



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 29.06.73 (P. 182715)

Pierwszeństwo: 29.06.72 dla zastrz. 1—8;
11—18
22.12.72 dla zastrz. 9, 19
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 01.08.74

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1979

CUYTEL NIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.²
C07D 501/60

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba — Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania 0-podstawionych pochodnych kwasu 7β-amino-3-hydroksycefemo-3-karboksyłowego-4

1
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 0-podstawionych pochodnych kwasu 7β-amino-3-hydroksycefemo-3-karboksyłowego-4 o wzorze 1, w którym R_1^A oznacza rodnik acylowy Ac organicznego kwasu karboksylowego zawierającego do 18 atomów węgla, R_1^B oznacza atom wodoru lub rodnik acylowy Ac organicznego kwasu karboksylowego zawierającego do 18 atomów węgla, lub R_1^A i R_1^B łącznie oznaczają dwuwartościowy rodnik acylowy organicznego kwasu dwukarboksylowego zawierającego do 18 atomów węgla lub rodnik acylowy kwasu α-aminooctowego zawierającego w położeniu α rodnik aromatyczny lub heterocykliczny, przy czym grupa aminowa jest związana z atomem azotu w położeniu 7 poprzez rodnik metylenowy zawierający dwa niższe rodniki alkilowe, R_2 oznacza grupę hydroksylową lub grupę hydroksylową R_2^A zeteryfikowaną rodnikiem organicznym zawierającym do 18 atomów węgla a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy lub niższy rodnik fenyloalkilowy lub soli tych związków z grupami tworzącymi sól.

0-podstawione pochodne według wynalazku są eterami związków 3-hydroksycefemowych-3.

Rodnik acylowy Ac, który może również stanowić podstawnik R_1^B , jest rodnikiem kwasowym organicznego kwasu karboksylowego zawierającego do 18 atomów węgla, zwłaszcza rodnikiem acylowym ewentualnie podstawionego alifatycznego, cy-

2
kloalifatycznego, cykloalifatyczno-alifatycznego, aromatycznego, aralifatycznego, heterocyklicznego lub heterocykliczno-alifatycznego kwasu karboksylowego (również kwasu mrówkowego), jak również rodnikiem kwasowym jednopodstawionego kwasu węglowego.

Dwuwartościowym rodnikiem acylowym organicznego kwasu dwukarboksylowego o nie więcej niż 18 atomach węgla stanowiącym połączone podstawniki R_1^A i R_1^B , jest szczególnie dwuacyłowy rodnik alifatycznego lub aromatycznego kwasu dwukarboksylowego, dalej rodnik acylowy kwasu α-aminooctowego, podstawionego w pozycji α, korzystnie rodnikiem aromatycznym lub heterocyklicznym, przy czym grupa aminowa jest związana z atomem azotu poprzez rodnik metylenowy, korzystnie podstawiony, np. niższymi rodnikami alkilowymi, takimi jak rodniki metylowe.

20 Grupa R_2^A jest grupa wodorotlenowa zeteryfikowana rodnikiem organicznym, przy czym rodnik organiczny zawiera nie więcej niż 18 atomów węgla, które łącznie z grupą $-C(=O)-$ stanowią zeteryfikowaną grupę karboksylową. Takimi rodnikami organicznymi są np. rodniki alifatyczne, cykloalifatyczne, cykloalifatycznoalifatyczne, aromatyczne lub aralifatyczne, szczególnie rodniki podstawione, oraz rodniki heterocykliczne i heterocyklicznoalifatyczne.

30 Grupa R_2^A może być również organiczna grupa

sililoksylowa lub grupa wodorotlenowa zeteryfikowana rodnikiem metaloorganicznym np. grupa stannyloksylowa, ewentualnie podstawiona 1-3 rodnikami węglowodorowymi, korzystnie o nie więcej niż 18 atomach węgla, lub atomami chlorowca, np. chloru.

Użyte w opisie terminy ogólne mają następujące znaczenie:

Rodnik alifatyczny, również alifatyczny rodnik odpowiedniego kwasu karboksylowego oraz odpowiedni rodnik alkilidenowy jest ewentualnie podstawionym jednowartościowym lub dwuwartościowym rodnikiem węglowodorowym, szczególnie niższym rodnikiem alkilowym, jak również niższym rodnikiem alkenylowym, alkinylowym, alkilidenowym o nie więcej niż 7, korzystnie nie więcej niż 4 atomach węgla. Podstawnikami tych rodników mogą być grupy funkcyjne, np. wodne, zeteryfikowane lub zestyfikowane grupy wodorotlenowe lub tiolowe, takie jak niższe alkoksylowe, alkenyloksylowe, alkenylenodioksylowe, ewentualnie podstawione grupy fenoksylowe lub fenylalkoksylowe, grupy alkilotiolowe, ewentualnie podstawione grupy fenylotiolowe, fenylalkilotiolowe, heterocyklilolowe, heterocykloalkilotiolowe, ewentualnie podstawione niższe grupy alkoksylowe, karbonyloksylowe lub alkanoiloksylowe, atomy chlorowców, grupy keto, grupy nitrowe, ewentualnie podstawione grupy aminowe, np. alkiloaminowe, dwualkiloaminowe, alkilenoaminowe, oksaalkilenoaminowe lub azaalkilenoaminowe, acyloaminowe, alkaniloaminowe, alkoksykarbonyloaminowe, chlorowcoalkoksykarbonyloaminowe, ewentualnie podstawione karbonyloaminowe, ureidokarbonyloaminowe lub guanidynokarbonyloaminowe, grupy sulfamidowe, ewentualnie w postaci soli, np. soli metali alkalicznych, grupy azydowe, acylowe, takie jak niższe alkanoilowe lub benzoilowe, ewentualnie funkcyjnie zmodyfikowane grupy karboksylowe, np. sole lub estry, takie jak ugrupowania alkoksykarbonylowe, ewentualnie podstawione grupy karbamylowe, takie jak N-alkilo lub N,N-dwualkilokarbamylo-
ewentualnie podstawione grupy ureidokarboksylowe lub guanidynokarbonylowe, grupa cyjanowa, ewentualnie funkcyjnie zmodyfikowane grupy sulfonowe, takie jak sulfamylowe lub grupy sulfonowe w postaci soli, ewentualnie podstawione grupy 0-jedno- lub 0,0-dwupodstawione fosfonowe, których podstawnikami są ewentualnie podstawione grupy alkilowe, fenylowe lub fenylalkilowe, przy czym 0-niepodstawione lub 0-jednopolpodstawione grupy fosfonowe mogą mieć podstawniki, np. soli z metalami alkalicznymi.

Dwuwartościowym rodnikiem alifatycznym, włączając w to odpowiedni rodnik dwuwartościowego kwasu karboksylowego, jest np. niższy rodnik alkilenowy lub alkenylowy, ewentualnie jedno-, dwu-, lub wielokrotnie podstawiony np. w taki sposób, jak wyżej opisany rodnik alifatyczny i/lub zawierający w łańcuchu heteroatom, taki jak atom tlenu, azotu lub siarki.

Rodnikami cykloalifatycznymi lub cykloalifatycznoalifatycznymi lub cykloalifatycznoalifatyczne odpowiednich kwasów karboksylowych i cykloalifatyczne oraz cykloalifatycznoalifatyczne rodniki

alkilidenowe, są ewentualnie podstawione jedno- lub dwuwartościowe cykloalifatyczne i cykloalifatycznoalifatyczne rodniki węglowodorowe np. jedno- lub wielopierścieniowe rodniki cykloalkilowe, cykloalkenylo-
cykloalkilidenowe, cykloalkilolub cykloalkenyloalkilowe lub alkenylo-
dalej rodniki cykloalkilalkilidenowe lub cykloalkenyloalkilidenowe o np. do 12, korzystnie o 5-6 atomach węgla w pierścieniu, rodniki cykloalkenylo-
we o np. do 12, korzystnie o 5 lub 6 atomach węgla w pierścieniu oraz 1 do 2 podwójnych wiązań alifatyczna część rodnika cykloalifatycznoalifatycznego może zawierać do 7 korzystnie do 4 atomów węgla.

Powyższe rodniki cykloalifatyczne i cykloalifatycznoalifatyczne mogą być jedno-, dwu- lub wielokrotnie podstawione ewentualnie również podstawionymi alifatycznymi rodnikami węglowodorowymi, takimi jak wyżej wymienione podstawione niższe rodniki alkilowe lub podobnie jak wyżej wymienione alifatyczne rodniki węglowodorowe grupami funkcyjnymi.

Rodnikami aromatycznymi, włączając w to aromatyczne rodniki odpowiednich kwasów karboksylowych, są ewentualnie podstawione aromatyczne rodniki węglowodorowe, np. jedno-, dwu- lub wielopierścieniowe aromatyczne rodniki węglowodorowe, szczególnie rodnik fenylowy, dwufenylowy lub naftyłowy, jedno-, dwu- lub wielokrotnie podstawiony, w taki sposób, jak wyżej wymienione alifatyczne i cykloalifatyczne rodniki węglowodorowe.

Dwuwartościowym rodnikiem aromatycznym, np. aromatycznego kwasu karboksylowego, jest rodnik 1,2-arylenowy, a zwłaszcza 1,2-fenylenowy, ewentualnie jedno-, dwu- lub wielokrotnie podstawiony, np. w taki sposób, jak wyżej wymienione alifatyczne i cykloalifatyczne rodniki węglowodorowe.

