



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 27.04.72 (P. 155002)

Pierwszeństwo: 30.04.71 dla zastrz. nr 1 i 2 Stany
Zjednoczone Ameryki
01.09.71 dla zastrz. nr 3 Stany
Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 25.04.73

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

MKP
C07d 99/24
C07d 99/16

Int. Cl.²
C07D 501/14
C07D 499/44

Urząd Patentowy
PRL

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck and Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny lub penicyliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny lub penicyliny o wzorze ogólnym 1, w którym M oznacza grupę benzylową, benzhydrylową, trójmetylosililową, trójchloroetylową, metoksymetylową, benzoilometylową, lub metoksybenzylową, (Z) 5 oznacza grupę o wzorze 2 lub grupę o wzorze 3, w którym A oznacza atom wodoru, niższą grupę alkanoiloksylo-
wą, karbamylksoylową, tiokarbamylksoylową, niższą N-alki-
lokarbamylksoylową, niższą N-alkilotiokarbamylksoylową, 10 niższą N,N-dwualkilokarbamylksoylową, niższą N,N-dwu-
alkilotiokarbamylksoylową, pirydyniową, alkilopiry-
dyniową, chlorowcopirydyniową lub aminopirydyniową,
podstawniki G, J i K oznaczają atom wodoru, grupę nitro-
wą, metylosulfonylową, karboksyestrową, karboksyami-
dową lub cyjano, R, oznacza niższą grupę alkoksylową lub 15 niższą grupę tioalkilową.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, w którym G, J, K, M, (Z) i R, mają wyżej podane 20 znaczenia, wytwarza się przez poddanie reakcji związku o wzorze ogólnym 4, w którym G, J, K, M i (Z) mają wyżej podane znaczenie, z czynnikiem aktywującym a następnie z odpowiednim reagentem, w celu podstawienia grupy R, przy atomie węgla, sąsiadującym z atomem azotu imino-
wego. W przypadku, gdy R, oznacza niższą grupę alkoksylową 25 stosuje się takie reagenty jak nadtlenuk niższego alkilu, nadtlenuk IIIrzed.-butylowy niższego alkilu, ester metylowy kwasu fenylosulfenylowego, metosiarczan orto-
metylodwumetylosulfoksoniowy, metosiarczan N-meto-
ksypirydyniowy, przy czym trzy ostatnio wymienione 30 związki stosuje się do wprowadzania grupy metoksylowej.

2

W przypadku gdy R, oznacza niższą grupę tioalkilową stosuje się takie reagenty jak dwusiarczek niższego alkilu lub halogenek niższego kwasu alkanosulfenylowego.

Reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku 5 w obecności czynnika aktywującego, którym jest zasada organiczna lub nieorganiczna. Można stosować różne zasady, między innymi trzeciorzędowe aminy alifatyczne, zawierające 1-4 atomów węgla, przy czym rodniki alkilowe mogą być takie same lub różne, na przykład trójetyloaminę 10 lub dwuizopropylloetyloaminę. Można też stosować piry-
dynę, alkilolit o 1-4 atomach węgla, arylolit, na przykład IIIrzed. butylolit lub fenylolit albo wodorek sodowy.

Czynnik aktywujący dodaje się do roztworu związku o wzorze 4, znajdującego się w obojętnej atmosferze, w ni-
skiej temperaturze wynoszącej od -100 do -0°C, korzystnie 15 między -100 i -60°C. Ilość dodawanego czynnika aktywują-
cego określa się na podstawie wyraźnej zmiany barwy. Jest to wskaźnik tworzenia się aktywnej postaci związku o wzorze 4, której się nie izoluje ale poddaje następnej 20 reakcji bezpośrednio w mieszaninie reakcyjnej. Rodzaj stosowanego reagentu zależy od tego, jaki chce się wprowadzić podstawnik.

Wybrany reagent dodaje się w ilości w przybliżeniu 25 równomolarnej w stosunku do ilości aktywnej formy zwią-
zku o wzorze 4. Reakcja zachodzi natychmiast, na co wskazuje zmiana barwy. Mieszaninę po reakcji doprowadza się do temperatury od 0°C do pokojowej.

