

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

69473

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12p,4/01

Zgłoszono: 20.VIII.1968 (P 128 701)

Pierwszeństwo: 21.VIII.1967 dla zastrz.
1—6, 8
06.VIII.1968 dla zastrz. 7
Wielka
Brytania

MKP C07d 99/24

Opublikowano: 10.02.1975

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

Sposób wytwarzania kwasu 7- β -acyloamido-3-eteryfikowanego-hydroksymetylocefemo-3-karboksyłowego-4

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków cefalosporynowych o działaniu przeciwbakteryjnym.

Nazwa związków otrzymywanych sposobem według wynalazku wywodzi się od związku zwanego cefam, którego budowę przedstawia wzór 1 (J. Am. Chem. Soc. 1962, t. 84, s. 3400).

Antybiotyki cefalosporynowe mają duże znaczenie w leczeniu zakażeń wywoływanych przez różnego rodzaju gram dodatnie i gram ujemne bakterie chorobotwórcze. Ponadto antybiotyki te są cenne ze względu na możliwość aplikowania ich pacjentom uczulonym na penicylinę. Dotychczas większość antybiotyków cefalosporynowych o wybitnym działaniu przeciwbakteryjnym wymagała podawania w formie zastrzyków. Antybiotyki te zawierają zazwyczaj podstawnik w pozycji 3 taki jak albo grupa acyloksymetylowa albo pirydyniometylowa.

Obecnie stwierdzono, że antybiotyki cefalosporynowe mające w pozycji 3 eteryfikowaną grupę hydroksymetylową wykazują wybitną absorpcję po podaniu doustnym, jak to wynika z ilości antybiotyku odzyskanego z moczu po zaaplikowaniu antybiotyku szczurom. Ponadto eteryfikowane grupy 3-hydroksymetylowe okazują większą trwałość in vivo niż grupy 3-acetoksymetylowe, co stwierdzono w doświadczeniach na zwierzętach. Antybiotyki cefalosporynowe zawierające grupy 3-pirydyniometylowe, ogólnie biorąc nie są dobrze absorbowane po zażyciu doustnym.

2

Wynalazek dotyczy wytwarzania antybiotyku cefalosporynowego z eteryfikowaną grupą 3-hydroksymetylową w miejsce występującego dotąd podstawnika w pozycji 3 w celu zwiększenia jego absorpcji przy zażywaniu doustnym. Te nowe antybiotyki cefalosporynowe można określić jako kwasy 7 β -acytoamido-3-eteryfikowane hydroksymetylo-cefamo-3-karboksyłowe-4 oraz jego nietoksyczne pochodne to znaczy takie, które są fizjologicznie tolerowane np. jego sole z zasadami i sole złożone z kwasami.

Eteryfikowaną grupę 3-hydroksymetylową można przedstawić ogólnym wzorem $-\text{CH}_2\text{OR}$, w którym R może oznaczać niższy alkil (np. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl itd.); niższy alkenyl (np. winyl, allyl, izopropenyl itd.); niższy alkinył (np. etynyl, propynyl itd.); niższy cykloalkil (np. cyklopentyl, cykloheksyl itd.); niższy cykloalkilo niższy alkil (np. cyklopentylometyl, cykloheksyloetyl itd.); aryl (np. fenyl lub naftyl); arylo-niższy alkil (np. benzyl); grupę heterocykliczną; heterocykliczno-niższy alkil (np. furfuryl) lub którąś z tych grup podstawioną np. przez jedną lub więcej alkoksy (metoksy, etoksy itd.); niższych alkilotio (metylotio, etyloetio itd.); chlorowiec (np. chlor, brom, jod lub fluor); niższych alkilo (np. metylo, etylo itd.); nitro, hydroksy, acyloksy, karboksy, karboalkoksy, niższych alkilokarbonylo, niższych alkilosulfonylo, niższych alkilosulfonylo, niższych alkiloamino lub acyloamino.

W szczególności zalecane są związki, w których R oznacza niższą grupę alkilową, a zwłaszcza w których R oznacza grupę metylową. Takie kwasy 7β-acyloamido-3-niższ-aloksymetylocefemo-3-karboksylowe-4 wykazały interesujące własności jako antybiotyki stosowane doustnie.

Co się tyczy grup acylowych to chociaż R może oznaczać grupę acylową w ogólnym pojęciu, to można tu stosować rodniki acylowe specjalne określone podanymi niżej wzorami ogólnymi, należy jednakże zwrócić uwagę, że nie stanowią one wyczerpującej listy wszystkich możliwych grup N-acylowych, które mogą występować. Są to:

Grupy acylowe o ogólnym wzorze $R^u C_n H_{2n} CO$ —, w którym R^u oznacza aryl (karbocykliczny lub heterocykliczny), cykloalkil, podstawiony aryl, podstawiony cykloalkil lub niearomatyczną grupę heterocykliczną, zaś n oznacza liczbę całkowitą od 1 do 4. Przykładem tego rodzaju rodników acylowych są: fenyloacetyl, podstawiony fenyloacetyl np. fluorofenyloacetyl, nitrofenyloacetyl, acetoksyfenyloacetyl, alkanoilofenyloacetyl lub hydroksyfenyloacetyl, tienylo-2-i tienylo-3-acetyl, 4-izoksazolilo- i podstawiony 4-izoksazoliloacetyl oraz pirydyloacetyl. Podstawioną grupą 4-izoksazolilową może być grupa 3-arylo-5-metylo-4-izoksazolilowa, w której arylen jest np. fenyl lub chlorowcofenyl np. chloro- lub bromofenyl. Tego rodzaju typową grupą acylową jest grupa 3-o-chlorofenylo-5-metylo-4-izoksazoliloacetylowa;

Grupy acylowe o ogólnym wzorze $C_n H_{2n+1} CO$ —, w których n oznacza liczbę całkowitą od 1 do 7. Grupa alkilowa może być prosta lub rozgałęziona, a w razie potrzeby może być przerywana atomem tlenu lub siarki lub też podstawiona np. grupą cyjanową. Przykładem tego rodzaju grup są grupy: kaproilowa, enantioilowa, kapryloilowa, butylotioacetylowa i cyjanotioacetylowa;

Grupy acylowe o ogólnym wzorze $C_n H_{2n-1} CO$ —, w którym n oznacza liczbę całkowitą od 2 do 7. Grupa alkenylova może być prosta lub rozgałęziona, a w razie potrzeby może być przerywana atomem tlenu lub siarki. Przykładem tego rodzaju grupy acylowej jest grupa allilotioacetylowa;

Grupy acylowe o ogólnym wzorze $R^u O \cdot CH_2 \cdot CO$ —, w których R^u ma wyżej podane znaczenie. Przykładem tego rodzaju grupy jest grupa fenoksyacetylowa;

Grupy acylowe o ogólnym wzorze $R^u S \cdot CH_2 \cdot CO$ —, w którym R^u ma podane wyżej znaczenie. Przykładem tego rodzaju grup są grupy S-fenyloacetylowa, S-chlorofenyloacetylowa, S-bromofenyloacetylowa;

Grupy acylowe o ogólnym wzorze $R^u (CH_2)_n Z (CH_2)_m \cdot CO$ —, w którym R^u ma podane wyżej znaczenie, n oznacza liczbę całkowitą od 1 do 4, m oznacza liczbę całkowitą od 1 do 5, zaś Z oznacza atom tlenu lub siarki. Przykładami tego rodzaju grup są grupy: S-benzylotioacetylowa, S-benzylotiopropionylowa i S-fenyloacetylowa.

Grupy acylowe o ogólnym wzorze $R^u CO$ —, w którym R^u ma wyżej podane znaczenie. Przykładem tego rodzaju grup są grupy: benzoiłowa, podstawiona benzoiłowa (np. aminobenzoiłowa), 4-izoksazolilokarbonyłowa i podstawiona 4-izoksazolilokarbonyłowa i cyklopentanokarbonyłowa. Jeśli grupa benzoiłowa jest podstawiona, to podstawnikami mogą być np. alkil lub

alkoksyl mogące występować w pozycji 2, lub 2,6. Przykładem tego rodzaju grupy acylowej jest grupa 2,6-dwumetoksybenzoiłowa. Jeśli grupa R^u oznacza podstawiony 4-izoksazolil, to podstawnikami mogą być te same grupy, które podano wyżej dla grup acylowych o ogólnym wzorze $R^u C_n H_{2n} \cdot CO$ — . Tego typu grupą acylową jest grupa 3-o-chlorofenylo-5-metylo-4-izoksazolilo-karbonyłowa;

Grupy aminoacylowe, np. o ogólnym wzorze $R^w CH(NH_2) \cdot (CH_2)_n \cdot CO$ —, w którym n oznacza liczbę całkowitą od 1 do 10 lub o ogólnym wzorze $NH_2 \cdot Ar(CH_2)_m \cdot CO$ —, w którym m oznacza zero lub liczbę całkowitą od 1 do 10, R^w oznacza atom wodoru lub alkil, aryloalkil lub grupę karboksylową względnie grupy podane wyżej dla R^u , zaś Ar oznacza grupę arylenową np. p-fenylową lub 1,4-naftylenową. Przykłady tego rodzaju grup są zamieszczone w brytyjskim opisie patentowym nr 1 054 806. Tego typu grupą jest grupa p-aminofenyloacetylowa. Inną grupą tego typu jest np. grupa 8-aminoadipolilowa otrzymany z aminokwasów występujących w naturze;

Grupy acylowe o ogólnym wzorze $(R^x)_2 N \cdot CO$ —, w którym R^x mogą być takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru lub jednowartościowe grupy organiczne np. niższy alkil lub chlorowco niższy alkil.

Grupy acylowe typu glioksylilu i podstawionego glioksylilu o ogólnym wzorze $R^y \cdot CO \cdot CO$ —, w którym R^y oznacza grupy alifatyczne, aryloalifatyczne i aromatyczne np. grupę aromatyczną o sumie ciężarów atomowych powyżej 78, np. grupę tienylową lub jedno-, dwu- lub trójpodstawioną grupę fenylową, w której podstawnikami są np. jeden lub więcej atomów chlorowca (F, Cl, Br lub J), grupy metoksyłowe, metylowe lub aminowe albo skondensowane pierścienie benzenowe. Należą tu również α-karbonyłowe pochodne powyższych grup glioksylilowych i podstawionych grup glioksylilowych utworzone np. z hydroksyloaminą, semikarbazidem, tiosomikarbozydem, izoniazidem lub hydrazyną.

Grupy acylowe α-podstawionych kwasów karboksylowych, w których α-podstawnikiem jest grupa aminowa, lub podstawiona grupa aminowa (na przykład acyloamidowa lub grupa otrzymana przez reakcję grupy aminowej i/lub grupa(-y) acyloamidowych(-ej) z aldehydem lub ketonem, na przykład z acetonem lub z metyloetyloketonem), grupa hydroksylowa, karboksylowa, zestryfikowana karboksylowa, cyjanowa, chlorowcowa, acyloksylowa (formyloksylowa lub niższa alkanokarbonyloksylowa) lub zetyfikowana hydroksylowa. Kwas karboksylowy może być alifatyczny, np. α-podstawiony kwas parafinowy lub aryloalifatyczny, na przykład α-podstawiony kwas fenylooctowy. Tego typu grupy acylowe obejmują grupy o ogólnym wzorze $Ar \cdot CH(X) \cdot CO$ —, w którym Ar i X posiadają wyżej podane znaczenie.

Sole, które mogą być otrzymywane ze związków otrzymanych sposobem według wynalazku są to sole zasad nieorganicznych takich jak metale alkaliczne, na przykład sól i potas, metale ziem alkalicznych, na przykład wapń, sole zasad organicznych, na przykład prokainy i dwubenzyletylenodwuaminy oraz sole adycyjne z kwasami, na przykład z kwasem chloro-

wodorowym, bromowodorowym, siarkowym, azotowym, fosforowym, p-toluenosulfonowym i metanosulfonowym. Sole mogą mieć również postać żywiczanych, otrzymanych na przykład z żywicy polistyrenowej zawierającej grupy aminowe, aminowe czwartorzędowe lub sulfonokwasowe lub z żywicy zawierającej grupy karboksylowe, na przykład z kwasu poliakrylowego. Żywica w razie potrzeby może być usieciowana, na przykład może to być kopolimer styrenu i dwuwinylobenzenu zawierający odpowiednie grupy.

Szczególnie interesującymi jako antybiotyki, są związki o ogólnym wzorze 2, w którym Ar oznacza grupę aromatyczną, na przykład fenyłową lub fenyłową podstawioną chlorowcem, hydroksem, niższym alkilem, grupą nitrową, aminową, niższą alkanokarbonyłową, niższą alkoksylową lub niższą alkilomerkaptanową, względnie Ar oznacza grupę heterocykliczną, na przykład 2-tienylową lub 3-tienylową. X oznacza grupę aminową, podstawioną aminową (na przykład acyloamidową lub grupę otrzymaną przez reakcję grupy amidowej i/lub grup(-y) acyloamidowych(-ej) z aldehydem lub ketonem na przykład z acetonem lub z metyloetyloketonem), grupy: hydnoksylową, formyloksylową lub niższą alkanokarbonyloksylową, zaś R¹ oznacza niższą grupę alkilową i jej nietoksyczne pochodne. Szczególne zainteresowanie budzą związki o ogólnym wzorze 2, w którym ArCH(X)COOH jest optycznie prawoskrętny.

Bardzo ważną grupą związków otrzymywanych sposobem według wynalazku są związki o ogólnym wzorze 3, w którym Ar i X mają wyżej podane znaczenie oraz ich nietoksyczne pochodne.

Korzystnym związkiem otrzymanym sposobem według wynalazku jest kwas 7β-(α-amino-α-fenilo-acetamido)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowy-4 o wzorze 4. Związek ten lub jego sole można stosować w formie mieszaniny stereoizomerów lub czystego jednego ze stereoizomerów. Pochodne D(-)-fenyloglicynowe i sole tych pochodnych są szczególnie korzystne.

Kwas 7β-(D-α-amino-α-feniloacetamido)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowy-4 jest szerokok zakresowym antybiotykiem czynnym przeciwko gram-dodatnim i gram-ujemnym mikroorganizmom, jak to stwierdzono w doświadczeniach in vitro i w próbach na zwierzętach. Jest on w istocie odporny na degradację in vivo, co stwierdzono w próbach na zwierzętach. Szczególnie ważną cechą tego związku, jest to, że po aplikacji doustnej wykazuje dobrą absorpcję i wysoki poziom zawartości we krwi. Przy podawaniu doustnym wykazuje on znaczny poziom aktywności. Należy podkreślić, że zdolność absorpcji przez organizm po podaniu doustnym jest cechą wysoko pożądaną.

Ważnymi związkami otrzymanymi sposobem według wynalazku są także związki o ogólnym wzorze 5, w którym Ar i R¹ mają wyżej podane znaczenie, oraz ich sole z zasadami.

Wynalazek dotyczy wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny. Pochodne użyteczne przy wytwarzaniu antybiotyków cefalosporynowych są to 4-estry kwasów 7β-acyloamido-3-eteryfikowanych hydroksymetylocefemo-3-karboksylowych-4 oraz kwasy 7β-amino-3-eterifikowane hydroksymetylocefemo-3-karboksylowe-4 i ich 4-estry. Ważną klasę stanowią 4-estry zawierające grupę

estryfikującą dającą się łatwo wprowadzić i usunąć, na przykład dwufenylometyłową, III-rzęd.-butylową, β,β,β-trójkloroetyłową, siliłową i stannyłową. Szczególnie ważny szereg produktów przejściowych tworzą związki zawierające jako podstawnik w pozycji 3 grupę metoksymetyłową.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu 7β-acyloamido-3-eteryfikowanego-hydroksymetylocefemo-3-karboksylowego-4 lub jego pochodnej o ogólnym wzorze 15 w którym R oznacza grupę karboksylową a grupa —OR" oznacza grupę eterową taką jak niższa grupa alkoksylowa, niższa grupa alkenyloksylowa, niższa grupa alkinyloksylowa, niższa grupa cykloalkoksylowa, niższa grupa cykloalkilo-alkoksylowa, aryloksylowa, niższa grupa aryloalkoksylowa, heterocyklooksylowa, niższa grupa heterocykloalkoksylowa lub wymienione grupy podstawione jednym lub kilkoma podstawnikami takimi jak niższa grupa alkoksylowa, niższa grupa alkiotio, fluor, chlor, brom, jod, niższa grupa alkiowa, nitrowa, hydroksylowa, acyloksylowa, karboksylowa, niższa grupa alkoksylkarbonylowa, niższa grupa alkiłokarbonylowa, niższa grupa alkiłosulfonylowa, niższa grupa alkiłosulfonylowa, aminowa, niższa grupa alkiłaminowa lub acyloaminowa polegająca na tym, że eteryfikuje się na drodze reakcji z alkoholem, fenolem, dwuazozwiązkiem lub ortoestrem związek o ogólnym wzorze 16 w którym P oznacza grupę acetoksy lub hydroksy, R² oznacza wodór lub grupę R o wyżej podanym znaczeniu, a R¹ oznacza wodór lub grupę estryfikowaną, wymieniając grupę P na grupę OR w której R" ma wyżej podane znaczenie a następnie produkt reakcji acyluje się w znany sposób przy czym gdy R² oznacza wodór otrzymuje się odpowiedni amid (R² = R) i w dowolny znany sposób usuwa się estrową grupę R¹ a jeżeli to konieczne odzyskuje się kwas 7β-acylamido-3-eteryfikowany hydroksymetylocefemo-3-karboksylowy-4.

Acylowanie kwasów 7β-amino-3-eterifikowanych hydroksymetylocefemo-3-karboksylowych-4 i ich estrów można przeprowadzić za pomocą któregośkolwiek z przyjętych środków acylujących takich jak na przykład chlorowcobezwodnik kwasu (na przykład chloro- lub bromobezwodnik), bezwodnik lub mieszaniny bezwodnika na przykład z kwasem piwalowym lub utworzony z chloromrówczanem, na przykład z niższym alkiłochlorowcomrówczanem, lub takich jak aktywny ester lub azydek; albo też można użyć tenże sam kwas razem z czynnikiem estryfikującym, na przykład karbonyldwuimidazolem lub karbodwuimidem takim N,N'-dwyetylo-, -dwupropylo lub -dwyizopropylokarbodwuimidem, lub korzystnie z N,N'-dwyocykloheksylokarbodwuimidem.