Rodnikiem aralifatycznym, włączając w to aralifatyczny rodnik odpowiedniego kwasu karboksylowego i aralifatyczny rodnik alkilidenowy, jest np. ewentualnie podstawiony aralifatyczny rodnik węglowodorowy taki jak np. jedno-, dwu- lub trzykrotnie podstawiony jedno-, dwu- lub wielopierścieniowymi rodnikami aromatycznymi rodnik alifatyczny, przede wszystkim fenylalkil, fenylalkenyl, fenylalkinyl i fenylalkiliden, przy czym takie rodniki zawierają 1-3 grupy fenylowe i ewentualnie mogą być jedno-, dwu- lub wielokrotnie podstawione w części aromatycznej lub alifatycznej, np. w taki sposób, jak wyżej wymienione rodniki alifatyczne lub cykloalifatyczne.

Grupami heterocyklicznymi, włączając w to heterocykliczne składniki rodników heterocyklicznoalifatycznych i heterocyklicznoalifatyczne grupy w odpowiednich kwasach karboksylowych, są jedno-, dwu- lub wielopierścieniowe aza-, tia-, oksa-, tiaza-, tiadiaz, oksaza, diaza, triaza lub tetrazacykliczne rodniki o charakterze aromatycznym oraz odpowiednie częściowo lub całkowicie nasycone heterocykliczne rodniki tego rodzaju, przy czym rodniki takie mogą być ewentualnie jedno-, dwu- lub wielokrotnie podstawione, np. w taki sposób, jak wymienione wyżej rodniki cykloalifatyczne. Część

alifatyczna rodników heterocyklicznoalifatycznych może mieć takie znaczenie, jak np. podane dla rodników cykloalifatycznoalifatycznych lub aralifatycznych.

Korzystnym rodnikiem acylowym monopochodnej kwasu węglowego jest rodnik acylowy odpowiedniego monoestru, w którym organicznym rodnikiem grupy estrowej jest ewentualnie podstawiony alifatyczny, cykloalifatyczny, aromatyczny lub aralifatyczny rodnik węglowodorowy lub rodnik heterocyklocznoalifatyczny, przede wszystkim rodnik acylowy ewentualnie podstawionego, np. w pozycji α lub β monoestru alkilowego kwasu węglowego, jak również ewentualnie podstawiony w części organicznej monoester alkenylowy, cykloalkilowy, fenyłowy lub fenyloalkilowy kwasu węglowego.

Rodnikami acylowymi monoestrów kwasu węglowego są również odpowiednie rodniki monoestrów kwasu węglowego, w których część alkiłowa zawiera grupę heterocykliczną, np. jedną z wyżej wymienionych heterocyklicznych grup o charakterze aromatycznym, przy czym zarówno część alkiłowa jak i heterocykliczna mogą być ewentualnie podstawione. Rodnikiem acylowym monopochodnej kwasu węglowego może być również ewentualnie N-podstawiona grupa karbamylowa, taka jak ewentualnie chlorowcowana grupa N-alkilokarbamylowa.

Zeteryfikowaną grupą wodorotlenową jest przede wszystkim ewentualnie podstawiona niższa grupa alkoksylowa, przy czym podstawnikami są przede wszystkim wolne lub zeteryfikowane lub zesteryfikowane grupy wodorotlenowe, szczególnie niższe grupy alkoksylowe lub atomy chlorowca, dalej niższe grupy alkenyloksylowe, cykloalkoksylowe lub ewentualnie podstawione grupy fenoksylowe, jak również heterocykloksylowe lub heterocykloalkoksylowe, a szczególnie ewentualnie podstawione grupy fenyloalkoksylowe.

Ewentualnie podstawioną grupą aminową jest np. grupa aminowa, alkiloaminowa, dwualkiloaminowa, alkilenoaminowa, oksaalkilenoaminowa, tiaalkilenoaminowa, azaalkilenoaminowa, hydroksyaminowa, alkoksyaminowa, alkanoiloksyaminowa, alkoksylkarbonyloaminowa lub alkanoilaminowa.

Ewentualnie podstawioną grupą hydrazynową jest np. grupa hydrazynowa, 2-alkilohydrazynowa, 2,2-dwualkilohydrazynowa, 2-alkoksykarbonyloksyhydrazynowa lub 2-alkanoilohydrazynowa.

Niższym rodnikiem alkiłowym jest np. rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butylowy, izobutylowy, IIrz.butylowy, IIIrz. butylowy, n-pentylowy, izopentylowy, n-heksylowy, izoheksylowy lub n-heptyłowy, niższym rodnikiem alkenylowym jest np. rodnik winylowy, alilowy, izopropenylowy, 2- lub 3-metyloalilowy lub 3-butenylowy, niższym rodnikiem alkinyłowym jest np. rodnik propargilowy lub 2-butynylowy, a niższym rodnikiem alkiłodenowym jest np. rodnik izopropylidenowy lub izobutylidenowy.

Niższym rodnikiem alkilenowym jest np. rodnik 1,2-etylenowy, 1,2- lub 1,3-propylenowy, 1,4-butylenyowy, 1,5-pentylenyowy, 1,6-heksylenyowy, a niż-

szym rodnikiem alkenylenowym jest np. rodnik 1,2-etylenowy lub 2-butan-1,4-ylenyowy.

Niższym rodnikiem alkilenowym zawierającym w łańcuchu heteroatom jest np. niższy rodnik oksaalkilenowy, taki jak 3-oks-1,5-pentylenyowy, niższy rodnik tiaalkilenowy, taki jak 3-aza-1,5-pentylenyowy lub niższy rodnik azaalkilenowy, taki jak 3-alkilo-3-aza-1,5-pentylenyowy, np. 3-metylo-3-aza-1,5-pentylenyowy.

Rodnikiem cykloalkilowym jest np. rodnik cyklopropylowy, cyklometyłowy, cyklopentylowy, cykloheksylowy, cykloheptyłowy i adamantyłowy, rodnikiem cykloalkenyłowym jest np. rodnik cyklopropenylowy, 1-, 2- lub 3-cyklopentenylowy, 1-, 2- lub 3-cykloheksenylowy, 3-cykloheptenylowy, lub 1,4-cykloheksadienylowy, rodnikiem cykloalkilidenowym jest np. rodnik cyklopentylidenowy lub cykloheksylidenowy.

Rodnikami cykloalkiloalkilowymi i cykloalkiloalkanyłowymi są np. rodniki cyklopropylo-, cyklopentyl-, cykloheksylo- lub cykloheptylometyłowy, 1,1- lub -1,2-etyłowy, -1,1-, -1,2- lub 1,3-propyłowy, -winyłowy lub -alilowy, a rodnikami cykloalkanyloalkilowymi i cykloalkenyloalkenyłowymi są np. 1-, 2- lub 3-cyklopentenyl-, 1-, 2- lub 3-cykloheksenyl-, 1-, 2- lub 3-cykloheptenylometyłowy, 1,1- lub 1,2-etyłowy, -1,1-, -1,2- lub -1,3-propyłowy, -winyłowy lub alkiłowy.

Rodnikiem cykloalkiloalkilidenowym jest np. rodnik cykloheksylometylenowy, a rodnikiem cykloalkenyloalkilidenowym jest np. rodnik 3-cykloheksenylometylenowy.

Rodnikami naftyłowymi są rodnik 1- i 2-naftyłowy, a rodnikiem dwufenyloilowym jest np. 4-dwufenyloil.

Rodnikami fenyloalkilowymi i fenyloalkenyłowymi są np. rodnik benzylowy, 1- lub 2-fenyloetyłowy, 1-, 2- lub 3-fenylopropylowy, dwufenylometyłowy, trityłowy, styryłowy lub cynamylowy, rodnikiem naftyloalkilowym jest np. rodnik 1- lub 2-naftyłometyłowy, a rodnikiem fenyloalkilidenowym jest np. rodnik benzylidenowy.

Rodnikami heterocyklicznymi są przede wszystkim ewentualnie podstawione heterocykliczne rodniki o charakterze aromatycznym np. odpowiednie jednopierścieniowe rodniki monoaza, monotia- lub monoooksa, takie jak piryłowy, np. 2-piryłowy lub 3-piryłowy, pirydyłowy, np. 2-, 3- lub 4-pirydyłowy, pirydyniowy, tienylowy, np. 2- lub 3-tienylowy, furyłowy, np. 2-furyłowy, dwupierścieniowe rodniki monoaza, monoooksa- lub monotia, takie jak indolilowy, np. 2- lub 3-indolilowy, chinolilowy, np. 2- lub 4-chinolilowy, izochinolilowy, np. 1-izochinolilowy, benzofuranilowy, np. 2- lub 3-benzofuranilowy lub benzotienylowy, np. 2- lub 3-benzotienylowy, jednopierścieniowe rodniki diaza, triaza-, tetraza-, oksaza-, tiaz- lub tiadiaz-, takie jak imidazolilowy, np. 2- imidazolilowy, pirymidynilowy, np. 2- lub 4-pirymidylowy, triazolilowy, np. 1,2,4-triazol-3-ylowy, tetrazolilowy, np. 1- lub 5-tetrazolilowy, oksazolilowy, np. 2-oksazolilowy, izoksazolilowy, np. 3- lub 4-izoksazolilowy, tiazolilowy, np. 2-tiazolilowy, izotiazolilowy, np. 3- lub 4-izotiazolilowy, 1,2,4- lub 1,3,4-tiadiazolilowy, np. 1,2,4-tiadiazol-3-ilowy lub 1,3,4-tiadiazol-2-ilo-

wy, dwupierscieniowe rodniki diaza-, oksaza- lub tiazu, takie jak benzimidazolilowy, np. 2-benzimidazolilowy, benzoksazolilowy, np. 2-benzoksazolilowy, benzotiazolilowy, np. 2-benzotiazolilowy. Odpowiednimi częściowo lub całkowicie nasyconymi rodnikami są np. rodnik czterowodorotienylowy, taki jak 2-czterowodorotienylowy, czterowodorofurylowy, taki jak 2-czterowodorofurylowy lub piperydylowy, np. 2- lub 4-piperydylowy.

