

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

55783

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 13.XII.1963 (P 119 906)

Pierwszeństwo: 14.XII.1962 Wielka Brytania

Opublikowano: 10.X.1968

Kl. 12 p, 4/01

MKP ~~C-07-d~~

C07d ~~43720~~

99/24

UKD

Współtwórcy wynalazku: Vincent Arkley, Stephen Eardley, Alan Gibson
Long

Właściciel patentu: Glaxo Laboratories Limited, Greenford (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 7-aminocefalosporanowego

1 Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych kwasu 7-aminocefalosporanowego (7-ACA) o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę 2-tienyloacetylową lub 3-tienyloacetylową, Z oznacza grupę metylową, etylową, karbamylową, alkoksycarbonylową o 1—2 atomach C w alkilu, grupę hydroksyalkilową o 1—2 atomach C, N-(hydroksy-alkilo)-karbamylową o 1—2 atomach C w alkilu, N,N-dwumetylokarbamylową, N-monoalkilokarbamylową o 1—2 atomach C w alkilu lub karbamylalkilową o 1—2 atomach C w alkilu, a p oznacza 0,1 lub 2 z tym, że w przypadku gdy p = 0, to R¹ oznacza grupę 3-tienyloacetylową, gdy p = 1 i Z oznacza grupę karbamylową, to grupa ta znajduje się w pozycji 3 oraz 15 gdy p = 1 i Z oznacza grupę N-mono-alkilokarbamylową o 1—2 atomach C w alkilu, to grupa ta znajduje się w położeniu 4 pierścienia pirydynowego.

Związki o wzorze 1 działają na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne oraz posiadają na ogół dużą odporność na działanie gronkowców wytwarzających penicilinazy. Związki te wykazują dużą trwałość w żywym ustroju i stosunkowo wysoki stopień rozpuszczalności w wodzie.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że związki o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę tienyloacetylową, a Ac oznacza grupę acylową, względnie sól tego związku poddaje się reakcji z po-

2 chodną pirydyny o wzorze 4, w którym Z i p mają wyżej podane znaczenie, w silnie polarnym środowisku i w przypadku, gdy R we wzorze 2 oznacza atom wodoru, wprowadza do uzyskanego produktu grupę tienyloacetylową.

Korzystnie reakcji z pirydyną o wzorze 4 poddaje się związek o ogólnym wzorze 3, w którym Ac oznacza grupę acylową lub sól tego związku. Jako sole związku o wzorze 3 stosuje się korzystnie sól sodową, potasową lub amonową. Najodpowiedniejszym środowiskiem jest woda, gdy jednak pochodna pirydyny nie rozpuszcza się dobrze w wodzie, dodać można mieszającego się z wodą rozpuszczalnika organicznego, takiego jak N,N-dwumetyloformamid lub aceton, co jednak może obniżyć wydajność.

Reakcję prowadzi się w temperaturze co najmniej 15°C, lecz na ogół poniżej 70°C. Czas reakcji zależy od temperatury, można go jednak określić za pomocą wstępnej próby.

Korzystny stosunek reagentów wynosi około 1 równoważnika molowego związku o wzorze 3 na 1—10 równoważników molowych związku o wzorze 4. Wartość p_H roztworu utrzymuje się w granicach 5—8, korzystnie 6—7. Jeśli to jest konieczne, wartość p_H roztworu nastawia się przez dodanie środka buforowego, takiego jak octan amonu, a w przypadku stosowania soli metalu alkalicznego związku o wzorze 3, przez dodawanie np. kwasu octowego.

Produkt reakcji, zawierający np. nieprzereagowany związek o wzorze 3 lub inne substancje, wyosabia się z mieszaniny reakcyjnej drogą krystalizacji, elektroforezy, chromatografii bibułowej lub przez traktowanie żywicą jonitową.

Korzystnie postępuje się w ten sposób, że nadmiar związku o wzorze 4 poddaje się reakcji ze związkiem 3 w wodzie, aż do uzyskania optymalnej wydajności związku o wzorze 1. Następnie nadmiar związku o wzorze 4 i część nieprzereagowanego związku o wzorze 3 ekstrahuje się rozpuszczalnikami organicznymi, np. chlorkiem metylenu, a pozostały roztwór poddaje się perkolacji na żywicy anionowej, np. pod postacią octanu, w celu usunięcia związków karboksylowych, łącznie z resztą nieprzereagowanego związku o wzorze 3. Następnie roztwór zatęży się np. w wyparce obrotowej i suszy przez wymrażanie. Następnie osad przekształca się z odpowiedniego rozpuszczalnika, np. metanolu i oczyszcza przez strącanie np. acetanem z roztworu metanolowego.

