

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY 100677

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 25.03.74 (P. 169803)

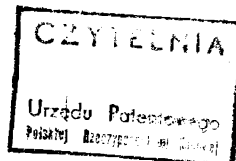
Pierwzeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.75

Opis patentowy opublikowano: 15.02.1979

Int. Cl.³

C07D 501/10
//A61K 31/545



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sumitomo Chemical Company Limited,
Osaka (Japonia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 7-amino-3-dezacetoksycefalosporynowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 7-amino-3-dezacetoksycefalosporynowego o ogólnym wzorze 2, które są użyteczne jako produkty pośrednie do wytwarzania pochodnych cefalosporyny o ogólnym wzorze 3 i pochodnych penicyliny o wzorze 1, które mają korzystne zastosowanie, w których to wzorach R^1 oznacza niższą grupę alkilową, a R^2 oznacza grupę alkilową, chlorowcowaną grupę alkilową, grupę aralkilową lub grupę trójalkilosililową.

Pochodne 7-izocyjanianocefalosporyny o wzorze 3 można otrzymać z pochodnych kwasu 7-amino-3-dezacetoksycefalosporynowego, jak opisano w opisie patentowym belgijskim nr 760494. Wiele związków cefalosporyny o szerokim zakresie aktywności antymikrobowej, można otrzymywać sposobem opisanym w opisach patentowych belgijskich nr 760494 i nr 775011, holenderskich nr 7208149, nr 7205885, nr 7200486, nr 7018385 i nr 7209964 oraz niemieckim nr 2155081, wykorzystując znaną reaktywność grupy izocyjanianowej pochodnych 7-izocyjanianocefalosporyny. Sulfotlenki 6 β -acyloamidopenicyliny można przekształcać w pochodne 7 β -acyloamidocefalosporyny przez ogrzewanie sulfotlenków 6 β -acyloamidopenicyliny w temperaturze od około 100° do 175°C w obecności związku kwasowego, jak opisano w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3275626. Pochodne cefalosporyny o różnych grupach acylowych nie można otrzymywać na drodze konwersji pochodnych sulfotlenku 6 β -acyloamidopenicyliny w pochodne 7 β -acyloamidocefalosporyny, jak opisano w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3275626. Na przykład, badania prowadzone przez obecnych badaczy wykazały, że pochodne sulfotlenku penicyliny posiadające grupę ureidową jako łańcuch boczny nie mogą być stosowane do otrzymywania pochodnych cefalosporyny metodą przedstawioną w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3275626.

Reakcja rozszerzania pierścienia 1-tlenków 7-acyloamidopenicyliny w obecności katalizatorów kwasowych z wytworzeniem pochodnych 7-acyloamidocefalosporyn, jest znana. Jednakże w żadnym przypadku nie stwierdzono dotychczas, że reakcja fosforamidów o wzorze 1 jest taka sama jak 1-tlenków acyloamidopenicyliny.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu wytwarzania nowych pochodnych kwasu 7-amino-3-dezacetoksycefalosporynowego o wzorze 2.

W rezultacie badań stwierdzono, że pochodne kwasu cefalosporynowego o wzorze 2 można łatwo otrzymać z wysokimi wydajnościami bezpośrednio z odpowiednich pochodnych amidu kwasu fosforowego penicyliny o wzorze 1 i że pochodne cefalosporyny o wzorze 2 można przekształcać w odpowiednie pochodne 7-izocyjanianocefalosporyny o wzorze 3 w reakcji z fosgenem w obecności trzeciorzędowej zasady aminowej jako akceptora kwasu.

Fakt, że wiązanie P-N fosforamidów jest labilne do kwasów jest dobrze znany, np. z J.Chem. Soc., str. 637, wyd. 1966. Jednakże nie można było oczekiwać we wszystkich ze znanych technologii, że fosforamidy mogą być stosowane w reakcji rozszerzania pierścienia w obecności kwasów ze względu na to, że fosforamidy, stosowane w sposób według wynalazku charakteryzują się labilnością do kwasów.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że konwersja pochodnych penicyliny w pochodne cefalosporyny przebiega nawet wtedy, gdy grupa aminowa w pozycji 6 pochodnych penicyliny jest w postaci amidu kwasu fosforowego o wzorze 1 i że związek amidowy kwasu fosforowego o wzorze 2 można przekształcać w odpowiednie związki izocyjanianowe o wzorze 3. Związki o wzorze 1 i 2 są nowymi dotychczas nieznanymi związkami.

