ за $C_{16}H_{17}N_3O_7S_2$: Изчислено: С 44,96; Н 4,01; N 9,3; Намерено: С 44,86; Н 3,99;N 9,21; S 15,00.

Етап Д. Натриева сол на 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7β-/2-тиенилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Суспензия от 1 g 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7β-/2-тиенилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина в 100 ml дестилирана вода се разбърква при стайна температура, като постепенно се прибавят 0,2 g натриев бикарбонат. След като се постигне разтваряне и pH стане по същество неутрално /pH 6-7/, сместа се филтрира в съд за лиофилизация. Филтратът се лиофилизира.

Получава се 1 g аморфен натриев 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7β-/2-тиенилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина, представляващ добив 99 %. УВ:/pH 7 буфер/ Е % 198 при 265 nm, 315 при 236 nm; ИЧ/КВг /1760 /лактам/, α_D=183,1° /C=1,pH 7 буфер/.

Пример 142. 3-карбамоилоксиметил-7β-/2-фурилацетамидо/-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Етап А. Ди-бензхидрилов естер на 7β /D-5'-трихлоретоксикарбониламино-5'-карбоксивалерил/-2-фурилацетиламино/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Смес от дибензхидрилов естер на 7β-/D-5'-трихлоретоксикарбониламино-5'-карбоксивалерамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина /9,3 gm/, бис/триметилсилил/-трифлуорацетамид /7,0 ml/, 2-фурилацетилхлорид /4,7 ml/ и дихлорметан /50 ml/ се нагрява при 47°C за 16 h. Разтворителят се отстранява чрез изпаряване, суровата реакционна смес се екстрахира с хексан и остатъкът се използва в следващия етап без пречистване.

ЯМР: /разтворител-$ClCl_3$/ δ=3,48 /-OCH_3, синглет, 3,08 /2-H_2, дублет/, 4,63 /-O-CH_2-CCl_3, синглет/, 5,02 /6-Н, синглет/, ~ 4,88 /10, H_2, деблут/, 3,72 /13-H_2, синглет/.

Етап В. Бензхидрилов естер на 7β-/2-фурилацетамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Дибензхидрилов естер от етап А взаимодейства с цинков прах и оцетна киселина, като се следва процедурата, описана в пример 141, етап В. След кристализиране из хлороформ-хексан, чистият продукт има следните физични характеристики: Т.т. 168-171°C, ИЧ: /$CHCl_3$/ 1800, 1720, 1700; λ макс. 265μm ε7200;

ЯМР:/разтворител-CDCN/δ=3,43 /-OCH_3, синглет/, 3,39 /2, H_2, частично видим/, 5,0 /6-Н, синглет/, 4,75 /10-H_2, дублет/, 3,64 /13-H_2, синглет/.

Етап С. 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7β-/2-фурилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Получава се 3-карбоилоксиметил-7-ме-

токси-7β-/2-фурилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина от продукта от етап В, като се следва процедурата, описана в пример 141, етап С. Продуктът след прекристализиране из етилацетат има т.т. 156-161°С.

УВ:/pH буфер/$\lambda_{макс.}$ 265μm ε 7200

ИЧ отговаря на структурата.

ЯМР:/разтворител-CD_3CN+D_2O/ δ=3,44 /-OCH_3, синглет/, ~ 3,38 /2-H_2, частично видим/, 5,02 /6-H, синглет/, 4,82 /10-H, дублет/, 3,66 /13-H_2, синглет/.

Пример 143. 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7β-тиофеноксиацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Етап А. Дибензхидрилов естер на 7β-// D-5-трихлоретоксикарбониламино-5-карбоксивалерил/тиофеноксиамидо/-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Като се следва по същество процедурата, описана в пример 142, етап А, и се замести 2-фурилацетилхлорид с еквивалентно количество фенилтиоацетилхлорид, се получава дибензхидрилов естер на 7β-//D-5-трихлоретоксикарбониламино-5-карбоксивалерил/тиофеноксиамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

ЯМР:/разтворител-$CDCl_3$/ δ=3,33 /-OCH_3, синглет/, ~ 3,23 /2-H_2, частично видим/, 4,87 /-O-CH_2-CCl_3, u/, 5,0 /6-H, синглет/, 4,87 /10-H_2, u/, 3,62 /13-H_2, синглет/.

Етап В. Бензхидрилов естер на 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7β-тиофеноксиацетамидо-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Като се следва процедурата, описана в пример 142, етап В, и като се използва бензхидрилов естер на 7β-//D-5-трихлоретоксикарбониламино-5-карбоксивалерил/-тиофеноксиамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина, вместо дибензхидрилов естер на 7β-//D-5'-трихлоретоксикарбониламино-5'-карбоксивалерил/-2-фурилацетиламино/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина, след хроматографско пречистване се получава по същество чист продукт, който дава едно петно на тънкослойна хроматограма, ИЧ съответства на структурата. УВ: $\lambda_{макс.}$ 274 μm ε11350; ЯМР:/Разтворител-$CDCl_3$/ δ =3,34 /-OCH_3, синглет/, 3,24 /2-H_2, частично видим/, 5,0 /6-H, синглет/, 4,88 /10-H_2, дублет/, 3,68 /13-H_2, синглет/.

Етап С. 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7β-тиофеноксиацетамидо-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Съединението съгласно заглавието се получава от продукта от етап В, по-горе, като се следва процедурата от пример 141, етап С. Продуктът показва единствено петно на тънкослойна хроматограма. Т.т. 119-123°С. УВ: /pH 7 буфер/$\lambda_{макс.}$ 247μm ε10400; ЯМР: /Разтворител CD_3CN+D_2O/ δ =3,38 /-OCH_3, синглет/, 3,34 /2-H_2, частично видим/, 5,0 /6-H, синглет/, 4,82 /10-H_2, синглет/, 3,71 /13-H_2, синглет/.

Пример 144. 7β-/D,L-α-азидфенилацетамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Етап А. 7β-/D-5-трет.-бутоксикарбониламино-5-карбоксивалерамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Работи се като,7β-/D-5-амино-5-карбоксивалерамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина /50,0 g/ се разтваря в смес от 1500 ml воден 5 %-ен дикалиев хидрогенфосфат и 1000 ml ацетон се довежда до pH 9,5 с 2,5 N разтвор на натриев хидроксид. Към този разбъркван разтвор се прибавя терциерен бутоксикарбонил азид /50 ml/ и pH се поддържа на 9,5 в продължение на 20 h. След това реакционната смес се екстрахира с етилацетат, етилацетатният слой се отстранява и водният слой се охлажда до 0°С, разбърква се с 1200 ml етилацетат и се подкислява до pH 2,5 с концентрирана солна киселина. Етилацетатният слой се отделя, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум, а така полученият твърд остатък може да се използва без по-нататъшно пречистване. ИЧ: 1790 /β-лактам/, 1700; УВ: /буфер с pH 7/ $\lambda_{макс.}$ 263μm ε6820; ЯМР: /Разтворител-DMSO-d_6/ δ =3,30 /-OCH_3, синглет/, 3,42 /2-H_2, частично видим/; 5,06 /6-H, синглет/, 4,78 /10-H, d/, 1,38 /т-Bu, синглет/.

Етап В. Ди-бензхидрилов естер на 7 β-/D-5-трет.-бутоксикарбониламино-5-карбоксивалерамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Към разтвор на 7β-/D-5-бутоксикарбониламино-5-карбоксивалерамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина /15,0 g/ в етилацетат /500 ml/ се прибавя дифенилдиазометан /5,5 g/ в 70 ml

етер. Реакционната смес се нагрява при 40°С с разбъркване и след 30 min се третира с допълнително количество дифенилдиазометан / 5,5 g/ в етер /70 ml/. След 3 h разтворителят се отстранява под вакуум и се замества със смес от метанол /500 ml/ и вода /20 ml/. Разтворът метанол-вода се екстрахира четири пъти с хексан и след това се изпарява под вакуум. Остатъкът се разтваря в етилацетат, суши се над натриев сулфат и се изпарява под вакуум, като се получава съединението от заглавието, което се използва без пречистване в следващия етап. ЯМР: /Разтворител-$CDCl_3$/ δ=3,60 /-OCH_3, синглет/, 3,4 /2-H_2, частично видим/, 5,10 /6-Н, синглет/, 4,95 /10-Н, частично видим/.