Związki cefalosporynowe można stosować jako wolne kwasy 4-karboksylowe lub w postaci z alkoholem lub z fenolem, który może być łatwo rozszczepiony na przykład przez hydrolizę lub redukcję w dalszym stadium reakcji, lub też w formie soli złożonej z kwasem na przykład azotowym lub hydnokarbylosulfonowym lub też z wolnym związkiem 4-karboksylowym lub jego estrem. Przykładem kwasów hydrokarbylosulfonowych są kwasy alkiłobenzenosulfonowe, na przykład kwas p-toluenosulfonowy i niższe kwasy alkanosulfonowe, na przykład kwas metanosulfonowy.

Reszty alkoholowe i fenolowe, które mogą być łatwo odszczepione, są to takie, które zawierają podstawniki

przyciągające elektron, na przykład grupy sulfonowe lub estryfikowane grupy karboksylowe. Grupy te mogą być odszczepione czynnikami alkalicznymi, jednakże należy uważać by stosując je nie wywołać izomeryzacji typu $\Delta^3 \rightarrow \Delta^2$. Estrowe grupy benzytowe w pozycji 4 można usunąć przez hydrogenolizę, aczkolwiek może to wywołać zatrucie katalizatora. Korzystną metodą jest hydroliza kwasowa, zaś grupy, które można tą metodą usunąć, są to grupy takie jak: adamantylowa oraz estry III-rzęd. alkoholu butylowego, alkanoli zawierających donory elektronu w pozycji β , takie jak rodniki acyloksylowe, alkoksylowe, chłonowcowe, alkilotioliowe, fenyłowe, akoksyfenylowe, aromatyczne, heterocykliczne lub III-rzęd-butylowe. Tego rodzaju rodniki można otrzymać z alkoholi takich jak p-metoksybenzylowy furfuryłowy, dwu-p-metoksyfenylometanol, trójfenylometanol i dwufenylometanol lub ich reaktywne pochodne, na przykład bromo- lub dwuaucho pochodne. W szczególności korzystne jest użycie związków zawierających między innymi grupę dwufenylometoksykarbonylową, β, β, β -trójchloroetoksykarbonylową lub III-rzęd-butoksykarbonylową w pozycji 4—, ponieważ tego typu estry nie są skłonne do ulegania znaczniejszej izomeryzacji typu $\Delta^3 \rightarrow \Delta^2$ w warunkach reakcji. Reszta alkoholowa, dająca się odszczepić za pomocą czynnika redukującego, jest resztą β, β, β -trójchloroetanolu, którą można usunąć za pomocą cynku z kwasem octowym.

Aby usunąć grupy estrowe w pozycji 4 przez hydrolizę kwasową, stosuje się kwas trójfluoroctowy, korzystnie w połączeniu z anizolem lub kwas solny z domieszką kwasu octowego.

Inne grupy estrowe w pozycji 4, które dają się łatwo usunąć, są to estry silylowe i stannyłowe.

Estry stannyłowe utworzone są z reszt związków cyny czterowartościowej, zaś czynniki stannyłujące mają zazwyczaj następujące wzory ogólne: $R_3^9 \text{Sn} \cdot \text{O} \cdot \text{Sn} R_3^9$, $R_3^9 \text{SnOH}$, $R_3^9 \text{SnOCOR}^9$, $R_3^9 \text{SnOR}^9$, $\text{Sn} R_4^9$ lub $\text{Sn}(\text{OR}^9)_4$, w których R^9 oznacza grupę węglowodorową, na przykład niższą alkilową, aryłową lub aryloalkilową. W szczególności zalecany jest tlenek trój-n-butylocyny dzięki jego łatwej dostępności i małej toksyczności; przydatny jest również wodorotlenek trójetylocyny. Halogenki trójniższalkilocyny, na przykład chlorek trójbutylocyny, mogą reagować z solami metalu alkalicznego, na przykład sodu, kwasu cefalosporanowego dając estry stannyłowe.

Estry silylowe tworzą się z reszt związków krzemu czterowartościowego, zaś czynnikami silylującymi są zazwyczaj silazany o wzorach ogólnych $R_3^4 \text{Si} \cdot \text{NR}^4$, $R_3^4 \text{Si} \cdot \text{NH} \cdot \text{SiR}^4$, $R_3^4 \text{Si} \cdot \text{NH} \cdot \text{COR}^4$, $R_3^4 \text{SiNH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{SiR}^4$, $R^4 \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NR}^4 \cdot \text{SiR}^4$ lub $R^4 \cdot \text{C}(\text{OSiR}^4) = \text{NSiR}^4$, w których grupy R^4 są takie same lub różne i oznaczają atomy wodoru lub alkile, aryły, względnie aralkile. Niektóre z tych związków są nietrwałe w warunkach reakcji, są to te związki, w których wszystkie R^4 oznaczają wodór. Zaleca się powyższonie, by grupy R^4 silazanu były grupami węglowodorowymi, a najkorzystniej, by były to grupy metylowe lub fenyłowe jak na przykład w sześciometylohdwusilazanie $(\text{Me}_2\text{Si})_2\text{NH}$. Przy wytwarzaniu estrów na skalę przemysłową może być korzystne stosowanie chlorków silylu takich jak na przykład Me_2SiCl dających w połączeniu ze słabymi zasadami jak na przykład Et_2NH , silyloaminy na przykład $\text{Me}_2\text{Si} \cdot \text{NEt}_2$. Przebieg reakcji można kontrolować przez

miar ilości wydzielającej się lotnej aminy lub amoniaku, jeśli związki te są produktami rozkładu. Silazany, które dają wzrost ilości amoniaku lub lotnych amin, są zalecane z tego względu, że dzięki ułatwianiu się zasady w warunkach reakcji unika się izomeryzacji typu Δ^2 , która mogłaby zajść w przeciwnym przypadku. Pożądane jest, by przez mieszanie reakcyjną przepływał gaz obojętny w celu usunięcia lotnych produktów i niedopuszczenia wilgoci.

Silany o ogólnym wzorze $R_3^4 \text{SiH}$, w którym R^4 ma wyżej podane znaczenie, nie są szczególnie odpowiednie do tego procesu, z uwagi na to, że są zbyt reaktywne. Gdy stosuje się czynnik silylujący typu chlorowcowego, na przykład Me_2SiCl , wywołującego powstawanie chlorowcowodoru podczas silylowania, pożądany jest dodatek słabej zasady, na przykład pirydyny, jako akceptora kwasu. Silne zasady mogłyby spowodować izomeryzację pochodnych cefalosporyny na odpowiednie związki typu Δ^2 .

Stosuje się co najmniej 1 mol związku organosilikonowego oraz nadmiar do 3 moli w celu uzyskania efektu silylowania. Jako środowisko reakcji silylowania można stosować związki organosilikonowe nie rozcieńczone lub też obojętny rozpuszczalnik węglowodorowy jak na przykład benzen, toluen lub ksylen lub chlorowcopochodne węglowodorów, jak na przykład chloroform lub chlorek metylenu.

Estrowa grupa silylowa lub stannyłowa odszczepia się łatwo pod działaniem nadmiaru związku(-ów) zawierającego(-cych) aktywny wodór, na przykład wody, wody zakwaszonej lub zalkalizowanej, alkoholi lub fenoli.

Reakcję acylowania można przeprowadzać bądź w środowisku wodnym chlorowcobezwodnikiem kwasu, na przykład w wodnym roztworze mieszającego się z wodą ketonu takiego jak aceton, lub w wodnym roztworze tetrahydrofuranu, korzystnie również w obecności środka wiążącego kwas, na przykład kwaśnego węglanu sodowego. Zaleca się utrzymywać pH w granicach 5—7 podczas reakcji, którą można prowadzić w temperaturach od 0° do 25°C. Acylowanie można również prowadzić w środowisku organicznego rozpuszczalnika takiego jak octan etylu, na przykład przez zwykłe ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną.

Acylowanie można również przeprowadzić w inny sposób chlorowcobezwodnikiem kwasu lub bezwodnikiem mieszanym w warunkach całkowicie bezwodnych w stanie ciekłym w środowisku obojętnej zasady Lewisa (najkorzystniej zawierającej trzeciorzędowy atom azotu) o stałej dielektrycznej powyżej 15, a najkorzystniej powyżej 30 i zawierającej akceptor chlorowcowodoru. Stała dielektryczna zasada mieści się korzystnie w granicach 30—40, zaś jako zasadę zaleca się N,N-dwumetyloacetamid lub N,N-dwumetyloformamid. Reakcji można poddawać wolny kwas 4-karboksylowy, jego ester lub sól złożoną z kwasem, na przykład p-toluenosulfonian wolnego kwasu 4-karboksylowego lub jego estru. Można stosować sól złożoną tego estru z kwasem w wyżej opisanych warunkach bezwodnych, gdyż pochodną tę można otrzymać z dobrą wydajnością z fazy N-dezacylacji. Następnie, w razie potrzeby, grupę estrową usuwa się. Najkorzystniejszym chlorowcobezwodnikiem kwasu jest chlorobezwodnik lub bromobezwodnik.

Metody acylowania w całkowicie bezwodnych warunkach opisane są w brytyjskim opisie patentowym nr 1 104 937.

Przy otrzymywaniu kwasów 7 β -amino-3-eteryfikowanych hydroksymetylo-cefemo-3-karboksylowych-4 i 7 β -acyloamido-3-eteryfikowanych hydroksymetylo-cefemo-3-karboksylowych-4 kwas 7 β -amino potrzebny jest jako materiał wyjściowy do opisanego wyżej acylowania, a jego otrzymywanie jest zazwyczaj opisywane przy otrzymywaniu kwasu 7 β -acyloamido.

Eteryfikowane pochodne 3-hydroksymetylowe można otrzymać z odpowiednich związków 3-hydroksymetylowych i 3-acetoksymetylowych.

Główne metody otrzymywania eterów omówione są przez Meerweina w dziele „Methoden der Organischen Chemie” pod redakcją Müllera, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965, tom VI (3), strony 7—137, oraz w dziele „The Chemistry of the Ether Linkage” pod redakcją Patai, Interscience, London 1967, zwłaszcza na stronach 445—491, na których opisano metody obejmujące działanie jonów R⁺ i OH⁻, odczynników Grignarda oraz nadkwasów. Inne metody dotyczące stosowania izomoczników opisał Dabritz, Angew. Chem. 1966, t. 5, s. 470 i Vorwinkel, Chem. Ber. 1967, t. 100, s. 16, zaś metody stosowania fosforinów alkilów omówił Chopard, Helv. Chim. Acta 1967, t. 50, s. 1021 i Harvey, Tetrahedron, 1966, t. 22, s. 2561. We wszystkich tych metodach stosowanie dużych stężeń kwasu może jednak doprowadzić do utworzenia laktonów, zaś stosowanie dużych stężeń zasad może spowodować rozpad lub izomeryzację cząsteczki cefalosporyny.

Sposób według wynalazku polega na reakcji odpowiedniego związku 3-acetoksymetylowego w środowisku polarnym z odpowiednim alkoholem lub fenolem tak, by grupa acetoksy w 3-acetoksymetylu została bezpośrednio zastąpiona resztą alkoholową lub fenyłową dając poszukiwany związek 3-eteryfikowany hydroksymetylowy.

Reakcję tę można zazwyczaj przeprowadzić utrzymując reagenty w roztworze w temperaturze np. 15—100°C, do momentu aż uzyska się poszukiwany związek z optymalną wydajnością. Korzystnie jest stosować reagenty w stosunku 1 równoważnik molowy związku 3-acetoksymetylowego na 1—10 równoważników molowych alkoholu lub fenolu. Korzystnie jest utrzymywanie pH roztworu reakcyjnego w granicach 5,0—8, najlepiej 6—7.

Ponieważ mechanizm reakcji ma charakter polarny albo jonowy, konieczne jest stosowanie polarnego środowiska reakcji, aby reakcja przebiegała z dającą się mierzyć szybkością. Jakkolwiek woda może być używana w charakterze środowiska polarnego, może ona jednak działać jako konkurencyjny nukleofil, zalecamy więc stosowanie samego alkoholu lub fenolu jako rozpuszczalnika w celu zapobieżenia ewentualnym reakcjom ubocznym. Jeśli alkohol lub fenol nie jest ciekły w temperaturze reakcji, to można go użyć razem z rozpuszczalnikiem polarnym w celu przeprowadzenia go do roztworu.

Zalecanymi alkoholami są niższe alkohole, a szczególnie metanol.

Produkt reakcji można wyodrębnić z mieszaniny reakcyjnej, zawierającej na przykład niezmienną cefa-

losporynę i inne substancje, różnymi metodami na przykład przez krystalizację, jonoforezę, chromatografię bibułową lub jonowymienną.

Następnie zgodnie ze sposobem według wynalazku odpowiednie pochodne 3-hydroksymetylowe reagują z 5 czynnikami eteryfikującym, na przykład związkiem dwuazowym, to jest z niższym dwuazalkanem, takimi, jak na przykład dwuazometan przy czym konieczne jest uprzednie chronienie grupy 4-karboksylowej. Reakcję z 10 odczynnikami dwuazowymi pożądaną jest prowadzić w łagodnych warunkach. Szybkość reakcji związku dwuazowego przyspiesza się przez dodatek kwasu Lewisa, na przykład trójfluorku boru lub trójchlorku glinu, szczególnie gdy reakcja zachodzi w roztworze etanolowym (Müller, Kessler i Zeeh, „Organische Chemie”, 15 Springer Verlag 1966, t. 7, s. 128—134). Stosując związki dwuazowe zalecone jest zabezpieczenie grupy 4-karboksylowej na przykład grupą dwufenylometrylową, którą później usuwa się działając kwasem trójfluoroocetowym najlepiej z anizolem w temperaturze pokojowej. 20 Reakcję z związkami dwuazowymi można prowadzić w chlorowcowęgłowodorach, na przykład w dwuchlorometanie lub czterochlorku węgla, lub w eterze na przykład w eterze dwuetylowym, tetrahydrofuranie lub dioksanie, względnie w lekkich frakcjach naftowych, przy czym reakcję można prowadzić w temperaturach od -15° do 25 +50°C, najkorzystniej w około 5°C, pilnując przy tym, aby związek dwuazowy nie uległ przyłączeniu poprzez podwójne wiązanie 3(4). Tego rodzaju addycję można 30 wykryć określając obniżenie absorpcji przy 260 nm.

Sposób według wynalazku polegający na wytwarzaniu eterów bezpośrednio ze związku 3-hydroksymetylowego polega następnie na reakcji 4-estru (na przykład dwufenylometrylowego) związku 3-hydroksymetylowego z ortoestrem, np. MC(OR)₃, gdzie M oznacza 35 wodór, niższy alkil lub grupę OR, zaś R posiada wyżej podane znaczenie, najlepiej w obecności katalizatora typu kwasu Lewisa, na przykład kwasu nadchlorowego, trójfluorku boru lub trójchlorku glinu.

Metoda ta umożliwia otrzymywanie stosunkowo dużej 40 grupy eterów.

Następnie sposób według wynalazku polega na pośredniej metodzie otrzymywania eterów, polegającej na tym, że związek 3-hydroksymetylowy przekształca się 45 w związek zawierający w pozycji 3 grupę —CH₂X, taką, że kwas HX ma wartość pK_a nie większą niż 4,0, korzystnie nie większą niż 3,5 (oznaczoną w wodzie w temperaturze 25°C), a następnie otrzymany kwas 3-XCH₂-cefemo-3-karboksylowy-4 (lub jego ester) reaguje z alkoholem lub fenolem tak, by 50 reszta alkoholu lub fenolowa zastąpiła grupę X dając poszukiwany związek 3-eteryfikowany hydroksymetylowy lub jego 4-ester.

Etery mogą być również utworzone ze związku 3-hydroksymetylowego przez addycję do związków nienasyconych zaktywowanych przez grupy elektronodonorowe lub elektronoakceptorowe. W przypadku stosowania 55 związków nienasyconych zawierających grupy elektrondonorowe zachodzi reakcja bliźniacza, której sprzyjają katalizatory kwaśne. Z drugiej strony z nienasyconymi związkami zawierającymi grupy elektronoakceptorowe zachodzi reakcja niebliźniacza, której sprzyjają katalizatory zasadowe.

Jeśli produktem końcowym jest związek 7 β -acyloamidowy, zawierający niepożądaną grupę acylową, to 65

związek ten można zdezacylować przy azocie, uzyskując odpowiadający mu związek 7β-aminowy, a następnie zacylować właściwym czynnikiem acylującym.

Metody dezacylowania przy azocie pochodnych cefalosporyny C zawierających grupy 7β-acyloamidowe są znane, a jedna z nich polega na działaniu na ester kwasu 7β-acyloamido-3-eterfikowanego hydroksymetylo-cefemo-3-karboksyowego-4 składnikiem tworzącym chlorowcoimid, przekształcając tak otrzymany chlorowcoimid w iminoester i hydrolizując ten ostatni. W razie potrzeby grupę estrową można odszczepić przez hydrolizę lub hydrogenolizę uzyskując kwas 4-karboksyowy. Odpowiednie dające się łatwo usunąć grupy estrowe opisano wyżej.

Metoda N-dezacylacji opisana jest bardziej szczegółowo w jednym z wcześniejszych zgłoszeń.

N-dezacylację kwasu 7β-acyloamido-3-eterfikowanego hydroksymetylo-cefemo-3-karboksyowego-4 lub jego pochodnej można również przeprowadzić przez bezpośrednią hydrolizę kwasową na przykład 0,1–1,0 n kwasem solnym.

Gdy podstawnikiem przy grupie 7β-aminowej jest δ-aminoadipoil, to N-dezacylację można przeprowadzić za pomocą chlorku nitrozyłu, zgodnie z patentem brytyjskim nr 1 017 534.