Związek o wzorze 3 wytwarza się przez reakcję kwasu 7-aminocefalosporanowego z czynnikiem tienyloacetylującym. Takimi czynnikami są związki nadające się do tienyloacetylowania aminamidów np. peptydów zwłaszcza halogenki tienyloacetylu, jak chlorki i bromki oraz mieszane bezwodniki otrzymane np. z kwasu tienylooctowego i chlorowcomrówczanu alkilowego. Acylowanie korzystnie prowadzi się w środowisku wodnym, np. w mieszącym się z wodą ketonie, jak aceton lub wodny roztwór czterowodorofuranu, korzystnie także w obecności czynnika wiążącego kwas np. wodorowęglanu sodowego. Wartość p_H roztworu w czasie reakcji utrzymuje się korzystnie w granicach 5–7 i reakcję prowadzi się w temperaturze 0–25°C. Acylowanie prowadzi się także w środowisku rozpuszczalnika organicznego np. octanu etylu, np. przez proste ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną.

Związki o wzorze 1 wytwarza się również przez reakcję kwasu 7-aminocefalosporanowego z pochodną pirydyny o wzorze 4, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 5, w którym Z i p mają wyżej podane znaczenie, który następnie acyluje się czynnikiem tienyloacetylującym. Reakcję tę prowadzi się na ogół w warunkach opisanych powyżej.

Związki o wzorze 5 można również wytworzyć ze związku o wzorze 6, w którym Z i p mają wyżej podane znaczenie, metodami znanymi dla przeprowadzania cefalosporyny C w kwas 7-aminocefalosporanowy, jak to opisano w brytyjskim opisie patentowym nr 953 695. Związek o wzorze 6 można wytworzyć z cefalosporyny C w reakcji z pochodnymi pirydynowymi o wzorze 4, metodami analogicznymi do opisanych dla reakcji związków o wzorze 3 z pochodnymi pirydynowymi o wzorze 4, jak to opisano w brytyjskim opisie patentowym nr 912 541.

Nazwy poszczególnych związków cefalosporyny (z wyjątkiem kwasu 7-ACA) wyprowadza się od nazwy substancji „cefam” (patrz J.A.C.S. 1962 84,3400).

Jednym z ważnych związków otrzymywanych

sposobem według wynalazku jest betaina kwasu 7-2'-tienyloacetyloamido-3-N- (2'-metylo)-pirydometylo-13-cefenokarboksylowego-4 o wzorze 7.

W celu lepszego zrozumienia wynalazku podaje się poniżej przykłady dla jego zilustrowania. Absorbencja w nadfiolecie odnosi się do roztworów w wodzie i wodnym buforowym roztworze fosforanowym przy wartości $p_H = 6,0$. Temperatury topnienia oznaczono w rurkach włoskowatych.

Chromatografię bibułową prowadzono na papierze Whatmana nr 1 z zastosowaniem jako buforu 0,1n roztworu octanu sodowego (o wartości $p_H = 5$). Stosowano mieszaninę rozpuszczalników, w nawiasie podano części objętościowe: octan etylu (8), n-butanol (1), 0,1n roztwór octanu sodowego (8), mieszanina ta spływa z góry na dół.

Elektroforezę prowadzono na papierze Whatmana 3 MM przy gradiencie potencjału 30 V/cm. Zastosowane roztwory buforowe: a) dla $p_H = 1,9$ kwas octowy (84), kwas mrówkowy (17), aceton (105), woda (495); b) $p_H = 7$ 0,05 n wodorofosforan dwusodowy, przy czym wartość p_H nastawia się za pomocą kwasu fosforowego (liczby w nawiasach oznaczają części objętościowe).

Fracje na bibułowych chromatogramach i elektroforetogramach występowały jako ciemne plamy przy naświetlaniu promieniami nadfioletowymi. W przypadku elektroforezy przy wartości $p_H = 1,9$ jony dwubiegunowe poruszały się jako kationy, natomiast przy $p_H = 7$ nie wykazywały one ruchu.