Pochodną metoksylową otrzymuje się na drodze bezpo-
średniego podstawienia grupy metoksylowej przy atomie 30 węgla sąsiadującym z atomem azotu iminowego. Jest to

sposób identyczny ze sposobem podanym powyżej, przy czym oczywiście stosuje się reagenty pozwalające na wprowadzenie podstawnika metoksyłowego. Reakcję prowadzi się w wymienionych wyżej obojętnych rozpuszczalnikach, w obecności czynnika aktywującego. Proces ten nazywa się procesem bezpośredniej metoksylicacji i prowadzony jest przy zastosowaniu, między innymi, następujących reagentów: nadtlenuk dwumetylu, nadtlenuk metylo-IIIr.-butylo-owy, ester metylo-owy kwasu fenylosulfonowego, metosiaraczan trójmetylosulfoksoniowy lub metosiaraczan N-metoksypirydyniowy.

Podane powyżej określenie „niższa grupa alkiłowa”, oznacza grupę alkiłową o 1-6 atomach węgla, „niższa grupa alkanoilowa lub alkoksylowa”, oznacza grupę o 1-6 atomach węgla, „nadtlenuk”, oznacza związek posiadający ugrupowanie -O-O-, „dwusiarczek”, oznacza związek posiadający ugrupowanie -S-S- itp.

Substraty o wzorze ogólnym 4, stosowane do otrzymywania związków o wzorze ogólnym 1 są również związkami nowymi. Otrzymuje się je na drodze reakcji związku o wzorze ogólnym 5, w którym M i (Z) mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze ogólnym 6, w którym G, J i K mają wyżej podane znaczenie.

Wyjściowym związkiem o wzorze ogólnym 5 jest kwas 6-aminopenicylanowy lub kwas 7-aminocetalo-*spor*anowy, albo ich estry. Symbol (Z) oznacza grupę o wzorze 2, lub grupę o wzorze 3, co odpowiada strukturze penicylin albo cefalosporyn, A i M mają znaczenie podane powyżej.

Zastosowanie symbolu (Z) jest uzasadnione tym, że każdy z dużej ilości podstawników może zależeć od tej części pierścienia, zarówno w penicylinach jak i cefalosporynach. W sposobie według wynalazku atom węgla sąsiadujący z grupą aminową nie reaguje z podstawnikami z ugrupowania (Z). Łatwo zauważyć, że przytoczone przykłady podstawników są tylko ilustracją najbardziej korzystnych i że można stosować wiele innych.

Reagent o wzorze 6, stosowany do wytwarzania związku o wzorze 4, jest aldehydem aromatycznym, korzystnie posiadającym co najmniej jeden podstawnik elektroujemny w pozycji orto lub para. Jak z tego wynika przynajmniej jedna z grup J, K i G powinna oznaczać grupę nitrową, grupę metylosulfonyłową, grupę karboksyestrową lub karboksamidową, grupę cyjanową lub podobną, na przykład metylo-*wa*, atom chlorowca. Pozostałe dwa podstawniki mogą być również jedną z tych grup lub atomem wodoru. Korzystnym reagentem jest p-nitrobenzaldehyd i benzaldehyd.

Można również stosować inne związki zawierające grupę karbonyłową, zdolne do tworzenia trwałych pochodnych iminowych, na przykład aldehydy i ketony takie jak aceton, sześciofluoroaceton, lub chloral, można też stosować policykliczne aldehydy aromatyczne zawierające 2-3 nasycone skondensowane pierścienie.

Wyjściowy związek o wzorze 5 i aldehyd aromatyczny o wzorze 6 miesza się w ilościach w przybliżeniu równomolowych, w obojętnym rozpuszczalniku takim jak etanol, dioksan, acetonitryl, dwumetyloformamid, dwumetylosulfotlenek, benzen, toluen, chlorek metylenu, chloroform i podobne. Reakcja przebiega łatwo w zakresie temperatur od pokojowej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika. Ponieważ kondensacja jest reakcją odwracalną a jednym z produktów jest woda, należy ją usuwać ze środowiska stosując dowolną ze znanych metod na przykład destylację azeotropową, sita molekularne, dodatek węgla potasu, siarczanu magnezu lub estru kwasu borowego. Wybór

metody zależą od parametrów poszczególnych reakcji. Po zakończeniu kondensacji odparowuje się rozpuszczalnik i izoluje pochodną iminową o wzorze 4. W następnym etapie podstawia się grupę R, przy atomie węgla sąsiadującym z atomem azotu iminowego.