Jeśli materiałem wyjściowym jest związek 7β-aminowy może być koniecznym zabezpieczenie grupy 7β-aminowej w różnych etapach reakcji. Można to zrobić, jak opisano wyżej, przez acylację lub też za pomocą innej grupy dającej się łatwo usunąć w odpowiednim momencie.

Kwasy 7β-amino-3-eterfikowane hydroksymetylo-cefemo-3-karboksyowe-4, ich sole złożone z kwasami, na przykład z silnymi kwasami, sole z zasadami i ich 4-estry są, jak stwierdzono wyżej, związkami nowymi. Sole złożone z kwasami takimi jak kwasy hydrokarbylosulfonowe, na przykład kwas p-toluenosulfonowy i metanosulfonowy, oraz z kwasem azotowym można z łat-

wością acylować jak opisano w patencie brytyjskim nr 1 104 937.

Otrzymany związek 7β-aminowy, na przykład w formie soli złożonej z kwasem można na przykład reacylować w sposób opisany wyżej.

Jeśli grupa 7β-acyloamidowa zawiera grupę aminową, zachodzi konieczność jej ochrony w trakcie różnych etapów reakcji. Grupa ochronna jest zazwyczaj tego rodzaju, że można ją usunąć przez hydrolizę nie wywierając wpływu na resztę cząsteczki, a zwłaszcza na wiązanie laktamowe i 7β-amidowe. Tę samą lub różną grupę ochronną można zastosować do ochrony grupy 4-COOH jak i obie jednocześnie usunąć w razie potrzeby. Usunięcia obu grup najkorzystniej jest dokonać po ostatnim etapie reakcji. Zalecanymi typami grup ochronnych są uretany, aryloametyl (na przykład trityl), aryloametylen, sulfenyl lub enamina. Grupy te można na ogół usunąć za pomocą jednego lub więcej reagentów takich jak rozcieńczone kwasy mineralne na przykład rozcieńczony kwas solny, stężonych kwasów organicznych, takich jak na przykład stężony kwas octowy, trójfluorooctowy i ciekły bromowodór w bardzo niskiej temperaturze na przykład w temperaturze -80°C . Zazwyczaj grupę ochronną stanowi trzeciorzędowa grupa butoksykarbonylowa, którą łatwo można usunąć przez hydrolizę rozcieńczonym kwasem mineralnym, na przykład rozcieńczonym kwasem solnym lub korzystnie wodnym roztworem słabego kwasu, na przykład organicznego, takiego jak kwas octowy lub innego kwasu alifatycznego, na przykład w temperaturze $0-40^{\circ}\text{C}$, korzystnie w temperaturze pokojowej ($15-25^{\circ}\text{C}$). Innym środkiem hydrolizującym jest kwas trójfluorooctowy. Grupę NH_2 można również ochronić jako NH^+R , stosując chlorobezwodnik aminokwasu, jak i jego chlorowcowodorek w warunkach, w których grupa aminowa pozostaje protonowana.

Typowe grupy ochronne oraz metody ich usuwania podano w tabeli 1.

Tabela 1

Rodzaj grupy	Przykład	Nazwa potoczna oraz analogi itd.	Metoda usuwania
1	2	3	4
Uretanowa	$-\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{OCH}_2\text{Ph}$	Benzoiloksykarbonylowa, p-metoksylowa	HBr (AcOH/czysty) CF_3COOH (czysty) ciekły HBr w -80°C
Uretanowa	$-\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{OC}(\text{CH}_3)_3$	III-rzęd.-butoksykarbonylowa	Rozcieńczony kwas (HCL) CF_3COOH (czysty)
Uretanowa	$-\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{OCHPh}_2$	Dwufenylometoksykarbonylowa	CF_3COOH (czysty) Rozcieńczony HCl itd.
Uretanowa	$-\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{O}$ (1-adamantyl)	1-Adamantyloksykarbonylowa	Rozcieńczony HCl
Aryloametylowa	$-\text{NH}\cdot\text{CPh}_3$	Tritylowa	AcOH + H_2O Rozcieńczony HCl
Sulfonylowa	Wzór 11	o-Nitrofenylosulfonylowa, p-nitrowa	Rozcieńczony HCl NaJ lub $\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_3$ pH 2–4

1	2	3	4
Enaminowa	Wzór 12	β -Dwukarbonylowa R = OET Acetoctan etylu R = CH ₃ Acetyloaceton R = Ph Benzoiloaceton R = OMe Acetoctan metylu R = C ₂ H ₅ Propionyloaceton i inne β -dwuketony	Kwas labilny w różnym stopniu Rozcieńczony AcOH lub HCl itd.
Arylometylenowa	Wzór 13	Anilowa (podobna do β -dwukarbonylowej) z aldehydu salicylowego, 5-chlorosalicylowego, 3,5-dwuchlorosalicylowego, 2-hydroksy-1-naftyłowego oraz z 3-hydroksy-4-formylopirydyny	Rozcieńczony HCl
Oniowa	NH ₃ ⁺		Zasada
Uretanowa	—NH·CO·OCH ₂ CCl	β , β , β -Trórchloroetoksykarbonylowa	Środki redukujące na przykład Zn (kwas octowy)

Związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą być stosowane w celach leczniczych w jakikolwiek dowolny sposób, przez analogię do innych antybiotyków. Farmaceutyczna kompozycja składająca się z kwasu 7 β -acyloamido-3-eteryfikowanego hydroksymetylocefemo-3-karboksylowego-4 lub jego nietoksycznej pochodnej, na przykład jego soli (opisanych wyżej) przystosowanej do celów medycznych i weterynaryjnych. Tego rodzaju kompozycje mogą być wprowadzone do użytku w sposób konwencjonalny z wszelkimi niezbędnymi pomocniczymi środkami farmaceutycznymi jak nośniki lub inne dodatki.

Kompozycje farmaceutyczne, składają się z kwasu 7 β -acyloamido-3-eteryfikowanego hydroksymetylocefemo-3-karboksylowego-4 lub jego soli nietoksycznych (opisanych wyżej) w połączeniu z farmaceutycznymi nośnikami lub dodatkami. Kompozycje zaleca się podawać w formie ułatwiającej jej absorpcję w przewodzie żołądkowo-jelitowym. Tabletki i kapsułki do zażywania doustnego mogą być dostarczane w formie dawek jednostkowych i mogą zawierać konwencjonalne dodatki takie jak środki wiążące, na przykład syrop, żywica akacjowa, żelatyna, sorbit, tragakant lub poliwinylpirolidon; wypełniacze, jak na przykład laktoza, cukier, skrobia kukurydziana, fosforan wapniowy, sorbit lub glicyna; środki smarne, jak na przykład stearynian magnezowy, talk, glikol polietylenowy, krzemionka; środki rozdrabniające, jak na przykład skrobia ziemniaczana, lub przyswajalne środki zwilżające jak laurylosulfonian sodowy. Tabletki można pokrywać zgodnie z metodami dobrze znanymi w farmacji. Ciekłe preparaty do zażywania doustnego mogą mieć formę wodnych lub oleistych zawiesin, roztworów, emulsji, synopów, eliksirów itp. lub też mogą być dostarczane w postaci suchego produktu do rozpuszczania w wodzie lub mieszania z innym odpowiednim nośnikiem przed zażyciem. Tego rodzaju ciekłe preparaty mogą zawierać konwencjonalne dodatki takie jak środki suspendujące, na przykład syrop sorbitowy, metyloceluloza, syrop glukozowo-cukrowy, żelatyna, hydroksyetylo-

celuloza, karboksymetyloceluloza, żel stearynianu glinowego lub uwodornione tłuszcze jadalne; środki emulgujące, jak na przykład lecytyna, jednooleinian sorbitu lub żywica akacjowa; niewodne nośniki takie jak oleje jadalne, na przykład olej migdałowy, frakcjonowany olej kokosowy, estry oleiste, glikol propylenowy lub alkohol etylowy; środki konserwujące, na przykład p-hydroksybenzoesan metylu lub propylu względnie kwas sorbowy. Suppozytoria mogą zawierać zwykłe osnowy czopkowe, na przykład masło kakaowe lub inne glicerydy.

Kompozycje do zastrzyków mogą być produkowane w dawkach jednostkowych w ampułkach lub w pojemnikach wielodawkowych z dodatkiem środków konserwujących. Kompozycje mogą mieć postać zawiesin, roztworów, emulsji w nośnikach oleistych lub wodnych i mogą zawierać odczynniki recepturowe takie jak środki suspendujące, stabilizujące i/lub dyspergujące. Ewentualnie składnik aktywny może być w postaci proszku do rozpuszczania przed użyciem w odpowiednim nośniku, na przykład w sterylizowanej, wolnej od pirogenów, wodzie destylowanej.

Kompozycje można również wytwarzać w formie ułatwiającej absorpcję przez błony śluzowe nosa oraz tkanki gardła i płuc. Mogą one mieć zazwyczaj postać proszkową lub ciekłą do rozpylania i inhalacji, względnie pastylek, mazideł do pędzlowania gardła itd. Preparaty do leczenia oczu lub uszu mogą być wytwarzane w formie pojedynczych kapsulek, w postaci ciekłej lub półstałej, lub też stosowane w formie kropli itp. Preparaty do użytku zewnętrznego mogą być sporządzane na podstawie hydrofobowej lub hydrofilnej w postaci maści, kremów, mleczek, zasypek itp.

Do celów weterynaryjnych kompozycje mogą mieć na przykład formy preparatów dopiersiowych na osnowach zarówno wolno działających względnie szybko wyzwalających.

Kompozycje mogą zawierać od 0,1% wzwyż, na przykład 10–99%, korzystnie 10–60% substancji aktywnej, w zależności od metody aplikowania leku. Jeśli

kompozycje składają się z dawek jednostkowych, zaleca się by każda jednostka zawierała 50—500 mg składnika czynnego. Dawki stosowane w leczeniu dorosłych zaleca się utrzymywać w granicach 100—3000 mg, na przykład 1500 mg dziennie zależnie od drogi i częstości aplikowania.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą być aplikowane w kombinacji z innymi środkami terapeutycznymi, takimi jak antybiotyki na przykład inne cefalosporyny, penicyliny i tetracykliny.

W celu umożliwienia lepszego zrozumienia i objaśnienia istoty wynalazku, podano poniżej następujące przykłady w których przyjęto określenia.

Układ A oznacza czynnik zastępujący w składzie n-propanol : woda = 7 : 3 na bibule Whatman nr 1 w temperaturze pokojowej.

Układ B oznacza mieszaninę n-butanol : etanol : woda = 4 : 1 : 5 zrównoważoną w temperaturze pokojowej, system zstępujący z górną fazą jako czynnikiem rozwijającym w równowadze z fazą dolną. Bibuła Whatman nr 3MM zbuforowana do pH = 6,0 za pomocą 0,05 M roztworu ortofosforanu jednosodowego.

Układ C oznacza mieszaninę octan butylu : n-butanol : 0,1 M roztwór octanu sodowego (pH = 5,0), zrównoważoną w 38°C; system zstępujący z dolną fazą jako czynnikiem rozwijającym w równowadze z fazą dolną, działającym w 38°C. Bibuła Whatman nr 1 zbuforowana do pH = 5,0 roztworem 0,1 M octanu sodowego.

R_T oznacza wartość R_F podzieloną przez odnośną wartość dla kwasu 3-acetoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4.

R_p oznacza wartość R_F podzieloną przez odnośną wartość dla kwasu 3-acetoksymetylo-7 β -fenyloacetamido-cefemo-3-karboksylowego-4.

Warunki dla elektroforezy takie, jakie opisał Cocker i inni w J. Chem. Soc. 1965, s. 5015.

Przykład I. Reakcja pomiędzy kwasem 3-acetoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowym-4 i n-propanolem:

Roztwór 5 g kwasu 3-acetoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 w 20 ml n-propanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną. W godzinnych odstępach pobierano próbki po 10 μ l i наносono obok próbki autentycznego kwasu 3-n-propoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 na bibulę Whatman nr 1 zbuforowaną uprzednio do pH 5 roztworem 0,1 M octanu sodowego. Chromatogram rozwijał się w układzie C. Światło ultrafioletowe ujawniło trzy plamki na gotowym chromatogramie o R_f 0,27, 0,56 i 0,90. Pierwsza plamka odpowiadała nieprzereagowanemu materiałowi wyjściowemu, zaś druga kwasowi 3-n-propoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowemu-4. Plamkę tą wycięto z wymyło 20%-wym roztworem wodnym etanolu, a stężenie oznaczono z wielkości absorpcji przy 260 nm/ E_{1cm}^1 materiału autentycznego = 220, zobacz przykład XI). Maksymalną wydajność produktu wynoszącą 10% otrzymano po dwóch godzinach.

Przykład II. Otrzymywanie kwasu 3-metoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4:

Związek ten otrzymano według następującego schematu reakcji (poniżej opisano poszczególne etapy bardziej szczegółowo):

Kwas 3-hydroksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4 $\rightarrow$ 3-hydroksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylan-4 dwufenylometrylu $\rightarrow$ 3-metoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylan-4 dwufenylometrylu $\rightarrow$ kwas 3-metoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4.

3-hydroksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylan-4 dwufenylometrylu otrzymano w następujący sposób:

500 mg kwasu 3-hydroksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 rozpuszczono w bezwodnym tetrahydrofuranie i zadano roztworem 300 mg (1,1 równoważnika) dwufenylodwuazometanu w eterze naftowym. Azot wydzieliał się powoli, a po 2,5 godziny roztwór odparowano, pozostałość rozpuszczono w octanie etylu, roztwór przemyto roztworem kwaśnego węglanu sodowego i powtórnie odparowano. Otrzymano 0,5 g substancji gumowatej, która zestaliła się po roztrąceniu z eterem. Próbkę przekrystalizowano z metanolu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 164°C, $[\alpha]_D^{25} = +25^\circ$ (c 1,0, dioksan), $+22^\circ$ (c 1,0, tetrahydrofuran), $\lambda_{\max}$ (etanol) 234 nm, $E_{1cm}^1\% = 255$ ($\epsilon = 13\,300$), 259 nm, $E_{1cm}^1\% = 151$ ($\epsilon = 7850$), $\nu_{\max}$ (bromoforn) 3429 (—OH), 3280 (=NH), 1750 (β -laktam), 1722 cm^{-1} (—COOR). Oznaczono: C, 62,2; H, 4,5; N, 5,4; S, 12,1%. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ zawiera C, 62,3; H, 4,7; N, 5,4; S, 12,3%. $R_F = 0,83$ (płytką z żelu krzemionkowego G; octan etylu : benzen = 1 : 2).

3-metoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylan-4 dwufenylometrylu otrzymano w następujący sposób:

20 g (38,4 milimola) 3-hydroksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylan-4 dwufenylometrylu rozpuszczono w 1500 ml bezwodnego chlorku metylenu i zadano 0,3 ml (2 milimolami) kompleksu eterowego trójsfluorku boru, po czym w temperaturze 0°C dodano roztworu dwuazometanu (otrzymanego z 40 g nitrozometylomocznika) w 1500 ml eteru. Roztwór utrzymywano w temperaturze pokojowej przez godzinę, a następnie przesączono przez warstwę kwasu krzemowego, który w końcu przemyto starannie octanem etylu. Rozpuszczalnik odparowano a uzyskaną spienioną substancję rozpuszczono w 100 ml etanolu, z którego wydzielilo się 14,3 g (68%) białego produktu krystalicznego o temperaturze topnienia 146—148°C, $[\alpha]_D^{25} = 15,6^\circ$ (c 1, tetrahydrofuran), $\lambda_{\max}$ (etanol) 235 i 260 nm ($\epsilon = 14\,800$ i 9100) (oba maxima), $\nu_{\max}$ (Nujol) 3295 (=NH), 1786 (β -laktam), 1725, 1230 (—COOR), 1668 i 1646 cm^{-1} (—CONH—). (Oznaczono: C, 63,1; H, 4,9; N, 5,1; S, 11,5%. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ zawiera: C, 62,9; H, 4,9; N, 5,2; S, 12,0%). MRJ (CDCl_3) 5,76 (— CH_2OCH_3), 6,80 τ (— CH_2OCH_3).

Równolegle przeprowadzona reakcja przy użyciu 5,3 mola (2 milimoli) 5%-go roztworu bezwodnego trójsfluorku glinu w eterze zamiast kompleksu eterowego trójsfluorku boru dała w przybliżeniu tę samą wydajność.

Kwas 3-metoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4 otrzymano w następujący sposób:

Roztwór 2,0 g (3,8 milimola) 3-metoksymetylo-7β-(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometyłu w 2 ml anizolu i 8 ml kwasu trójfluorooctowego utrzymywano w temperaturze pokojowej przez 5 minut, po czym lotne reagenty odparowano w temperaturze poniżej 30°C. Roztwór gumowatej suchej pozostałości w octanie etylu wlało do lekkiej benzyny uzyskując białą substancję stałą, którą z powrotem rozpuszczono w 4 ml octanu etylu, po czym podano 20 ml eteru. Wydzielony osad odrzucono. Klarowny przesącz wlało do dużej ilości eteru naftowego uzyskując 1,0 g (71%) białego stałego produktu, krystalizującego z octanu etylu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 153–157°C (z rozkładem), $[\alpha]_D^{25} = +82^\circ$ (c 1,0, tetrahydrofuran), $\lambda_{\max}$ (etanol) 237 nm ($\epsilon = 13\,700$), przebieg 260 nm ($\epsilon = 7700$); $\nu_{\max}$ (Nujol) 1792 (β-laktam), 1725 (CO₂H), 1670 i 1540 cm⁻¹ (amid); τ (D₂O z NaHCO₃) 6,7, 6,73 6,38, 6,1, 5,8, 4,88, 4,38 i 2,62 do 2,95; R_F 0,25 (układ B), 0,22 (układ C). (Oznaczono: C, 49,2; H, 4,6; N, 7,5; S, 17,0%. C₁₅H₁₆N₂O₅S₂ zawiera: C, 48,9; H, 4,4; N, 7,6; S, 17,4%).