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 7-amino-3-dezacetoksycefalosporanowego o wzorze 2, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, według wynalazku polega na działaniu na amidową pochodną kwasu fosforowego penicyliny o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza niższą grupę alkilową, a R^2 oznacza zabezpieczającą grupę estrową, związkiem kwasowym.

Określenie „niższa grupa alkilowa” dla podstawnika R^1 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, taką jak grupa metylowa, etylowa, izopropylowa, n-butyłowa itp.

Typowymi przykładami podstawników oznaczonych symbolem R^2 są grupy alkilowe, takie jak grupa metylowa, chlorowcowane grupy alkilowe, takie jak grupa 2,2,2-trójkloroetyłowa, grupy aralkilowe, takie jak grupa benzylowa, grupa p-nitrobenzylowa, grupy trójalkilosylowe, takie jak grupa trójmetylosylowa itp.

Nowe pochodne sulfotlenku penicyliny o wzorze 1 wytwarza się jedną z niżej podanych metod. Pochodne fosforamidopenicyliny o wzorze 4, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, utlenia się nadtlenkiem w obojętnym rozpuszczalniku. Odpowiednim nadtlenkiem, jaki można stosować w tej reakcji, jest np. kwas nadoctowy, kwas mononadmaleinowy, kwas m-chloroperbenzoesowy, ozon itp. Korzystnie reakcję prowadzi się w stosunkowo niskiej temperaturze, w której nie zachodzi rozrywanie pierścienia β -laktamowego i rozkład nadtlenku, lecz w praktyce stosuje się temperaturę od około -20°C do temperatury pokojowej (około 20 do 30°C). Nowe pochodne fosforamidopenicylinowe o wzorze 4 otrzymuje się w reakcji kwasu 6-aminopenicylinowego lub jego pochodnej z dwualkilochlorowcofosforanem.

Pochodne sulfotlenku kwasu 6-aminopenicylinowego (oznaczanego tutaj jako 6-APA) o wzorze 5, w którym R^2 ma wyżej podane znaczenie, reagują z dwualkilochlorowcofosforanem o wzorze 6, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, w obojętnym rozpuszczalniku w temperaturze, w której nie zachodzi rozkład pierścienia β -laktamowego, a w praktyce w temperaturze od około -40°C do temperatury pokojowej. Korzystnie, jako akceptor kwasu dodaje się zasadę, taką jak pirydyna, chinolina, dwuetyloanilina itp.

Nowe pochodne sulfotlenku 6-APA o wzorze 5 wytwarza się sposobem opisanym poniżej. Pochodne sulfotlenku penicyliny G (lub V) o wzorze 7, w którym R oznacza grupę $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ lub grupę $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$, a R^2 oznacza zabezpieczającą grupę estrową, traktuje się pięciochlorkiem fosforu w obojętnym rozpuszczalniku w obecności zasady, otrzymując odpowiedni iminochlorek, który traktuje się następnie niższym alkoholem otrzymując odpowiedni iminoeter. Wytworzony w ten sposób iminoeter hydrolizuje się wodą otrzymując pochodne sulfotlenku 6-APA o wzorze 5. Jako odpowiednie rozpuszczalniki obojętne stosuje się chloroform, dwuchlorometan, toluen itp. Pięciochlorek fosforu stosuje się zwykle w nadmiarze, korzystnie w ilości ponad 2 mole na mol pochodnych penicyliny. Preferowany zakres temperatury wynosi od około -40°C do 0°C . Odpowiednimi przykładami zasad stosowanych jako akceptorów kwasu są aminy trzeciorzędowe, np. pirydyna, chinolina, dwuetyloanilina itd. Otrzymany w ten sposób iminochlorek wyodrębnia się lub mieszaninę reakcyjną traktuje się nadmiarem alkoholu otrzymując iminoeter. Jako niższe alkohole stosuje się metanol, etanol, izopropanol, n-butanol itp. Reakcja przebiega łagodnie w takiej samej temperaturze jak opisane powyżej iminochlorowanie. Hydrolizę korzystnie prowadzi się w stosunkowo niskiej temperaturze, w której nie zachodzi rozkład pierścienia β -laktamowego, praktycznie w temperaturze od -10°C do 10°C .