Nowe związki o wzorze 1 i 4 stosuje się do otrzymywania cennych antybiotyków aktywnych przeciw bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym. Zacylowane przy grupie aminowej związki o wzorze 1 stanowią antybiotyki o zwiększonej aktywności przeciw bakteriom Gram-ujemnym i wykazujące oporność na działanie β -lektamazy. Związki te są aktywne in vivo przeciwko *Proteus morganii* oraz następującym bakteriom: *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella Pneumoniae AD*, *Klebsiella pneumoniae B*, *Salmonella schottmuelleri* i *Paracolocentrum arizonae*. Specyficzna aktywność zależy od struktury związku. Nie wszystkie związki wykazują aktywność przeciw wszystkim wymienionym drobnoustrojom.

Ze związku o wzorze 1 można otrzymać związek o wzorze 7 w reakcji z aminą w obecności katalizatora kwasowego. W charakterze aminy stosuje się hydrazynę lub jej pochodne takie jak fenylhydrazyna lub 2,4-dwunitrofenylhydrazyna. Katalizatorem kwasowym może być zwykły mocny kwas organiczny lub nieorganiczny, na przykład kwas solny lub p-toluenosulfonowy. Korzystną kombinacją jest chlorowodorek aniliny, który spełnia funkcję zarówno zasady jak i kwasu. Można również stosować 2,4-dwunitrohydrazynę z kwasem p-toluenosulfonowym. Reakcję prowadzi się w takich warunkach by nie zachodziła hydroliza lub rozerwanie pierścienia, korzystnie w niższym alkoholu alifatycznym o 1-5 atomach węgla, takim jak metanol lub etanol; można także stosować inne rozpuszczalniki, na przykład dwumetoksyetan lub dwumetyloformamid. Proces przebiega w temperaturze otoczenia. Stosunek ilości zasady i kwasu zależy od typu aldehydu o wzorze 6 i typu aminy, gdyż reakcja odtwarzania grupy aminowej jest reakcją równowagi, stąd dobór stosunku reagentów musi być indywidualny.

Poniższe przykłady ilustrują sposób według wynalazku oraz sposoby przygotowania substratów.

Przykład I. Kwas 3-karbamylksymetylo-7-aminodecefalosporyn.

Stosując znane sposoby kwas 7-aminodecefalosporyn-owy poddaje się reakcji z azydkiem IIIr.-butylokarbonylowym otrzymując pochodną 7-IIIr.-butoksykarbonyłową, którą z kolei poddaje się działaniu acetylolesterazy cytrusowej w wodnym roztworze buforu fosforanowego o wartości pH = 6,5-7, w ciągu 15 minut i izoluje kwas 3-hydroksymetylo-7-(IIIr.-butoksykarbonylo)aminodecefalosporyn-owy z mieszaniny reakcyjnej.

Do zawiesiny 0,2 g kwasu 3-hydroksymetylo-7-(IIIr.-butoksykarbonylo)aminodecefalosporynowego w 5 ml acetonitrylu, ochłodzonej do temperatury 0°C i umieszczony w atmosferze azotu, dodaje się 0,15 ml izocyjanianu chlorosulfonylu. Całość miesza się w ciągu 70 minut i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Do pozostałości dodaje się 10 ml octanu etylu i 10 ml 0,1 buforu fosforanowego i koryguje pH warstwy wodnej do wartości 1,6 n następnie całość miesza się w ciągu 2,5 godziny w temperaturze pokojowej. Przy pomocy wodnego roztworu fosforanu trójpota-*so*wego pH doprowadza się do wartości 8

i oddziela warstwę wodną. Pozostałość organiczną ekstrahuje się powtórnie przy pomocy 10 ml buforu fosforanowego przy wartości pH = 8. Połączone fazy wodne zakwasza się do wartości pH = 2,1, przy pomocy kwasu solnego i ekstrahuje dwukrotnie octanem etylu. Ekstrakty octanowe suszy się nad siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 0,055 g pozostałości, którą przemywa się eterem uzyskując kwas 3-karbamyloksymetylo-7β-(IIIr. -butoksykarbonylo)aminodecefalosporanowy w postaci żółtego osadu.