Rodnikami heterocyklicznoalifatycznymi są grupy heterocykliczne, szczególnie wyżej wymienione, zawierające niższe rodniki alkilowe lub alkenylo- we. Wyżej wymienione rodniki heterocykliczne mogą być podstawione przez ewentualnie również podstawione alifatyczne lub aromatyczne rodniki węglowodorowe, szczególnie niższe rodniki alkilowe, takie, jak metylowy lub przez rodniki fenylo- we, ewentualnie podstawione atomami chlorowców, np. atomem chloru, np. przez rodnik 4-chlorofenylo- wy lub np. podobnie jak alifatyczne rodniki węglowodorowe, przez grupy funkcyjne.

Niższą grupą alkoksylową jest np. grupa metoksylo- wa, etoksylo- wa, n-propoksylo- wa, izopropoksylo- wa, n-butoksylo- wa, izobutoksylo- wa, IIRz. butoksylo- wa, n-pentoksylo- wa lub IIIIRz. pentoksylo- wa. Powyższe grupy mogą być podstawione, np. atomami chlorowców, a zwłaszcza atomami chlorowców w położeniu 2. Takimi grupami są np. 2,2,2-trójchloro-, 2-chloro-, 2-bromo- i 2-jodoetoksylo- wa. Niższą grupą alkenyloksylową jest np. grupa winyloksylowa lub aliloksylo- wa, niższą grupą alkilendioksylo- wa jest np. grupa metylenodioksylo- wa, etylenodioksylo- wa lub izopropylidenodioksylo- wa, cykloalkoksylo- wa, np. cyklopentoksylo- wa, cykloheksylo- wa lub adamantyloksylowa, fenyloalkoksylo- wa, np. benzoksylo- wa, 1- lub 2-fenyloetoksylo- wa, dwufenylo- metoksylo- wa lub 4,4-dwumetoksyldwufenylo- metoksylo- wa, heterocykloksylowa lub heterocykloalkoksylo- wa, np. pirydyloalkoksylo- wa, taka jak 2-pirydylo- metoksylo- wa, furyloalkoksylo- wa, taka jak furfuryloksylowa lub tienyloalkoksylo- wa, taka jak 2-tienyloksylowa.

Niższą grupą alkilolio jest np. grupa metylio- tio, etylio- tio lub n-butylolio, niższą grupą alkenylio- tio jest np. grupa alilolio, a grupą fenyloalkilolio jest np. grupa benzylolio. Grupami tiolowymi zetyfikowanymi rodnikami heterocyklicznymi lub heterocyklicznoalifatycznymi są przede wszystkim grupy pirydylio- tio, np. 4-pirydylio- tio, imidazolilolio, np. 2-imidazolilolio, tiazolilolio, np. 2-tiazolilolio, 1,2,4- lub 1,3,4-tiadiazolilolio, np. 1,2,4-tiadiazol- ilolio lub 1,3,4-tiadiazol-2-ilolio lub tetrazolilolio, np. 1- metylo-5-tetrazolilolio.

Zetyfikowanymi grupami wodorotlenowymi są przede wszystkim atomy chlorowców, np. fluoru, chloru, bromu lub jodu, jak również niższe grupy alkanilo- ksylowe, np. acetoksylo- wa lub propionyloksylowa, niższe grupy alkoksykarbonyloksylowe, np. metoksykarbonyloksylowa, etoksykarbonyloksylowa lub IIIIRz. butoksykarbonyloksylowa, 2-chlorowcoalkoksykarbonyloksylowa, np. 2,2,2-trójchloro- etoksykarbonyloksylowa, 2-bromo- etoksykarbonyloksylowa lub 2-jodo- etoksykarbonyloksylowa lub arylokarbonylo- metoksykarbonyloksylowa, np. fenyloalkoksykarbonyloksylowa.

Niższą grupą alkoksylkarbonylo- wa jest np. grupa metoksykarbonylo- wa, etoksykarbonylo- wa, n-propoksykarbonylo- wa, izopropoksykarbonylo- wa, IIIIRz. butoksykarbonylo- wa lub IIIIRz. pentoksykarbonylo- wa.

Grupami N-alkilo- i N,N-dwu- alkilokarbonylo- wymi są np. grupy: N-metylokarbonylo- wa, N-etylokarbonylo- wa, N,N-dwumetylokarbonylo- wa lub N,N-dwuetylokarbonylo- wa, a grupą N-alkilokarbonylo- wą jest np. grupa N-metylosulfanylo- wa lub N,N-dwumetylosulfanylo- wa.

Grupą karbonylo- wą lub sulfonylo- wą w postaci soli metalu alkalicznego jest np. grupa karbonylo- wa lub sulfonylo- wa w postaci soli sodowej lub potasowej.

Grupą alkiloamino- wą lub dwualkiloamino- wą jest np. grupa metyloamino- wa, etyloamino- wa, dwumetyloamino- wa lub dwuetyloamino- wa, grupą alkilenoamino- wą jest np. grupa piperidyno- wa lub piperydy- nowa, grupą oksaalkilenoamino- wą jest np. grupa morfolino- wa, grupą tioalkilenoamino- wą jest np. grupa tiomorfolino- wa, a grupą azaalkilenoamino- wą jest np. grupa piperazyno- wa lub 4-metylo- piperazyno- wa.

Grupą acyloamino- wą jest przede wszystkim grupa karbonyloamino- wa, alkilokarbonyloamino- wa, np. metylokarbonyloamino- wa, ureidokarbonyloamino- wa, guanidynokarbonyloamino- wa, alkoksylkarbonyloamino- wa, np. metoksykarbonyloamino- wa, etoksykarbonyloamino- wa lub IIIIRz. butoksykarbonyloamino- wa, chlorowcoalkoksykarbonyloamino- wa, taka jak 2,2,2-trójchloro- etoksykarbonyloamino- wa, fenyloalkoksykarbonyloamino- wa, taka jak 4-metoksybenzoksykarbonyloamino- wa, alkaniloamino- wa, taka jak acetyloamino- wa lub propionyloamino- wa, ftalimidowa lub sulfamino- wa, ewentualnie w postaci soli metalu alkalicznego, np. sodowej lub amonowej.

Niższą grupą alkanilo- wą jest np. grupa formylo- wa, acetylo- wa, propionylo- wa lub piwalilo- wa.

Grupą 0-alkilofosfonową jest np. grupa 0-metylo- lub 0-etylofosfonowa, grupą 0,0'-dwualkilofosfonową jest np. grupa 0,0-dwumetylofosfonowa lub 0,0'-dwuetylofosfonowa, grupą 0-fenyloalkilofosfonową jest np. grupa 0-benzylfosfonowa, a grupą 0-alkilo-0'-fenylofosfonową jest np. grupa 0-benzyl-0'-metylofosfonowa.

Grupą alkenyloksylkarbonylo- wą jest np. grupa winyloksylkarbonylo- wa a grupami cykloalkoksykarbonylo- wymi i fenyloalkoksykarbonylo- wymi są np. grupy: adamantyloksylkarbonylo- wa, benzoksykarbonylo- wa, 4-metoksybenzoksykarbonylo- wa, dwufenylo- metoksykarbonylo- wa lub α -4-dwufenylo- α -metylo- etoksykarbonylo- wa. Grupą alkoksylkarbonylo- wą podstawioną jednopierscieniowym rodnikiem mono- aza-, monooksy- lub monotia- jest np. grupa furylo- alkoksylkarbonylo- wa, taka jak fufuryloksylkarbonylo- wa lub tienyloalkoksykarbonylo- wa, taka jak 2-tienyloksylkarbonylo- wa.

Grupami 2-alkilo- i 2,2-dwu- alkilohydrazynowymi są np. grupy: 2-metylohydrazyno- wa lub 2,2-dwu- metylohydrazyno- wa, grupą 2-alkoksykarbonylohy- drazyno- wą jest np. grupa 2-metoksykarbonylohy- drazyno- wa, 2-etoksykarbonylohy- drazyno- wa lub 2-IIIIRz. butoksykarbonylohy- drazyno- wa, a grupą al-

kanoiłohydrazynową jest np. grupa 2-acetylohydrazynowa.

Grupą acylową Ac, szczególnie naturalnej lub otrzymanej w drodze biosyntezy lub w drodze pół- lub pełnej syntezy chemicznej, korzystnie farmakologicznie czynnej, N-acylowej pochodnej kwasu 6-amino-penamokarboksyłowego-3-lub 7-aminocefemo-3-karboksyłowego-4 jest przede wszystkim rodnik acylowy organicznego kwasu karboksyłowego, korzystnie zawierającego do 18 atomów węgla lub łatwo odszczepialny rodnik acylowy, zwłaszcza monopochodnej kwasu węglowego.