Przykład I. a) kwas 7-2'-tienyloacetyloaminocefalosporanowy 5 g kwasu 7-aminocefalosporanowego przepuszczonego przez sito o średnicy oczek 0,107 mm (100 oczek na cal kwadratowy), zawieszono w 200 ml wrzącego octanu etylowego i dodano 4,42 g (1,5 mola) chlorku 2-tienyloacetylu (Cagniant, Bull. Soc. Chim. France, 1949, 847) w 20 ml octanu etylowego, po czym mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 40 minut, a następnie ochłodzono i przesączono. Dodano 5,03 ml aniliny i po upływie godziny mieszaninę ekstrahowano 1 × 150 ml, 2 × 100 ml i 1 × 50 ml 3% roztworu wodorowęglanu sodowego i alkaliczne ekstrakty wymyło 3 × 100 ml porcjami octanu etylu. Następnie wodny roztwór zakwaszono do wartości $p_H = 1,2$ i ekstrahowano 2 × 150 ml octanu etylowego.

Uzyskany ekstrakt wymyło 4 × 40 ml wody, wysuszono nad siarczanem magnezowym i stężono w próżni do małej objętości, po czym odsączono 2,5 g wydzielonego, surowego kwasu 7-2'-tienyloacetyloaminocefalosporanowego. Po odparowaniu przesącza uzyskano dalsze 2,68 g (łącznie 71%) produktu, który oczyszczono przez krystalizację z octanu etylowego, a następnie wodnego roztworu acetonu; temperatura topnienia 156–157°C (rozkład); λ_{max} 237 m μ (E 14,400), 261 m μ (E 8,900); $[\alpha]_D + 84^\circ$ (C, 0,5, dioksan). Sól sodową o temperaturze topnienia 204–205°C (rozkład), $[\alpha]_D + 135^\circ$ (c, 1,0, woda) wytworzono przez traktowanie kwasu w roztworze octanu etylowego 10% roztworem etylokapronianu sodowego w n-butanolu.

Dla $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S$ wyliczono: C = 45,9%; H = 3,6%; N = 6,7%; S = 15,3%;

znaleziono: C = 46,2%; H = 3,6%; N = 6,3%; S = 15,2%.

b) betaina kwasu 7-2'-tienyloacetyloamido-3-N-(2"-metylo-pirydyno-metylo- Δ 3-cefemokarboksylogowego-4.

11 ml alfa-pikoliny dodano mieszając do zawiesiny 5g kwasu 7-2'-tienyloacetyloaminocefalospiranowego w 45 ml wody, uzyskując roztwór o wartości $p_H = 6,65$. Mieszaninę pozostawiono w temperaturze 46°C w ciągu 24 godzin w atmosferze azotu i następnie ekstrahowano 4 razy 20 ml porcjami chlorku metylenu. Po stężeniu roztworu na wyparce obrotowej w temperaturze 40°C roztwór przepuszczono z góry w dół przez kolumnę wypełnioną żywicą Dowex-1. Eluaty octanowe zawierające pożądane pochodne alfa-pikoliny (jak to stwierdzono polarymetrycznie) połączono i wysuszono przez wymrożenie. Uzyskano 1,92 g produktu, który dodano w metanolu do octanu (około 500 ml) i otrzymano żądaną pochodną alfa-pikolinową pod postacią osadu o barwie zbliżonej do białej (1,53 g, 29%).

$\lambda_{\max}$. 235—237 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 301/,

$\lambda_{\min}$. 255 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 246/.

Dla związku $C_{20}H_{18}N_3O_4S_2 \cdot 2,5 H_2O$ wyliczono: C = 50,6%; H = 5,2%; N = 8,9%; S = 13,5%.
znaleziono: C = 50,75%; H = 5,0%; N = 9,2%; S = 14,5%.

Przykład II. betaina kwasu 7-2'-tienyloacetyloamido-3-N-(2", 4"-dwumetylo) -pirydynometylo- Δ 3-cefemokarboksylogowego-4.

Podobnie jak w przykładzie I b) lecz przy zastosowaniu 2,4-lutydyny, otrzymano 934 mg (17%) żądanej pochodnej $\lambda_{\max}$. 230 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 326/,

$\lambda_{\min}$. 254 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 251/,

$\lambda_{\max}$. 262 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 256/,

$[\alpha]_D + 88^\circ$ (c, 0,95; woda zawierająca ślady dwumetyloformamidu).