0,5 g kwasu 3-karbamyloksymetylo-7β-(IIIr. -butoksykarbonylo)aminodecefalosporanowego w 3,5 ml anizolu miesza się w temperaturze 0°C w ciągu 5 minut z 2 ml kwasu trójfluorooctowego. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując kwas 3-karbamyloksymetylo-7-aminodecefalosporanowy, który następnie się oczyszcza krystalizując z wody przy wartości pH = 2.

Przykład II. Ester trójmetylosililowy kwasu 3-karbamyloksymetylo-7-aminodecefalosporanowego.

Mieszaninę 0,5 mg kwasu 3-karbamyloksymetylo-7-aminodecefalosporanowego w 2 ml sześciometyldowusilazanu i 8 ml chloroformu miesza się w ciągu nocy ogrzewając pod chłodnicą zwrotną i chroniąc przed wilgocią. Chloroform i nadmiar sześciometyldowusilazanu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zawiera ester trójmetylosililowy kwasu 3-karbamyloksymetylo-7-aminodecefalosporanowego.

Przykład III. Kwas 3-pirydyniometylo-7-aminodecefalosporanowy.

Związek ten otrzymuje się działając na cefalosporynę C pirydyną a następnie poddając kwaśnej hydrolizie, w sposób opisany w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3117126.

Przykład IV. Ester benzhydrylowy kwasu 7-aminodecefalosporanowego.

272 mg kwasu 7-aminocefalosporanowego miesza się w ciągu 5 minut, w temperaturze 25°C, w 7 ml dioksanu z 170 mg jednowodnego kwasu p-toluenosulfonowego. Następnie dodaje się 2 ml metanolu, odparowuje rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem oraz dwukrotnie odparowuje z dioksanem. Dodaje się 8 ml dioksanu i 290 mg dwufenyldowuazometanu. Po zakończeniu wydzielania się azotu rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość miesza się z 10 ml chloru metylenu i 10 ml wody zawierającej fosforan dwupotasowy w ilości wystarczającej by pH doprowadzić do wartości 8. Warstwy rozdziela się i warstwę wodną ekstrahuje dwukrotnie chlorkiem metylenu. Połączone ekstrakty organiczne suszy się nad siarczanem sodowym, sączy i zateża otrzymując oleiste kryształy. Po przemyciu eterem otrzymuje się 150 mg (35%) stałego estru benzhydrylowego kwasu 7-aminocefalosporanowego o temperaturze topnienia 110–115°C.

W podobny sposób otrzymuje się ester benzhydrylowy lub inne estry kwasu 3-karbamyloksymetylo-7-aminodecefalosporanowego oraz kwasu 3-pirydyniometylo-7-decefalosporanowego.

Przykład V. Ester benzyhydrylowy kwasu 7-(p-nitrobenzylidenoamino)cefalosporanowego.

Mieszaninę zawierającą 438 mg estru benzhydrylowego kwasu 7-aminocefalosporanowego, 151 mg p-nitrobenzaldehydu oraz 5 ml chloru metylenu i 0,2–0,5 g siarczanu magnezu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 0,5 godziny. Po przesączeniu i zateżeniu pod zmniejszonym

ciśnieniem otrzymuje się produkt, zidentyfikowany metodą magnetycznego rezonansu jądrowego jako pochodna p-nitrobenzylidenoaminowa, którą stosuje się do dalszej przeróbki bez oczyszczania.

W podobny sposób otrzymuje się następujące iminopochodne: ester benzhydrylowy kwasu 7-(p-metylosulfonylobenzylidenoamino)cefalosporanowego, ester benzhydrylowy kwasu 7-(o-nitrobenzylidenoamino)cefalosporanowego, ester benzhydrylowy kwasu 7-(o,p-dwunitrobenzylidenoamino)cefalosporanowego, ester benzhydrylowy kwasu 7-(p-cyjanobenzylidenoamino)cefalosporanowego, oraz ester benzhydrylowy kwasu 7-(p-benzylidenoamino)cefalosporanowego. Stosuje się odpowiednio następujące aldehydy aromatyczne: p-metylosulfonylobenzaldehyd, o-nitrobenzaldehyd, o,p-dwunitrobenzaldehyd, p-cyjanobenzaldehyd oraz benzaldehyd.