Przykład III. Otrzymywanie 7-(2',2'-dwumetylo-5'-keto-4'-fenylo-1'-imidazolidynylo)-3-metoksymetylo-3-karboksylanu-4 sodowego:

Związek ten otrzymano według następującego schematu reakcji (jej poszczególne etapy opisano poniżej bardziej szczegółowo):

3-metoksymetylo-7β-(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylan-4 dwufenylometyłu → kwaśny p-toluenosulfonian 7β-amino-3-metoksymetylo-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometyłu → kwas 7β-(D-α-amino-α-feniloacetamido)-3-metoksymetylo-cefemo-3-karboksylowy-4 → 7β-(2',2'-dwumetylo-5'-keto-4'-fenylo-1'-imidazolidynylo)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylan-4 sodowy.

Kwaśny p-toluenosulfonian 7β-amino-3-metoksymetylo-cefemo-3-karboksylan-4 dwufenylometyłu otrzymano w następujący sposób.

Roztwór 4,0 g (7,65 milimola) 3-metoksymetylo-7β-(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometyłu w 60 ml chlorku metylenu ochłodzono do -10°C i zadano 7,5 g (95 milimolami) pirydyny. Roztwór 4,7 g (22,6 milimola) pięciotlenku fosforu w 70 ml chlorku metylenu dodano mieszając w ciągu 5 minut i utrzymując temperaturę -10°C. Mieszanie kontynuowano dalsze 30 minut. Następnie dodawano 75 ml zimnego metanolu w takim tempie, by temperatura nie wzrosła ponad -10°C. Mieszanie kontynuowano przez 2,5 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie dodano 105 ml 1 N kwasu solnego i mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Warstwę organiczną oddzielono, przemyto wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego i wodą, a następnie odparowano. Pozostałość rozpuszczono w 20 ml octanu etylu i dodano roztworu 1,45 g (7,65 milimola) kwasu p-toluenosulfonowego w octanie etylu.

Szukany produkt wydzielono w postaci białej krystalicznej substancji, odsączono, przemyto w octanie etylu i wysuszono uzyskując wydajność 3,0 g (67%). Produkt ten można przekrystalizować z mieszaniny chloroformu z octanem etylu. Temperatura topnienia 150°C, $[\alpha]_D^{25} = -8,3^\circ$ (c 1, chloroform), $\lambda_{\max}$ (etanol) 262 nm ($\epsilon = 7750$), $\nu_{\max}$ (Nujol) 1788 (β-laktam), 1732

i 1230 cm⁻¹ (—COOR). (Oznaczono: C, 58,7; H, 5,0; N, 4,6; S, 10,6%. C₂₀H₃₀N₂O₇S₂ zawiera: C, 58,9; H, 5,3; N, 4,7; S, 10,8%). MRJ (CDCl₃) 5,50 i 5,83 (kwartet; J = 15 c/s, —CH₂OCH₃), 6,86 τ (—CH₂OCH₃).

5 Kwas 7β-(D-α-amino-α-feniloacetamido)-3-metoksymetylo-cefemo-3-karboksylowy-4 otrzymano w następujący sposób:

1,85 g (7,72 milimola) N-III-rzęd.-butoksykarbonylo-10 -D-fenylglicyny rozpuszczono w 20 ml bezwodnego tetrahydrofuranu i roztwór ochłodzono do -6°C, po czym dodano 1,09 ml (7,72 milimola) trójetylaminy, a następnie roztworu 1,06 g (7,72 milimola) chloromrówczanu izobutyłu w 4 ml bezwodnego tetrahydrofuranu z taką prędkością by temperatura utrzymywała się poniżej -6°C. Po 30 minutach mieszania w temperaturze pokojowej odsączono wydzielony chlorek trójetylaminowy. Przesącz dodano do roztworu 3,0 g (5,1 milimola) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7β-amino-3-metoksymetylo-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometyłu w 15 ml acetonitrylu i 5 ml N,N-dwumetyloacetamidu. Po 30 minutach rozpuszczalniki usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszczono w octanie etylu. Roztwór wyekstrahowano nasycionym wodnym 25 roztworem kwaśnego węgla sodowego i wodą, następnie osuszono, a rozpuszczalnik odparowano. Gumowatą pozostałość rozpuszczono w mieszaninie 3 ml anizolu i 12 ml kwasu trójfluorooctowego i po 5 minutach roztwór odparowano pod wysoką próżnią. Oleistą pozostałość 30 rozpuszczono w octanie etylu, po czym roztwór wlało do dużej ilości lekkiej benzyny (frakcja 60–80°C). Produkt odsączono, wysuszono i zdyspergowano w 200 ml wody. Zawiesinę zadano jonitem „Amberlit” LAL (AcO-) (20% objętościowych w eterze, 50 ml) i energicznie wytrząsnęto, utworzoną emulsję oddzielono przez odwirowanie. Warstwę wodną przemyto 3 × 40 ml octanu etylu i wysuszono w stanie zamrożonym. Białą 40 zliofilizowaną substancję stałą w ilości 1,4 g (72%) przekrystalizowano z wodnego roztworu propanolu. Temperatura topnienia 248–260°C (rozkład), $[\alpha]_D = +100^\circ$ (c 1, woda), $\lambda_{\max}$ (woda) 260 nm ($\epsilon = 8100$), $\nu_{\max}$ (Nujol) 1756 (β-laktam), 1512 i 1692 (—CO—NH—), 1597 cm⁻¹ (—COO—). (Oznaczono: C, 52,9; H, 5,1; N, 10,5; S, 8,1%. C₁₇H₁₉N₃O₅·½H₂O zawiera 45 C, 52,8; H, 5,2; N, 10,9; S, 8,2%). MRJ (D₂O) 2,41 (fenyl), 5,71, 6,68 τ (—CH₂OCH₃), $R_F = 0,99$ (układ B); substancja ta wędruje do anody w trakcie elektroforezy przy pH 1,9.

50 7β-(2',2'-dwumetylo-5'-keto-4'-fenylo-1'-imidazolidynylo)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylan-4 sodowy otrzymano w następujący sposób:

Zawiesinę 1 g (2,65 milimola) kwasu 7β-(D-α-amino-α-feniloacetamido)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4 w 37 ml 1%-go roztworu 2,65 milimola trójetylaminy w acetonie mieszano przez 15 godzin w temperaturze pokojowej, po czym dodano 4,5 ml 10%-go roztworu heptanokarboksylanu-3 sodowego w acetonie, wydzielony osad odsączono i przemyto acetonem i eterem uzyskując 0,65 g produktu (59%), $\lambda_{\max}$ (woda) 257 nm ($\epsilon = 7700$), $\nu_{\max}$ (Nujol) 1760 (β-laktam), 1690 (—CONH—), 1610 cm⁻¹ (—COO—); MRJ (D₂O) 8,44 [=C(CH₃)₂], 5,78, 6,69 τ (—CH₂OCH₃). (Oznaczono: C, 51,8; H, 5,1; N, 9,2; S, 6,5%. C₂₀H₂₂N₃NaO₅S·½H₂O zawiera 65 C, 51,5; H, 5,4; N, 9,0; S, 6,9%).

Przykład IV. Otrzymywanie kwasu 7β-(p-fluoroacetamido)-3-metoksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4:

Związek ten otrzymano przez zacylowanie 1,1 g (1,89 milimola) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7β-amino-3-rietoksymetylo-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylo-metylu za pomocą 0,35 g (2,0 milimola) chlorku p-fluorofenyloacetylu metodą opisaną już w przykładzie III. Uzyskano 0,60 g (92%) produktu, który wykryszalizowano z wodnego roztworu etanolu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 182–183°C, $[\alpha]_D^{25} = 93^\circ$ (c 1, tetrahydrofuran), $\lambda_{\max}$ (etanol) 264, 271 nm ($\epsilon = 7450$ i 6850), $\nu_{\max}$ (Nujol) 3250 (—NH—), 1766 (β-laktam), 1730 i 1250 (—OCOCH₃), 1705 (—COOH), 1655, 1545 cm⁻¹ (—CONH). Oznaczono: C, 48,5; H, 4,8; N, 6,7; S, 7,9%.

C₁₇H₁₇FN₂O₅S₂·½H₂O zawiera: C, 48,5; H, 5,1; N, 6,7; S, 7,6%. MRJ (D₂O z NaHCO₃) 5,8, 6,7 τ (CH₃OCH₃). R_f 0,36 (układ B), 0,46 (układ C).

Przykład V. Otrzymywanie kwasu 7β-(p-acetoksifynyloacetamido)-3-metoksymetylo-cefemo-3-karboksylowego-4.

Związek ten otrzymano przez zacylowanie 1,05 g (1,8 milimola) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7β-amino-3-metoksymetylo-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylo-metylu za pomocą chlorku p-acetoksifynyloacetylu (otrzymanego z 1 g, tj. 4,8 milimola odpowiadającego mu kwasu i chlorku oksalilu), ogólną metodą opisaną w przykładzie III. Uzyskano 1,0 g produktu (92%), który wykryszalizowano z wodnego roztworu etanolu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 150–152°C, $[\alpha]_D^{25} = 84,3^\circ$ (c 1, tetrahydrofuran), $\lambda_{\max}$ (etanol) 261 nm ($\epsilon = 7300$), $\nu_{\max}$ (Nujol) 3250 (—NH—), 1775 (β-laktam), 1730, 1242 (—OCOCH₃), 1708 (—COOH), 1650 i 1550 cm⁻¹ (—CONH—). (Oznaczono: C, 52,4; H, 4,6; N, 6,5; S, 7,0%; C₁₉H₂₀N₂O₇S·¾H₂O zawiera: C, 52,6; H, 5,0; N, 6,5; S, 7,4%). MRJ (D₂O z NaHCO₃) 7,63 (CH₃COO), 5,70, 6,70 τ (—CH₂OCH₃). R_f 0,30 (układ B), 0,27 (układ C).

Przykład VI. Otrzymywanie kwasu 7β-(p-chlorofenyloglioksamido)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4:

Związek ten otrzymano przez zacylowanie 2,5 g (4,3 milimola) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7β-amino-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylo-metylu za pomocą mieszanego bezwodnika z 1,15 g (6,4 milimola) kwasu p-chlorofenyloglioksylowego i chlorku piwalobilu ogólną metodą opisaną w przykładzie III. Otrzymano 1,5 g produktu (85%), o temperaturze topnienia 154–156°C, $[\alpha]_D^{25} = 98,5^\circ$ (c 1, tetrahydrofuran), $\lambda_{\max}$ (etanol) 264 nm ($\epsilon = 21\,200$), $\nu_{\max}$ (Nujol) 1780 (β-laktam), 1674, 1520 (—CONH—), 1690 (—COOH), 1720 cm⁻¹ (PhCO·CO—). Oznaczono: C, 49,1; H, 3,9; N, 6,5; S, 8,0%. C₁₇H₁₅ClN₂O₆S·¼H₂O zawiera C, 49,2; H, 3,8; N, 6,7; S, 7,7%). MRJ (CDCl₃) 2,54, 1,70 (fenyl), 5,57, 6,63 τ (—CH₂OCH₃). R_f 0,43 (układ B), 0,65 (układ C).

Przykład VII. Otrzymywanie kwaśnego p-toluenosulfonianu 7β-amino-3-etoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylo-metylu:

10 g (19,2 milimola) 3-hydroksymetylo-7β-(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylo-metylu

rozpuszczono w 1000 ml bezwodnego chlorku metylu i zadano 0,2 ml (1,33 milimola) kompleksu eterowego trójfluorku boru. Następnie dodano roztworu dwuazotanu (ze 100 g nitrozyloetylomocznika) w 1000 ml lekkiej frakcji (60–80°C) benzyny w temperaturze pokojowej. Po 30 minutach roztwór przesączono przez krzemionkę, którą przemyto 3×50 ml octanu etylu. Rozpuszczalniki odparowano, a gumowatą pozostałość rozfrakcjonowano chromatograficznie na kolumnie wypełnionej kwasem krzemowym (6,5×25 cm) w mieszaninie octan etylu:benzen = 1:9. Frakcje zawierające wyższy składnik w gumowatym produkcie (R_f ~ 0,7 w mieszaninie octan etylu:benzen = 1:5 na żelu krzemionkowym G) połączono razem i odparowano, uzyskując 4,1 g (39%) gumowatej substancji będącej 3-etoksymetylo-7β-(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylanem-4 dwufenylo-metylu. Łańcuch boczny w pozycji 7 usunięto ogólną metodą opisaną w przykładzie III. Otrzymano 1,42 g (12,5% w przeliczeniu na związek 3-hydroksymetylowy) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7β-amino-3-etoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylo-metylu o temperaturze topnienia 154°C, $[\alpha]_D^{25} = -7,1^\circ$ (c 1, CHCl₃), $\lambda_{\max}$ (etanol) 262 nm ($\epsilon = 7400$), $\nu_{\max}$ (Nujol) 1782 (β-laktam), 1220, 1712 (—COOR), 1175 cm⁻¹ (SO₃). (Oznaczono: C, 59,6; H, 5,3; N, 4,5; S, 10,0%. C₃₀H₃₂N₂O₇S₂·½H₂O zawiera: C, 59,5; H, 5,5; N, 4,6; S, 10,6%). MRJ (CDCl₃) 5,44 i 5,83 (kwartet: J = 16 c/s, —CH₂OCH₂·CH₃), 6,78, 8,95 τ (—CH₂—OCH₂·CH₃).

Otrzymywanie kwasu 7β-(D-α-amino-α-fenyloacetamido)-3-etoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4:

Związek ten otrzymano przez zacylowanie 2,0 g (3,34 milimola) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7β-amino-3-etoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylo-metylu za pomocą mieszanego bezwodnika z 1,21 g (4,8 milimola N-(III-rzęd-butoksykarbonylo)-D-fenyloglicyny i chloromrówczanu izobutyli, ogólną metodą opisaną w przykładzie III. Uzyskano 1,1 g (84%) produktu o temperaturze topnienia 150–155°C (rozkład), $[\alpha]_D^{22} = 74,8^\circ$ (c 1, H₂O), $\lambda_{\max}$ (woda) 260 nm ($\epsilon = 7350$), $\nu_{\max}$ (Nujol) 1775 (β-laktam), 1698, 1560 (—CONH—), 1670 cm⁻¹ (COO—). MRJ (D₂O) 2,45 (fenyl), 5,80, 6,50, 8,85 τ (—CH₂OCH₂CH₃). R_f 0,66 (układ A), 0,13 (układ B).

Przykład VIII. Otrzymywanie 3-chlorometylo-7β-(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylo-metylu:

Roztwór 5,2 g (10 milimoli) 3-hydroksymetylo-7β-(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylo-metylu i 4 ml (40 milimoli) pirydyny w 75 ml bezwodnego tetrahydrofuranu dodawano kroplami w 20°C do roztworu 2,38 g (1,45 ml, 20 milimoli) chlorku tionylu w 25 ml bezwodnego tetrahydrofuranu w przeciągu godziny. Po 15 minutach mieszaninę wlało do solanki, produkt reakcji wyekstrahowano eterem, a ekstrakt osuszono i zatężono. Zatężony roztwór wkroplono do eteru naftowego (o temperaturze wrzenia 40–60°C) i oddzielono wytrącony stały produkt w ilości 3,9 g (73%). Próbką przekryszalizowaną z etanolu posiada temperaturę topnienia 125–133°C (rozkład), $[\alpha]_D^{23} = 6,5^\circ$ (c 1,0, tetrahydrofuran), $\lambda_{\max}$ (etanol) 235 nm ($\epsilon = 13\,200$), 266 nm ($\epsilon = 8000$), $\nu_{\max}$ (bromoform) 3390 (NH), 1785 (β-laktam), 1725 (COOR), 1682 i 1510 cm⁻¹

(CONH). MRJ (CDCl_3) 5,63 τ (singlet grupy 3-metylenowej), (Oznaczono: C, 60,7; H, 4,7; N, 4,7; S, 11,7; Cl 6,2%. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Cl}$ zawiera C, 60,2; H, 4,3; N, 5,2; S, 11,9; Cl, 6,6%), $R_f = 0,47$ (płytki krzemionkowa, benzen : octan etylu = 5 : 1).

Otrzymywanie kwaśnego p-toluenosulfonianu 7 β -amino-3-n-propoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu:

Roztwór 1,5 g (2,8 milimola) 3-chlorometylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu w 80 ml acetonu zadano roztworem 0,45 g (3,0 milimoli) jodku sodowego w 15 ml acetonu. Roztwór pozostawiono w ciemności przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Roztwór przesączono i wiano do wody. Mieszaninę wyekstrahowano 3 $\times$ 15 ml eteru, ekstrakt eterowy osuszono nad siarczanem magnezowym i odparowano. Gumowatą pozostałość rozpuszczono w 50 ml n-propanolu i zadano 1% roztworem azotanu rtęciowego w acetonitrylu (45 ml, 2,8 milimola) w temperaturze pokojowej. Po 10 minutach roztwór wiano do 300 ml wody, a następnie wyekstrahowano 3 $\times$ 50 ml benzenu. Ekstrakty benzenowe przemyto wodą, osuszono nad siarczanem magnezowym i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną gumowatą pozostałość rozfrakcjonowano na kolumnie wypełnionej kwasem krzemowym (4,5 $\times$ 25 cm) w mieszaninie benzen : octan etylu = 9 : 1. Frakcje zawierające związek n-propoksymetylowy ($R_f \sim 0,7$, octan etylu : benzen = 1 : 5 na żelu krzemionkowym G) połączono razem i odparowano uzyskując 0,6 g (38%) tego produktu. Łańcuch boczny w pozycji 7 usunięto ogólną metodą opisaną w przykładzie III, uzyskując 85 mg (5% w stosunku do związku 3-chlorometylowego) szukanego kwaśnego p-toluenosulfonianu 7 β -amino-3-n-propoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu. Krystalizował on z mieszaniny chloroformu z octanem etylu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 155–159°C (rozkład) $[\alpha]_D^{25} = -7^\circ$ (c 1, CHCl_3), λ_{max} (etanol) 263 nm ($\epsilon = 7000$), ν_{max} (Nujol) 1788 (β -laktam), 1710 ($-\text{COOR}$), 1185 cm^{-1} (SO_3). MRJ (CDCl_3) 5,42 i 5,79 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,80, 8,58, 9,18 τ ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Oznaczono: C, 60,9; H, 5,7; N, 4,2; S, 10,1%. $\text{C}_{31}\text{H}_{34}$

$-\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$ zawiera C, 61,0; H, 5,6; N, 4,6; S, 10,5%.