Pochodne sulfotlenku penicyliny-G (lub -V) reagują z pięciohalogenkiem fosforu, a następnie z alkoholem dając odpowiedni iminoeter, który zadaje się zasadą. Reakcję pochodnych sulfotlenku penicyliny-G (lub -V) z pięciohalogenkiem fosforu prowadzi się w obojętnym bezwodnym rozpuszczalniku w obecności trzeciorzędowej zasady aminowej jako akceptora kwasu. Przykładami odpowiednich rozpuszczalników są chloroform, dwuchlorometan, toluen itp. Przeważnie stosuje się pięciohalogenek fosforu w nadmiarze, korzystnie ponad 2

mole na mol pochodnych penicyliny. Korzystny zakres temperatur wynosi od około -40°C do 0°C . Odpowiednimi przykładami zasad jako akceptorów kwasu są aminy trzeciorzędowe, na przykład pirydyna, chinolina, dwuetyloanilina itd. Otrzymany iminochlorek wyodrębnia się, lecz przeważnie mieszaninę reakcyjną zadaje się nadmiarem alkoholu otrzymując iminoester. Przykładami niższych alkoholi są metanol, etanol, izopropanol, n-butanol itp. Reakcja przebiega spokojnie w takiej samej temperaturze jak opisane wyżej iminochlorowanie. Otrzymany w ten sposób iminoester, bez jego wyodrębniania, traktuje się nadmiarem zasady aby otrzymać fosforamid o wzorze 1. Przykładami zasady są trzeciorzędowe aminy, takie jak pirydyna, chinolina, dwuetyloanilina itp. lub zasada nieorganiczna, taka jak kwaśny węglan sodu, węglan sodu itp.

Konwersja pochodnej sulfotlenku penicyliny o wzorze 1 w pochodną kwasu 7-amino-3-dezacetoksycefalosporeanowego o wzorze 2 przeprowadza się w obojętnym rozpuszczalniku, zwłaszcza w rozpuszczalniku, który może dawać mieszaninę azeotropową z wodą. Odpowiednimi przykładami rozpuszczalników dających azeotropy z wodą, które mogą być stosowane do konwersji związku o wzorze 1 w związek o wzorze 2 są aromatyczne rozpuszczalniki węglowodorowe, takie jak benzen i toluen, chlorowcowane węglowodory aromatyczne, takie jak dwuchloroetan, cykliczne etery, takie jak dioksan, rozpuszczalniki nitrylowe, takie jak acetonitryl, ketony, takie jak metyloizobutyloketon itp. W konwersji lepsze wyniki można czasami otrzymać stosując jako rozpuszczalnik zamiast części lub wszystkich powyższych rozpuszczalników obojętnych, trzeciorzędowy amid. Typowymi przykładami trzeciorzędowych amidów są dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid itd. Korzystnie stosuje się dioksan i mieszaninę dwuchloroetanu i dwumetyloformamidu. Można stosować szeroki zakres stężeń, przy czym zakres stężeń nie jest ograniczony. Stężenie związku o wzorze 1 wynosi korzystnie 1 do 20% wagowych. Chociaż reakcję przekształcenia można prowadzić w szerokim zakresie temperatur, wyższych niż temperatura pokojowa (to jest około 20 do 30°C), to korzystnie reakcję przeprowadza się w temperaturze wrzenia stosowanego rozpuszczalnika, w której zachodzi jednoczesne azeotropowe usuwanie z układu reakcyjnego wody powstałej w czasie reakcji konwersji. Szczególnie korzystny zakres temperatury mieści się w zakresie od około 80 do około 170°C .