Rodnikiem acylowym farmakologicznie czynnej N-acylowej pochodnej kwasu 6-aminopenamokarboksyłowego-3 i kwasu 7-aminocefemo-3-karboksyłowego-4 jest przede wszystkim rodnik Ac o wzorze 2, w którym $n = 0$, R^I oznacza atom wodoru lub ewentualnie podstawiony cykloalifatyczny, aromatyczny lub heterocykliczny, korzystnie o charakterze aromatycznym, rodnik węglowodorowy, ewentualnie funkcyjnie zmodyfikowaną, korzystnie zestryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę wodorotlenową lub tiolową lub ewentualnie podstawioną grupę aminową lub $n = 1$, R^I oznacza atom wodoru lub ewentualnie podstawiony, alifatyczny, cykloalifatyczny, cykloalifatycznoalifatyczny aromatyczny lub alifatyczny rodnik węglowodorowy lub rodnik heterocykliczny lub heterocyklicznoalifatyczny, w których część heterocykliczna ma korzystnie charakter aromatyczny i/lub, który zawiera czwartorzędowy atom azotu, ewentualnie zeteryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę wodorotlenową lub tiolową, ewentualnie funkcyjnie zmodyfikowaną grupę karboksylową, grupę acylową, ewentualnie podstawioną grupę aminową lub grupę azydową, a każdy z rodników R^{II} i R^{III} oznacza atom wodoru, lub $n = 1$, R^I oznacza ewentualnie podstawiony alifatyczny, cykloalifatyczny, cykloalifatycznoalifatyczny, aromatyczny lub aralifatyczny rodnik węglowodorowy lub ewentualnie podstawiony rodnik heterocykliczny lub heterocyklicznoalifatyczny, w którym część heterocykliczna ma korzystnie charakter aromatyczny, R^I oznacza ewentualnie funkcyjnie zmodyfikowaną, np. zestryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę wodorotlenową lub tiolową, taką jak atom chlorowca, ewentualnie podstawioną grupę aminową, ewentualnie funkcyjnie zmodyfikowaną grupę karboksylową lub sulfonową, ewentualnie 0- jedno- lub 0,0'-dwupodstawioną grupę fosfonową lub grupę azydową, a R^{III} oznacza atom wodoru lub $n = 1$, każdy z rodników R^I i R^{II} oznacza funkcyjnie zmodyfikowaną korzystnie zeteryfikowaną lub zestryfikowaną grupę wodorotlenową lub ewentualnie funkcyjnie zmodyfikowaną grupę karboksylową, a R^{III} oznacza atom wodoru, lub $n = 1$, R^I oznacza atom wodoru lub ewentualnie podstawiony alifatyczny, cykloalifatyczny, cykloalifatycznoalifatyczny, aromatyczny, lub aralifatyczny rodnik węglowodorowy, a R^{II} i R^{III} łącznie stanowią ewentualnie podstawiony, związany z atomem węgla podwójnym wiązaniem alifatyczny, cykloalifatyczny, cykloalifatycznoalifa-

tyczny, aromatyczny lub aralifatyczny rodnik węglowodorowy lub ewentualnie podstawiony heterocykliczny lub heterocyklicznoalifatyczny rodnik, w którym część heterocykliczna ma korzystnie charakter aromatyczny, R^{II} oznacza ewentualnie podstawiony alifatyczny, cykloalifatyczny, cykloalifatycznoalifatyczny, aromatyczny lub aralifatyczny rodnik węglowodorowy, a R^{III} oznacza atom wodoru lub ewentualnie podstawiony alifatyczny, cykloalifatyczny, cykloalifatycznoalifatyczny, aromatyczny lub aralifatyczny rodnik węglowodorowy.

W grupach acylowych o wzorze 2 przykładowo $n = 1$, a R^I oznacza atom wodoru lub grupę acyloaminową, ewentualnie podstawioną, korzystnie w pozycji 1, grupą aminową, ewentualnie chronioną, przy czym rodnik acylowy grupy acyloaminowej jest przede wszystkim rodnikiem acylowym monoestru kwasu węglowego, takim jak alkoksycarbonyłowy, 2-chlorowcoalkoksycarbonyłowy, lub fenylalkoksycarbonyłowy lub grupę sulfoaminową, ewentualnie w postaci soli, np. soli metalu alkalicznego, podstawioną grupę cykloalkilową o 5-7 atomach węgla w pierścieniu, grupę acyloksylową, ewentualnie podstawioną, korzystnie przez grupę wodorotlenową lub niższą grupę alkoksylową, np. metoksylową, przy czym rodnik acylowy grupy acyloksylowej jest przede wszystkim rodnikiem acylowym monoestru kwasu węglowego, takim jak alkoksycarbonyłowy, 2-chlorowcoalkoksycarbonyłowy lub fenylalkoksycarbonyłowy i/lub atom chlorowca, np. chloru, podstawiony rodnik fenylowy, naftyłowy lub czterowodoronaftyłowy, rodnik heterocykliczny, ewentualnie podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, np. metylowym i/lub fenylowym, który z kolei może być podstawiony np. atomami chlorowca, np. chloru, taki jak grupa 4-izoksazolowa lub grupę aminową podstawioną niższym rodnikiem alkilowym, ewentualnie podstawionym atomem chlorowca, np. chloru, lub $n = 1$, R^I oznacza grupę acyloksylową, ewentualnie podstawioną grupą wodorotlenową lub atomem chlorowca, np. chlorem, przy czym rodnik acylowy ma wyżej podane znaczenie i/lub zawierającą atom chlorowca, np. chloru, grupę fenoksylową lub niższy rodnik alkilowy ewentualnie podstawiony wolną lub chronioną grupą aminową i/lub karboksylową, np. rodnik 4-amino-4-karboksybutylowy z ewentualnie chronioną grupą aminową i/lub karboksylową np. silylowaną rodnikiem trójalkilosilylowym, np. trójmetylosilylowym, aminową lub acyloaminową, taką jak alkanoiloaminową, chlorowcoalkanoiloaminową lub ftaloiloaminową i/lub silylowaną np. rodnikiem trójalkilosilylowym, takim jak trójmetylosilylowy, lub grupę karboksylową zestryfikowaną, np. niższym rodnikiem alkilowym, 2-chlorowcoalkilowym lub fenylalkilowym, takim jak dwufenylaoctylowy, grupę aminoalkilową, ewentualnie podstawioną, np. acylowaną grupą wodorotlenową i/lub atomem chlorowca, np. chloru i ewentualnie chronioną, np. acylowaną w wyżej podany sposób, taką jak grupa aminometylowa, rodnik fenylowy, ewentualnie podstawiony rodnikiem fenoksylowym, który z kolei może być podstawiony np. grupą wodorotlenową, acylowaną w wyżej

podany sposób i/lub atomem chlorowca, np. chloru, podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, np. metylowym, lub chroniony, np. acylowany rodnik pirydylowy, np. 4-pirydylowy, pirydyniowy, np. 4-pirydyniowy, tienyowy, np. 2-tienyowy, furylowy, np. 2-furylowy, imidazolilowy, np. 1-imidazolilowy lub tetrazolilowy, np. 1-tetrazolilowy, ewentualnie podstawioną niższą grupę alkoksylową, np. metoksylową, grupę fenoksyłową, ewentualnie podstawioną grupą wodorotlenową, ewentualnie chronioną, np. acylowaną i/lub atomem chlorowca, np. chloru, niższą grupę alkilotio-, np. butylotio- lub niższą grupę alkenylotio-, np. allilotio- grupę fenylotio-, i ewentualnie podstawioną niższym rodnikiem alkilowym, np. metylowym, grupę pirydylotio-, np. 4-pirydylotio-, 2-imidazolilotio-, 1,2,4-triazolilo-3-tio-, 1,3,4-triazolilo-2-tio-, 1,2,4-tiadiazolilo-3-tio-, np. 5-metylo-1,2,4-tiadiazolilo-3-tio-, 1,3,4-tiadiazolilo-2-tio-, np. 5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2-tio-, grupę 5-tetrazolilotio-, np. 1-metylo-5-tetrazolilotio-, atomy chlorowca, szczególnie chloru lub bromu, ewentualnie funkcyjnie zmodyfikowaną grupę karboksylową, taką jak niższa grupa alkoksykarbonyłowa, np. metoksykarbonyłowa lub etoksykarbonyłowa lub cyjanowa, N-podstawioną grupę karbonyłową, ewentualnie podstawioną niższym rodnikiem alkilowym, np. metylowym lub fenylowym, ewentualnie podstawioną niższą grupą alkanoilową, np. acetylową lub propionylową lub propionylową, grupę benzoiłową lub azydową, a R^{II} i R^{III} oznaczają atomy wodoru, lub $n = 1$, R^I oznacza niższy rodnik alkilowy lub ewentualnie podstawiony, np. acylowaną grupą wodorotlenową i/lub atomem chlorowca, np. chloru, rodnik fenylowy, furylowy, np. 2-furylowy, tienyowy, np. 2- lub 3-tienyowy lub izotiazolilowy, np. 4-izotiazolilowy lub rodnik 1,4-cykloheksadienylowy, R^{II} oznacza ewentualnie chronioną lub podstawioną grupę aminową np. aminową lub acyloaminową, taką jak alkoksykarbonyloaminowa lub 2-chlorowcoalkoksykarbonyloaminowa lub grupę fenyloalkoksykarbonyloaminową, ewentualnie podstawioną, np. niższą grupą alkoksylową np. metoksylową lub grupą nitrową, taką jak np. grupa IIIrzb. butoksykarbonyloaminowa, 2,2,2-trójchloroetoksykarbonyloaminowa, 4-metoksybenzoksykarbonyloaminowa lub dwufenylometoksykarbonyloaminowa, grupę arylosulfonyloaminową, np. 4-metylofenylosulfonyloaminową, grupę trityloaminową, aryliotioaminową, taką jak nitrofenylotioaminową, np. 2-nitrofenylotioaminową, grupę tritylotioaminową lub grupę 2-propylidenoaminową, ewentualnie podstawioną niższą grupą alkoksykarbonyłową, np. etoksykarbonyłową lub niższą grupą alkanoilową, np. acetylową, taką jak 1-etoksykarbonylo-2-propylidenoaminowa lub ewentualnie podstawioną grupę karbonyloaminową, taką jak guanidynokarbonyloaminowa lub grupę sulfoaminową, ewentualnie w postaci soli, np. soli metalu alkalicznego, chronioną np. zestryfikowaną grupą karboksylową, taką jak niższa grupa alkoksykarbonyłowa, np. metoksykarbonyłowa lub etoksykarbonyłowa lub grupa fenoksykarbonyłowa, np. dwufenylometoksykarbonyłowa, grupę cyjanową, grupę sulfonową, grupę wodorotlenową, ewentualnie funkcyjnie zmodyfikowaną