Inne estry otrzymywane według przykładu V można stosując powyższe postępowanie przekształcać w pochodne iminowe.

Przykład VI. Ester benzhydrylowy kwasu 7-benzylidenoamino-7-metoksy-3-karbamyloksymetylocefalosporanowego.

Do 527 mg estru benzhydrylowego kwasu 7-benzylidenoamino-3-karbamyloksymetylocefalosporanowego (przykład V) rozpuszczonego w 20 ml suchego czterowodorofuranu dodaje się w temperaturze -78°C i w atmosferze azotu 0,435 ml 2,3 m fenylolitu, a następnie 62 mg nadtlenu dwumetylowego i pozwala się mieszaninie reakcyjnej osiągnąć w czasie 1 godziny temperaturę pokojową. Po tym czasie dodaje się 150 ml benzenu zawierającego 0,1 ml kwasu octowego. Roztwór przemywa się wodą, suszy nad MgSO₄, sączy i odparowuje. Surowy produkt poddaje się rozdzielowi na żelu krzemionkowym stosując do elucji mieszaninę chloroform-octan etylu w stosunku 25:1 i otrzymuje ester benzhydrylowy kwasu 7-benzylidenoamino-7-metoksy-3-karbamyloksymetylocefalosporanowego.

W podobny sposób otrzymuje się pochodne zawierające w pozycji 7 grupę metoksyową stosując 104 mg nadtlenu metylotrzeciorzędobutyloвого i 140 mg metylofenylosulfonianu lub 221 mg metosiarczanu N-metoksy-pirydyniowego.

Analogicznie, stosując nadtlarki niższych alkili otrzymuje się różne pochodne podstawione w pozycji 7 odpowiednią grupą alkoksylową, na przykład stosując nadtlarki: dwuetylowy, dwuizopropylowy i dwupentylowy otrzymuje się odpowiednie estry benzhydrylowe kwasu 7-p-nitrobenzylidenocefalosporanowego podstawione w pozycji 7 grupą etoksylową, izopropoksyową i pentoksyową.

Stosując w powyższej reakcji dwusiarczki niższych alkili otrzymuje się analogicznie pochodne tioalkilowe na przykład wychodząc z dwusiarczku: dwumetylowego, dwuetylowego, dwuizopropylowego i dwu-n-butyloвого otrzymuje się odpowiednie estry benzhydrylowe kwasu 7-p-nitrobenzylidenoaminocefalosporanowego podstawione w pozycji 7 grupą metylo-, etylo-, izopropilo lub n-butyliolową.

Związki alkilotio otrzymuje się również stosując chlorek alkilosulfenylu (grupa alkilowa oznacza niższy alkil). Chlorek metanosulfenylu otrzymuje się według metody opisanej przez Douglass'a i współpracowników w J. Org. Chem. 25, 221, 1960 r. z chloru i dwusiarczku metylowego. Do 200 mg estru benzhydrylowego kwasu 7-p-nitrobenzylidenoaminocefalosporanowego dodaje się w temperaturze -78°C 0,2 ml 2,3 m fenylolitu w 2,0 ml czterohy-