Przykład IX. Otrzymywanie kwasu 3-etoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4:

10,3 g 3-chlorometylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu rozpuszczono w 250 ml etanolu i utrzymywano w 60°C przez 4,5 godziny. Mieszaninę odparowano uzyskując 11,6 g spienionej substancji, którą rozpuszczono w 20 ml anizolu i zadano 70 ml kwasu trójfluorooctowego. Po 6 minutach rozpuszczalnik odparowano pod próżnią 1 mm Hg w 40°C. Pozostałą gumowatą substancję roztarto z octanem etylu; otrzymaną w ten sposób substancję stałą odrzucono. Roztwór w octanie etylu wyekstrahowano wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodowego, warstwę wodną oddzielono, zakwaszono do pH 2,5 kwasem fosforowym i powtórnie wyekstrahowano octanem etylu. Po osuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika pozostałą substancję gumowatą przeniesiono do niewielkiej ilości octanu etylu, po czym dodano czterokrotną objętość eteru. Wytrącony osad odrzucono, a przesącz

odparowano uzyskując 2,0 g gumowatej substancji, którą przekrystalizowano z octanu etylu uzyskując 140 mg kwasu 3-etoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4. Z zateżonego ługu macierzystego uzyskano 729 mg zanieczyszczonego produktu drugiego rzutu. Produkt posiadał taką samą wartość R_f co oryginalny wzorcowy związek 3-etoksymetylowy.

Przykład X. Otrzymywanie kwasu 3-etoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4:

Związek ten otrzymano według następującego schematu reakcji (poszczególne jej etapy opisano niżej bardziej szczegółowo):

3-hydroksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylan-4 dwufenylometylu $\rightarrow$ 3-dwuchloroacetoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylan-4 dwufenylometylu $\rightarrow$ kwas 3-dwuchloroacetoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4 $\rightarrow$ kwas 3-etoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4.

3-dwuchloroacetoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylan-4 dwufenylometylu otrzymano w następujący sposób:

2,08 g (4 milimole) 3-hydroksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu i 1,58 ml (20 milimoli) pirydyny rozpuszczono w 100 ml bezwodnego tetrahydrofuranu i ochłodzono do -20°C , po czym dodano kroplami roztworu 2,95 g (1,96 ml, 20 milimoli) chlorku dwuchloroacetylenu w 5 ml bezwodnego tetrahydrofuranu. Po 15 minutach mieszaninę przesączono i odparowano, a pozostałość rozdzielono pomiędzy octan etylu i roztwór kwaśnego węglanu sodowego. Warstwę organiczną przemyto solanką, osuszono i zateżono do małej objętości; roztwór ten wiano kroplami do benzyny, uzyskując 2,1 g (85%) białej stałej substancji o temperaturze topnienia powyżej 60°C (mięknie). $[\alpha]_D^{21} = +17,5^\circ$ (c 1,14, dioksan), λ_{max} (etanol) 236 nm ($\epsilon = 13\,300$), 259 nm ($\epsilon = 7600$), ν_{max} (CHBr_3) 1783 (β -laktam), 1760 (CO_2CHCl_2), 1725 (COOR), 1680 i 1510 cm^{-1} (CONH). MRJ (CDCl_3) 4,13 τ ($-\text{COCHCl}_2$). $R_f = 0,37$ (płytki z żelu krzemionkowego G, benzen : octan etylu = 5 : 1).

Kwas 3-dwuchloroacetoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4 otrzymano w następujący sposób:

6,8 g 3-dwuchloroacetoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu rozpuszczono w 5 ml anizolu i dodano 15 ml kwasu trójfluorooctowego. Po 4 minutach usunięto rozpuszczalnik w 30°C . Pozostałość rozpuszczono w octanie etylu i powtórnie odparowano; gumowatą pozostałość znowu rozpuszczono w 10 ml octanu etylu i wkropiono, mieszając, do 400 ml eteru naftowego. Otrzymano 4,92 g (95%) żółtego stałego produktu o temperaturze topnienia powyżej 60°C (mięknie, rozkład w 99°C), $[\alpha]_D^{27} = +56^\circ$ (c 0,7, dioksan), λ_{max} (etanol) 237 nm ($\epsilon = 12\,500$), 259 nm ($\epsilon = 7500$), ν_{max} (CHBr_3) 3390 (NH), 1788 (β -laktam), 1760 (COOR), 1685 i 1518 (CONH), 1735 i 1715 cm^{-1} (COOH). MRJ (CDCl_3) 4,0 τ ($-\text{CH}_2\text{OCHCl}_2$).

Sól z dwucykloheksyloaminą wykryształizowana z acetonu ma temperaturę topnienia powyżej 100°C (mięknie, rozkład w 210°C), $[\alpha]_D^{25} = +36^\circ$ (c 1,0, chloroform), λ_{max} (etanol), 235 nm ($\epsilon = 13\,660$), 265 nm ($\epsilon = 6950$), ν_{max} (CHBr_3) 1774 (β -laktam), 1765 (COOR),

1635 (COO—), 1680 i 1518 (CONH), 8,12 cm⁻¹ (CHCl₂). MRJ (CDCl₃) 3,91 τ (—CH₂·O·CO·CHCl₂). (Oznaczono: C, 52,0; H, 5,7; N, 6,3; Cl, 14,2%. C₁₈H₁₄Cl₂N₂O₆S₂. (C₆H₁₁)₂NH zawiera: C, 52,0; H, 5,8; N, 6,5; Cl, 14,8%).

Kwas 3-etoksymetylo-7β-(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4 otrzymano w następujący sposób:

Roztwór 4,74 g kwasu 3-dwuchloroacetoksymetylo-7β-(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 w 175 ml etanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 60 minut. Mieszaninę przesączono, przesącz odparowano, a oleistą pozostałość rozlało z octanem etylu uzyskując 354 mg substancji stałej, którą odrzucono. Roztwór w octanie etylu wyekstrahowano roztworem kwaśnego węgla sodowego, warstwę wodną zakwaszono i wyekstrahowano octanem etylu. Po osuszeniu i odparowaniu ekstraktu uzyskano 3,34 g gumowatej substancji, którą powtórnie rozpuszczono w gorącym octanie etylu. Po dodaniu czterokrotnej ilości eteru wytrąciła się substancja stała, którą odrzucono. Przesącz zateżono i schłodzono do 0°C otrzymując 548 mg białego krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 160—165°C (rozkład), [α]_D²⁵ = 157° (c 0,7, tetrahydrofuran), λ_{max} (roztwór NaHCO₃) 237 nm (ε = 12 800), 260 nm (ε = 8000), ν_{max} (CHBr₃) 1770 (β-laktam), 1720 (COOH), 1659 i 1678 cm⁻¹ (CONH). MRJ (D₂O, NaHCO₃) 6,5 i 8,83 τ (—OCH₂CH₃). (Oznaczono: C, 50,6; H, 4,8; N, 7,1; S, 16,3%. C₁₈H₁₈N₂O₅S₂ zawiera C, 50,2; H, 4,7; N, 7,4; S, 16,8%). R_T = 1,5 (układ C), 1,35 (układ B).

Przykład XI. Otrzymywanie kwasu 3-n-propoksymetylo-7β-(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4: 5 g (12,9 milimola) kwasu 3-dwuchloroacetoksymetylo-7β-(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z 50 ml n-propanolu przez 20 minut. Roztwór ochłodzono, a wytrąconą brązową stałą substancję odsączono i odrzucono. Przesącz zadano 300 ml wody i nastawiono na pH 8,5 wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego. Roztwór wyekstrahowano 2 × 50 ml octanu etylu i ekstrakt odrzucono. Fazę wodną zakwaszono do pH = 1,5 i wyekstrahowano 3 × 20 ml octanu etylu. Po osuszeniu rozpuszczalnik usunięto, a pozostałość rozpuszczono w 50 ml octanu etylu i dodano 100 ml eteru. Wytrąconą brązową stałą substancję odsączono i odrzucono, a przesącz odparowano do suchości. Pozostałość przekrystalizowano dwukrotnie z wodnego roztworu etanolu, uzyskując 500 mg (11,7%) produktu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 152—154°C (rozkład), [α]_D²⁵ = 79,8° (c 1,0, tetrahydrofuran), λ_{max} (bufor fosforanowy pH = 6) 236 nm (ε = 13 600), 260 nm (ε = 8700) (przebiegię), ν_{max} (Nujol) 3310 (—NH—), 1772 (β-laktam), 1724 (—COOH), 1665 i 1535 cm⁻¹ (—CONH—). (Oznaczono: C, 51,3; H, 5,1; N, 6,9; S, 15,9%. C₁₇H₂₀N₂S₂O₅ zawiera: C, 51,5; H, 5,1; N, 7,1; S, 16,2%). MRJ (D₂O, NaHCO₃) 5,78, 6,60, 8,52, 9,13 τ (—CH₂OCH₂CH₂CH₃). R_T 4,48 (układ B), 0,54 (układ C).

Przykład XII. Reakcja kwasu 3-dwuchloroacetoksymetylo-7β-(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 z różnymi alkoholami:

Roztwór 0,25 g kwasu z 10 ml danego alkoholu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 20 minut. Z roztworu zebrano próbki po 10 μl i poddano analizie chromatograficznej w układzie B i C, chromatogram na bibule oglądano przy świetle ultrafioletowym

(254 nm). Wartości R_T związków 3-alkoksymetylowych podano w tabeli 2.

Tabela 2

Alkohol	R _T (Układ B)	R _T (Układ C)
CH ₃ OH	0,26	0,29
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	0,46	0,50

Przykład XIII. Otrzymywanie kwasu 3-izopropoksymetylo-7β-(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4:

Roztwór 12,0 g (25,8 milimola) kwasu 3-dwuchloroacetoksymetylo-7β-(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 w 100 ml izopropanolu gotowano pod chłodnicą zwrotną przez 45 min. Po przesączeniu przez warstwę krzemionki roztwór izopropanolowy wlało do 1000 ml wody i nastawiono na pH = 8,5. Roztwór wyekstrahowano 2 × 100 ml octanu etylu i ekstrakty odrzucono. Roztwór wodny zakwaszono następnie do pH = 1,5 2N roztworem kwasu solnego i wyekstrahowano 3 × 100 ml octanu etylu. Ekstrakty osuszone nad siarczanem magnezu i odparowano. Pozostałość w ilości 8,5 g rozpuszczono w minimalnej ilości gorącego etanolu, z którego wykryształizowało 1,5 g (15%) produktu, który przekrystalizowano z etanolu otrzymując czysty produkt w postaci bezbarwnych kryształów pryzmatycznych o temperaturze topnienia 169—171°C (rozkład), [α]_D²⁸ = +87° (c 1,0, tetrahydrofuran), λ_{max} (etanol) 237 nm (ε = 14 500), 260 nm (ε = 7900), ν_{max} (Nujol) 1775 (β-laktam), 1728 (COOH), 1668 i 1535 cm⁻¹ (CONH). MRJ (D₂O + NaHCO₃) 5,64 i 5,95 (kwartet: J = 16 Hz, —CH₂OCH(CH₃)₂, 6,31, 8,87 τ (—CH₂OCH(CH₃)₂). Oznaczono: C, 51,6; H, 5,1; N, 6,7; S, 16,3%. C₁₇H₂₀N₂O₅S₂ zawiera: C, 51,5; H, 5,1; N, 6,1; S, 16,2%). R_T 0,32 (układ B), 0,65 (układ C).

Przykład XIV. Reakcja kwasu 3-dwuchloroacetoksymetylo-7β-(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 z różnymi alkoholami:

Roztwór 40 mg kwasu w 0,5 ml poszczególnego alkoholu ogrzewano do 80°C przez pół godziny. Próbkę po 5 μl nanoszono na bibulę i rozpuszczalnikiem układu C rozwijano chromatogram do 30 cm. Z bibuły wykonywano bioautogram na Staphylococcus aureus C 864 i Escherichia coli 537. Wyniki badania aktywności biologicznej (oznaczonej jako stosunek powierzchni obszaru biologicznie czynnego do powierzchni obszaru absorbującego ultrafiolet) nowych plamek (odmiennych niż materiału pozostającego na linii wyjściowej i wędrującego na krawędzi plamy rozpuszczalnika) zestawiono w tabeli 3.

Tabela 3

Alkohol	R _T	Staphylococcus aureus	Escherichia coli
Cykloheksanol	0,57	+++	+
Alkohol benzylowy	0,47	+++	+
Alkohol feniloetylowy	0,56	+++	ślady
Alkohol furfurylowy, plamka 1	0,25	+++	++
plamka 2	0,53	+++	ślady
2-Chloroetanol	0,41	+++	ślady
Fenol	0,70	+++	+

Przykład XV. Reakcja kwasu 3-dwuchloroacetyloksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 z fenolem:

Mieszaninę 0,5 g (1,08 milimola) kwasu i 0,8 g (5,3 milimola) fenolu ogrzewano do 80°C przez 8 minut. Stop ochłodzono i rozpuszczono w 10 ml octanu etylu. Materiał nierozpuszczony odsączono i odrzucono, a przesącz przemywano 2 $\times$ 10 ml wody. Próbkę po 5 μ l nanoszono na bibułę i rozpuszczalnikami systemu C rozwijano chromatogram do 30 cm. Z chromatogramu wykonywano bioautogram na *Staphylococcus aureus* C 864 i *Escherichia coli* 573. Wyniki badania aktywności biologicznej, oznaczonej w ten sam sposób co w przykładzie XIV, podano w tabeli 3.

Przykład XVI. Otrzymywanie kwasu 7 β -(D- α -acetoksy- α -fenyloacetamido)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4:

Związek ten otrzymano przez zacylowanie 2,4 g (4 milimoli) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7 β -amino-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu 0,94 g (4,4 milimola) chlorku D(-)- α -acetoksy- α -fenyloacetylu ogólną metodą opisaną w przykładzie III; wydajność 1,57 g (93%). Produkt przekrystalizowano z 20 ml mieszaniny etanol: eter naftowy = 1:1, uzyskując bezbarwne igły o temperaturze topnienia 108–110° (rozkład), $[\alpha]_D^{25} = +11^\circ$ (c 0,9, dioksan), $\lambda_{\max}$ (bufor fosforanowy pH 6) 259 nm ($\epsilon = 7750$), $\nu_{\max}$ (Nujol) 3500 (H_2O), 3272 ($-NH-$), 1778 (β -laktam), 1738 i 1240 ($-OCOCH_3$), 1676 i 1552 ($-CONH-$), 1102 cm^{-1} ($-C-O-C-$). MRJ (D_2O z $NaHCO_3$), 3,93 [PhCH(OAc)CONH—], 5,82, 6,70 ($-CH_2OCH_3$), 6,30, 8,78 τ (0,4 mola etanolu). (Oznaczono: C, 51,1; H, 5,0; N, 6,05; S, 6,5%. $C_{19}H_{20}N_2O_7S \cdot O \cdot 4C_2H_5OH \cdot 1,5H_2O$ zawiera: C, 51,2; H, 5,5; N, 6,0; S, 6,9%). R_f 0,12 (układ C).

Przykład XVII. Otrzymywanie kwasu 3-metoksymetylo-7 β -metylotioacetamidocéfemo-3-karboksylowego-4:

Związek ten otrzymano przez zacylowanie 2,40 g (4 milimoli) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7 β -amino-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu 0,55 g (4,4 milimola) chlorku metylotioacetylu, ogólną metodą opisaną już w przykładzie III. Wydajność 1,16 g (87%). Produkt ten przekrystalizowano z mieszaniny acetonu z eterem naftowym uzyskując bezbarwne igły, temperatura topnienia 147–152°C, $[\alpha]_D^{25} = +98,5^\circ$ (c 1, dioksan), $\lambda_{\max}$ (bufor fosforanowy pH = 6) 258 nm ($\epsilon = 8100$), $\nu_{\max}$ (Nujol) 1780–1770 (β -laktam), 1733 ($-CO_2H$), 1630 i 1555 cm^{-1} ($-CONH-$). MRJ (D_2O z $NaHCO_3$) 6,67, 7,81 ($-COCH_2SCH_3$), 5,78, 6,70 τ ($-CH_2OCH_3$). R_f 0,02 (system C).

Przykład XVIII. Otrzymywanie 7 β -(D- α -formyloksy- α -fenyloacetamido)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 sodowego:

Kwas D(-)- α -formyloksy- α -fenylooctowy otrzymano w następujący sposób:

Mieszaninę 5,0 g (33 milimoli) kwasu D(-)-migdałowego, $[\alpha]_D = -145^\circ$ (c 1, woda), 0,72 g (3,8 milimola) kwasu p-toluenosulfonowego, 125 ml benzenu i 25 ml 98%-go kwasu mrówkowego ogrzewano pod chłodnicą

zwrotną przez 6 godzin, stosując aparat Dean'a i Stark'a, na którym usunięto większą część kwasu mrówkowego przez powolną destylację. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną przemyto 2 $\times$ 100 ml solanki, osuszono i odparowano, uzyskując 5,2 g lepkiej cieczy, którą przekrystalizowano z mieszaniny benzenu i eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60–80°C, uzyskując ostatecznie 3,47 g (58%) produktu w postaci pryzmatycznych kryształów o temperaturze topnienia 58–60°C, $[\alpha]_D = -168^\circ$ (c 1, etanol), $\nu_{\max}$ ($CHBr_3$) 3470, 1760, 1720 ($-CO_2H$), 1730 cm^{-1} ($-OCHO$). MRJ ($CDCl_3$) 1,81 ($-OCHO$), 3,90 τ (PhCH $\cdot$ OCHO $\cdot$ (CO_2H)).