Етап С. Ди-бензхидрилов естер на 7β-/D-5'-терц.бутоксикарбониламино-5'-карбоксивалерил/-D,L-α-азидофенилацетамино/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Смес от ди-бензхидрилов естер на 7β-/D-5'-терц.бутоксикарбониламино-5'-карбоксивалерамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина /10,8 g/, хлороформ /100 ml/, бис-/триметилсилил/-трифлуорацетамид /16,2 g/ и D,L-α-азид-фенилацетил хлорид се нагрява при 45°С 16 h. Сместа се разрежда с хлороформ /300 ml/, промива се с 2 %-ен воден бикарбонат и с наситен воден натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се изпарява до масло, което се пречиства чрез утаяване на продукта из хлороформен разтвор с хексан. Бледожълтото твърдо вещество се използва в следващия етап без по-нататъшно пречистване. ИЧ: 1790 /β-лактам, 1,1735,2100 /-N_3/: ЯМР:/Разтворител-$CDCl_3$/ δ =3,70 /-OCH_3, синглет/, 3,2 /2-H_2, частично видим/.

Етап Д. 7β-/D,L-α-азидфенилацетамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Разтвор от ди-бензхидрилов естер на 7β-/D-5'-трет.бутоксикарбониламино-5'-карбоксивалерил/-D,L-α-азидфенилацетиламино/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина /13,0 g/ в анизол /13 ml/ се излива в 65 ml студена /0°С/ трифлуороцетна киселина. След 5 min разтворът се излива в 1800 ml разбъркван студен /0°С/ етер. Преципитиралото твърдо вещество се събира и разпределя между 10 %-ен воден динатриев кисел фосфат и етилацетат. Етилацетатният слой се отстранява и водният слой се покрива с пресен етилацетат и разбърканата смес се довежда до pH 2 на студено, с 60 %-на водна фосфорна киселина. Етилацетатният слой се събира, промива се с наситен воден натриев хлорид и след това се суши над натриев сулфат. Летливите вещества се отстраняват под вакуум, като се получава съединението съгласно заглавието. УВ: $\lambda_{макс.}$ 264μm ε7537,231μm ε13567; /буфер с pH 7/. ИЧ: 1760 /β-лактам/ 1705,2105/N_3; ЯМР: /Разтворител-CD_3CN/ δ=3,36 /-OCH_3, синглет/, 3,50 /-OCH_3, синглет/, 3,40 /2-H_2, частично видим/, 5,06 /6-Н, синглет/, 4,86 /10-Н, синглет/, 5,15 /13-Н, синглет/.

Пример 145. 7β-/D,L-α-аминофенилацетамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Суспензия от 1,0 g 7β-/D,L-α-азидфенилацетамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина в оцетна киселина /10 ml/ и вода /90 ml/ при 0°С се разбърква с цинк на прах /5,0 g/ 10 min и се филтрира. Филтратът се обработва с хидрогенсулфид, филтрира се и филтратът се суши чрез замразяване, като се получава бяло твърдо вещество, което се промива с етер и се суши под вакуум, като се получава съединението от заглавието под формата на бял прах. УВ:/pH 7 буфер/ $\lambda_{макс.}$264μm ε 6525; ИЧ: 1770 /β-лактам/ 2650,1550 /HN_3+/; ЯМР:/Разтворител-D_2O+HCO_3/ δ=3,78 /-OCH_3, синглет/, 3,84 /-OCH_3, синглет/, 3,90 /2-H_2, частично видим/.

Пример 146. 3-ацетоксиметил-7β-/2-тиенилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Етап А. 7β-/D-5-трихлоретоксикарбониламино-5-карбоксивалерамидо/-3-ацетилметил-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Към разтвор от 7β-/D-5-амино-5-карбоксивалерамидо/-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоксилна киселина /2,5 g, 0,53 М/ в ацетон /13 ml/ и воден 10 %-ен дикалиев хидроген фосфат /40 ml/ се прибавя на капки трихлоретоксикарбонил хлорид /3,35 g, 0,159 М/. През време на прибавянето pH на разтвора се държи в порядъка от 8,5 до 9 чрез постепенно прибавяне на 17 %-ен воден разтвор на натриев хидроксид. След 30 min сместа се промива с етилацетат и водният слой се подкислява

до pH 2 с концентрирана солна киселина. Утаилият се продукт се екстрахира с етилацетат, разтворът се суши над натриев сулфат, филтрира се и разтворителят се отстранява, като се получават 2,7 g 7β-/D-5-трихлоретоксикарбониламино-5-карбоксивалерамидо/-3-ацетилметил-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Етап В. Дибензхидрилов естер на 7-/D-5-трихлоретоксикарбониламино-5-карбоксивалерамидо/-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Към разтвор на 7β-/D-5-трихлоретоксикарбониламино-5-карбоксивалерамидо/-3-ацетилметил-3-цефем-4-карбоксилна киселина в етилацетат /30 ml/ се прибавя дифенил диазометан /2,0 g/ в етер /25 ml/. Сместа се разбърква една нощ и разтворителят се отстранява, като се получава 4,0 g суров продукт. Суровият продукт се пречиства чрез хроматография на силикагел, като се използва за елуент хлороформ и се получава 2,3 g по същество чист дибензхидрилов естер на 7-/D-5-трихлоретоксикарбониламино-5-карбоксивалерамидо/-3-ацетилметил-3-цефем-4-карбоксилна киселина. ЯМР:/Разтворител-деутерохлороформ/ δ=2,0 /метил, синглет/, 4,9 /10-H_2, квартет/, 3,2 /2-H_2, квартет/, 4,95 /6-H, дублет/, 5,92 /7-H/, 7,0 /бензхидрилови протони, 2 синглета/.

Етап С. Дибензхидрилов естер на 7-/D-5-трихлоретоксикарбониламино-5-карбоксивалерил/-2-тиенилацетамидо/-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Смес от дибензхидриловият естер на 7β-/D-5-трихлоретоксикарбониламино-5-карбоксивалерамидо/-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоксилна киселина /2,0 g, 0,02 M/, N-триметилсилил трифлуорацетамид /1,65 g, 0,09 M/, 2-тиенилацетил хлорид /1,31 g, 0,0815 M/ и метиленхлорид /6 ml/ се нагрява при 40-45°C, на маслена баня под азотна атмосфера 20 h. Реакционната смес се излива в хексан /100 ml/ и се филтрира през инфузорна пръст. След отстраняването на разтворителя се получава дибензхидриловия естер на 7-/D-5-трихлоретоксикарбониламино-5-карбоксивалерил/-2-тиенилацетамино/-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Етап Д. Бензхидрилов естер на 3-ацетоксиметил-7-/2-тиенилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Дибензхидриловият естер на 7-//D-5-трихлоретоксикарбониламино-5-карбоксивалерил/-2-тиенилацетамино/-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоксилната киселина се разтваря в етилацетат /10 ml/ и се прибавя към смес от 90 %-на една оцетна киселина /10 ml/ и цинк на прах /1,0 g/. Сместа се разбърква 2 h при стайна температура. Реакционната смес се филтрира, за да се отстрани цинкът. Реакционната смес се промива последователно с 2 порции вода, студен разтвор на натриев бикарбонат и след това-с наситен разтвор на натриев хлорид /15 ml/. Етилацетатният разтвор се суши над натриев сулфат, филтрира се и разтворителят се отстранява, като се получава 1,9 g суров продукт, който се хроматографира на силикагел, като се използва смес от хлороформ и етилацетат /50:1/ за елуент, като се получава 0,380 g от продукта, който след прекристализация из етилацетат има т.т.141,5-143°C. УВ:/метанол/$\lambda_{макс.}$ 263μм ε7580; Елементен анализ за $C_{29}H_{26}N_2O_6S_2$: Изчислено: C 61,91; H 4,66; N 4,98; Намерено: C 62,14; H 4,84;N 4,91.