drofuranu a następnie wkrapla się równoważną ilość destylowanego chlorku metanosulfenylu. Po zakończeniu reakcji barwa mieszaniny staje się jaśniejsza. Po osiągnięciu przez mieszaninę reakcyjną temperatury pokojowej odparowuje się szybko pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik, do uzyskania pozostałości o konsystencji gumy, którą rozpuszcza się w benzenie. Roztwór benzenowy przeemywa się kolejno roztworem fosforanu dwupotasowego, fosforanu jednosodowego, wodą, suszy nad $MgSO_4$, sączy i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując gumowatą pozostałość. Gumowatą pozostałość przeemywa się kilkakrotnie czterochlorkiem węgla i oczyszcza metodą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na czterech płytkach o wymiarach 1000 μ , 20 cm na 20 cm pokrytych żelem krzemionkowym, stosując jako układ rozwijający 5% octan etylu w chloroformie. Po wyizolowaniu otrzymuje się 57,4 mg estru benzhydrylowego kwasu 7-p-nitrobenzylidenoamino-7-metylotiocefalosporanowego. Badania magnetyczne rezonansu jądrowego w $CDCl_3$ wykazały następujące sygnały mierzone w Hz w dół pola od wzorca czterometylosilanu: 525 (1H), 495, 487, 434, 468 (4H); 437 (5H); 370 (1H); 308, 295, 288, 274 (2H); 304 (1H); 225, 207, 203, 184 (2H); 135 (3H); 119 (3H).

Przykład VII. Ester benzhydrylowy kwasu 7-benzylidenoamino-7-metoksy-3-karbamyloksymetylodecefalosporanowego.

Do roztworu 527 mg estru benzhydrylowego kwasu 7-benzylidenoamino-3-karbamyloksymetylodecefalosporanowego w 20 ml suchego czterowodorofuranu ochłodzonego do temperatury $-78^\circ C$ i umieszczonego w atmosferze azotu dodaje się 0,435 ml 2,3 n fenylolitu i po podniesieniu się temperatury do $-50^\circ C$ dodaje się świeżo przygotowaną mieszaninę 0-metylo-dwumetylometosiarczanu sulfooksoniowego $(CH_3)_2 + SOCH_3OSO_2CH_2$ w dwumetylosulfotlenku (1:1) oraz sześciometyloamid kwasu fosforowego. Odczynnik ten przygotowuje się w sposób następujący: 252 mg siarczanu dwumetylowego rozpuszcza się w 25 ml suchego dwumetylosulfotlenku i pozostawia na okres trzech godzin. Następnie dodaje się 25 ml sześciometyloamid kwasu fosforowego i odczynnik stosuje się natychmiast do dalszych reakcji. Mieszaninę reakcyjną miesza się w czasie 10 minut w temperaturze $-50^\circ C$ i ogrzewa do temperatury pokojowej. Następnie dodaje się 200 ml benzenu i roztwór przeemywa się sześciokrotnie wodą, suszy nad $MgSO_4$, sączy i odparowuje otrzymując ester benzhydrylowy kwasu 7-benzylidenoamino-7-metoksy-3-karbamyloksymetylodecefalosporanowego.

Przykład VIII. Ester benzylowy kwasu 6-p-nitrobenzylidenoaminopenicylanowego.

Ester benzylowy kwasu 6-aminopenicylanowego otrzymuje się w reakcji z fenylodwuazometanem według ogólnej metody podanej w przykładzie IV. Ester benzylowy kwasu 6-p-nitrobenzylidenoaminopenicylanowego otrzymuje się w reakcji z p-nitrobenzaldehydem ogólną metodą podaną w przykładzie V. Związek ten wykazuje temperaturę topnienia $90-92^\circ C$. Analiza widma magnetycznego rezonansu jądrowego i widma podczerwieni wykazuje strukturę związku wymienionego w tytule.

Przykład IX. Ester benzylowy kwasu 6-metoksy-6-p-nitrobenzylidenoaminopenicylanowego.

Do umieszczonego w atmosferze azotu i ochłodzonego do temperatury $-78^\circ C$ roztworu 110 mg estru benzylowego kwasu 6-p-nitrobenzylidenoaminopenicylanowego w 4 ml czterowodorofuranu dodaje się 0,109 ml 2,3 n fenylolitu. Po

utworzeniu się przejściowego związku podstawionego w pozycji 6 atomem litu, co poznaje się po niebieskim zabarwieniu, dodaje się nadtlenek dwumetylowy w 5 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa do temperatury $25^\circ C$. Po upływie 20 minut otrzymuje się ester benzylowy kwasu 6-metoksy-6-p-nitrobenzylidenoaminopenicylanowego z wydajnością ilościową.