waną szczególnie grupę acyloksylową, taką jak fornyloksylowa lub niższa grupa alkoksykarbonyloksylowa, 2-chlorowcoalkoksykarbonyloksylowa lub grupa fenyloalkoksykarbonyloksylowa, ewentualnie podstawiona np. niższą grupą alkoksylową, np. metoksyłowa lub grupa nitrowa, taką jak IIIrzb. butoksykarbonyloksylowa, 2,2,2-trójchloroetoksykarbonyloksylowa, 4-metoksybenzoksykarbonyloksylowa lub dwufenylometoksykarbonyloksylowa lub ewentualnie podstawioną niższą grupę alkoksylową np. metoksyłową lub grupę fenoksyłową, grupę 0-alkilo- lub 0,0'-dwaalkilofosfonową, np. 0-metylofosfonową lub 0,0'-dwumetylofosfonową lub atom chlorowca, np. chloru lub bromu, a R^{III} oznacza atom wodoru, lub $n = 1$, R^I i R^{II} oznaczają atom chlorowca, np. bromu lub niższy rodnik alkoksykarbonyłowy, np. metoksykarbonyłowy, a R^{III} oznacza atom wodoru lub $n = 1$, R^I oznacza ewentualnie podstawiony, np. acylowaną grupą wodorotlenową i/lub atomem chlorowca, np. chloru, rodnik fenylowy, furylowy, np. 2-furylowy, tienyowy, np. 2- lub 3-tienyowy, izotiazolilowy, np. 4-izotiazolilowy lub 1,4-cykloheksadienylowy, R^{II} oznacza ewentualnie chronioną grupę aminometyłową, a R^{III} atom wodoru lub $n = 1$, a R^I , R^{II} i R^{III} oznaczają niższy rodnik alkilowy, np. metylowy.

Takimi rodnikami acylowymi Ac są np. formylo-
 30
 40
 45
 50
 55
 60
 65

łowy, cyklopentylkarbonyłowy, α -aminocyklopentylkarbonyłowy lub α -aminocykloheksylkarbonyłowy z ewentualnie podstawioną grupą aminową, np. posiadającą ewentualnie postać soli grupą sulfoaminową lub z grupą aminową podstawioną grupą acylową, korzystnie łatwo odszczepialną, np. przy traktowaniu kwasem, takim jak trójfluoroctowy, redukcyjnie, np. cynkiem w kwasie octowym lub katalitycznie wodorem lub hydrolitycznie lub grupą dającą się przeprowadzić w taką grupę acylową, korzystnie odpowiednim rodnikiem acylowym monoestru kwasu węglowego, takim jak niższa grupa alkoksykarbonyłowa, np. IIIrzb. butoksykarbonyłowa, 2-chlorowcoalkilokarbonyłowa, np. 2,2,2-trójchloroetoksykarbonyłowa, 2-bromoetoksykarbonyłowa lub 2-jodoetoksykarbonyłowa, arylokarbonyloetoksykarbonyłowa, np. fenacyloksykarbonyłowa, fenyloalkoksykarbonyłowa, ewentualnie podstawioną, np. niższą grupą alkoksylową, taką jak metoksyłowa lub nitrowa, taka jak 4-metoksybenzoksykarbonyłowa lub dwufenyloalkoksykarbonyłowa lub rodnikiem acylowym monoamidu kwasu węglowego, takim jak karbamyl wolny lub N-podstawiony np. niższym rodnikiem alkilowym, takim jak R-metylokarbamyl, dalej grupa aryliotio-, np. 2-nitrofenylotio-, arylosulfonyłowa, np. 4-metylofenylosulfonyłowa lub 1-alkoksykarbonylo-2-propylidenowa, np. 1-etoksykarbonylo-2-propylidenowa, rodnik 2,6-dwumetoksybenzoiłowy, 5,6,7,8-czterowodoronaftoilowy, 2-metoksy-1-naftoilowy, 2-etoksy-1-naftoilowy, benzoksykarbonyłowy, sześciowodorobenzoksykarbonyłowy, 5-metylo-3-fenyl-4-izoksazolilokarbonyłowy, 3-(2-chlorofenyl)-5-metylo-4-izoksazolilokarbonyłowy, 3-(2,6-dwuchlorofenyl)-5-metylo-4-izoksazolilokarbonyłowy, 2-chloroetyloaminokarbonyłowy, acetylowy, propionylowy, butyrylowy, piwalolowy, heksanoi-

lowy, oktanoilowy, akrylikowy, krotonoilowy, 3-butenoilowy, 2-pentenoilowy, metoksyacetylowy, butylotioacetylowy, alilotioacetylowy, metylotioacetylowy, chloroacetylowy, bromoacetylowy, dwubromoacetylowy, 3-chloropropionylowy, 3-bromo-propionylowy, aminoacetylowy lub 5-amino-5-karboksywalerylowy) z ewentualnie podstawioną np. jak wyżej podano rodniem jednoacylowym lub dwuacylowym, np. chlorowcowanym niższym rodniem alkanoilowym, takim jak acetylowy, dwuchloroacetylowy lub ftaloilową grupą aminową i/lub ewentualnie funkcyjnie zmodyfikowaną grupą karboksylową, np. przeprowadzaną w sól, np. sodową lub w ester, taki jak alkilowy np. metylowy lub etylowy lub aryloalkilowy np. dwufenylo-metylowy, rodniem azydoacetylowy, karboksyacetylowy, metoksykarbonyloacetylowy, etoksykarbonyloacetylowy, dwumetoksykarbonyloacetylowy, N-fenylkarbamioacetylowy, α -cyjanopropionylowy, 2-cyano-3,3-dwumetyloakrylowy, fenyloacetylowy, α -bromofenyloacetylowy, α -azydofenyloacetylowy, 3-chlorofenyloacetylowy, 2- lub 4-aminometylofenyloacetylowy (z ewentualnie, np. jak wyżej, podstawioną grupą aminową), rodniem fenacylokarbonylowy, fenoksyacetylowy, 4-trójfluorometylofenoksyacetylowy, benzoksyacetylowy, fenylo-tioacetylowy, bromofenyloacetylowy, 2-fenoksypropionylowy, α -fenoksyfenyloacetylowy, α -metoksyfenyloacetylowy, α -etoksyfenyloacetylowy, α -metoksy-3,4-dwuchlorofenyloacetylowy, α -cyjanofenyloacetylowy, a szczególnie fenyloglicylowy, rodniem 4-hydroksyfenyloglicylowy, 3-chloro-4-hydroksyfenyloglicylowy, 3,5-dwuchloro-4-hydroksyfenyloglicylowy, α -amino- α -(1,4-cykloheksadienyl)acetylowy, α -aminometylo- α -fenyloacetylowy lub α -hydroksyfenyloacetylowy (obecna w powyższych rodniach grupa aminowa może być ewentualnie podstawiona, np. w wyżej podany sposób, i/ lub alifatyczna lub fenolowa grupa wodorotlenowa może być chroniona, w sposób analogiczny jak grupa aminowa, np. odpowiednim rodniem acylowym, szczególnie formylowym lub monoestru kwasu węglowego), rodniem α -0-metylofosfonofenyloacetylowy lub α -0,0'-dwumetylofosfonofenyloacetylowy, rodniem benzylotioacetylowy, benzylotiopropionylowy, α -karboksyfenyloacetylowy (z ewentualnie, np. w wyżej podany sposób, funkcyjnie zmodyfikowaną grupą karboksylową), rodniem 3-fenylpropionylowy, 3-(3-cyjanofenyl)propionylowy, 4-(3-metoksyfenyl)butyrylowy, 2-pirydyloacetylowy, 4-aminopirydynoacetylowy (z ewentualnie, np. w wyżej podany sposób, podstawioną grupą aminową) rodniem 2-tienyloacetylowy, 3-tienyloacetylowy, 2-czterowodorotienyloacetylowy, 2-furyloacetylowy, 1-imidazoliloacetylowy, 1-tetrazoliloacetylowy, α -karboksy-2-tienyloacetylowy lub α -karboksy-3-tienyloacetylowy (ewentualnie z funkcyjnie zmodyfikowaną grupą karboksylową), α -cyano-2-tienyloacetylowy, α -amino- α -(2-tienylo)acetylowy, α -amino- α -(2-furylo)acetylowy lub α -amino- α -(4-izotiazolilo)-acetylowy (ewentualnie z podstawioną, np. w wyżej podany sposób, grupą aminową), α -sulfofenyloacetylowy (ewentualnie z funkcyjnie zmodyfikowaną, w podobny sposób jak grupa karboksylowa, grupą sulfonową), 3-metylo-

-2-imidazolilotioacetylowy, 1,2,4-triazolilo-3-tioacetylowy, 1,3,4-triazolilo-2-tioacetylowy, 5-metylo-1,2,4-tiadiazolilo-3-acetylowy, 5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2-tioacetylowy lub 1-metylo-5-tetrazolilotioacetylowy.

Łatwo odszczepialnym rodniem acylowym Ac jest przede wszystkim rodniem monoestru kwasu węglowego odszczepialny w drodze redukcji, np. chemicznej lub hydrolytycznej, np. kwasem trójfluorooctowym, taki jak niższy rodniem alkoksylkarbonylowy, korzystnie wielokrotnie rozgałęziony na węglu w pozycji α do grupy karbonylowej i/lub podstawionym rodniem aromatycznym lub rodniem metoksykarbonylowym podstawionym grupą arylokarbonylową, szczególnie benzoilową lub rodniem alkoksylkarbonylowy podstawionym w pozycji α atomami chlorowca, np. IIIrzb. butoksykarbonylowy, IIIrzb. pentoksykarbonylowy, fenacyloksylkarbonylowy, 2,2,2-trójchloroetoksykarbonylowy lub 2-jodoetoksykarbonylowy lub rodniem dający się przeprowadzić w 2-jodoetoksykarbonylowy, taki jak 2-chloroetoksykarbonylowy lub 2-bromoetoksykarbonylowy, dalej rodniem cykloalkoksylkarbonylowy, korzystnie wielopiersścieniowy, taki jak adamantyloksylkarbonylowy, rodniem fenyloalkoksylkarbonylowy, ewentualnie podstawionym, zwłaszcza w pozycji α , korzystnie wielokrotnie, np. dwufenylometoksykarbonylowy lub α -4-dwufenylo- α -metyloetoksykarbonylowy oraz rodniem furyloalkoksylkarbonylowy, przede wszystkim α -furyloalkoksylkarbonylowy, np. furfuryloksylkarbonylowy.