Dla związku $C_{21}H_{21}N_3O_4S_2 \cdot H_2O$ wyliczono: C = 52,6%; H = 5,3%; N = 8,8%; S = 13,4%;
znaleziono: C = 52,4%; H = 5,5%; N = 7,9%; S = 13,9%.

Przykład III. betaina kwasu 7-2'-tienyloacetyloamido-3-N-(3"-karbamilo) -pirydynometylo- Δ 3-cefemokarboksylogowego-4. 7,1 g (4,6 równoważnika) amidy kwasu nikotynowego dodano mieszając do zawiesiny 5 g kwasu 7-2'-tienyloacetyloaminocefalospiranowego w 45 ml wody, uzyskując roztwór o wartości $p_H = 3,8$. Roztwór ten pozostawiono w ciągu 16 godzin w temperaturze 46°C w atmosferze azotu i następnie ekstrahowano 2-krotnie 20 ml porcjami chlorku metylenu. Po zateżeniu roztworu w wyparce obrotowej w temperaturze poniżej 40°C roztwór przepuszczono z góry przez kolumnę zawierającą żywicę Dowex-1. Eluaty octanowe zawierające żądaną pochodną amidu kwasu nikotynowego (co stwierdzono polarymetrycznie) połączono i wysuszono przez wymrożenie. Uzyskany osad (8,17 g) roztarło 5 razy 10 ml porcjami acetonu dla usunięcia amidu kwasu nikotynowego. W pozostałych 2,14 g produktu stwierdzono jednak pewną ilość amidu i dalsze 5-krotne wymywanie 100 ml porcjami

acetonu nie dało pozytywnego rezultatu, dopiero 3-krotne roztarcie z metanolem (po 50 ml) usunęło ślady amidu. Otrzymano 602 mg (10%) białej substancji, $\lambda_{\max}$. 235 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 361/,

$\lambda_{\min}$. 254 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 287/,

$\lambda_{\max}$. 260 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 292/), $[\alpha]_D + 23^\circ$ (c, 0,86; woda ze śladami dwumetyloformamidu).

Dla związku $C_{20}H_{18}N_4O_5S_2 \cdot 3H_2O$ wyliczono: C = 46,9%; H = 4,7%; N = 10,9%; S = 12,5%;
znaleziono: C = 46,5%; H = 4,8%; N = 11,3%; S = 12,9%.

Przykład IV. a) kwas 7-3'-tienyloacetyloaminocefalospiranowy 7,5 g kwasu 7-aminocefalospiranowego, przepuszczonego przez sito o średnicy oczek 0,107 mm (100 oczek na cal kwadratowy), zawieszono w 300 ml suchego octanu etylowego i dodano 6,6 g (1,5 równoważnika) chlorku tienylo-3-acetylu (o temperaturze wrzenia 95—97°C (13 mm Hg, n_D^{20} 1,5539), wytworzonego przez działanie chlorku tienyłu i eterowego roztworu pirydyny na kwas tienylo-3-octowy (Campagne and le Suer, J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70,1555), przy czym dla produktu wyliczono C_8H_5ClOS C = 44,9%; H = 3,1%; S = 20,0; Cl = 21,1%; a znaleziono: C = 45,1%; H = 3,2%; S = 19,6%; Cl = 22,6%.

Mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 40 minut, po czym ochłodzono, przesączono i dodano 7,5 ml (3 równoważniki) aniliny. Po upływie 10 minut roztwór ekstrahowano 200 ml, a potem 100 ml 3% roztworu węglanu sodowego i ekstrakt wodny przemycło 3×300 ml octanu etylowego i 300 ml eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C, a następnie zakwaszono do wartości $p_H = 2,0$. Strącono 5,26 g (48%) kwasu tienylo-3-acetyloaminocefalospiranowego, który przemycło wodą i wysuszono w próżni nad pięciotlenkiem fosforu. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymano czysty produkt o temperaturze topnienia 169°C (rozkład) $[\alpha]_D^{20} + 86^\circ$ (c, 1,0 dioksan), $\lambda_{\max}$. 238 $m\mu$ (ϵ 12,100); 260,5 $m\mu$ (ϵ 9,000).