Ester benzylowy kwasu 6-p-nitrobenzylidenoamino-6-metylotiofenicylanowego otrzymuje się według sposobu opisanego w przykładzie VI działając chlorkiem metanosulfenylu na ester benzylowy kwasu 6-p-nitrobenzylidenoaminopenicylanowego. Otrzymany produkt (139 mg w stosunku do 100 mg substratu) wykazuje następujące sygnały w widmie magnetycznego rezonansu jądrowego: 521 (1H); 492, 484, 476 (4H); 437 (5H); 331 (1H); 309 (2H); 226 (1H); 134 (3H); 91 (3H); oraz 84 (3H). Położenie sygnałów mierzy się w Hz w dół pola w stosunku do wzorca czterometylosilanu.

Przykład X. Ester benzylowy kwasu 6-karbometoksy-6-p-nitrobenzylidenoaminopenicylanowego.

Związek ten otrzymuje się według metody opisanej w przykładzie VII. Do roztworu 9,5 g estru benzylowego kwasu 6-p-nitrobenzylidenoaminopenicylanowego w 95 ml acetonitrylu dodaje się 2,99 ml N,N-dwuiizopropyletyloaminy. Dodanie aminy powoduje powstanie koloru szmaragdowo-zielonego. Następnie dodaje się 13,4 ml świeżo destylowanego chloromrówczanu metylu. Po mieszaniu trwającym około 5 minut zabarwienie mieszaniny reakcyjnej zmienia się na brązowe. Następnie chłodzi się ją na łaźni lodowej i wkrapla 13,4 ml pirydyny, a następnie 5 ml wody. Po zakończeniu wydzielania się gazu mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się octanem etylu, przeemywa wodą i nasyconym roztworem chlorku sodu, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha otrzymując 11 g surowej oleistej pozostałości. Surowy związek poddaje się rozdzielowi chromatograficznemu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej 300 g żelu krzemionkowego zawieszzonego w benzenie. Otrzymuje się 4,6 g estru benzylowego kwasu 6-karbometoksy-6-p-nitrobenzylidenoaminopenicylanowego. Do elucji stosuje się 10% mieszaninę eter/benzen. M.I. = 497 zostało wyliczone na podstawie chromatografii cienkowarstwowej i magnetycznego rezonansu jądrowego.

Ester benzylowy kwasu 6-karbobenzoksy-6-p-nitrobenzylidenoaminopenicylanowego otrzymuje się w reakcji estru benzylowego kwasu 6-p-nitrobenzylidenoaminopenicylanowego z chloromrówczanem benzylu. Otrzymuje się 562 mg z 1 g związku wyjściowego. Struktura tego związku została ustalona na podstawie widma magnetycznego rezonansu jądrowego.

W taki sam sposób otrzymuje się inne pochodne penicylin stosując do reakcji analogiczne w stosunku do związków opisanych w przykładzie VII związki z szeregu penicylin.

Przykład XI. Odtworzenie związków 7-aminowych ze związków 7-aminowych będących produktami z przykładów VI i VII.

Odtworzenie grupy aminowej w pozycji 7 we wszystkich związkach opisanych w powyższych przykładach przeprowadza się na drodze reakcji równomolarnych ilości tych związków z chlorowodorkiem aniliny w metanolu, w temperaturze pokojowej mieszając w czasie 1-24 godzin. Można również używać inne niższe alkohole na przykład etanol. Etanol odparowuje się pod ciśnieniem około 0,1 mmHg, a pozostałość rozpuszcza się w eterze dwuetylo-

wym. Po upływie około 1 godziny pozostałość zaczyna krystalizować. Wydzielone kryształy zawieszają się w eterze, sączy i kilkakrotnie przemywa, a następnie rozpuszcza w 10 ml buforu fosforanowego o pH = 8. Mieszaninę tę ekstrahuje się trzykrotnie eterem. Połączone ekstrakty eterowe suszy się nad siarczanem magnezu, sączy, odparowuje i poddaje rozdzielowi chromatograficznemu na żelu krzemionkowym. Do elucji stosuje się mieszaninę chloroform-octanu etylu w stosunku 4:1. Pochodną 7-aminową izoluje się i identyfikuje.