Етап Е. 3-/ацетоксиметил/-7-/2-тиенилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Студен разтвор от бензхидрилов естер на 3-ацетоксиметил-7-/2-тиенилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина /100 mg/ в анизол /1,0 ml/ и трифлуооцетна киселина /0,5 ml/ се разбърква при 0°C 35 min. Прибавя се тетрахлорметан /50 ml/ и реакционната смес се концентрира до сухо. Остатъкът се разтрива с хексан. Хексанът се отстранява чрез декантиране и остатъкът се разтваря в етилацетат /10 ml/, концентрира се до 1 ml и се прибавя диетилов етер, за да се образува утайка. Тази утайка се прекристализира из смес от диетилов етер и етилацетат, като се получава 0,025 g 3-/ацетоксиметил/-7-/2-тиенилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина с т.т. 164°C. Смесената точка на топене с автентичен образец е 163°C.

Пример 147. Дибензилетилендиаминова сол на 3-метил-7-метокси-7-β-/2-тиенилацетамидо-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Етап А. 7β-/D-5-амино-5-карбоксивалерамидо/-3-метил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Катализатор 10%-ен паладий върху въглен се суспендира във вода /80 ml/ и се третира с водород. Катализаторът се филтрира и отново се суспендира с вода /50 ml/ и към тази смес /2,67 g/ се прибавя натриевата сол

на 7β-/D-5-амино-5-карбоксивалерамидо/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилната киселина /1,0 g/ във вода /10 ml/. Получената в резултат смес се разклаща 22 h при стайна температура. Катализаторът се отстранява чрез филтриране и се промива с вода /50 ml/. Обединените промивни води и филтратът се концентрират до сухо, като се получава 52,8% добив на 7β-/D-5-амино-5-карбоксивалерамидо/-3-метил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина /528 mg/. УВ: $\lambda_{макс.}$ 265 μm; E_{1cm} е 100.

Етап В. Дибензилетилендиаминова сол на 7β-/D-5-трет.бутоксикарбониламино-5-карбоксивалерамидо-7-метокси-3-метокси-3-цефем-4-карбоксилната киселина.

Разтвор на динатриевата сол на 7β -/D-5-амино-5-карбоксивалерамидо/-7-метокси-3-метил-3-цефем-4-карбоксилната киселина /11,5 g/ се разтваря във вода /150 ml/ и ацетон /50 ml/. pH се довежда до 9-9,1 с натриев хидроксид и се прибавят 10 ml трет.бутил азидформиат. Реакционната смес се разбърква 16 h при стайна температура с допълнително прибавяне на натриев хидроксид, за да се поддържа pH на 9-9,1. Реакционната смес се екстрахира с етилацетат /100 ml/ и органичният слой се отстранява. Продуктът се утаява чрез понижаване на pH до 2,5 с разредена солна киселина. Утайката се събира чрез центрофугиране и се превръща в нейната дибензилетилендиаминна сол, която се кристализира из етилацетат. Получава се 4,3 g от дибензилетилендиаминовата сол на 7β -/D-5-терц.бутоксикарбониламино-5-карбоксивалерамидо-7-метокси-3-метил-3-цефем-4-карбоксилна киселина с т.т.: 177-179°C /с разпадане/. УВ: $\lambda_{макс.}$ 263μm, 238 E_{1cm} = 98,2, 81,1.

Елементен анализ за $C_{29}H_{26}N_2O_6S_2$: Изчислено: C 59,42; H 6,74; N 9,63; Намерено: C 60,02; H 6,80; N 9,79;

Етап С. дибензилетилендиаминова сол на 3-метил-7-метокси-7β-/2-тиенилацетамидо-3-цефем-4-карбоксилната киселина.

Работи се, като 7β-/D-5-трет.бутоксикарбониламино-5-карбоксивалерамидо/-3-метил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина се третира с водна разредена солна киселина /200 ml, 0,1 N/ и етилацетат /100 ml/ с оглед да се екстрахира свободната киселина. Към разтвор от 1,33 g /2,74 μm /от свободната киселина в метиленхлорид /10 ml/ се прибавят бистриметилсилил трифлуорацетамид /2,2 ml/ и моно-триметилсилил трифлуорацетамид /0,5 ml/. След това се прибавя 2-тиенилацетил хлорид /1,1 ml/ и реакционната смес се разбърква 18 h под азотна атмосфера при 43°C. Разтворителят се отстранява под вакуум и остатъкът се разпределя между етилацетат и воден фосфатен буфер /pH 7,5/. Водният слой се подкислява с разредена солна киселина и утаеният продукт се екстрахира с етилацетат. Прибавянето на дибензетилендиамин води до кристализиране на 250 mg от желаният продукт като сол в съотношение 2 еквивалента от продукта към 1 M дибензилетилендиамин. Прекристализация на солта от етанол дава по същество чист продукт с т.т. 153-155°C /с разпадане/ с предварително потъмняване.

Елементен анализ за $C_{46}H_{52}S_4N_6O_{10}$: Изчислено: C 56,54; H 5,36; N 8,60; S 13,12; Намерено: C 55,75, H 5,16; N 8,37, S 12,16.

Пример 148. 7-/фенилацетил-2-тиенилацетил/амино-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Суспензия от натриев цефалотин /3,36 g/ в безводен, несъдържащ алкохол хлороформ /20 ml/, се силилира чрез прибавяне на триметилхлорсилан /2,2 ml/. След разбъркване 30 min се прибавят моносилилтрифлуорацетамид /5,0 ml/ и фенилацетилхлорид /4,0 Ml/ и след това сместа се нагрява до 45°C два дни, при обратен хладник, снабден с тръбичка за изсушаване. Летливите вещества се изпаряват, като се получава остатък, който се разтваря в 100 ml етилацетат и се промива три пъти с вода. Етилацетатният слой се суши над магнезиев сулфат, филтрира се и разтворът се изпарява до сухо под вакуум. Остатъкът се третира с хлороформ, ако има неразтворими вещества, те се отстраняват чрез филтриране и продуктът се утаява от филтрата с хексан. Тази процедура се повтаря още два пъти. 7-/фенилацетил-2-тиенилацетил/-амино-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоксилната киселина се получава във форма, несъдържаща разтворител, при сушене чрез замразяване от разтвор на бензол. ИЧ: /$CHCl_3$/ 1780μm, 1720 μm. ЯМР: /$CDCl_3$ - отговаря на структурата: $CH_2C{=}O$ /4,03 ppm/, 2-тиенил -CH_2-C=O

C C

/4,3 ppm/. Тънкослойна хроматография:1 глав-

но петно, R_f = 0,69 /етилацетат-пиридин-оцетна киселина-вода 62:21:6:11/ на силикагел.

Пример 149. 7-/ди-2-тиенилацетил/амино-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Суспензия от натриев цефалотин /1,18 g/ в безводен алкохол, свободен от хлороформ /10 ml/, се силилира чрез прибавяне на триметилхлорсилан /1,1 ml/. След разбъркване 30 min се прибавя моносилилтрифлуорацетамид /2,5 ml/ и 2-тиенилацетилхлорид /2,0 Ml/ към суспензията, която след това се нагрява до 40°C. Сместа се оставя да стои при тази температура два дни и след това се изпарява под вакуум до остатък, който се разтваря в етилацетат /50 Ml/ и се промива три пъти с вода. Етилацетатният слой след това се суши над магнезиев сулфат, филтрира се и филтратът се изпарява под вакуум, като се получава остатък. Този остатък се разтваря в хлороформ и се утаява с хексан три пъти, като всеки път супернатантната течност се отстранява. 7-/ди-2-тиенилацетил/амино-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоксилна киселина се получава в разтвор в свободна форма чрез сушене при замразяване из разтвор в бензен.

ЯМР: /разтвор-$CDCl_3$/ - съответствуващ на структурата; δ = 4,25 /2-тиенил-CH_2-C=0, 4H/.