Dla związku $C_{16}H_{16}N_2O_6S_2$ wyliczono: C = 48,5%; H = 4,1%; N = 7,1%; S = 16,2%;
znaleziono: C = 48,4%; H = 4,0%; N = 7,0%; S = 16,1%.

b) betaina kwasu 7-3'-tienyloacetyloamido-3-N-pirydynometylo- Δ 3-cefemokarboksylogowego-4, 7 g kwasu 7-3'-tienyloacetyloaminocefalospiranowego zawieszono w 60 ml wody i mieszano z 7 ml pirydyny aż do rozpuszczenia kwasu. Uzyskany roztwór o wartości $p_H = 5,9$ utrzymywano w ciągu 3 dni w temperaturze 35°C, po czym przesączono i ekstrahowano 4-krotnie 60 ml porcjami chlorku metylenu. Wyciąg ten ekstrahowano odwrotnie niewielką ilością wody i połączone wodne roztwory poddano perkolacji w kolumnie, wypełnionej żywicą Dowex-1 $\times$ 8 (150 g, ziarno z sita o średnicy oczek 0,107 do 0,0533 mm, czyli od 100 do 200 oczek na cal kwadratowy), pod postacią octanu, przy wartości $p_H = 4,3$. Kolumnę następnie wymywalno wodą, aż skręcalność optyczna eluatu spadła do zera, po czym około 500 ml

eluatu zateżono przez wymrożenie. Po wysuszeniu pozostała biała substancja, którą po rozpuszczeniu w niewielkiej ilości metanolu wykrystalizowała po kilku minutach. Otrzymano 1,09 g (14%) pochodnej pirydynowej o temperaturze

topnienia 172°C (rozkład); $[\alpha]_D^{20} +48^\circ$ (c, 1,0,

woda); $\lambda_{\max}$ 240 m μ (E 15,300), 257 m μ (E 15 200).

Dla związku $C_{19}H_{17}N_3O_4S_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ wyliczono:

C = 53,7%; H = 4,4%; N = 9,9%; S = 15,1%;

znaleziono: C = 53,5%; H = 4,4%; N = 9,4%; S = 14,8%.

Przykłady V—XII. W przykładach tych związki wytworzone przez poddanie reakcji kwasu 7-2'-tienyloacetyloaminocefalosporanowego z wybranym związkiem o wzorze 4, w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I b). Rodzaj zastosowanego związku o wzorze 4 i własności fizyczne uzyskanych produktów podano w tabelicy I.

Powyższa tablica II pokazuje własności biologiczne związków wytworzonych sposobem według wynalazku. Szczepy *Staphylococcus aureus* (staph. aureus) A i C były odporne na penicylinę — podczas gdy szczep B był wrażliwy na działanie penicyliny. W badaniu zastosowano także szczepy *E. coli*, *Salmonella typhimurium* (S. typhimurium), *Proteus mirabilis* (Pr. mirabilis).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 7-aminocefalosporanowego o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę 2-tienyloacetylową lub 3-tienyloacetylową, Z oznacza grupę metylową, etylową, lub karbamylową, p oznacza 0,1 lub 2 z tym, że w przypadku gdy p = 0, to R¹ oznacza grupę 3-tienyloacetylową, oraz gdy p = 1 i Z oznacza grupę karbamylową, to grupa ta znajduje się w położeniu 3, **znamienny tym**, że pochodną pirydyny o wzorze 4, w którym Z i p mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji w silnie polarnym środowisku ze związkiem o wzorze 2, w którym R oznacza grupę tienyloacetylową lub z solą tego związku, albo ze związkiem o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru lub z solą tego związku, po czym do otrzymanego produktu wprowadza się grupę tienyloacetylową.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję z pochodną pirydyny o wzorze 4 poddaje się związek o wzorze 3 lub jego sól rozpuszczalną w wodzie w silnie polarnym środowisku.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze powyżej 15°C.
4. Sposób według zastrz. 2 i 3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze nie przekraczającej 70°C.
5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku wodnym.
6. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku wody i rozpuszczalnika organicznego mieszającego się z wodą.
7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że