Dwuwartościowym rodniem acylowym utworzonym przez rodniem R_1^A i R_1^B jest np. rodniem acylowy niższego alkanowego lub alkenowego kwasu karboksylowego, taki jak rodniem kwasu bursztynowego lub rodniem acylowy kwasu orylenodwukarboksylowego, np. rodniem kwasu ftalowego.

Innym dwuwartościowym rodniem utworzonym przez rodniem R_1^A i R_1^B jest np. rodniem 1-keto-3-aza-1,4-butylenowy, szczególnie podstawionym w pozycji 2, ewentualnie podstawionym rodniem fenylowym lub tienylowym, a w pozycji 4 ewentualnie jedno- lub dwukrotnie podstawionym niższym rodniem alkilowym, np. rodniem 4,4-dwumetylo-2-fenyl-1-keto-3-aza-1,4-butylenowy.

Zeteryfikowana grupa wodorotlenowa R_2^A tworzy łącznie z grupą karbonylową zestryfikowaną grupę karboksylową, korzystnie łatwo odszczepialną lub dającą się przeprowadzić w inną funkcyjnie zmodyfikowaną grupę karboksylową, taką jak karbamylowa lub hydrazynokarbonylowa. Taką grupą R_2^A jest np. niższa grupa alkoksylowa, np. metoksylova, etoksylova, n-propoksylova lub izopropoksylova, tworząca z grupą karbonylową zestryfikowaną grupę karboksylową, którą szczególnie w związkach 2-cefemowych, można łatwo przeprowadzić w wolną lub inaczej funkcyjnie zmodyfikowaną grupę karboksylową.

Zeteryfikowana grupa wodorotlenowa R_2^A , tworząca z grupą $-C(=O)-$ szczególnie łatwo odszczepialną zestryfikowaną grupę karboksylową, jest np. grupa 2-chlorowcoalkoksylowa, w której atom chlorowca ma korzystnie ciężar atomowy powyżej 19. Taki rodniem tworzy z grupą $-C(=O)-$ zestryfiko-

waną grupę karboksylową, łatwo odszczepialną pod działaniem chemicznych środków redukujących, np. za pomocą cynku w kwasie octowym. Taką grupą jest np. 2,2,2-trójkloroetoksylova lub 2-jodoetoksylova oraz łatwo dająca się przeprowadzić w 2-jodoetoksylova grupy 2-chloroetoksylova i 2-bromoetoksylova.

Zeteryfikowaną grupą wodorotlenową R_2^A , tworzącą z grupą $-C(=O)-$ zestryfikowaną grupę karboksylową łatwo odszczepialną chemicznymi środkami redukującymi w środowisku obojętnym lub słabokwaśnym, np. cynkiem w kwasie octowym lub odpowiednim czynnikiem nukleofilowym, np. tiofenolanem sodu, jest grupa arylokarbonylometoksylova, w której rodnik arylowy jest ewentualnie podstawionym rodnikiem fenylowym, korzystnie fenacyloksylowym.

Rodnikiem R_2^A może być również grupa arylometoksylova, w której rodnik arylowy jest szczególnie jednopierścieniowym, korzystnie podstawionym, aromatycznym rodnikiem węglowodorowym. Taki rodnik tworzy łącznie z grupą $-C(=O)-$ zestryfikowaną grupę karboksylową, która łatwo ulega odszczepieniu przy naświetlaniu, korzystnie światłem nadfioletowym, w warunkach obojętnych lub słabo kwaśnych. Rodnikiem arylowym w takiej grupie arylometoksylowej jest przede wszystkim niższy rodnik alkoksylowy, np. metoksyfenylowy (przy czym podstawnik metoksylovy stoi przede wszystkim w pozycji 3,4 i/lub 5) i/lub nitrofenylowy (korzystny jest podstawnik nitrowy w pozycji 2). Przykładami takich rodników są: alkoksyl-, np. metoksy- i/lub nitrobenzoksylovy, przede wszystkim 3- lub 4-metoksybenzoksylovy, 3,5-dwumetoksybenzoksylovy, 2-nitrobenzoksylovy i 4,5-dwumetoksy-2-nitrobenzoksylovy.

Zeteryfikowaną grupą wodorotlenową R_2^A może być również grupa tworząca z grupy $-C(=O)-$ zestryfikowaną grupę karboksylową, łatwo odszczepialną w warunkach kwaśnych, np. przy traktowaniu kwasem trójfluorooctowym lub mrówkowym. Taką grupą jest przede wszystkim grupa metoksylova, w której rodnik metylowy jest wielokrotnie podstawiony ewentualnie również podstawionymi rodnikami węglowodorowymi, szczególnie alifatycznymi lub aromatycznymi rodnikami węglowodorowymi, takimi jak niższy rodnik alkilowy, np. metylowy i/lub fenylovy lub jednokrotnie podstawiona karbocykliczną grupą arylową posiadającą elektrodonorowe podstawniki lub heterocykliczną grupę o charakterze aromatycznym, posiadającą w pierścieniu atom tlenu lub siarki, lub które stanowi człon pierścienia w wielopierścieniowym rodniku alifatycznym lub w rodniku oksa- lub tiacykloalifatycznym, w tym drugim przypadku człon w położeniu α do atomu tlenu lub siarki.

Korzystnymi wielokrotnie podstawionymi grupami metoksylowyymi tego rodzaju są IIIrz.alkoksylowa, np. IIIrz.butoksylova lub IIIrz.pentoksylova, dwufenylometoksylova, ewentualnie podstawiona, np. 4,4'-dwumetylodwufenylometoksylova, dalej grupa 2-(4-dwufenylo)-2-propoksylova, a grupami metoksylowyymi podstawionymi podstawio-

nym rodnikiem arylowym lub heterocyklicznym są np. grupa α -alkoksylfenyloalkoksylowa, taka jak 4-metoksybenzoksylova lub 3,4-dwumetoksybenzoksylova lub grupa furfuryloksylowa, taka jak 2-furfuryloksylowa.

Wielopierścieniowym alifatycznym rodnikiem węglowodorowym, w którym członem pierścienia jest rozgałęziony, korzystnie trzykrotnie, rodnik metylowy lub metoksylovy, jest rodnik adamantylowy, np. 1-adamantylowy, a wyżej wymienionym rodnikiem oksa- lub tiacykloalifatycznym, w którym grupa metylowa lub metoksylova stanowi człon stojący w położeniu α do atomu tlenu lub siarki jest np. rodnik 2-ksa- lub 2-tioalkilenowy lub -alkenylowy o 5—7 atomach w pierścieniu, taki jak 2-czterowodorofurylovy, 2-czterowodoropiranylovy, 2,3-dwuwodoro-2-piranylovy i odpowiednie analogi siarkowe.

Rodnik R_2^A może być również zeteryfikowaną grupą wodorotlenową, która łącznie z grupą $-C(=O)-$ stanowi zestryfikowaną grupę karboksylową hydrolitycznie odszczepialną, np. w środowisku słabozasadowym lub kwaśnym. Takim rodnikiem jest korzystnie zeteryfikowana grupa wodorotlenowa, tworząca z grupą $-C(=O)-$ aktywną grupę estrową, taką jak nitrofenoksylova, np. 4-nitrofenoksylova lub 2,4-dwunitrofenoksylova, nitrofenyloalkoksylowa, np. 4-nitrobenzoksylova, hydroksyalkilobenzoksylova, np. 4-hydroksy-3,5-IIIrz.-butylobenzoksylova, polichlorowcofenoksylova, np. 2,4,6-trójklorofenoksylova lub 2,3,4,5,6-pięciochlorofenoksylova, cyjanometoksylova, jak również acyloaminometoksylova, np. ftaliminometoksylova lub sukcyniloiminometoksylova.

Rodnik R_2^A może być również zeteryfikowaną grupą wodorotlenową, tworzącą z grupą karbonylową zestryfikowaną grupę karboksylową odszczepialną wodorolitycznie, taką jak ewentualnie podstawiona, np. niższą grupą alkoksylową lub nitrową, grupa α -fenyloalkoksylowa, np. benzoksylova, 4-metoksybenzoksylova lub 4-nitrobenzoksylova.

Rodnik R_2^A może być również zeteryfikowaną grupą wodorotlenową, tworzącą z grupą karbonylową zestryfikowaną grupę karboksylową odszczepialną w warunkach fizjologicznych, przede wszystkim grupą acyloksymetoksylova, w której rodnik acylowy jest np. rodnikiem organicznego kwasu karboksylowego, przede wszystkim ewentualnie podstawionego niższego kwasu alkanokarboksylowego lub w której rodnik acyloksymetylowy jest rodnikiem laktonu. Taką zeteryfikowaną grupą wodorotlenową jest grupa alkanoiloksymetoksylova, np. acetoksymetoksylova lub piwaloiloksymetoksylova, grupa aminoalkanoiloksymetoksylova, szczególnie α -aminoalkanoiloksymetoksylova, np. glicyloksymetoksylova, L-waliloksymetoksylova, L-leucyloksymetoksylova i ftalidyloksylowa.