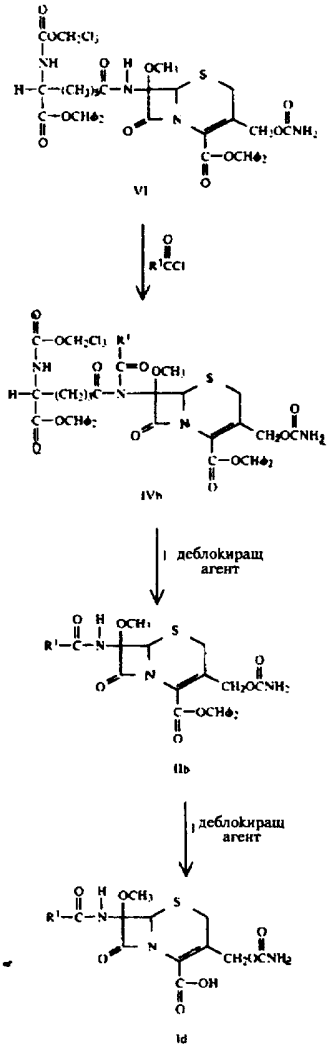
ТСХ: 1 главно петно R_f = 0,67 /EtOAc:62, C_5H_5N:21, HOAc:6, H_2O:11/ върху силикагел.

Пример 150. 7-/2-тиенилацетил/амино-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

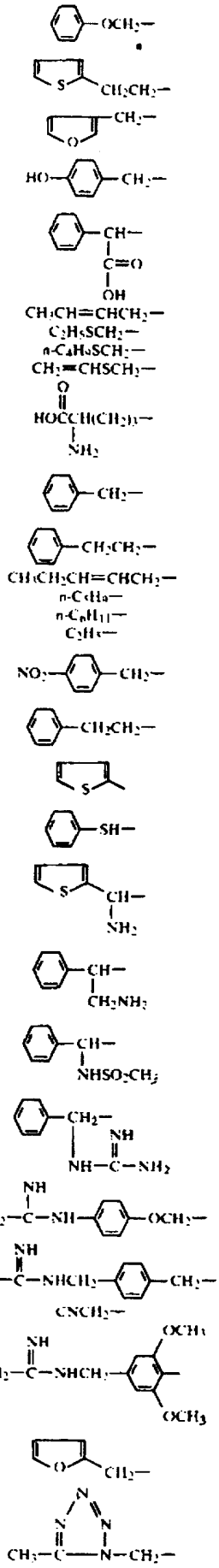
Разтваря се 7-/фенилацетил-2-тиенилацетил/-амино-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоксилна киселина /250 mg/ в тетрахидрофуран /10 ml/ и вода /10 ml/. pH на разтвора се коригира на 9 и сместа се оставя да стои 1 h. След това разтворът се екстрахира с етилацетат и екстрактите се промиват с разтвор на динатриев хидроген фосфат. След сушене разтворителят се изпарява, като се получава смес от 7-/2-тиенилацетил/-амино-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоксилна киселина и изходен продукт. Продуктът се отделя от изходния продукт чрез хроматография, като се получава по същество чист 7-/2-тиенилацетил/амино-3-ацетоксиметил-3-цефем-4-карбоксилна киселина. Съотношението между тези два продукта е 7:3.

Пример 151. Като се следва по същество процедурата, описана в пример 141, етап А, и чрез заместване на тиенилацетилхлорида, описан там, с еквимоларно количество от съответния ацилиращ агент, се получава съответната 7-диациламино-3-карбамолоксиметил-7-метокси/или хидро/-3-цефем-4-карбоксилна киселина, от която след отстраняване на N-защитната група по процедурите, описани в пример 141, етап В, и след това обработване по процедурите, описани в етап С, се получава желаната 7-ациламино-3-карбамоилоксиметил-7-метокси /или хидро/-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

Следващата схема и таблица I поясняват изходните продукти, междинните съединения и новите крайни продукти, които могат да се получат по този нов процес. Трябва да се отбележи, че в следващата схема и таблицата съединенията с 7-хидросубституент, вместо 7-метокси сулбституент, могат да претърпят същата реакция за получаване на съединенията от таблица I, които имат 7-хидро субституент, вместо 7-метоксисубституент.



R^1 означава



Пример 152. 7-амино-7-алил-цефалоспоранова киселина, бензхидрилов естер;7-амино-7-бензил-цефалоспоранова киселина, бензхидрилов естер.

Бензхидриловият естер на 7-/р-нитробензилиденамино/-цефалоспоранова киселина взаимодейства с алилхлорид, като се следва процедурата, описана в пример 137, като се получава бензхидрил 7-/р-нитробензилиденамино/-7-алил-цефалоспоранат. Той след това се превръща в бензхидрил-7-амино-7-алил-цефалоспоранат като се използва анилинхидрохлорид.

Бензхидрил-7-амино-7-бензил-цефалоспоранат се получава по същия начин, като се използва бензилхлорид.

Пример 153. 7-амино-7-карбокси-цефалоспоранова киселина, бензхидрилов естер, 7-амино-7-дитиокарбокси-цефалоспоранова киселина, бензхидрилов етер.

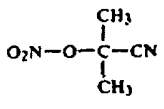
Разтвор от 0,5 g бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамно/-цефалоспоранова киселина в 5 Ml тетрахидрофуран се получава под азотна атмосфера. Пропуска се да барботира въглероден двуокис през разтвора, докато изчезне цветът. Прибавя се бензен /50 ml/ и разтворът се промива с воден фосфатен бефур с pH 2. Бензеновият разтвор се суши с магнезиев сулфат, филтрира се и се изпарява, като се получава продуктът бензхидрил 7-/р-нитробензилиденамино/-7-карбокси-цефалоспоранова киселина.

Като се използва CS_2 и сух лед /твърд CO_2/ в горната реакция се получава съответно 7-/р-нитробензилиденамино-дитиокарбокси-цефалоспоранат или 7-/р-нитробензилиденамино/-7-карбокси-цефалоспоранат.

Аминочастта се регенерира, като се използва анилин хидрохлорид, при което се получава съединението 7-амино-7-карбокси-цефалоспоранова киселина, бензхидрилов естер или 7-амино-7-дитиокарбокси-цефалоспоранова киселина, бензхидрилов естер.

Пример 154. 7-амино-7-нитро-цефалоспоранова киселина, бензхидрилов естер.

Бензхидрилов естер на 7-/р-нитробензилиденамино/-цефалоспоранова киселина /571 mg/ се разтваря в 10 ml сух ацетонитрил, съдържащ 4 mg ацетонцианхидрин нитрат. Последният има формула



При енергично разбъркване под азот за период от 5 min се прибавя разтвор на диизопропилетиламин в 12 ml ацетонитрил. Реакционната смес се разбърква една нощ и разтворителят се отстранява под вакуум. Остатъкът се смесва с 50 ml бензен и се промива последователно с вода, 1М воден фосфатен буфер pH 2, вода и бикарбонат. След сушене, филтриране и отстраняване на разтворителя остатъкът представлява суров продукт, подходящ за понататъшно взаимодействие без пречистване. Ако се желае, може да се пречисти чрез хроматография върху силикагел, като се елуира с 25:1 хлороформ:етилацетат. Идентифицира се като 7-/р-нитробензилиденамино/-7-нитроцефалоспоранова киселина, бензхидрилов естер.

Съединенията 7-/р-нитробензилиденамино/-7-нитрозо-цефалоспоранова киселина бензхидрилов естер; 7-/р-нитробензилиденамино-7-карбамоил-цефалоспоранова киселина бензхидрилов естер; 7-/р-нитробензилиденамино/-7-карбоетокси-цефалоспоранова киселина на бензхидрилов естер; 7-/р-нитробензилиденамино/-7-сулфо-цефалоспоранова киселина бензхидрилов естер; 7-/р-нитробензилиденамино/-7-сулфамоил-цефалоспоранова киселина бензхидрилов естер; 7./р-нитробензилиденамино/-7-метилсулфо-цефалоспоранова киселина бензхидрилов естер или 7-/р-нитробензилиденамино/-7-фосфо-цефалоспоранова киселина бензхидрилов естер могат да се получат, като се използват реагентите нитрозилхлорид, карбамоилхлорид, етилхлорформиат, сулфамоилхлорид, метансулфонилхлорид или фосфороксихлорид, съответно.