Tablica I

Przykład	Wzór sumaryczny związków	Wyliczono /w %/				Znaleziono /w %/	[α] _D ²⁰	1% E 1 cm	$\lambda_{\max}$ m μ	1% E 1 cm	$\lambda_{\max}$ m μ	Wy- dajno- ść %	Nukleofil pochodna pirydyny o wzorze 4	S
		C	H	N	S	C								
V	$C_{11}H_{10}N_4O_6S_2 \cdot 2H_2O$	48,1	4,6	10,7	12,1	18,3	27°	276	261	351	235	22	związek o wzorze 8	
VI	$C_{11}H_{10}N_4O_6S_2 \cdot 2/2H_2O$	47,3	4,7	10,5	12,0	47,55	16°	284	260	342	230	17	związek o wzorze 9	
VII	$C_{11}H_{10}N_4O_6S_2 \cdot CH_3OH$	52,3	4,6	8,3	12,7	52,1	—	282	264	448	226	8,4	związek o wzorze 10	
VIII	$C_{11}H_{10}N_4O_6S_2 \cdot 4H_2O$	46,3	5,2	10,3	11,8	46,7	—	279	253	356	235	8,3	związek o wzorze 11	
IX	$C_{11}H_{10}N_4O_6S_2 \cdot 1,75H_2O$	51,0	5,0	10,8	12,4	51,0	30°	253	260	356	235	19	związek o wzorze 12	
X	$C_{11}H_{10}N_4O_6S_2 \cdot 1,5H_2O$	50,4	4,4	8,4	12,8	50,3	30°	257	260	315	236	23	związek o wzorze 13	
XI	$C_{11}H_{10}N_4O_6S_2 \cdot 1/2H_2O$	53,2	4,5	8,5	12,9	53,1	44°	242	261	308	234	21	związek o wzorze 14	
XII	$C_{10}H_{10}N_4O_6S_2 \cdot CH_3OH$	52,8	4,9	8,8	13,4	52,6	78°	340	262,5	398	237,5	15	związek o wzorze 15	

*) skracalność wyznaczana w roztworach około 1%.

*** Me oznacza metyl

**** Et oznacza etyl

*) skracalność wyznaczana w roztworach około 1%.

*** Me oznacza metyl

**** Et oznacza etyl

Przy- kład	Rurka próbna rozcieńczenia (γ/ml)						Myszy Dawka skuteczna w 50% przypadków (ED ₅₀) mg/kg stosowanie podskórne	
	Gram-dodatnie			Gram-ujemne			S. aureus szczep B	E. coli
	Staph. aureus szczep A	Staph. aureus szczep B	Staph. aureus szczep C	E. coli	S. typhi- murium	Pr. mira- bilis		
I b/	1,25	0,04	4	16	16	16	poniż. 1,5	10
II	2,5	0,08	1,6	16	16	62	12,5	12,5
III	0,32	0,04	1	8	8	16	12,5	12,5
IV	2,5	0,02	1	8	poniż. 4	16	poniż. 1,5	15
V	0,04	0,3	1	poniż. 4	8	8	poniż. 1,5	25
VI	0,16	0,08	poniż. 0,5	poniż. 4	poniż. 4	8	poniż. 1,5	15
VII	1	0,25	8	4	2	4	4	25
VIII	2,5	0,08	2	4	—	16	poniż. 1,5	10
IX	1,25	0,31	2,0	16	31,0	250	10	20
X	0,62	0,16	4	poniż. 4	poniż. 4	8	50	poniż. 50
XI	0,3	0,08	1,0	8	poniż. 4	31	5	40
XII	0,08	0,04	poniż. 0,5	poniż. 4	poniż. 4	31	poniż. 1,5	10

jako mieszący się z wodą rozpuszczalnik stosuje się N,N-dwumetyloformamid lub aceton.

8. Sposób według zastrz. 2—7, **znamienny tym**, że reakcji poddaje się 1 równoważnik związku o wzorze 3 z 1—10 równoważnikami związku o wzorze 4.

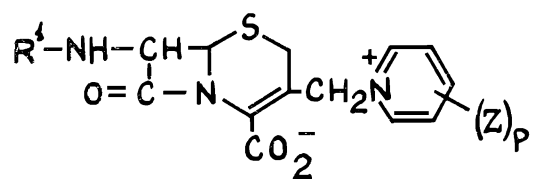
9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że nadmiar pochodnej pirydynowej o wzorze 4 i nieprzereagowaną część związku o wzorze 3 ekstrahuje się rozpuszczalnikiem organicznym, a pozostały roztwór poddaje się perkolacji przez żywicę jonitową w celu usunięcia związków karboksylowych łącznie z resztą nieprzereagowanego związku o wzorze 3, a następnie roztwór zateża się i suszy przez wymrozenie, po czym z pozostałości, po rozpuszczeniu w odpowiednim rozpuszczalniku krystalizuje się lub wytrąca związek o wzorze 1.