Korzystnymi podstawnikami silyloksylowych i stannyloksylowych grup R_2^A są ewentualnie również podstawione alifatyczne, cykloalifatyczne, aromatyczne lub aralifatyczne rodniki węglowodorowe, takie jak alkilowe, chlorowcoalkilowe, cykloalkilowe, fenylovy lub fenyloalkilowe lub funkcyjnie zmodyfikowane grupy, takie jak zeteryfi-

kowana grupa wodorotlenowa, np. niższa grupa alkoksylowa lub atomy chlorowców, np. chloru. Przykładem takiego podstawnika jest rodnik trójalkilosiloksyloowy, np. trójmetylosiloksyloowy, chlorowcoalkoksylkilosilowy, np. chlorometoksymetylosilowy lub trójalkilostannyloksylowy, np. trój-n-butylostannyloksylowy.

Rodnikiem R_3 jest szczególnie niższy rodnik alkilowy o nie więcej niż 7, korzystnie nie więcej niż 4 atomach węgla, taki jak metylowy, etylowy n-propylowy, izopropylowy, n-butyloowy, izobutyloowy lub liz. butyloowy, albo ewentualnie podstawiony rodnik fenyloalkilowy, szczególnie 1-fenyloalkilowy z -1-3 ewentualnie podstawionymi rodnikami fenyłowymi, taki jak benzyloowy lub dwufenylo-metyloowy, przy czym podstawnikami mogą być np. zestryfikowane lub zeteryfikowane grupy wodorotlenowe np. atomy chlorowców, np. fluoru, chloru lub bromu lub niższe grupy alkoksylowe, np. metoksylowe.

Solami są przede wszystkim sole związków o wzorze 1, posiadających grupy kwasowe, takie jak karboksylowe, sulfonowe lub fosfonowe, szczególnie sole amonowe, sole metali alkalicznych i sole metali ziem alkalicznych, takie jak sodowe, potasowe, magnezowe, wapniowe lub amonowe oraz sole z odpowiednimi aminami organicznymi, takimi jak alifatyczne, cykloalifatyczne, cykloalifatycznoalifatyczne i aralifatyczne, pierwszo-, drugo- lub trzeciorzędowe, jedno-, dwu- lub wieloaminy lub z zasadami heterocyklicznymi, takimi jak niższe alkiloaminy, np. trójetyloamina, hydroksyalkiloaminy, np. 2-hydroksyetyloamina, dwu-(2-hydroksyetylo)amina lub trój(2-hydroksyetylo)amina, zasady alifatyczne estry kwasów karboksylowych np. ester 2-dwuetyloaminoetyloowy kwasu 4-aminobenzoowego, niższe alkilenoaminy, np. 1-etylo-piperydyna, cykloalkiloaminy, np. dwucykloheksyloamina lub benzyloaminy, np. N,N'-dwubenzyloetylenodwuamina, dalej zasady typu piperydynowego, np. pirydyna, kolidyna lub chinolina.

Związki o wzorze 1 posiadające grupy zasadowe mogą tworzyć sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi np. z kwasem solnym, siarkowym lub fosforowym lub z odpowiednimi organicznymi kwasami karboksylowymi lub sulfonowymi, np. z kwasem trójfluorooctowym lub z kwasem 4-metylofenylosulfonowym. Związki o wzorze 1 posiadające zarówno grupy kwasowe jak i zasadowe mogą mieć postać soli wewnętrznych, tzn. jonów dwubiegunowych.

Nowe związki otrzymywane sposobem według wynalazku wykazują cenne właściwości farmakologiczne lub mogą być produktami przejściowymi w procesie wytwarzania związków farmakologicznie czynnych. Związki o wzorze 1, w których R_1^A oznacza rodnik acylowy Ac występujący w farmakologicznie czynnych N-acylowych pochodnych kwasu 6 β -aminopenamokarboksylowego-3 lub kwasu 7 β -aminocefemo-3-karboksylowego-4, a R_1^B a-atom wodoru, lub R_1^B stanowią łącznie rodnik 1-keto-3-aza-1,4-butylenowy podstawiony w pozycji 2, korzystnie rodnikiem aromatycznym lub heterocyklicznym i w pozycji 4, korzystnie dwoma niż-

szymi rodnikami alkilowymi, np. metylowymi, R_2 oznacza grupę wodorotlenową lub zeteryfikowaną grupę wodorotlenową R_2^A , tworzącą łącznie z grupą karbonylową zestryfikowaną grupę karboksylową, łatwo odszczepialną w warunkach fizjologicznych, a R_3 ma wyżej podane znaczenie, przy czym ewentualnie występujące w rodniku acylowym R_1^A grupy funkcyjne, takie jak amidowa, karboksylowa, wodorotlenowa i/lub sulfonowa są zwykle wolne, oraz sole tych związków, są czynne, przy wprowadzaniu pozajelitowym i/lub dostnym, w stosunku do mikroorganizmów, takich jak bakterie gram-dodatnie, np. Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes i Diplococcus pneumoniae (np. w próbach na myszach w dawkach 0,001 do 0,02 g/Kg, podskórnie lub doustnie) i bakterie gram-ujemne, np. Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Shigella flexneri, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Proteus vulgaris, Proteus rettgeri i Proteus mirabilis (np. w próbach na myszach w dawkach 0,001 do 0,15 g/kg podskórnie lub doustnie), a szczególnie w stosunku do bakterii opornych na penicylinę, przy niskiej toksyczności. Nowe związki mogą być stosowane, np. w postaci antybiotycznych preparatów, do zwalczania odpowiednich zakażeń.

Związki o wzorze 1, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, R_1^A oznacza grupę ochronną grupy aminowej, różną od rodnika acylowego farmakologicznie czynnej N-acylowej pochodnej kwasu 6 β -aminopenamokarboksylowego-3 lub kwasu 7 β -aminocefemo-3-karboksylowego-4, a R_1^B atom wodoru, lub R_1^A i R_1^B stanowią łącznie dwuwartościową grupę ochronną grupy aminowej, różną od podstawionego w pozycjach 2 i 4 rodnika 1-keto-3-aza-1,4-butylenowego, a R_2 oznacza grupę wodorotlenową, lub R_1^A i R_1^B mają wyżej podane znaczenie, R_2 oznacza rodnik R_2^A , tworzący z grupą -C(=O)- chronioną, korzystnie łatwo rozszczepialną grupą karboksylową, przy czym tak chroniona grupa karboksylowa jest różna od fizjologicznie rozszczepialnej, a R_3 ma wyżej podane znaczenie, są cennymi produktami przejściowymi, które łatwo, np. dalej opisanymi sposobami można przeprowadzić w związki fizjologicznie czynne.

Wynalazek dotyczy szczególnie związków 3-cefemowych o wzorze 1, w którym R_1^A oznacza rodnik acylowy naturalnej biosyntetycznej, pół- lub całkowicie syntetycznej N-acylowej pochodnej kwasu 6 β -aminopenamokarboksylowego-3 lub 7 β -aminocefemo-3-karboksylowego-4, taki jak jeden z wyżej opisanych rodników acylowych o wzorze 2, przy czym symbole R^I , R^{II} , R^{III} i n we wzorze 2 mają przede wszystkim znaczenia określone jako korzystne, a R_1^B oznacza atom wodoru, lub R_1^A i R_1^B stanowią łącznie rodnik 1-keto-3-aza-1,4-butylenowy podstawiony w pozycji 2, korzystnie rodnikiem aromatycznym lub heterocyklicznym, takim jak fenyloowy i w pozycji 4, korzystnie np. dwoma niższymi rodnikami alkilowymi takimi jak metylowy, R_2 oznacza grupę wodorotlenową, alkoksylową, ewentualnie podstawioną, korzystnie w położeniu α , również ewentualnie podsta-

wionym rodnikiem aryloksylowym, taką jak np. 4-metoksyfenoksylową, niższą grupą alkanoiloksylową, np. acetoksylową lub piwaloiloksylową, grupę α -aminoalkanoiloksylową, np. glicyloksylową, L-waliloksylową lub L-leucyloksylową, arylokarbonylową, np. benzoilową, ewentualnie podstawiony rodnik arylowy, taki jak fenylowy, alkoksylfenylowy, np. 4-metoksyfenylowy, nitrofenylowy, np. 4-nitrofenylowy, dwufenyloowy, np. 4-dwufenyloowy, niższy rodnik alkoksylowy ewentualnie jedno- lub wielokrotnie podstawiony w pozycji β atomem chlorowca, np. chloru, bromu lub jodu, np. metoksylowy, etoksylowy, n-propoksylowy, izopropoksylowy, n-butoksylowy, IIIrzb. butoksylowy lub IIIrzb. pentoksylowy, rodnik dwu(fenyloksy)metoksylowy, ewentualnie podstawiony niższą grupą alkoksylową, np. dwu(4-metoksyfenoksy)metoksylowy, grupą alkanoiloksymetoksylową, np. acetoksymetoksylową lub piwaloiloksymetoksylową, grupę α -aminoalkanoiloksymetoksylową, np. glicyloksymetoksylową, fenacyloksylową, fenyloalkoksylową, ewentualnie podstawioną, szczególnie grupę 1-fenyloalkoksylową, taką jak fenylometoksylową, przy czym takie grupy mogą zawierać 1—3 rodniki fenylowe, ewentualnie podstawione, np. niższymi grupami alkoksylowymi, np. metoksyłowymi, nitrowymi lub fenylowymi; przykładami takich grup są: benzoksylowa, 4-metoksybenzoksylowa, 2-fenylo-2-propoksylowa, 4-nitrobenzoksylowa, dwufenylo-metoksylowa, 4,4'-dwumetoksydwufenylo-metoksylowa lub trityloksylowa; grupę 2-chlorowcoalkoksylową, np. 2,2,2-trójchloroetoksylową, 2-chloroetoksylową, 2-bromoetoksylową lub 2-jodoetoksylową, 2-ftalidoksylową, acyloksylową, taką jak niższa alkoksylkarbonyloksylowa, np. metoksykarbonyloksylowa, niższą grupę alkanoiloksylową, np. acetoksylową lub piwaloiloksylową, trójalkilosililoksylową, np. trójmetylosililoksylową lub grupę aminową lub hydrazynową, ewentualnie podstawioną np. niższym rodnikiem alkilowym lub grupą wodorotlenową, taką jak alkilo- lub dwualkiloaminową, np. metyloaminową lub dwumetyloaminową, 2-alkilo- lub 2,2-dwualkilohydrazynową, np. 2-metylohydrazynową lub 2,2-dwumetylohydrazynową lub hydroksyaminową, R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy, np. metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy lub n-butylowy, niższy rodnik alkenylowy, np. alilowy, fenyloalkilowy, ewentualnie podstawiony, szczególnie 1-fenyloalkilowy z jednym lub dwoma rodnikami fenylowymi, ewentualnie podstawionymi, np. niższymi grupami alkoksylowymi, np. metoksyłowymi, taki jak benzylowy lub dwufenylo-metyloowy, oraz soli powyższych związków.