Powstającą w czasie reakcji wodę można także usunąć z układu reakcyjnego stosując środek odwadniający, taki jak stosowane zwykle w syntezach organicznych, na przykład chlorek wapnia, siarczan magnezu, tlenek wapnia, sita molekularne itd. W tym wypadku korzystnie by rozpuszczalnik oddestylowywany jako mieszanina azeotropowa był odwadniany środkiem odwadniającym, a następnie odwodniony rozpuszczalnik zwraca się do układu reakcyjnego. Do tego celu z dobrymi rezultatami może być stosowany aparat, taki jak Soxhlet'a, Dean-Stark'a itd.

Reakcję konwersji przeprowadza się w obecności katalitycznej ilości związku kwasowego. Odpowiednimi przykładami związków kwasowych, są kwasy organiczne, na przykład kwasy sulfonowe, takie jak kwas metanosulfonowy, kwas paratoluenosulfonowy, kwas naftalenosulfonowy itp., organiczne kwasy fosfonowe, takie jak kwas metanofosfonowy, dwuchlorometanofosfonowy i monofenyłowy, kwasy karboksylowe o 2 do 5 atomach węgla lub ich bezwodniki, taki jak kwas octowy, kwas propionowy itp. oraz bezwodniki tych kwasów i kwasy mineralne, takie jak kwas fosforowy, kwas siarkowy itp. W pewnych przypadkach jako rozpuszczalniki można stosować bezwodniki kwasów karboksylowych, takie jak bezwodnik octowy, który spełnia podwójną rolę rozpuszczalnika i związku kwasowego. Ponadto, związki kwasowe mogą być solą silnego kwasu i słabej zasady, np. o pKb powyżej 4, na przykład fosforan pirydyny, ortofosforan mono-O-podstawionej pirydyny, chlorowodorek chinoliny itd. Stosunek molowy związku kwasowego do związku o wzorze 1 przeważnie wynosi 0,001 do 0,5, korzystnie 0,01 do 0,2.

Niżej podane przykłady ilustrują wynalazek nie ograniczając jego zakresu. Wszystkie części podane są w procentach wagowych o ile nie wskazano inaczej.

Przykład I. Do 90 ml bezwodnego dioksanu dodano 3,0 g l-tlenku estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 6 β -dwumetylofosforamidopenicylinowego i 0,3 g soli pirydyniowej kwasu dwuchlorometanofosforowego i otrzymaną mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5,5 godz., zawracając skondensowany destylat do kolby reakcyjnej poprzez kolumnę wypełnioną sitami molekularnymi Linde 3A (produkcji Showa Union). Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem stosując aspirator, a pozostałość rozpuszczono w chloroformie i przemyto wodą. Warstwę chloroformową suszono nad bezwodnym siarczanem magnezu i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem stosując aspirator. Otrzymaną pozostałość chromatografowano na kolumnie z Florisilem (krzemian magnezu), którą eluowano chloroformem, otrzymując po usunięciu rozpuszczalnika z eluantów 2,4 g estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 3-metylo-7 β -dwumetylofosforamidocefemo-3-karboksylowego-4 w postaci bezpostaciowego ciała stałego.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +73,2 \text{ (C = 1, CHCl}_3\text{)}$$

$$\text{IR: } \nu_{\text{maks}} \text{ (Nujol): } \nu_{\text{C=O}} \text{ 1790 i 1760 cm}^{-1}$$

$$\text{NMR (CDCl}_3\text{): } \delta \text{ 2,22 ppm (3-CH}_3\text{)}.$$

Przykład II. W mieszaninie 100 ml dwuchloroetanu i 50 ml dwumetyloformamidu rozpuszczono 5,0 g l-tlenku estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 6 β -dwumetylofosforamidopenicylinowego i 0,2 g kwasu metanosulfonowego i mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin. W czasie reakcji skondenso-

wany destylat zawracano w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem stosując aspirator i pozostałość chromatografowano na kolumnie z Florisilem, którą eluowano chloroformem. Po usunięciu rozpuszczalnika z eluatów, otrzymano 3,7 g estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 3-metylo-7 β -dwumetylofosforamidocefemo-3-karboksylowego-4 w postaci bezpostaciowego ciała stałego.