10. Sposób według zastrz. 2—9, **znamienny tym**, że reakcję związku o wzorze 3 z pochodną pirydynową o wzorze 4 prowadzi się w środowisku o wartości $pH = 5-8$, korzystnie 6—7.

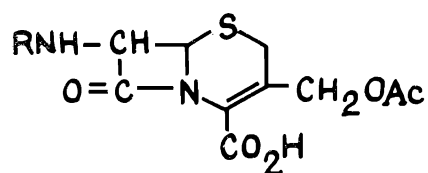
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że grupę tienyloacetylową wprowadza się przez tienyloacetylowanie związku o wzorze 5, w którym Z i p mają wyżej podane znaczenie.

12. Sposób według zastrz. 1 i 11, **znamienny tym**, że tienyloacetyluje się związek o wzorze 5 otrzymany przez reakcję pochodnej pirydynowej o wzorze 4 z kwasem 7-aminocefalosporanowym.

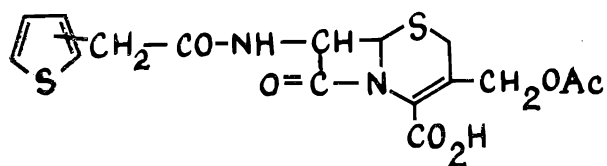
13. Sposób według zastrz. 12, **znamienny tym**, że tienyloacetylowanie prowadzi się za pomocą chlorku lub bromku 2- względnie 3-tienyloacetylu.



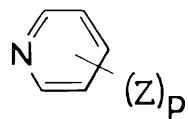
Wzór 1



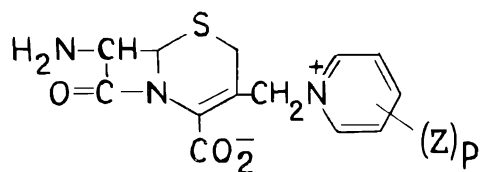
Wzór 2



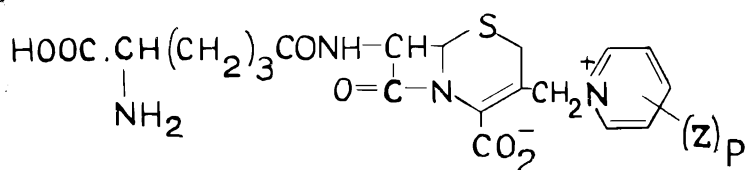
Wzór 3



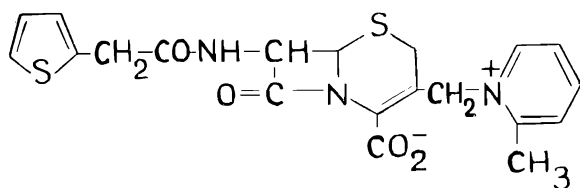
WZÓR 4



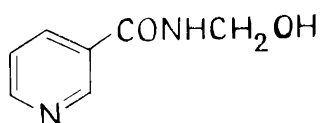
WZÓR 5



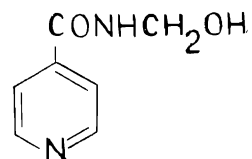
WZÓR 6



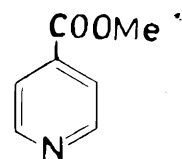
WZÓR 7



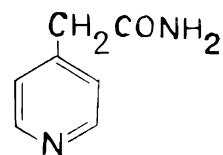
WZÓR 8



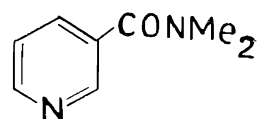
WZÓR 9



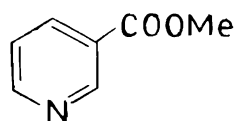
WZÓR 10



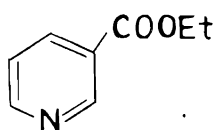
WZÓR 11



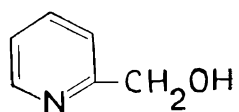
WZÓR 12



WZÓR 13



WZÓR 14



WZÓR 15