Inną metodą odtworzenia grupy aminowej we wszystkich produktach otrzymanych w przykładach VI-VII jest reakcja danego związku z 2,4-dwunitrofenylohydrazyną w roztworze alkoholowym i w obecności kwasu. W analogiczny sposób jak w podanych poniżej przykładach dla konkretnych związków otrzymuje się wszystkie inne pochodne 7-aminowe ze związków iminowych opisanych w powyższych przykładach.

A. Ester benzhydrylowy kwasu 7-metoksy-7-aminocefalospiranowego.

Roztwór 100 mg sproszkowanej 2,4-dwunitrofenylohydrazyny i 85,5 mg jednowodnego kwasu p-toluenosulfonowego w 3 ml absolutnego etanolu miesza się w czasie 30 minut. Do tego roztworu dodaje się roztwór 304 mg estru benzhydrylowego kwasu 7-metoksy-7-p-nitrobenzylidenoaminocefalospiranowego w 3 ml etanolu i 0,5 ml chlorku metylenu. Całość miesza się w czasie 30 minut, sączy i odsączony osad przemywa się etanolem. Przesączone odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem lub poniżej temperatury pokojowej. Otrzymany osad przemywa się kilkakrotnie eterem i suszy w strumieniu azotu. Otrzymaną sól p-toluenosulfonową estru benzhydrylowego kwasu 7-metoksy-7-aminocefalospiranowego przekształca się w wolną zasadę w następujący sposób: Do roztworu 22 mg fosforanu dwupotasowego w dwóch ml wody, 3,5 ml eteru i 0,5 ml octanu etylu dodaje się 100 mg soli p-toluenosulfonowej estru benzhydrylowego kwasu 7-metoksy-7-aminocefalospiranowego i wstrząsa się kilka minut. Po rozdzielaniu faz warstwę wodną ekstrahuje się eterem. Połączone fazy organiczne suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezu i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując gumowatą pozostałość. Produkt jest przemywany

przez kilkakrotne rozpuszczenie w małej objętości chloroformu i przez odparowywanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Analiza widmowa w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego wykazuje strukturę odpowiednią dla estru kwasu 7-metoksy-7-aminocefalospiranowego.

Analogicznie postępuje się z pochodnymi penicyliny.

Zastrzeżenia patentowe

- 10 1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny lub penicyliny o wzorze ogólnym 1, w którym M oznacza grupę benzylową, benzhydrylową, trójmetylosililową, trójchloroetylową, metoksymetylową, benzoilometylową lub metoksybenzylową, (Z) oznacza grupę o wzorze 2 lub
- 15 grupę o wzorze 3, w którym A oznacza atom wodoru, niższą grupę alkanioalkoksylową, grupę karbamylalkoksylową, tio-karbamylalkoksylową, niższą N-alkilokarbamylalkoksylową, niższą N-alkilotiokarbamylalkoksylową, niższą -N,N-dwu-alkilokarbamylalkoksylową, niższą N,N-dwu-alkilotiokarbamylalkoksylową, pirydyniową, alkilopirydiniową,
- 20 chlorowcopirydiniową lub aminopirydiniową, G, J i K oznaczają atom wodoru, grupę nitrową, metylosulfonylową, karboksyestrową, karboksamidową lub cyjano, R, oznacza niższą grupę alkoksylową lub niższą grupę
- 25 tioalkilową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 4, w którym G, J i K, M i (Z) mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z czynnikiem aktywującym, a następnie z jednym z następujących reagentów: nadtlenkiem niższego alkilu, nadtlenkiem III rzędu, -butylowym niższego alkilu, estrem metylowym kwasu fenylosulfonylowego, meto-
- 30 siarczanem ortometylodwumetylosulfoksoniowym, meto-siarczanem N-metoksypirydiniowym, przy czym trzy ostatnie reagenty służą do wprowadzania grupy metoksylowej, dwusiarczkiem niższego alkilu lub halogenkiem niż-
- 35 szego kwasu alkanosulfonylowego, po czym wyodrębnia się produkt reakcji.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako czynnik aktywujący stosuje się zasady organiczne lub nieorganiczne.

- 40 3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako czynnik aktywujący stosuje się wodorek sodowy, fenylolit lub III rzędu -butylolit.