Widma IR i NMR produktów były identyczne jak dla produktu otrzymanego według przykładu I.

Przykład III. Do 20 ml bezwodnego dioksanu dodano 1,0 g l-tlenku estru metylowego kwasu 6 β -dwumetylofosforamidopenicylinowego i 0,1 g soli pirydyniowej kwasu dwuchlorometanofosforowego i otrzymaną mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin, po czym postępowano w sposób analogiczny jak opisano w przykładzie I otrzymując 0,55 g estru metylowego kwasu 3-metylo-7 β -dwumetylofosforamidocefemo-3-karboksylowego-4 w postaci oleju.

IR: ν_{maks} (CHCl_3): $\nu_{\text{C=O}}$ 1780 i 1725 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 2,15 ppm (3- CH_3).

Przykład IV. Do 50 ml bezwodnego dioksanu dodano 3,0 g l-tlenku estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 6 β -dwumetylofosforamidopenicylinowego i 0,2 g soli pirydyniowej kwasu dwuchlorometanofosforowego. Otrzymaną mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin, po czym postępowano w sposób analogiczny jak opisano w przykładzie I, uzyskując 1,8 g estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 3-metylo-7 β -dwumetylofosforamidocefemo-3-karboksylowego-4 w postaci bezpostaciowego ciała stałego.

IR: ν_{maks} (CHCl_3): $\nu_{\text{C=O}}$ 1780 i 1760 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 2,20 ppm (3- CH_3).

Przykład V. W sposób analogiczny jak opisano w przykładzie I, stosując 2,0 g l-tlenku estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 6 β -dwu/n-butylu/fosforamidopenicylinowego wytworzono 1,3 g estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 3-metylo-7 β -dwu/n-butylu/fosforamido-cefemo-3-karboksylowego-4 w postaci oleju.

IR: ν_{maks} (CHCl_3): $\nu_{\text{C=O}}$ 1785 i 1760 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 2,20 ppm (3- CH_3).

Przykład VI. Zawiesinę 6,9 g pięciochlorku fosforu w 60 ml dwuchlorometanu dodano kroplami do oziębionego roztworu 8,0 g l-tlenku estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 6 β -fenyloacetamidopenicylinowego oraz 7,5 g dwuetyloaniliny rozpuszczono w 200 ml dwuchlorometanu w temperaturze utrzymywanej w -20°C i w tej temperaturze mieszaninę mieszano w ciągu 2 godzin. Do mieszaniny dodawano kroplami 80 ml metanolu w ciągu 15 minut w temperaturze od -15°C do -20°C i w tej temperaturze mieszanie kontynuowano w ciągu dalszych 3 godzin. Po czym do mieszaniny dodano 42 g kwaśnego węgla sodu i mieszaninę mieszano w temperaturze 0 do 5°C w ciągu 14 godzin, a następnie sączono. Przesącz przemyto 1N kwasem solnym i wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu. Warstwę dwuchlorometanu zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 12,1 g pozostałości, którą rozcierano z eterem etylowym i eterem dwuetylowym, uzyskując 6,8 g l-tlenku estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 6 β -dwumetylofosforamidopenicylinowego o temperaturze topnienia $129,5-131^\circ\text{C}$.

IR: ν_{maks} (Nujol): $\nu_{\text{C=O}}$ 1800 i 1765 cm^{-1}

Do 30 ml bezwodnego dioksanu dodano 8,0 g otrzymanego w ten sposób produktu i 0,12 g soli pirydyniowej kwasu dwuchlorometanofosforowego, po czym mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin usuwając powstającą wodę w reakcji azeotropowo, w sposób opisany w przykładzie I. Mieszaninę zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszczono w benzenie, przemyto kolejno 1N kwasem solnym i wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu, osuszono bezwodnym siarczanem magnezu i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. W ten sposób otrzymany surowy produkt rozcierano z eterem dwuetylowym, uzyskując 4,7 g estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 3-metylo-7 β -dwumetylofosforamidocefemo-3-karboksylowego-4 w postaci jasno żółtego bezpostaciowego ciała stałego.