Chlorek D(-)- α -formyloksy- α -fenyloacetylu otrzymano w następujący sposób:

Roztwór 9 g (50 milimoli) kwasu D(-)- α -formyloksy- α -fenylooctowego, 9 ml (2,5 równoważnika) chlorku tionylu i 30 ml bezwodnego benzenu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Benzen i nadmiar chlorku tionylu usunięto pod próżnią; następnie dodano 20 ml bardziej bezwodnego benzenu, który podobnie usunięto pod próżnią, uzyskując 9,8 g (99%) chlorobezwodnika kwasu w postaci żółtego oleju, $[\alpha]_D = -227,5^\circ$ (c 1,1, toluen), $\nu_{\max}$ ($CHBr_3$) 1800 cm^{-1} ($-COCl$).

7 β -(D- α -formyloksy- α -fenyloacetamido)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 sodowy otrzymano w następujący sposób:

Związek ten otrzymano przez zacylowanie 2,66 g (4,4 milimola) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7 β -amino-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu 1,1 g (6,1 milimola) chlorku D(-)- α -formyloksy- α -fenyloacetylu ogólną metodą opisaną w przykładzie III. Wydajność 1,27 g (71%) surowego kwasu. Produkt ten w acetonie zadano 4,5 ml 10%-go roztworu soli sodowej kwasu heptanokarboksylowego-3 w acetonie uzyskując sól sodową o $[\alpha]_D^{27} = +61^\circ$ (c 1, dwumetylosulfotlenek), $\lambda_{\max}$ (woda) 258 nm ($E_{1cm}^1\%$ 146), $\nu_{\max}$ (Nujol) 3400 (H_2O), 1760 (β -laktam), 1722 ($-OCHO$), 1682, 1550 cm^{-1} ($-CONH-$). MRJ (D_2O) 1,62 ($OCHO$), 3,76 [PhCH(OCHO)CONH—], 5,80, 6,72 τ ($-CH_2OCH_3$), R_{FAC} 0,96 (układ C) z pewnym rozkładem na kwas 7 β -(D- α -hydroksy- α -fenyloacetamido)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowy, R_{FAC} 0,29.

Przykład XIX. Eteryfikacja ortomrówczanu metylu:

Zawiesinę 520 mg (1 milimola) 3-hydroksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu w 5 ml ortomrówczanu metylu zadano w temperaturze $-20^\circ C$ 0,12 ml (1,1 milimola) kwasu nadchlorowego (o gęstości względnej 1,54) i utrzymywano w tej temperaturze przez 20 minut. Przez odsączenie oddzielono 20 mg stałego produktu, którym był materiał wyjściowy. Przesącz wlało bezpośrednio do 2 N roztworu kwaśnego węglanu sodowego. Przez ekstrakcję octanem etylu wyodrębniono gumowaty produkt, który oczyszczono metodą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym G rozpuszczalnikami benzen: octan etylu = 5:1. Przez wymycie jednej z frakcji octanem etylu i strącenie lekką benzyną uzyskano 20 mg stałej substancji, którą zidentyfikowano metodami chromatograficznymi i spektroskopii w podczerwieni jako autentyczny 3-metoksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylan-4 dwufenylometylu.

Przykład XX. Otrzymywanie kwasu 7β-cyanoacetamido-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4:

Związek ten otrzymano przez zacylowanie 2 g (3,43 milimola) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7β-amino-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu chlorkiem cyanoacetyl (otrzymanym z 0,7 g, 8,2 milimola, kwasu cyanooctowego i chlorku oksalilu) ogólną metodą opisaną już w przykładzie III, uzyskując 0,96 g (90%) produktu. Krystalizował on z etanolu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 190–192°C (rozkład), $[\alpha]_D^{23} = +113^\circ$ (c 1, tetrahydrofuran), $\lambda_{\max}$ (etanol) 260–263 nm ($\epsilon = 7100$), $\nu_{\max}$ (Nujol) 2264 (CN), 1772 (β-laktam), 1720 (–COOH), 1660 i 1538 cm^{-1} (–CONH–). MRJ (D_2O z NaHCO_3) 5,78 (–CH₂OCH₃), 6,70 (–OCH₃), 4,32 i 4,80 τ (protony w pozycji 6 i 7). Oznaczono: C, 46,1; H, 4,2; N, 13,4; S, 10,0%. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ zawiera: C, 46,3; H, 4,2; N, 13,5; S, 10,3%. R_f 0,10 (układ C).

Przykład XXI. Otrzymywanie kwasu 3-metoksymetylo-7β-tróchloroacetamidocefemo-3-karboksylowego-4:

Związek ten otrzymano przez zacylowanie 1,5 g (2,66 milimola) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7β-amino-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu 0,33 ml (2,92 milimola) chlorku tróchloroacetyl ogólną metodą opisaną już w przykładzie III. Wydajność 0,95 g (95%). Produkt miał wygląd piany; część jego przeprowadzono w roztworze octanu etylu: eter = 1 : 1 w krystaliczną sól dwucykloheksyloamininy o temperaturze topnienia 195–200°C (rozkład), $[\alpha]_D^{20} = +71^\circ$ (c 1, tetrahydrofuran), $\lambda_{\max}$ (etanol) 262 nm ($\epsilon = 6200$), $\nu_{\max}$ (bromoforn) 3425 (NH), 1774 (β-laktam), 1722 i 1518 (CONH), 1632 cm^{-1} (COO–). MRJ (CDCl_3) 5,58 (–CH₂OCH₃), 6,55 τ (–CH₂OCH₃). Oznaczono: C, 48,8; H, 5,7; N, 7,2; S, 6,6; Cl, 18,0%. $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ zawiera: C, 48,4; H, 6,0; N, 7,4; S, 5,6; Cl, 18,6%. R_f 0,43 (układ C).

Przykład XXII. Otrzymywanie kwasu 3-metoksymetylo-7β-(2',2',2'-tróchloroetoksykarbonyloamino)-cefemo-3-karboksylowego-4:

Związek ten otrzymano przez zacylowanie 1,5 g (2,66 milimola) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7β-amino-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu 0,35 ml (2,92 milimola) chloromrówczanu tróchloroetyl ogólną metodą opisaną już w przykładzie III, uzyskując 1,0 g (96%) produktu w postaci piany. Część jego przekształcono w roztworze octanu etylu: eter = 1 : 1 w krystaliczną sól cykloheksyloamininy o temperaturze topnienia 171–174°C (rozkład), $[\alpha]_D^{23} = +69^\circ$ (c 1, tetrahydrofuran), $\lambda_{\max}$ (etanol) 263 nm ($\epsilon = 7400$), $\nu_{\max}$ (bromoforn) 1776 (β-laktam), 1522 i 1746 (–NHCO₂·CH₂CCl₃), 1590 i 1636 (COO–), 3445 cm^{-1} (NH). MRJ (CDCl_3) 5,17 (CCl₃CH₂O), 5,57 (–CH₂OCH₃), 6,64 τ (–CH₂OCH₃). Oznaczono: C, 48,2; H, 5,8; N, 6,9; S, 5,3; Cl, 17,0%. $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ zawiera: C, 48,0; H, 6,0; N, 6,9; S, 5,3; Cl, 17%. R_f 0,51 (układ C).

Przykład XXIII. Otrzymywanie kwasu 7β-S-benzyltioacetamido-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4:

Związek ten otrzymano przez zacylowanie 2 g (3,43 milimola) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7β-amino-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu

0,78 g (3,8 milimola) chlorku S-benzyltioacetyl meto-
dą ogólną opisaną już w przykładzie III, uzyskując 1,13 g (80,5%) produktu o temperaturze topnienia 101–106°C, $[\alpha]_D^{23} = +128^\circ$ (c 1,0, etanol), $\lambda_{\max}$ (etanol) 255–258 nm ($\epsilon = 7300$), $\nu_{\max}$ (CHBr₃) 1790 (β-laktam), 1742 (COOH), 1684 i 1518 cm^{-1} (CONH). MRJ (CDCl_3) 5,59 (–CH₂OCH₃), 6,21 (PhCH₂S–), 6,64 τ (–OCH₃).

Przykład XXIV. Otrzymywanie kwasu 7β-bromoacetamido-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4:

Związek ten otrzymano przez zacylowanie 2 g (3,43 milimola) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7β-amino-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu 1,39 g (0,605 ml, 6,87 milimola) bromku bromoacetyl, uzyskując 0,791 g (63,5%) produktu, który wykryszali-
zował podczas obróbki z octanem etylu; drugi z za-
teżonego przesączu dał 0,092 g (7,3%). Temperatura topnienia 154°C (rozkład), $[\alpha]_D = +95^\circ$ (c 1,01, dioksan), $\lambda_{\max}$ (bufor fosforanowy pH 6) 258 nm ($\epsilon = 9050$), $\nu_{\max}$ (Nujol) 1775 (β-laktam), 1725 (–CO₂H), 1655 i 1550 cm^{-1} (–CONH). MRJ (D_2O z NaHCO_3) 5,82 (–CH₂OCH₃), 6,01 (BrCH₂CONH), 6,71 (–OCH₃), 8,82 i 6,35 τ (0,5 mola etanolu). Oznaczono: C, 37,5; H, 4,2; Br, 19,9; N, 6,6; S, 8,1%. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ zawiera: C, 37,1; H, 4,15; Br, 20,6; N, 7,2; S, 8,3%. R_f 0,26 (układ B).

Przykład XXV. Otrzymywanie kwasu 7β-p-fluorofenoksyacetamido-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4:

3,43 g (5,9 milimola) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7β-amino-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwu-
fenylometylu rozpuszczono w 25 ml acetonitrylu i 6 ml N,N-dwumetyloacetamidu, po czym w ciągu 2 minut
dodano 1,23 g (6,5 milimola) chlorku p-fluorofenyl-
oacetyl. Roztwór utrzymywano w temperaturze poko-
jowej przez 15 minut, a następnie rozpuszczalnik od-
parowano. Pozostałość rozpuszczono w 30 ml octanu
etyl, roztwór przemyto 3 × 30 ml 30%-go roztworu
kwaśnego węgla sodowego, 30 ml wody i 30 ml
solanki, osuszono nad siarczanem magnezowym i od-
parowano rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszczono w
3 ml anizolu i 12 ml kwasu trófluorooctowego. Po
5 minutach lotne rozpuszczalniki odparowano pod próż-
nią, pozostałość rozpuszczono w octanie etyl i dodano
eteru naftowego (o temperaturze wrzenia 40–60°C), wy-
trącając białą substancję stałą, którą oddzielono przez
sączenie, uzyskując 1,26 g surowego produktu w postaci
proszku. Po przekrystalizowaniu go z mieszaniny wody
z acetonem otrzymano 0,86 g kwasu 7β-(p-fluorofeno-
ksyacetamido)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowe-
go-4 o temperaturze topnienia 146–148°C, $[\alpha]_D^{25} =$
 $= +65,9^\circ$ (c 1,00, dioksan), $\lambda_{\max}$ (bufor pH 6) 262 nm
($\epsilon = 9740$), $\nu_{\max}$ (bromoforn) 1780 (β-laktam), 1736
(COOH), 1692 i 1520 cm^{-1} (CONH). Oznaczono:
C, 52,0; H, 4,3; N, 7,2; S, 8,4; F, 4,6%. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6\text{FS}$
(396) zawiera: C, 51,5; H, 4,3; N, 7,1; S, 8,1; F, 4,8%.

Przykład XXVI. Otrzymywanie kwasu 7β-(2',5'-
dwuchlorofenylacetamido)-3-metoksymetylocefemo-3-
karboksylowego-4:

Roztwór 2,22 g (3,8 milimola) kwaśnego p-tolueno-
sulfonianu 7β-amino-3-metoksymetylocefemo-3-karboksyl-

lanu-4 dwufenylometylu w 4 ml N,N-dwumetyloacetamidu i 16 ml acetonitrylu zadano 850 mg (3,8 milimola) chlorku 2,5-dwuchlorofenylacetyle. Roztwór mieszano w temperaturze pokojowej przez 15 minut, po czym usunięto rozpuszczalnik, uzyskując oleistą pozostałość, którą rozpuszczono w 50 ml octanu etylu, przemyto 2 × 30 ml 10%-go roztworu kwaśnego węgla sodowego i 100 ml solanki i osuszono nad MgSO_4 . Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymano żółtą spienioną substancję, którą rozpuszczono w mieszaninie 2 ml anizolu i 8 ml kwasu trójfluorooctowego, po czym mieszano w temperaturze pokojowej przez 5 minut. Po usunięciu lotnych rozpuszczalników otrzymano gumowatą pozostałość, z której po zadaniu eterem naftowym uzyskano 1,8 g (79%) białego proszku o temperaturze topnienia 114–125°C (rozkład), R_p (system A), R_p 2,44 (układ C), $[\alpha]_D^{21} = +123^\circ$ (c 1,00, Me_2SO), λ_{max} (etanol) 262 nm ($\epsilon = 6800$), 225 nm ($\epsilon = 14\,300$), ν_{max} (Nujol) 3220 (NH), 1778 (β -laktam), 1710 (COOH), 1660 i 1550 cm^{-1} (CONH). MRJ $[(\text{D}_3\text{C})_2\text{SO}]$ 2,4–2,7 (3-aromatyczne protony), 4,28 (1-proton podwójny dublet, J 8,5 i 5 Hz, 7-H), 4,68 (dublet 1-protonu J 5 Hz, 6-H), 5,77 (singlet 3-protonu, 3- CH_2), 6,24 (singlet 2-protonu, metylen benzylowy), 6,43 (singlet 2-protonu, 2- CH_2), 6,76 τ (singlet 3-protonu, OCH_3). (Oznaczono: C, 46,9; H, 3,7; N, 6,4; S, 7,6; Cl, 15,5%. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{SO}_6\text{Cl}_2$ zawiera: C, 47,3; H, 3,7; N, 6,4; S, 7,4; Cl, 16,4%).

Przykład XXVII. Otrzymywanie kwasu 7 β -(4-aminofenylacetamido)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4:

1,37 g (2,4 milimola) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7 β -amino-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu dodano porcjami, mieszając, do mieszaniny 0,201 g (2,4 milimola) kwaśnego węgla sodowego, 5 ml wody i 5 ml chlorku metylenu. Fazę organiczną oddzielono, a fazę wodną wyekstrahowano 3 × ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty organiczne przemyto solanką i osuszono nad MgSO_4 . Roztwór chlorku metylenu zadano 0,494 g (2,4 milimola) dwucykloheksylokarbodiimidu, a następnie porcjami roztworem 0,943 g (2,4 milimola) kwasu p-N-trójfenylo-metyloaminofenylaoctowego w 2 ml N,N-dwumetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 3 godziny, a wytrącony dwucykloheksylo-mocznik usunięto. Przesącz przeflowano przez noc w 0°C, a następnie usunięto lotne składniki. Pozostałość rozpuszczono w octanie etylu, przesączono, a przesącz przemyto 3 × 10 ml 3%-go kwaśnego węgla sodowego i solanką, osuszono nad MgSO_4 i odparowano, uzyskując 1,2 g (65%) 7 β -(4'-N-trójfenylo-metyloaminofenylacetamido)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu w postaci białego proszku o temperaturze topnienia 90–105°C (rozkład), $[\alpha]_D^{20} = +5^\circ$ (c 1,00, dioksan), λ_{max} (etanol) 252 nm ($\epsilon = 18\,200$), ν_{max} (CHBr_3) 3390 ($\text{C}=\text{H}$), 1782 (β -laktam), 1722 (ester), 1685 i 1512 (CONH), 802 (p-dwupodstawiony fenyl) i 748 cm^{-1} (jedno podstawiony fenyl). MRJ (CDCl_3) 2,5–2,9 (25 protonów aromatycznych), 3,19 i 3,67 [dwa dublety 2-protonu (odgałęzienia kwartetu), J 8 Hz, aromatyczne], 3,04 (singlet 1-protonu, metyn), 5,73 (singlet 3-protonu, 3- CH_2), 6,53 i 6,60 τ (dwa singlety 2-protonu, 2- CH_2 i benzylowe $-\text{CH}_2$).

1,05 g 7 β -(4'-N-trójfenylo-metylo-aminofenylacetamido)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu dodano porcjami do mieszaniny 5 ml kwasu trójfluorooctowego i 0,5 ml anizolu w temperaturze 0°C i mieszano przez 10 minut w temperaturze pokojowej. Lotne składniki usunięto, a pozostałość wyszlamowano eterem, uzyskując 500 mg (88%) kwasu 7 β -(4-aminofenylacetamido)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4 w postaci białego proszku o temperaturze topnienia 180°C (rozkład), R_p 0,79 (układ A), R_p 0,15 (układ C), R_f 0,3 (elektroforeza, pH = 1,9, 500 V, 75 minut), $[\alpha]_D = 66^\circ$ (c 1,00, N,N-dwumetyloformamid), λ_{max} (bufor pH 6) 239,5 nm ($\epsilon = 12000$), ν_{max} (Nujol) 3260 (NH), 1765 (β -laktam), 1642 i 1510 (CONH), 1534 cm^{-1} (COO $^-$). MRJ (D_2O z NaHCO_3) 2,81 i 3,16 (dwa dublety 2-protonu (odgałęzienia kwartetu) J 8 Hz, protony aromatyczne), 4,38 (dublet 1-protonu, J 4,5 Hz, 7-H), 4,92 (dublet 1-protonu, J 4,5 Hz, 6-H), 5,78 (singlet 2-protonu, 3- CH_2), 6,36 i 6,73 (dwa dublety 1-protonu (odgałęzienie kwartetu), J 18 Hz, 2- CH_2), 6,44 (singlet 2-protonu, benzylowe CH_2), 6,70 τ (singlet 3-protonu, OCH_3).