Посочените иминопроизводни могат да се възстановяват до аминофункцията, като се използват анилинхидрохлорид, или 2,4-динитрофенилхидразин, както е описано в описанието. Получените продукти са 7-амино-7-нитроцефалоспоранова киселина, 7-амино-7-нитрозоцефалоспоранова киселина, 7-амино-7-карбамоил-цефалоспоранова киселина, 7-амино-7-карбоетокси-цефалоспоранова киселина, 7-амино-7-сулфо-цефалоспоранова киселина, 7-амино-7-сулфамоилцефалоспоранова киселина, 7-амино-7-метилсулфоцефалоспоранова киселина и 7-амино-7-фосфо-цефалоспоранова киселина съответно. Във всички случаи се получават бензхидриловият естер.

Пример 155. Бензхидрилов естер на 7-аминоцефалоспоранова киселина-S-оксид.

Разтваря се 0,500 g бензхидрилов естер на 7-аминоцефалоспоранова киселина в 10 ml CH_2Cl_2, охладен до 0°C, и се обработва с m-хлорбензоена киселина /0,172 g/ 1 h, през което време реакционната смес се оставя да престои при стайна температура.

Реакционната смес се разрежда с CH_2Cl_2 и се промива с 5%-ен разтвор на $NaHCO_3$три пъти и след това с вода, суши се и се изпарява, като се получава суров продукт. Този продукт се разбърква с 10 ml етер 1 h. Утайката се филтрира и се промива с етер, като се получава продуктът, както е в заглавието.

По подобен начин и други естери на 7-аминоцефалоспоранови могат да се превърнат в S-оксиди. Тези оксиди могат да се използват като междинни съединения за получаване на сулфоксиди, показани във формула I по-горе. Съответно различните междинни съединения и крайни продукти, описани тук, могат да се превърнат в съответните S-оксиди, като се следва процедурата, описана по-горе. Различните S-оксидни производни могат да се превръщат в съответните цефемови съединения по процедурата, описана в следващия пример.

Пример 156. Бензхидрилов естер на 3-метоксиметил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина-S-оксид, получен чрез окисление на съответния цефалоспоранат с m-хлорбензоена киселина /1,0 g/, се разтваря в 10 ml ацетонитрил и 10 ml диметилформамид. Прибавя се еквивалентно количество станохлорид и 1/2 еквивалент ацетилхлорид при 0°C. Сместа се разбърква при 0°C 1 h и след това при стайна температура 1 h. Разтворителят се отстранява под вакуум и се прибавя вода. Сместа се екстрахира с етилацетат и екстрактът се промива с 0,1N HCl, наситен натриев бикарбонат и вода. След сушене разтворителят се отстранява под вакуум, като се получава бензхидрилов естер на 3-метоксиметил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамид/-цефалоспоранова киселина.

Новите цефалоспорини с формула I са ценни антибиотично активни агенти срещу различни грам-положителни и грам-отрицателни бактерии. Макар че общо техните биологични спектри са подобни на тези на известните цефалоспорини, тези нови цефалоспорини имат някои нови и неочаквани свойства. Така те са активни срещу много микроорганизми, които са резистентни спрямо известните цефалоспо-

рини цефалоридин и цефалотин и резистентни спрямо β -лактамаза, продуцирана от цефалоспоринрезистентните клинични изолати на патогени като E.coli и A.cloacae. Също те са като цяло по-активни спрямо щамове Proteus като mirabilis и са активни срещу щамове Proteus morganii, които са резистентни спрямо несубституираните цефалоспорини. Те са полезни и за премахване на микроорганизми, когато са останали по фармацевтични, медицински и зъболекарски уреди, когато са останали чувствителни към тях микроорганизми и като бактерициди в промишлеността напр. при бои на база вода и при оборотни води във фабрики за хартия, за потискане развитието на вредни бактерии.

Така, 7-метоксицефалоспорините, получени съгласно методите от изобретението, са като цяло по-активни от 7-/D-5'-амино-5'-карбоксивалерамид/-7-метоксицефалоспорини срещу различни грам-отрицателни организми и имат по-висока активност срещу грам-положителни организми. Например, 7-метоксицефалоспорините са активни спрямо грам-положителни патогени като Staphylococeus aureus при минимум инхибиторна концентрация /МИК/, по-ниска от 1,5 μg/ml, Streptococeus pyrogenes при МИК около 0,7 μg/ml и Diplococeus pneumoniae при МИК около 0,7 μg/ml и срещу грам-отрицателни организми като Aerobacter aerogenes при МИК около 3 μg/ml, Proteus vulgaris при МИК около 1,5 μg/ml и Proteus morganii при около 6 μg/ml. Тази активност на специфичните продукти от отделните примери е следната. 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7-фенилацетамидо-3-цефем-4-карбоксилна киселина - S.pyogenes МИК 1,56 μg/ml и P.vulgaris МИК 1,56 μg/ml 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина - S.pyogenes МИК 0,78 μg/ml и P.morganii МИК 12,5 μg/ml 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7-/2-фурилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина - S.aureus МИК 6,25 μg/ml и P.vulgaris МИК 1,56 μg/ml, 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7-тофеноксиацетамидо-3-цефем-4-карбоксилна киселина - S.pyogenes МИК 0,78 μg/ml и D.pneumoniae МИК 0,78 μg/ml 3-ацетоксиметил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина - S.pyogenes МИК 1,56 g/ml и P.vulgaris МИК 0,78 μg/ml и 3-пиридинметил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина - Serratia МИК 25 μg/ml и S.aureus МИК 156 μg/ml.

Продуктите съгласно изобретението могат да се използват самостоятелно или в комбинация като активен компонент на всякакви фармацевтични препарати. Тези антибиотици и съответстващите им соли могат да се вложат в капсули или таблети, прахове или течни разтвори или в суспензии или еликсири. Те могат да се прилагат орално, интравенозно или интрамускулно. Подходящи носители, които могат да се използват, са напр. манитол, сукроза, глюкоза или стерилни течности, като вода, физиологичен разтвор, гликоли и масла петролни, животински, растителни или животински, например фъстъчено масло, минерално масло или сусамово масло. също така като допълнение към носителите отделните композиции могат да съдържат и други ингредиенти като стабилизатори, свързващи вещества, антиоксиданти, предпазващи вещества, лубрикатори, суспендиращи агенти, вискозни агенти или вкусови вещества и други подобни. Също така в композициите могат да се включат други активни ингредиенти да осигурят разширяване спектъра на антибиотичната активност.

Дозите, които се прилагат, зависят в голяма степен от субекта, който се третира, и неговото тегло, парентералният път, който е предпочитан за общи инфекции, и оралният път - за чревни инфекции. Общо дневната доза се състои от 15 до около 600 mg активен компонент за kg телесно тегло на субекта в едно или повече приложения на ден. Предпочитаната дневна доза е в границите от около 80 до 120 mg активен компонент за kg телесно тегло. Предпочитаната дневна доза на съединението натриева сол на 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-децефалоспоранова киселина е приблизително в границите от 80 до 120 mg активен компонент за kg телесно тегло.

Отделните съединения могат да се прилагат няколко дозирани форми като напр. в твърди или течни орални дозирани форми за вътрешно приемане. Съставът на единичната доза, течна или твърда, съдържаща от около 15 до около 1500 mg от теглото активен компонент спрямо общото тегло на състава; обаче се предпочита прилагането на дози с количество от около 250 mg до 1000 mg. За перентерално приложение единичната доза е обик-

новено чисто съединение в леко подкислен стерилен воден разтвор или във форма на разтворим прах, предназначен за разтвор. Типични форми на приложение за отделните продукти са описани по-долу.