Widma IR i NMR produktu były identyczne jak dla produktu w przykładzie I.

Przykład VII. Zawiesinę 12,9 g pięciochlorku fosforu w 130 ml dwuchlorometanu dodano kroplami do oziębionego roztworu 10,0 g l-tlenku estru p-nitrobenzylowego kwasu 6 β -fenyloacetamidopenicylinowego i 8,0 g dwuetyloaniliny w 100 ml dwuchlorometanu, utrzymując temperaturę -20°C . W tej samej temperaturze mieszaninę mieszano w ciągu 2 godzin i dodawano kroplami 60 ml metanolu w ciągu ponad 20 minut w temperaturze od -15 do -20°C . W tej temperaturze mieszaninę mieszano dodatkowo w ciągu 1 godziny, następnie mieszano z 91 g dwuetyloaniliny i mieszano w ciągu 16 godzin w temperaturze 0 do 5°C .

Mieszaninę reakcyjną przemyto 1N kwasem solnym, następnie wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu, suszono nad bezwodnym siarczanem magnezu i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość roz-

cierano z eterem naftowym i eterem dwuetylowym, otrzymując 7,0 g l-tlenku estru p-nitrobenzylowego kwasu 6 β -dwumetylofosforamidopenicylinowego jako bezpostaciowe ciało stałe.

4,8 g otrzymanego w ten sposób produktu i 0,07 g soli pirydyniowej kwasu metanosulfonowego dodano do 50 ml bezwodnego dioksanu. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, a następnie postępowano w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VI, otrzymując 2,6 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 3-metylo-7 β -dwumetylofosforamidocefemo-3-karboksylowego-4 jako bezpostaciowe ciało stałe.

IR: ν_{maks} (CHCl_3): $\nu_{\text{C=O}}$ 1780 i 1760 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): δ 2,15 ppm (3-CH_3).

Przykład VIII. W 50 ml dwuchlorometanu rozpuszczono 4,6 g estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 6 β -dwumetylofosforamidopenicylinowego w -10°C i w tej samej temperaturze podczas mieszania dodawano kroplami roztwór 2,2 g kwasu m-chlorobenzoowego w 20 ml dwuchlorometanu w ciągu 10 minut. W tej temperaturze mieszaninę mieszano w ciągu 1 godziny, przemyto wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu, suszono nad bezwodnym siarczanem magnezu i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 4,7 g l-tlenku estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 6 β -dwumetylofosforamidopenicylinowego jako bezpostaciowe ciało stałe. Produkt w ten sposób otrzymany rozpuszczono w 150 ml bezwodnika octowego i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 40 minut. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę reakcyjną zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w octanie etylu, przemyto wodnym roztworem kwaśnego węgla sodu, suszono nad bezwodnym siarczanem magnezu i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Z pozostałością postępowano w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, otrzymując ester 2,2,2-trójkloroetylowy kwasu 3-metylo-7 β -dwumetylofosforamidocefemo-3-karboksylowego-4 jako bezpostaciowe ciało stałe.

Widma IR i NMR otrzymanego produktu były takie same jak produktu z przykładu I.