Przykład XXVIII. Otrzymywanie kwasu 7 β -(4'-N-formyloaminofenylacetamido)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4:

4,37 g (7,5 milimola) p-toluenosulfonianu 7 β -amino-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu dodano porcjami, mieszając, do roztworu 0,63 g (7,5 milimola) kwaśnego węgla sodowego w 15 ml wody i 15 ml chlorku metylenu. Fazę organiczną oddzielono, a wodny roztwór wyekstrahowano 15 ml chlorku metylenu. Połączone ekstrakty organiczne przemyto solanką i osuszono. Do tego roztworu w chlorku metylu dodano 1,56 g (7,5 milimola) dwucykloheksylokarbodiimidu, a następnie, porcjami, 1,34 g (7,5 milimola) kwasu p-N-formyloaminofenylaoctowego i 6 ml N,N-dwumetyloformamidu. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 3 godziny, przesączono, przechowano w 0°C przez 12 godzin, po czym usunięto rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszczono w octanie etylu, przesączono, a przesącz przemyto rozcieńczonym kwasem solnym, rozcieńczonym roztworem kwaśnego węgla sodowego, wodą i solanką, następnie osuszono i odparowano, uzyskując 2,9 g (67%) 7 β -(4'-N-formyloaminofenylacetamido)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu w postaci białego proszku o temperaturze topnienia 160–168°C (rozkład), λ_{max} (etanol) 251 nm ($\epsilon = 21\,000$), ν_{max} (Nujol) 1780 (β -laktam), 1773 (ester), 1682 i 1530 (CONH), 1668 i 1548 (CONH), 702 cm^{-1} (fenyl). MRJ $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ —0,15 (singlet 1-protonu 4'-NH), 0,87 (singlet 1-protonu, J 8,5 Hz, 7-NH), 1,72 (dublet 1-protonu, J 1,5 Hz, CHO), 2,60 (14-protonów, kompleks, aromatyczny), 3,02 (singlet 1-protonu, metyn), 4,22 (dublet 1-protonu, J 8 Hz, 6-H), 5,92 (singlet 2-protonów, 3- CH_2), 6,42 i 6,48 (dwa singlety 2-protonu, 2- CH_2 i benzylowe $-\text{CH}_2$), 6,91 τ (singlet 3-protonu, OCH_3).

500 mg 7 β -(4'-N-formyloamino-fenylacetamido)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu dodano do mieszaniny 2,5 ml kwasu trójfluorooctowego i 0,2 ml anizolu w temperaturze 0°C. Mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 10 minut, lotne składniki usunięto, a pozostałą gumowatą substancję wyszlamowano eterem, uzyskując 200 mg (60%) kwasu

7β-(4'-N-formyloaminofenyloacetamido)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4 w postaci białego proszku R_p 0,73 (system A), R_p 0,29 (system C), $[\alpha]_D^{19} = +120^\circ$ (c 1,00, nasycony NaHCO₃), $\lambda_{\max}$ (bufor pH 6) 246 nm ($\epsilon = 23\,000$), $\nu_{\max}$ (Nujol) 3306 i 3246 (NH), 2600 i 1706 (COOH), 1776 (β-laktam), 1646 i 1532 (CONH), 802 cm⁻¹ (fenyl). MRJ [(CD₃)₂SO] -0,20 (singlet 1-protonu, 4'-NH), 1,62 (1-proton, szeroki singlet CHO), 0,83 (dublet 1-protonu, J 8 Hz, 7-NH), 4,30 i 4,84 (2-protony, 6- i 7-H), 5,75 (singlet 2-protonu, 3-CH₂), 6,42 (4-protony, szeroki singlet, 2-CH₂ i benzyłowy -CH₂), 6,72 τ (singlet 3-protonu OCH₃). (Oznaczono: C, 53,5; H, 4,9; N, 10,2; S, 7,9%. C₁₈H₁₉N₃O₆ zawiera: C, 53,3; H, 4,7; N, 10,3; S, 7,9%).

Przykład XXIX. Kwaśny p-toluenosulfonian 7β-amino-3-izopropoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu otrzymano w następujący sposób:

14 g (30,1 milimola) kwasu 3-dwuchloroacetoksymetylo-7β-(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w 110 ml izopropanolu przez 45 minut. Po przesączeniu przez warstwę ziemi okrzemkowej, roztwór izopropanolowy wiano do 1000 ml wody i nastawiono na pH = 8,5. Roztwór wyekstrahowano 2×100 ml octanu etylu i ekstrakty odzrucono. Następnie roztwór zakwaszono do pH = 1,5 2 N kwasem solnym i wyekstrahowano 3×100 ml octanu etylu. Ekstrakty octanu etylu osuszono nad siarczanem magnezowym, i odparowano. Gumowatą pozostałość rozpuszczono w 40 ml octanu etylu i 50 ml eteru. Osad odsączono, a przesącz odparowano uzyskując 5,9 g pomarańczowej gumowatej substancji.

Roztwór 5,9 g tejże substancji w 65 ml tetrahydrofuranu zadano nadmiarem dwufenylo-dwuazometanu (otrzymanego z 4,5 g hydrazonu benzofenonu) w 80 ml eteru. Po 1 godzinie roztwór zadano 2 ml lodowatego kwasu octowego i odparowano. Otrzymaną gumowatą pozostałość rozfrakcjonowano chromatograficznie na kolumnie wypełnionej kwasem krzemowym (4×15 cm) benzenem oraz mieszaniną benzen:octan etylu = 9:1. Frakcje zawierające substancję o R_f ~ 0,7 oznaczonym metodą chromatografii cienkowarstwowej (żel krzemowy GF 254, benzen:octan etylu = 5:1) połączono razem i odparowano, uzyskując 1,73 g żółtawej, gumowatej substancji będącej 3-izopropoksymetylo-7β-(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylanem-4 dwufenylo-metylu. Łańcuch boczny w pozycji 7 usunięto ogólną metodą opisaną w przykładzie III, uzyskując 600 mg (3,3% w przeliczeniu na związek dwuchloroacetoksymetylowy) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7β-amino-3-izopropoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylo-metylu o $\lambda_{\max}$ (etanol) 263 nm ($\epsilon = 6600$), $\nu_{\max}$ 1792 (β-laktam), 1728 (COOR), 1130 cm⁻¹ (SO-). (Oznaczono: C, 61,1; H, 6,0; N, 4,3; S, 10,3%. C₃₁H₃₄N₂O₇S zawiera: C, 61,0; H, 5,6; N, 4,6; S, 10,5%). MRJ (CDCl₃) 5,451 i 5,83 (kwartet, J = 16 Hz, -CH₂OCH-(CH₃)₂), 6, 62, 8,99 τ (-CH₂-CH(CH₃)₂).

W innym doświadczeniu otrzymano 7β-amino-3-izopropoksymetylocefemo-3-karboksylan-4 dwufenylometylu w stanie krystalicznym o temperaturze topnienia 157–161°C (rozkład), $[\alpha]_D^{28} = -3^\circ$ (c 1,0, etanol), przed utworzeniem soli kwasu p-toluenosulfonowego.

Kwas 7β-(D-α-amino-α-fenyloacetamido)-3-izopropoksymetylocefemo-3-karboksylowy-4 otrzymano w następujący sposób:

0,94 g (1,47 milimola) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7β-amino-3-izopropoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu zacylowano mieszanym bezwodnikiem z 0,77 g (3,06 milimola) N-(III-rzęd-butoksykarbonylo)-D-fenyloglicyny i chloromrówczanu izobutyłu, ogólną metodą opisaną w przykładzie III, uzyskując 0,46 g (74%) produktu o $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$ (c 1, H₂O), $\lambda_{\max}$ (woda) 260 nm ($\epsilon = 6900$), $\nu_{\max}$ (Nujol) 1766 (β-laktam), 1695 cm⁻¹ (COO-). MRJ (D₂O) 5,26, 6,02, 8,67 τ (-CH₂OCH(CH₃)₂). R_f 0,76 (system A), 0,18 (system B). Produkt ten zawierał zanieczyszczenia nie ujawniające się na chromatogramach w świetle ultrafioletowym; główne zanieczyszczenie stanowi prawdopodobnie α-fenyloglicyna (około 30%). (Oznaczono: S:N = 1:4,1; stosunek S:N obliczony z wzoru C₁₉H₂₃N₃O₅S wynosi 1:3).

Przykład XXX. Otrzymywanie kwasu 7β-(buteno-3)-amido-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4:

Roztwór 1,5 g (2,58 milimola) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7β-amino-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu w 3 ml N,N-dwuetioloacetamidu i 10 ml acetonitrylu zadano 1 g (9,6 milimola) chlorku winyloacetylu. Roztwór utrzymywano w temperaturze pokojowej przez 15 minut, po czym odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany olej rozpuszczono w octanie etylu, a roztwór ekstrahowano wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego. Po odparowaniu roztworu krystaliczną pozostałość zadano 10 ml kwasu trójfluorooctowego i 3 ml anizolu. Po 8 minutach reagenty usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w 3 ml octanu etylu, z którego wydzielono 300 mg (37%) produktu w postaci pryzmatycznych kryształów o temperaturze topnienia 157–161°C (rozkład, $[\alpha]_D^{25} = +95^\circ$ (c 1, tetrahydrofuran), $\lambda_{\max}$ (etanol) 261 nm ($\epsilon = 6600$), $\nu_{\max}$ (Nujol) 1733 (β-laktam), 1662 i 1540 (-CONH-), 1700 cm⁻¹ (COOH). MRJ (D₂O z NaHCO₃) 4,75 (CH₂=CHCH₂-), 3,8–4,27 (CH₂=CHCH₃-), 6,87 (CH₂=CHCH₂), 5,80 (CH₂OCH₃) i 6,71 τ (CH₂OCH₃).

Przykład XXXI. Otrzymywanie kwasu 7β-fenyloacetamido-3-(2'-tetrahydropiranyloksymetylo)-cefemo-3-karboksylowego-4:

Roztwór 500 mg (1,4 milimola) kwasu 3-hydroksymetylo-7β-fenyloacetamidocefemo-3-karboksylowego-4, 370 mg (4,2 milimola) 2,3-dihydropiranu i 10 mg kwasu p-toluenosulfonowego w 15 ml tetrahydrofuranu utrzymywano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Następnie rozpuszczalnik usunięto, a pozostałość rozdzielono pomiędzy octan etylu a rozcieńczony roztwór kwaśnego węgla sodowego, wodną warstwę zakwaszono, a produkt wyekstrahowano octanem etylu. Roztwór ten osuszono i odparowano uzyskując 250 mg białego produktu, który przemyto eterem i wysuszone. $\lambda_{\max}$ (bufor fosforanowy, pH = 6) 258–260 nm ($\epsilon = 8700$), $\nu_{\max}$ (Nujol) 3250 (NH), 1780 (β-laktam), 2600 i 1720 (-COOH), 1570 i 1660 cm⁻¹ (CONH). MRJ (D₂O z NaHCO₃) 6,31 (singlet 2-protonu PhCH₂CO), 4,38 (dublet 1-protonu; C₇-H), 4,92 (dublet 1-protonu; C₈-H), 5,62 (tryplet 1-protonu; grupa o wzorze 14), 8,35 τ (multiplet 6-protonu; metyleny tetrahydropiranyłowe przy węglach C'₃, C'₄ i C'₅). (Oznaczono: C, 58,6; H,

5,8; N, 6,4; S, 7,3%. $C_{21}H_{24}N_2O_6S$ zawiera: C, 58,3; H, 5,6; N, 6,5; S, 7,4%. R_f 0,67 (układ C).

Przykład XXXII. Otrzymywanie 3-[(1'-etoksy)-etoksy]-metylo-7 β -(2"-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylo-metylu:

5,42 g (10 milimoli) 3-hydroksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylo-metylu i 1,44 g (20 milimoli) eteru etylowo-winyłowego rozpuszczono w 100 ml bezwodnego tetrahydrofuranu i dodano 100 mg kwasu p-toluenosulfonowego. Po odstawieniu w temperaturze pokojowej przez 45 minut roztwór odparowano, a pozostałość rozdzielono pomiędzy octan etylu a rozcieńczony roztwór kwaśnego węgla sodowego. Warstwę organiczną osuszono, zatężono i wleto, energicznie mieszając, do dużej ilości benzyny (frakcja 40–60°C), uzyskując 4,1 g stałej substancji. Substancję tę rozfrakcjonowano chromatograficznie na żelu krzemionkowym 0,05–0,2 (E. Merck, AG., Darmstadt, NRF), a frakcje wymyte mieszaniną benzen: octan etylu = 5:1 połączono razem. Po ich odparowaniu otrzymano gumowatą pozostałość, która ulega zestaleniu po roztarciu z zimnym etanolem, dając 850 mg stałego produktu. Po odparowaniu etanolu uzyskano 1,2 g gumowatego produktu, który na podstawie chromatografii cienkowarstwowej okazał się identyczny z produktem stałym, o temperaturze topnienia 122°C, $[\alpha]_D^{25} = +11^\circ$ (c 1,0, tetrahydrofuran), $\lambda_{\max}$ (etanol) 235 nm ($\epsilon = 14\,000$), 260 nm ($\epsilon = 7500$), $\nu_{\max}$ (bromoform) 3380 (NH), 1774 (β -laktam), 1712 (CO_2CHPh_2), 1672 i 1505 cm^{-1} (—CONH—). MRJ ($CDCl_3$) 8,90 (tryplet 3-protonu, J 7 Hz, —CH₂CH₃), 8,87 (dublet 3-protonu, J 5,5 Hz, —CH—CH₃), 6,53 (multiplet 4-protonu, C₂-metylen i —OCH₂CH₃), 5,62 τ (singlet 2-protonu, C₃—CH₂). (Oznaczono: C, 63,3; H, 5,4; N 4,5; S, 10,8%. $C_{31}H_{32}N_2O_6S_2$ (592,6) zawiera C, 62,8; H, 5,5; N, 4,7; S, 10,8%). R_f 0,375 (płytkę z żelu krzemionkowego H, octan etylu: benzen 1:5).

Przykład XXXIII. Otrzymywanie 3-[(1'-etoksy)-etoksy]-metylo-7 β -(2"-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylanu-4 sodowego:

354 mg (1 milimol) kwasu 3-hydroksymetylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 zdyspergowano w 15 ml bezwodnego acetonu zawierającego 216 mg (3 milimole) eteru etylowo-winyłowego i 5 mg kwasu p-toluenosulfonowego. Mieszaninę mieszano przez 30 minut w temperaturze pokojowej, w którym to czasie kwas uległ rozpuszczeniu. Następnie dodano 1,7 ml (1 milimol) 10%-go roztworu soli sodowej kwasu heptano-karboksylowego-3 w acetonie, po czym mieszaninę chłodzono w 0°C przez 1 godzinę. Wydzielony produkt w ilości 180 mg odsączono, przemyto eterem i wysuszono. $[\alpha]_D^{25} = +115^\circ$ (c 1,0, woda), $\lambda_{\max}$ (bufor fosforanowy pH = 6) 237 nm ($\epsilon = 13\,500$), 260 nm ($\epsilon = 8500$), $\nu_{\max}$ (Nujol) 1760 (β -laktam), 1670 i 1540 (COO^-), 1590 cm^{-1} (COO^-). MRJ (D_2O) 8,64 (CH₃—CH—), 8,78 (CH₃·CH₂), 5,64 τ (—CH₂—O—C). (Oznaczono: C, 45,9; H, 4,6; N, 5,8; S, 13,2%. $C_{18}H_{21}N_2NaO_6S_2 \cdot H_2O$ (448) zawiera: C, 46,3; H, 4,9; N, 6,0; S, 13,7%). R_f 0,60 (układ C).

Przykład XXXIV. 3-(2'-ketocykloheksylo)-metylo-7 β -(2"-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylan-4 dwufenylo-metylu otrzymano w następujący sposób:

Roztwór 8 g (12,7 milimola) 3-jodometylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylo-metylu w bezwodnym benzenie zadano 4 g (26,2 milimola) N-(1-cykloheksenylo)-pirolidyny i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 5 minut. Następnie roztwór ochłodzono i dodano mieszaninę 20 ml 2 N kwasu solnego z 80 ml acetonu. Zawiesinę wytrząsano energicznie aż cały olej się rozpuścił, po czym dodano 300 ml octanu etylu i 100 ml wody. Po wytrząśnięciu warstwę wodną oddzielono i odrzucono, a warstwę organiczną przemyto wodnym roztworem tiosiarczanu sodowego i wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego i wodą, a następnie osuszono i odparowano. Spienioną pozostałość rozpuszczono w 25 ml octanu etylu, a po 15 minutach wydzielony osad odsączono, przemyto etanolem i wysuszono, uzyskując 4,5 g (59%) produktu, który krystalizował z etanolu w postaci bezbarwnych kryształów pryzmatycznych o temperaturze topnienia 167–170°C. $[\alpha]_D^{25} = +8,5^\circ$ (c 1, tetrahydrofuran), $\lambda_{\max}$ (etanol) 260 nm ($\epsilon = 7500$), $\nu_{\max}$ (CHBr₃) 1780 (β -laktam), 1720 (COOR), 1702 ($>=0$), 1682 i 1512 cm^{-1} (—CONH—). MRJ ($CDCl_3$) 7,3–9,0 τ (protony w pierścieniu cykloheksanowym). (Oznaczono: C, 65,4; H, 5,4; N, 4,5; S, 10,7%. $C_{33}H_{32}N_2O_6S_2 \cdot \frac{1}{4}H_2O$ zawiera: C, 65,6; H, 5,4; N, 4,6; S, 10,6%).