Една такава единична дозирана форма се получава при смесване на 120 mg 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7-/D-α-аминофенилацетамидо/-децефалоспоранова киселина, натриева сол с 20 mg лактоза и 5 mg магнезиев стеарат и поставяне на 145 mg-овата смес в желатинови капсули № 3. Подобно, като се използва повече от активния компонент и помалко лактоза, други дозирани форми могат да се поставят в желатинови капсули № 3,и ако е необходимо да се смеси повече от 145 mg компоненти, могат да се използват по-големи капсули, като компресирани таблети и пилюли.

Следващите примери пояснява изобретението.

Таблети, съдържащи 125 mg 7-метокси-7-/D-α-карбоксифенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина, в mg:

	за таблета
7-метокси-7-/D-α-аминофенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина	125
Царевично нишесте USP	6
Дикалциев фосфат	192
Лактоза USP	190

Активният компонент се смила с дикалциевия фосфат, лактозата и около половината царевично нишесте. Сместа след това се гранулира с 15% царевично нишестена паста /6 mg/ и се пресява. Суши се при 45°C и се пресява отново през сито № 16. Прибавя се балансирано количество царевично нишесте и магнезиев стеарат и сместа се компресира в таблети, приблизително 0,5 инча в диаметър, всяка с тегло 800 mg.

Парентерален разтвор, съдържащ 500 mg 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-децефалоспоранат

Ампула	
Натриева сол на 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-децефалоспоранова киселина	500 mg
Разредител: стерилна вода за инжекция	2 cc

Чрез заместване на еквивалентно количество 7-метокси-7-/α-карбоксифенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина, вместо 500 mg натриева сол на 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-децефалоспоранова киселина, цитирана в примера по-горе, също се получава форма, удобна за парентерално приложение.

Очен разтвор, съдържащ 100 mg натриева сол на 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-децефалоспоранова киселина, в mg:

Натриева сол на 3-карбамоилокси-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-цефалоспоранова киселина	100
Хидроксипропилметилцелулоза	5
Стерилна вода до	1

Ушен разтвор, съдържащ натриева сол на 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-децефалоспоранова киселина, в mg:

Натриев 3-карбамоилокси-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-децефалоспоранова киселина	100
Бензалкониев хлорид	0,1
Стерилна вода до	1

Мази на местно прилагане, съдържащи натриева сол на 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7-/2-тиенил/-децефалоспоранова киселина

Натриева сол на 3-карбамоилокси-метил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-доцефалоспоранова киселина	100 mg
Полиетиленгликол 4000 USP	400 mg
Полиетиленгликол 400 USP	1,0 g

Активният компонент в посочените форми на приложение могат да се прилагат самостоятелно или в комбинация с други биологично активни компоненти, например с други антибактериални агенти като линкомицин, пеницилин, стрептомицин, новобиоцин, гентамицин, неомицин, колистин и канамицин или с други терапевтични агенти като пробенецид.

Новите цефалоспорини съгласно изобретението могат да се използват като свободни киселини, като соли, например алкалнометални, алкалоземнометални или амониеви соли,

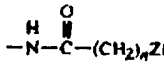
напр. натриева, калиева, калциева, триетиламониева, протаинова и подобни, като естери, практически лабилни естери като ацетоксиметилов, или пивалоилокси и подобни или като амиди.

7-/D-5'-амино-5'-карбоксивалерамид/-3-карбамоилоксиметил-7-метокси-3-цефем-4-карбоксилна киселина и нейните производни с различни заместители на 3-то място в общата формула $-CH_2A$, както са дефинирани по-горе, са описани и претендирани в заявка от US № 19,496, 51,319, 96,594 и № 115, 779.

Първите три са свързани с патент на US 115,779, понастоящем в разглеждане, поради което посочените продукти не са в обхвата на изобретението.

Патентни претенции

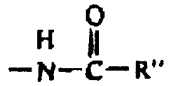
1. 3-А-7-метокси-7-ациламид-3-цефем-4-карбоксилна киселина, в която А означава метил, хидроксиметил, хлорметил, бромметил или флуорметил, меркаптометил, метоксиметил, н-пропоксиметил, метилтиометил, ацетоксиметил, пропионилоксиметил, /р-хлорбензоил/-оксиметил, /р-метилбензоил/оксиметил, пивалоилоксиметил, /1-адамантил/карбоксиметил, бутаноилоксиметил, /N-метилкарбамоил/оксиметил, /N-етилкарбамоил/оксиметил, /N-/2-хлоретил/карбамоил/оксиметил, /N-фенилкарбамоил/оксиметил, /N-р-сулфофенилкарбамоил/оксиметил, р-карбоксиметилфенилкарбамоилоксиметил, метоксикарбонилоксиметил, изобутаноилоксиметил, циклобутилкарбонилоксиметил, карбамоилтиометил, /етокситиокарбонил/тиометил, /н-пропокситиокарбонил/тиометил, /циклопентанокситиокарбонил/тиометил, N,N-диетилтиокарбамоилтиометил, N-метилпиперазин-1-тиокарбонилтиометил, N,N-диметилпиперазин-1-тиокарбонилтиометил, 2-фуроилтиометил, изотиронметил, /5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил/тиометил, р-толилсулфонилтиометил, мезилоксиметил, 1-метил-1,2,3,4-тетразолил-5-тиометил, тозилоксиметил, сулфамоилоксиметил, 1-нафтоилоксиметил, 2-фурилацетоксиметил, цинамоилоксиметил, р-хидроксицинамоилоксиметил, р-сулфоцинамоилоксиметил и 1R:2S-епоксипропилфосфонилоксиметил или пиридинметил, ациламидът е



като n има стойност от 0 до 4, Z е кислород или сяра и R'' е бензил, р-хидроксибензил, 4-амино-4-карбоксибутил, метил, цианметил, 2-пентенил, н-амил, н-хептил, етил, 3- или 4-нитробензил, β,β -дифенилетил, метилдифенилметил, трифенилметил, 2-метоксифенил, 2,6-диметоксифенил, 3,5-диметил-4-изоксазолил, 3-бутил-5-метил-4-изоксазолил, 5-метил-3-фенил-4-изоксазолил, 3-/2-хлорфенил/-5-метил-4-изоксазолил, 3-/2,6-дихлорфенил/-5-метил-4-изоксазолил, D-4-амино-4-карбоксибутил, D-4-N-бензоиламино-4-карбокси-н-бутил, р-аминобензил, о-аминобензил, m-аминобензил, /3-пиридил/метил, 2-етокси-1-нафтил, 3-карбокси-2-хиноксалинил, 3-/2,6-дихлорфенил/-5-/2-фурил/-4-изоксазолил, 3-фенил-4-изоксазолил, 5-метил-3-/4-гуанидинфенил/-4-изоксазолил, 4-гуанидинметилфенил, 4-гуанидинметилбензил, 4-гуанидинбензил, 4-гуанидинфенил, 2,6-диметокси-4-гуанидинфенил, о-сулфобензил, р-карбоксиметилбензил, р-карбамоилметилбензил, m-флуорбензил, m-бромбензил, р-хлорбензил, р-метоксибензил, 1-нафтилметил, 3-изотиазолилметил, 4-изотиазолилметил, 5-изотиазолилметил, 4-пиридилметил, 5-изоксазолилметил-4-метокси-5-изоксазолилметил, 4-метил-5-изоксазолилметил, 1-имидазолилметил, 2-бензофуранилметил, 2-индолилметил, 2-фенилвинил, 2-фенилетинил, 2-/5-нитрофуранил/винил, фенил, о-метоксифенил, о-хлорфенил, о-фенилфенил, р-аминометилбензил, 1-/5-цианотриазолил/метил, дифлуорметил, дихлорметил, дибромметил, 1-/3-метилимидазолил/метил, 2- или 3-/5-карбоксиметилтиенил/-метил, 2- или 3-/4-карбамоилтиенил/метил, 2- или 3-/5-метилтиенил/метил, 2- или 3-/5-метокситиенил/метил, 2- или 3-/4-хлортиенил/метил, 2- или 3-/сулфотиенил/метил, 2- или 3/5-карбокситиенил/-метил, 3-/1,2,5-тиадиазолил/метил, 3-/4-метокси-1,2,5-тиадиазолил/метил, 2-фурилметил, 2-/5-нитрофурил/метил, 3-фурилметил, 2-тиенилметил, 3-тиенилметил и тетразолилметил, и техни соли или карбоксилови киселини са защитени с групи, като метил, трет.бутил, трихлоретил, алил, пропаргил, бензил, дифенилметил, о-нитробензил, 3,5-динитробензил, р-метоксибензил, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил, фенацил, трихлоретоксикарбонил, триметилсилил или трибутилтин.