Przykład IX. Mieszaninę 50 ml dwuchlorometanu, 3,7 g l-tlenku estru p-nitrobenzylowego kwasu 6-aminopenicylinowego i 1,6 g dwuetyloaniliny dodawano 1,5 g chlorofosforanu dwumetylu w temperaturze 0 do 5°C w ciągu 5 minut podczas mieszania. W tej samej temperaturze mieszaninę mieszano w ciągu 2 godzin, przemywano 1N kwasem solnym i roztworem kwaśnego węgla sodu, suszono nad bezwodnym siarczanem magnezu i zatężano pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 4,4 g l-tlenku estru p-nitrobenzylowego kwasu 6 β -dwumetylofosforamidopenicylinowego jako bezpostaciowe ciało stałe. Do 50 ml bezwodnego dioksanu dodano 4,4 g otrzymanego produktu i 0,09 g soli pirydyniowej kwasu dwuchlorometanofosforowego. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w sposób opisany w przykładzie VI, otrzymując 4,1 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 3-metylo-7 β -dwumetylofosforamidocefemo-3-karboksylowego-4 jako bezpostaciowe ciało stałe.

Widma IR i NMR produktu są takie same jak dla produktu z przykładu VII.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 7-amino-3-dezacetoksycefalosporanowego o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 oznacza niższą grupę alkilową, a R^2 oznacza grupę alkilową, chlorowcowaną grupę alkilową, grupę aralkilową lub grupę trójalkilosililową, z n a m i e n n y t y m, że pochodną penicyliny o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z organicznym kwasem sulfonowym, organicznym kwasem fosfonowym, monoestrem kwasu fosfonowego, kwasem karboksylowym, bezwodnikiem kwasu karboksylowego, kwasem mineralnym lub solą silnego kwasu i słabej zasady w obojętnym rozpuszczalniku.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako obojętny rozpuszczalnik stosuje się rozpuszczalnik organiczny tworzący z wodą azeotrop.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako obojętny organiczny rozpuszczalnik stosuje się aromatyczny węglowodór, alifatyczny chlorowcowany węglowodór, cykliczny eter, nityl, keton lub III-rzęd. amid.

4. Sposób według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m, że jako obojętny rozpuszczalnik stosuje się dioksan lub mieszaninę dwuchloroetanu i dwumetyloformamidu.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję ze związkiem kwasowym prowadzi się w temperaturze $80\text{--}170^\circ\text{C}$.

6. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję ze związkiem kwasowym prowadzi się stosując środek odwadniający.

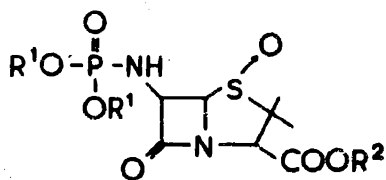
7. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 1 stosuje się w stężeniu 1–20% wagowych.

8. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek kwasowy i związek o wzorze 1 stosuje się w stosunku od 1:1000 do 1:2.

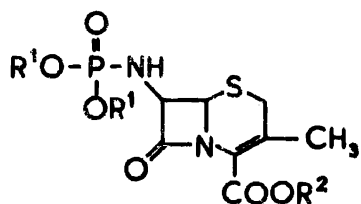
9. Sposób według zastrz. 8, z n a m i e n n y t y m, że związki stosuje się w stosunku molowym od 1:100 do 1:5.

10. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę metylową a R^2 ma znaczenie podane w zastrz. 1.

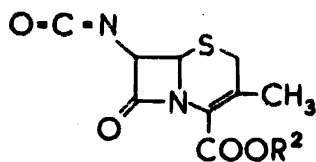
11. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek o wzorze 1, w którym R^2 oznacza grupę 2,2,2-tróchloroetylową lub p-nitrobenzylową, a R^1 ma znaczenie podane w zastrz. 1.



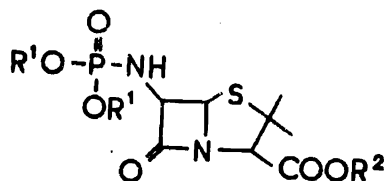
WZÓR 1



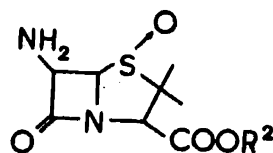
WZÓR 2



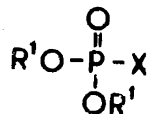
WZÓR 3



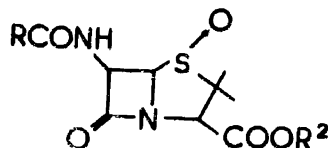
WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7