Kwaśny p-toluenosulfonian 7 β -amino-3-(2'-ketocykloheksylo)-metylocefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylo-metylu otrzymano w następujący sposób:

Roztwór 2,25 g (3,75 milimola) 3-(2'-ketocykloheksylo)-metylo-7 β -(2'-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylo-metylu i 3,75 g (4,75 milimola) pirydyny w 30 ml chlorku metylenu ochłodzono do –10°C i zadano roztworem 2,35 g (11,3 milimola) pięciocchlorku fosforu w 35 ml chlorku metylenu w ciągu 5 minut. Roztwór mieszano w –10°C przez 30 minut. Następnie dodano 37,5 ml metanolu z taką szybkością, by temperatura nie podniosła się powyżej –10°C, zaś po dodaniu całej ilości metanolu pozwolono, by temperatura wzrosła do pokojowej. Po 5 godzinach roztwór ochłodzono do –10°C i energicznie mieszając, dodano 50 ml wody. Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez 30 minut. Warstwę organiczną oddzielono i przemyto kolejno rozcieńczonym kwasem octowym, wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego i wodą, a następnie osuszono i odparowano. Gumowatą pozostałość rozpuszczono w 20 ml octanu etylu i 50 ml eteru i zadano 0,73 g (7,7 milimola) kwasu p-toluenosulfonowego w 30 ml octanu etylu. Produkt wydzielono w postaci bezbarwnych kryształów pryzmatycznych w ilości 0,80 g (33%). Produkt ten można przekrystalizować z mieszaniny chloroformu z octanem etylu. Temperatura topnienia 162–166°C (rozkład), $[\alpha]_D = -0,9^\circ$ (c 1, chlorek metylenu: metanol = 4:1 objętościowo), $\lambda_{\max}$ (C_2H_5OH) 259 nm ($\epsilon = 6900$), $\nu_{\max}$ (Nujol) 1780 (β -laktam), 1718 (COOR), 1700 cm^{-1} ($>=0$). MRJ [$(CD_3)_2SO$] 7,30 (protony w pierścieniu cykloheksanonu), 7,5–8,9 τ (protony w pierścieniu cykloheksanonu). (Oznaczono: C, 62,3; H, 5,7; N, 3,9; S, 9,4%. $C_{34}H_{36}N_2O_7S_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ zawiera: C, 62,1; H, 5,7; N, 4,3; S, 9,7%).

7 β -(D- α -amino- α -fenyloacetamido)-3-(2'-ketocykloheksylo)-metylocefemo-3-karboksylan-4 otrzymano w następujący sposób:

Roztwór 0,92 g (3,35 milimola) N-(III-rzęd.-butoksykarbonylo)-D-fenyloglicyny w 10 ml bezwodnego tetrahydrofuranu o temperaturze -6°C zadano 0,54 ml (3,35 milimola) trójetylaminy, a następnie roztworem 0,53 g (3,36 milimola) chloromrówczanu izobutyli w 4 ml bezwodnego tetrahydrofuranu z taką szybkością, by temperatura nie wzrosła powyżej -6°C . Po 30 minutach mieszania w temperaturze pokojowej odsączono wydzielony chlorek trójetylaminowy. Przesącza wiano do roztworu 1,5 g (2,55 milimola) kwaśnego p-toluenosulfonianu 7 β -amino-3-(2'-ketocykloheksylo)-metylo-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu w 8 ml acetonitrylu i 4 ml N,N-dwumetyloacetamidu. Po 60 minutach rozpuszczalniki usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Roztwór pozostałości w octanie etylu przemyto wodnym roztworem kwaśnego węgla sodowego i wodą, a następnie osuszono i odparowano rozpuszczalnik. Gumowatą pozostałość zadano 3 ml anizolu i 12 ml kwasu trójfлуorooctowego, a po 5 minutach reagenty te usunięto. Pozostały olej zdyspergowano w 100 ml wody i zadano 10% żywicą Amberlit LAL (OAc-) w 50 ml eteru. Po wytrząśnięciu warstwę wodną oddzielono i przemyto 4×50 ml octanu etylu, a następnie wysuszono w stanie zamrożonym uzyskując 700 mg (68%) białej stałej substancji o temperaturze topnienia $150-210^{\circ}\text{C}$, λ_{max} (H_2O) 261 nm ($\epsilon = 6600$), ν_{max} (Nujol) 1766 (β -laktam), 1700 ($> = 0$), 1680 i 1530 ($-\text{CONH}-$), 1620 cm^{-1} ($-\text{COO}-$). MRJ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] 2,52 (fenyl), 7,0—9,0 τ (protony w pierścieniu cykloheksanonu), R_f 0,17 (układ B), 0,06 (układ C). Elektroforeza przy pH = 1,9 dała dwie plamki, obie dające zabarwienie z ninhydriną. Plamka szybsza, nie absorbująca światła ultrafioletowego, odpowiada α -fenyloglicynie. Wyższe frakcje absorbują ultrafiolet.

Przykład XXXV. Otrzymywanie 3-(2'-ketocykloheksylo)-metylo-7 β -(2"-tienyloacetamido)-cefemo-3-karboksylanu-4 sodowego: 1,5 g (2,5 milimola) 3-(2'-ketocykloheksylo)-metylo-7 β -(2"-tienyloacetamido)cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylometylu rozpuszczono w mieszaniu 3 ml anizolu i 10 ml kwasu trójfлуorooctowego. Po 5 minutach reagenty te usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkt wytrącono przez rozpuszczenie w octanie etylu i wlanie do benzyny. Otrzymaną w ten sposób białą substancję stałą rozpuszczono w 80 ml acetonu i zadano 10%-wym roztworem soli sodowej kwasu heptanokarboksylowego-3 w acetonie (12,5 ml, 7,5 milimola), z którego wydzielono 800 mg (70%) produktu w postaci bezbarwnych pryzmatycznych kryształów. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +98,1^{\circ}$ (c 1, H_2O), λ_{max} (H_2O) 236 nm ($\epsilon = 13\,100$), $\lambda_{\text{inf.}}$ 260 nm ($\epsilon = 5900$), ν_{max} (Nujol) 1738 (β -laktam), 1690 ($> = 0$), 1645 i 1532 ($-\text{CONH}-$) i 1600 cm^{-1} ($-\text{COO}-$). MRJ (D_2O) 7,0—9,0 τ (protony w pierścieniu cykloheksanonowym). Oznaczono: C, 54,1; H, 4,8; N, 5,6; S, 13,4%. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NaN}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ zawiera: C, 51,6; H, 4,8; N, 6,0; S, 13,8%. R_f 0,48 (układ B), 0,61 (układ C).

Wyniki badań biologicznych otrzymywanych w przykładach podano w tabeli 4.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasu 7 β -acyloamido-3-eteryfikowanego-hydroksymetylocefemo-3-karboksylowego-4 lub jego pochodnej o ogólnym wzorze 15, w którym R oznacza grupę karboksyloacylową, a grupa $-\text{OR}''$

oznacza grupę eterową taką, jak niższa grupa alkoksylowa, niższa grupa alkenyloksylowa, niższa grupa alkiniloksylowa, niższa grupa cykloalkoksylova, niższa grupa cykloalkilo-alkoksylova, aryloksylowa, niższa grupa arylo-niższa alkoksylova, heterocyklyloksylowa, niższa grupa heterocyklo-alkoksylova lub wymienione grupy takie podstawione jednym lub kilkoma podstawnikami takimi, jak niższa grupa alkoksylowa, niższa grupa alkiłtio, fluor, chlor, brom, jod, niższa grupa alkiłowa, nitrowa, hydroksylowa, acyloksylowa, karboksylowa, niższa grupa alkoksylkarbonylowa, niższa grupa alkiłokarbonylowa, niższa grupa alkiłsulfinylova, niższa grupa alkiłsulfonylova, aminowa, niższa grupa alkiłaminowa lub acyloaminowa, znamienny tym, że eteryfikuje się na drodze realizacji z alkoholem fenolem, dwuazozwiązkiem lub orto estrem, związek o ogólnym wzorze 16, w którym P oznacza grupę acetoksy lub hydroksy, R^2 oznacza wodór lub grupę R o wyżej podanym znaczeniu, a R^1 oznacza wodór lub grupę R estryfikowaną, wymieniając grupę P na grupę OR'' , w której R'' ma wyżej podane znaczenie, następnie produkt acyluje się w znany sposób, przy czym, gdy R^2 oznacza wodór, otrzymuje się odpowiedni amid ($R^2 = \text{R}$) i w dowolny znany sposób usuwa się estrową grupę R_1 , a jeżeli to konieczne odzyskuje się kwas 7 β -acyloamido-3-eteryfikowany hydroksymetylocefemo-3-karboksylowy-4.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku gdy stosuje się związek o wzorze 16, w którym grupa PCH_2- oznacza grupę acetoksymetylową, reakcję eteryfikacji przeprowadza się, działając alkoholem lub fenolem.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku, gdy stosuje się związek o wzorze 16, w którym grupa PCH_2 oznacza grupę hydroksymetylową, reakcję eteryfikacji przeprowadza się działając związkiem dwuazowym takim, jak niższy dwuazoalkan, uprzednio zabezpieczając grupę karboksylową w pozycji 4.

4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że w przypadku stosowania związku o wzorze 16, w którym grupa PCH_2 oznacza grupę hydroksymetylową, reakcję eteryfikacji przeprowadza się, działając ortoestrem uprzednio zabezpieczając grupę karboksy w pozycji 4.

5. Sposób według zastrz. 1—4, znamienny tym, że otrzymuje się związek o wzorze 15 w którym R'' oznacza niższy alkił korzystnie metyl, a R oznacza grupę $\text{Ar}-\text{HC(X).CO}$, w której Ar oznacza grupę aromatyczną, X oznacza grupę aminową, podstawioną aminową, hydroksy, formyloksy lub niższą alkaniloksy.

6. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że jako kwas Ar.CH(X).COOH stosuje się kwas szeregu D, korzystnie kwas D- α -amino- α -fenylooctowy.

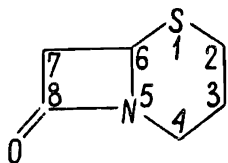
7. Sposób według zastrz. 5 lub 6, znamienny tym, że stosuje się związek kwas Ar.CH(X).COOH , w którym, gdy X oznacza grupę aminową, to grupa 7-acylowa reaguje z aldehydem lub ketonem takimi, jak aceton lub metyloetyloketon, po reakcji acylacji.

8. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że otrzymuje się związek o wzorze 15, w którym R'' oznacza niższy alkił korzystnie metyl a R oznacza grupę ArCO.CO , w której Ar oznacza grupę aromatyczną.

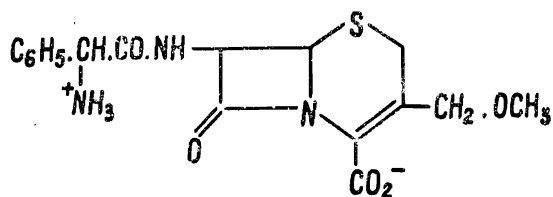
Tabela 4

Związek z przykłądu nr	Próba rozcieńczeń (γ/ml)										Ochrona myszy ED ₅₀ /mg/kg/dawkę		ROUR 4)
	Gram dodatnie					Gram ujemne					Staphylo- coccus aureus 6633)	Staphylo- coccus aureus 111273)	
	Staphylococcus aureus	Staphylococcus aureus	Staphylococcus aureus	Staphylococcus aureus	Staphylococcus aureus	Streptococcus faecalis	Escherichia coli	Salmonella typhimurium	Proteus mirabilis	Pseudomonas pyocyanca			
	604	663	3452	11092	11127	850	573	804	431	150			
II (c)	0,31	0,04	4	> 2,5		62	125	250	125	125	~25	~25	1,6
III (b) ¹⁾	0,31	0,31	4,0	125		62	8	8	16	250	~50	~50	15,5
III (b) ¹⁾	1,25	0,62	8,0	250		125	16	16	62	250			
IV	0,31	0,04	4	> 2,5		62	250	250	250	125	<6	<6	4
V	0,62	0,04	31	> 2,5		125	31	250	250	250	~50	~50	4
VI	2,5	0,6	31	> 2,5		250	250	250	250	125	> 50	> 50	32
X (c)	0,62	0,08	<0,5				250	> 250	> 250	> 250	<6	<6	4,25
XI	1,25	0,16	16,0				125	125	125	62	<6	<6	5,45
XIII	0,16	0,02	8		2	16	> 250	> 250	> 250	> 250	> 50	> 50	0,4
XVI	1,25	0,3	8		2	125	62	125	250	125	<6	<6	9,5
XVII	0,62	0,31	16		2	250	> 250	125	250	125	6	6	3
XVIII	> 2,5	0,62	4		31	62	31	16	16	> 250	25	25	3
XX	0,62	0,16	0,5		<0,5	16	250	250	> 250	> 250			4,9
XXI	2,5	1,25	4		8	> 250	250	250	250	> 250			11
XXII	2,5	2,5	4		4	> 250	> 250	250	> 250	> 250	> 50	> 50	7
XXIII	0,3	0,04	<0,5		0,5	31	> 250	250	> 250	> 250	12	12	5,9
XXIV	0,6	0,3	<0,5		1	31	125	62	31	> 250			
XXV	0,08	0,03	<0,5		0,5	125	> 250	> 250	> 250	> 250	50	50	1,7
XXVI	0,31	0,04	<0,5		0,5	16	> 250	> 250	> 250	> 250	> 50	> 50	<1
XXVII	1,25	0,08	<0,5		2	31	250	> 250	62	> 250	> 50	> 50	<1
XXVIII	0,31	0,16	2		2	125	125	62	62	250	30	30	1
XXIX	2,5	1,25	8		8	-	> 250	> 250	> 250	> 250	> 50	> 50	3,1

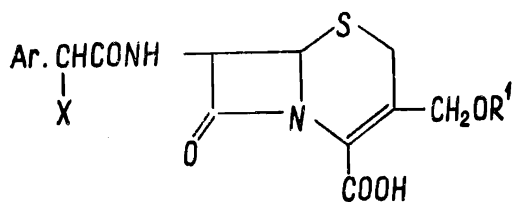
1) 10 godzin; 2) 21 godzin 3) podskórnie; 4) ROUR = % odzysku antybiotyku z moczu samiec szczurzych po doustnym podaniu antybiotyku.



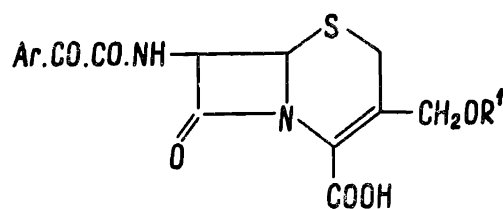
Wzór 1.



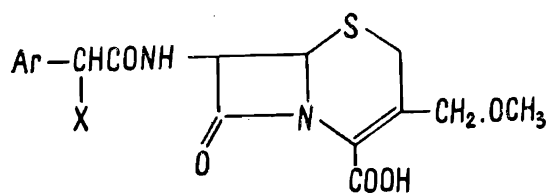
Wzór 4.



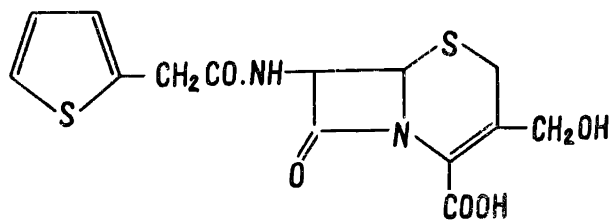
Wzór 2.



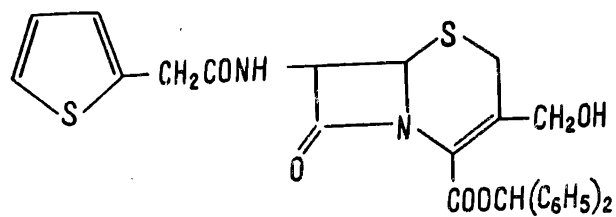
Wzór 5.



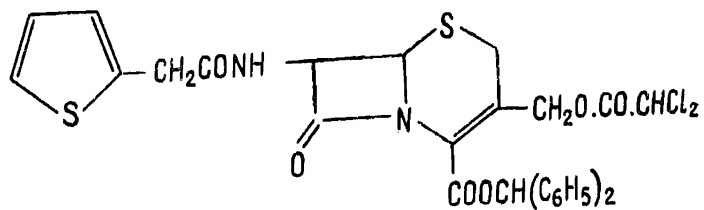
Wzór 3.



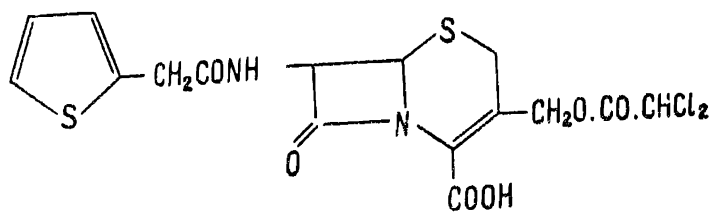
Wzór 6.



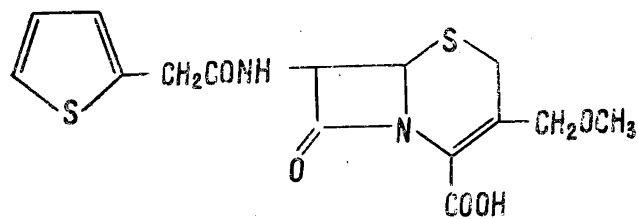
Wzór 7.



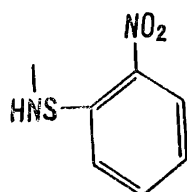
Wzór 8.



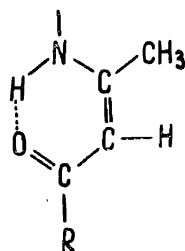
Wzór 9.



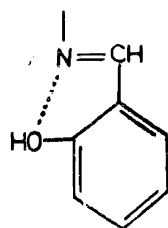
Wzór 10



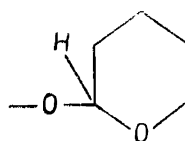
Wzór 11



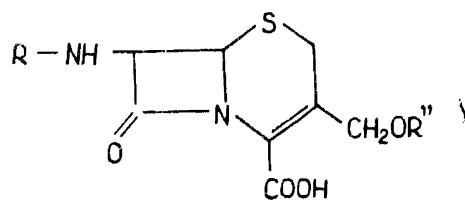
Wzór 12



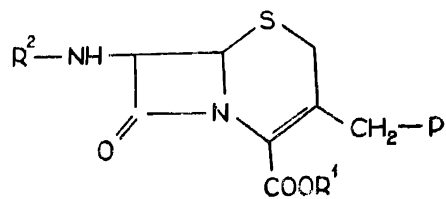
Wzór 13



Wzór 14



Wzór 15



Wzór 16