2. 3-А-7-метокси-7-ациламид-3-цефем-

4-карбоксилна киселина, в която А означава метил, хидроксиметил, хлорметил, бромметил или флуорметил, меркаптометил, метоксиметил, н-пропоксиметил, -метилтиометил, ацетоксиметил, пропионилоксиметил, бензоилоксиметил, /р-хлорбензоил/оксиметил, /р-метилбензоил/оксиметил, пивалоилоксиметил, /1-адамантил/карбоксиметил, бутаноилоксиметил, карбамоилоксиметил, /N-метилкарбамоил/оксиметил, /N-етилкарбамоил/оксиметил, /N-/2-хлоретил/карбамоил-оксиметил, /N-фенилкарбамоил/оксиметил, /N-р-сулфофенилкарбамоил/оксиметил, р-карбоксиметилфенилкарбамоилоксиметил, метоксикарбонилоксиметил, изобутаноилоксиметил, циклобутилкарбонилоксиметил, карбамоилтиометил, /етокситиокарбонил/тиометил, /н-пропокситиокарбонил/тиометил, /циклопентанокситиокарбонил/тиометил, N,N-диетилтиокарбамоилтиометил, N-метилпиперазин-1-тиокарбонилтиометил, N,N-диметилпиперазин-1-тиокарбонилтиометил, 2-фуроилтиометил, изотиоурониометил, /5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил/тиометил, р-толилсулфонилтиометил, мезилоксиметил, 1-метил-1,2,3,4-тетразолил-5-тиометил, тозилоксиметил, сулфамоилоксиметил, 1-нафтоилоксиметил, 2-фурилацетоксиметил, цинамоилоксиметил, р-хидроксицинамоилоксиметил, р-сулфоцинамоилоксиметил и 1R:2S-епоксипропилфосфонилоксиметил или пиридинметил и ациламидната група е

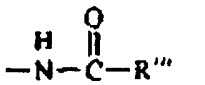


като R'' е бензил, р-хидроксибензил, 4-амино-4-карбоксибутил, метил, цианметил, 2-пентенил, н-амил, н-хептил, етил, 3- или 4-нитробензил, фенетил, β,β-дифенилетил, метилдифенилметил, трифенилметил, 2-метоксифенил, 2,6-диметоксифенил, 2,4,6-триметоксифенил, 3,5-диметил-4-изоксазолил, 3-бутил-5-метил-4-изоксазолил-5-метил-3-фенил-4-изоксазолил, 3-/2-хлорфенил/-5-метил-4-изоксазолил, D-4-амино-3-/2,6-дихлорфенил/-5-метил-4-изоксазолил, 4-карбоксибутил, D-4-N-бензоиламино-4-карбокси-н-бутил, р-аминобензил, о-аминобензил, m-аминобензил, /3-пиридил/метил, 2-етокси-1-нафтил, 3-карбокси-2-хиноксалинил, 3-/2,6-дихлорфенил/-5-/2-фурил/-4-изоксазолил, 3-фенил-4-изоксазолил, 5-метил-3-/4-гуанидинфенил/-4-изоксазолил, 4-гуанидинметилфенил, 4-гуанидинметилбензил, 4-гуанидинбензил, 4-гуанидинфенил, 2,6-диметокси-4-гуанидинфенил, о-сулфобензил, р-карбоксиметилбензил, р-карбамоилметилбензил, m-флуорбензил, m-бромбензил, р-хлорбензил, р-метоксибензил, 1-нафтилметил, 3-изотиазолилметил, 4-изотиазолилметил, 5-изотиазолилметил, 4-пиридилметил, 5-изоксазолилметил, 4-метокси-5-изоксазолилметил, 4-метил-5-изоксазолилметил, 1-имидазолилметил, 2-бензофуранилметил, 2-индолилметил, 2-фенилвинил, 2-фенилетинил, 2-/5-нитрофуранил/винил, фенил, о-метоксифенил, о-хлорфенил, о-фенилфенил, р-аминометилбензил, 1-/5-циантриазолил/метил, дифлуорметил, дихлорметил, дибромметил, 1-/3-метилимидазолил/-метил, 2- или 3-/5-карбоксиметилтиенил/метил, 2- или 3-/4-карбамоилтиенил/метил, 3-/5-метилтиенил/метил, 2- или 3-/5-метокситиенил/метил, 2- или 3-/4-хлортиенил/метил, 2- или 3-/сулфотиенил/-метил, 2- или 3-/карбокситиенил/метил, 3-/1,2,5-тиадиазолил/метил, 3-/4-метокси-1,2,5-тиадиазолил/метил, 2-фурилметил, 2-/5-нитрофурилметил, 3-фурилметил, 2-тиенилметил-3-тиенилметил и техни соли или карбоксилови киселини защитени с метил, трет.бутил, трихлоретил, алил, пропаргил, бензил, дифенилметил, о-нитробензил, 3,5-динитробензил, р-метоксибензилацетоксиметил, пивалоилоксиметил, фенацил, трихлоретоксикарбонил, триметилсилил или трибутилтин.

3. 3-А-7-метокси-7-ациламид-3-цефем-4-карбоксилна киселина, в която А означава метил, хидроксиметил, хлорметил, бромметил или флуорметил, меркаптометил, метоксиметил, н-пропоксиметил, метилтиометил, ацетоксиметил, пропионилоксиметил, бензоилоксиметил, /р-хлорбензоил/-оксиметил, /р-метилбензоил/-оксиметил, пивалоилоксиметил, /1-адамантил/карбоксиметил, бутаноилоксиметил, карбамоилоксиметил, /N-метилкарбамоил/оксиметил, /N-етилкарбамоил/оксиметил, /N-/2-хлоретил/карбамоил/оксиметил, /N-фенилкарбамоил/оксиметил, /N-р-сулфофенилкарбамоил/оксиметил, р-карбоксиметилфенилкарбамоилоксиметил, метоксикарбонилоксиметил, изобутаноилоксиметил, циклобутилкарбонилоксиметил, карбамоилтиометил, /етокситиокарбонил/тиометил/, н-пропокситиокарбонил/тиометил, /циклопентанокситиокарбонил/тиометил, N,N-диетилтиокарбамоилтиометил, N-метилпиперазин-1-тиокарбонилтиометил, N,N-диметилпиперазин-1-тиокарбонилтиометил, 2-фуроилтиометил, изотиоурониометил, /5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил/тиометил, р-толилсулфонилтиометил, мезилоксиметил, 1-метил-1,2,3,4-тетразолил-5-тиометил, тозилоксиметил, сулфамоилоксиметил, 1-нафтоилоксиметил, 2-фурилацетоксиметил, цинамоилоксиметил, р-хидроксицинамоилоксиметил, р-сулфоцинамоилоксиметил и 1R:2S-епоксипропилфосфонилоксиметил или пиридинметил и ациламидната група е

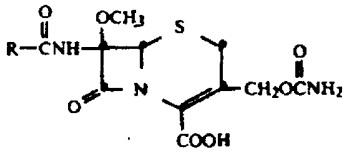
като R'' е бензил, р-хидроксибензил, 4-амино-4-карбоксибутил, метил, цианметил, 2-пентенил, н-амил, н-хептил, етил, 3- или 4-нитробензил, фенетил, β,β-дифенилетил, метилдифенилметил, трифенилметил, 2-метоксифенил, 2,6-диметоксифенил, 2,4,6-триметоксифенил, 3,5-диметил-4-изоксазолил, 3-бутил-5-метил-4-изоксазолил-5-метил-3-фенил-4-изоксазолил, 3-/2-хлорфенил/-5-метил-4-изоксазолил, D-4-амино-3-/2,6-дихлорфенил/-5-метил-4-изоксазолил, 4-карбоксибутил, D-4-N-бензоиламино-4-карбокси-н-бутил, р-аминобензил, о-аминобензил, m-аминобензил, /3-пиридил/метил, 2-етокси-1-нафтил, 3-карбокси-2-хиноксалинил, 3-/2,6-дихлорфенил/-5-/2-фурил/-4-изоксазолил, 3-фенил-4-изоксазолил, 5-метил-3-/4-гуанидинфенил/-4-изоксазолил, 4-гуанидинметилфенил, 4-гуанидинметилбензил, 4-гуанидинбензил, 4-гуанидинфенил, 2,6-диметокси-4-гуанидинфенил, о-сулфобензил, р-карбоксиметилбензил, р-карбамоилметилбензил, m-флуорбензил, m-бромбензил, р-хлорбензил, р-метоксибензил, 1-нафтилметил, 3-изотиазолилметил, 4-изотиазолилметил, 5-изотиазолилметил, 4-пиридилметил, 5-изоксазолилметил, 4-метокси-5-изоксазолилметил, 4-метил-5-изоксазолилметил, 1-имидазолилметил, 2-бензофуранилметил, 2-индолилметил, 2-фенилвинил, 2-фенилетинил, 2-/5-нитрофуранил/винил, фенил, о-метоксифенил, о-хлорфенил, о-фенилфенил, р-аминометилбензил, 1-/5-циантриазолил/метил, дифлуорметил, дихлорметил, дибромметил, 1-/3-метилимидазолил/-метил, 2- или 3-/5-карбоксиметилтиенил/метил, 2- или 3-/4-карбамоилтиенил/метил, 3-/5-метилтиенил/метил, 2- или 3-/5-метокситиенил/метил, 2- или 3-/4-хлортиенил/метил, 2- или 3-/сулфотиенил/-метил, 2- или 3-/карбокситиенил/метил, 3-/1,2,5-тиадиазолил/метил, 3-/4-метокси-1,2,5-тиадиазолил/метил, 2-фурилметил, 2-/5-нитрофурилметил, 3-фурилметил, 2-тиенилметил-3-тиенилметил и техни соли или карбоксилови киселини защитени с метил, трет.бутил, трихлоретил, алил, пропаргил, бензил, дифенилметил, о-нитробензил, 3,5-динитробензил, р-метоксибензилацетоксиметил, пивалоилоксиметил, фенацил, трихлоретоксикарбонил, триметилсилил или трибутилтин.

окарбонил/тиометил, N,N-диетилтиокарбамоилтиометил, N-метилпиперазин-1-тиокарбонилтиометил, N,N-диметилпиперазин-1-тиокарбонилтиометил, 2-фуроилтиометил, изотиуронметил, /5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил/-тиометил, р-толилсулфонилтиометил, мезилокси-метил, 1-метил-1,2,3,4-тетразолил-5-тиометил, тозилоксиметил, сулфамоилоксиметил, 1-нафтоилоксиметил, 2-фурилацетоксиметил, цинамоилоксиметил, р-хидроксицинамоилоксиметил, р-сулфоцинамоилоксиметил и 1R:2S-епоксипропилфосфонилоксиметил или пиридинметил и ациламидната група е

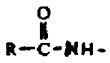


като R''' е α-аминобензил, α-амино-2-тиенил, α-метиламинобензил, α-амино-α-метилмеркаптопропил, α-амино-3- или -4-хлорбензил, α-амино-3- или -4-хидроксибензил, α-амино-2,4-дихлорбензил,α-амино-3,4-дихлорбензил, D/-/-α-хидроксибензил,α-карбоксибензил, α-амино-3-тиенил, α-амино-2-тиенил, D/-/-α-амино-3-хлор-4-хидроксибензил, D /-/-α-амино-3-тенил, 1-аминоциклохексил, α-/5-тетразолил/бензил,α-сулфаминобензил, α-сулфамино-3-тенил, α-/N-метилсулфамино/бензил, D/-/-α-гуанидин-2-тенил, D/-/-α-гуанидинбензил, α-гуанилуреидобензил, α-хидроксибензил, α-азидобензил, α-флуорбензил, 4-/5-метокси-1,3-оксадиазол/-аминометил, 4-/5-метокси-1,3-оксадиазол/-хидроксиметил, 4-/5-метокси-1,3-оксадиазол/-карбоксиметил, 4-/5-метокси-1,3-сулфадиазол/-аминометил, 4-/5-метокси-1,3-сулфадиазол/-хидроксиметил, 4-/5-метокси-1,3-сулфадиазол/-карбоксиметил, 2-/5-хлортиенил/-аминометил, 2-/5-хлортиенил/-хидроксиметил, 2-/5-хлортиенил/-карбоксиметил, 3-/1,2-тиазол/-аминометил, 3-/1,2-тиазол/-хидроксиметил, 3-/1,2-тиазол/-карбоксиметил, 2-/1,4-тиазолил-3-аминометил, 2-/1,4-тиазолил/-хидроксиметил, 2-/1,4-тиазолил/-карбоксиметил, 2-бензотиениламинометил, 2-бензотиенилхидроксиметил, 2-бензотиенилкарбоксиметил, 2-азидооктил-3-фенил-3-азидометил, α-сулфобензил и α-фосфонбензил, и нейни соли или карбонови киселини, защитени с групи като метил трет.бутил, трихлоретил, алил, пропаргил, бензил, дифенилметил, о-нитробензил, 3,5-динитробензил, р-метоксибензил, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил, фенацил, трихлоретоксикарбонил, триметилсилил или трибутилтин.

4. Съединение с формула

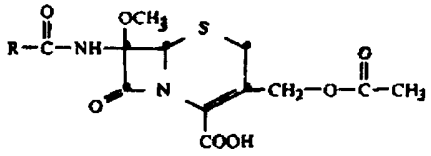


в която

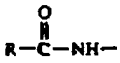


означава фенилацетамид, 2-тиенилацетамид, 2-фурилацетамид, феноксиацетамид, 2-амино-2-фенилацетамид или 2-азид-2-фенилацетамид, техни соли и карбоксилни киселини, защитени с групи, като метил, трет.бутил, трихлоретил, алил, пропаргил, бензил, дифенилметил, о-нитробензил, 3,5-динитробензил, р-метоксибензил, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил, фенацил, трихлоретоксикарбонил, триметилсилил или трибутилтин.

5. Съединение с формула

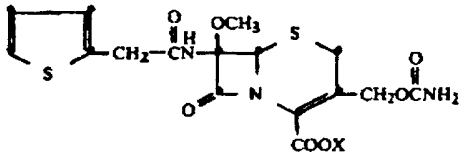


в която



означава ацетамид, фенилацетамид, феноксиацетамид, /2-тиенил/ацетамид, /2-фурил/ацетамид, 2-азидо-2-фенилацетамид, 2-амино-2-фенилацетамид, 2-карбокси-2-фенилацетамид, 2-флуор-2-фенилацетамид, 2-сулфоамино-2-фенилацетамид, /2-тианафтен/ацетамид, тетразолилацетамид или /р-гуанидинфенил/ацетамид, техни соли или карбоксилни киселини, защитени с групи, като метил, трет.бутил, трихлоретил, алил, пропаргил, бензил, дифенилметил, о-нитробензил, 3,5-динитробензил, р-метоксибензил, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил, фенацил, трихлоретоксикарбонил, триметилсилил или трибутилтин.

6. Съединение с формула



в която X е водород или сол.

7. Натриева сол на 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

8. Калциева сол на 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7-/2-тиенилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина.

9. 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7-/2-фурилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина и нейни соли.

10. 3-карбамоилоксиметил-7-метокси-7-тетразолилацетамидо-3-цефем-4-карбоксилна киселина и нейни соли.

11. 3-ацетоксиметил-7-метокси-7-/2-карбокси-2-фенилацетамидо/-3-цефем-4-карбоксилна киселина и нейни соли.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София , бул. " Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: О.Накова

Редактор: В.Алтаванова

Пор. 37903

Тираж: 40 СР