W związkach 3-cefemowych o wzorze 1 i w celach tych związków rodnik R_1^A oznacza przede wszystkim rodnik acylowy występujący w otrzymywanych w drodze fermentacji (tzn. naturalnych) i biosyntetycznie N-acylowych pochodnych kwasu 6 β -aminopenamokarboksyloowego-3 i kwasu 7 β -aminocefemo-3-karboksyloowego-4, szczególnie rodnik o wzorze 2, w którym R^I , R^{II} , R^{III} i n mają znaczenie określone jako korzystne, taki jak rodnik fenyloacetylowy lub fenoksyacetylowy, ewentualnie podstawiony, np. grupą wodorotlenową lub

niższy rodnik alkanoilowy lub alkenoilowy, ewentualnie podstawiony, np. rodnikiem alkilotio-, lub alkenylo- lub grupą aminową, ewentualnie podstawioną, np. acylowaną i/lub funkcyjnie zmodyfikowaną, np. zestryfikowaną, grupą karboksylową, taki jak np. 4-hydroksyfenyloacetylowy, heksanoilowy, oktanoilowy lub n-butylotioacetylowy, a szczególnie 5-amino-5-karboksywalerylowy, w których grupy aminowe i/lub karboksylowe są ewentualnie chronione i mają postać grup acyloaminowych lub zestryfikowanych grup karboksylowych, lub rodnik acylowy występujący w wysokoaktywnych N-acylowych pochodnych kwasu 6 β -amino-pebamokarboksyloowego-3 lub kwasu 7 β -aminocefemo-3-karboksyloowego-4, szczególnie rodnik acylowy o wzorze 2, w którym R^I , R^{II} , R^{III} i n mają znaczenie określone jako korzystne, taki jak formylowy, 2-chlorowcoetylokarbamylowy, np. 2-chloroetylokarbamylowy, cyjanocetylowy, fenyloacetylowy, tienyloacetylowy, np. 2-tienyloacetylowy lub tetrazoliloacetylowy, np. 1-tetrazoliloacetylowy, szczególnie jednak rodnik acetylowy podstawiony w pozycji α przez cykloalifatyczny, aromatyczny lub heterocykliczny, przede wszystkim jednopierścieniowy rodnik i przez grupę funkcyjną, taką jak aminową, karboksylową, sulfonową lub wodoronową, szczególnie rodnik fenylglicylowy, przy czym część fenylowa tego rodnika może być ewentualnie podstawiona, np. ewentualnie chronioną grupą wodorotlenową, np. acyloksylową, taką jak ewentualnie podstawioną atomem chlorowca niższą grupą alkoksylkarbonyloksylową lub alkanoiloksylową i/lub atomem chlorowca, taki jak fenylowy, 3- lub 4-hydroksyfenylowy, 3-chloro-4-hydroksyfenylowy lub 3,5-dwuchloro-4-hydroksyfenylowy (ewentualnie również z chronionymi, np. acylowanymi grupami wodorotlenowymi), w którym grupa aminowa również może być ewentualnie podstawiona, np. mieć postać soli grupy sulfaminowej lub być podstawiona hydrolytycznie odszczepialną grupą tritylową lub grupą acylową, np. ewentualnie również podstawioną grupą karbamylową, grupą ureidokarbonylową; ewentualnie podstawioną, np. ureidokarbonylową lub N'-trójchlorometyloureidokarbonylową lub grupa guanidynokarbonylową, ewentualnie podstawioną lub rodnikiem acylowym, korzystnie łatwo odszczepialnym np. w środowisku kwaśnym, np. kwasem trójfluoroctowym lub redukcyjnie, np. cynkiem w kwasie octowym lub katalitycznie, korzystnie odpowiednim rodnikiem acylowym monoestru kwasu węglowego, takim jak jeden z wyżej wymienionych rodników alkoksylkarbonylowych, ewentualnie podstawionych atomem chlorowca lub rodnikiem hemoilowym, np. IIIrzb. butoksykarbonylowym, 2,2,2-trójchloroetoksykarbonylowym, 2-chloroetoksykarbonylowym, 2-bromoetoksykarbonylowym, 2-jodoetoksykarbonylowym lub fanacyloksylkarbonylowym, rodnikiem fenyloalkoksylkarbonylowym, ewentualnie podstawionym niższym rodnikiem alkoksylowym lub grupą nitrową, np. 4-metoksybenzoksykarbonylowym lub dwufenylo-metoksykarbonylowym lub rodnikiem acylowym monoamidu kwasu węglowego, takim jak karbamylowy lub N-metylokarbamylowy, czynnikiem nukleofilowym,

takim jak kwas cyjanowodorowy, kwas siarkowy lub amid kwasu tiooctowego, odszczepialnym rodnikiem arylotio- lub aryloalkilotio-, np. 2-nitrofenylo- lub tritylo-, odszczepialnym w drodze redukcji elektrolitycznej rodnikiem arylosulfonowym, np. 4-metylofenylosulfonowym, rodnikiem 1-alkoksykarbonylo- lub 1-alkanoilo-2-propylidenowym, odszczepialnym kwasami, np. mrówkowym lub nieorganicznymi, np. solnym lub fosforowym, takim jak np. 1-etoksykarbonylo-2-propylidenowy, dalej rodnik α -1,4-cykloheksadienyloglicylo-
 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

tylo-, taki jak α -2- lub α -3-tienyloglicylo-, α -furyloglicylo-, taki jak α -2-furyloglicylo-, α -izotiazoliloglicylo-, taki jak α -4-izotiazoliloglicylo-, przy czym grupa aminowa tych rodników może być podstawiona lub chroniona, np. w taki sposób, jak w przypadku rodnika fenylloglicylo-, rodnik α -karboksyfenyloacetylo-
 wy lub α -karboksytienyloacetylo-, np. α -karboksy-2-tienyloacetylo- (ewentualnie z funkcynie zmodyfikowaną grupą karboksylową, np. przeprowadzoną w sól, np. sodową lub w ester, taki jak niższy alkilowy, np. metylowy lub etylowy lub fenylalkilowy, np. dwufenylo-
 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

metylo-), rodnik α -sulfenylacetylo- (ewentualnie z grupą sulfonową / funkcynie zmodyfikowaną, np. podobnie jak grupa karboksylowa), dalej grupa α -fosfono-, α -0-metylofosfono- lub α -0,0'-dwumetylofosfono-
 fenylacetylo- lub grupa α -hydroksyfenyloacetylo- (ewentualnie z funkcynie zmodyfikowaną grupą wodorotlenową, szczególnie grupą acyloksylo-
 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

wą, w której rodnikiem acylowym jest korzystnie rodnik łatwo odszczepialny, np. przy traktowaniu kwasami, takimi jak trójfluorooctowy lub redukcyjnie, np. cynkiem w kwasie octowym, taki jak alkoksykarbonylo-, np. 2,2,2-trójchloroetoksykarbonylo-, 2-chloroetoksykarbonylo-, 2-bromoetoksykarbonylo-, 2-jodoetoksykarbonylo-, IIIrz. butoksykarbonylo-, fenacyloksykarbonylo-
 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

lub formylowy), jak również grupa 1-aminocykloheksylokarbonylo-, aminometylofenacetylo-, taka jak 2- lub 4-aminometylofenacetylo-, grupa aminopirydynioacetylo-, np. 4-aminopirydynioacetylo-
 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

wa (ewentualnie również z grupą aminową podstawioną, np. w wyżej podany sposób) lub grupa pirydyltioacetylo-, np. 4-pirydylioacetylo-
 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

wa, a R_1^b oznacza atom wodoru lub R_1^A i R_1^D stanowią łącznie rodnik 1-kebo-3-aza-1,4-butylenowy podstawiony w pozycji 2 grupą wodorotlenową, ewentualnie chronioną, np. acyloksylo-
 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

wą lub atomem chlorowca i/lub rodnikiem fenylowym, ewentualnie podstawionym, np. fenylowym, 3- lub 4-hydroksy-, 3-chloro-4-hydroksy- lub 3,5-dwuchloro-4-hydroksyfenylowym (ewentualnie z chronionymi, np. acylowanymi, grupami wodorotlenowymi) i ewentualnie w pozycji 4 dwoma niższymi rodnikami alkilowymi takimi jak metylowe, R_2 ozna-
 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

cza grupę wodorotlenową w pozycji α , np. IIIrz.-butoksylo- lub taką jak metoksylo- czy etoksylo-, niższą grupę 2-chlorowcoalkoksylo-, np. 2,2,2-trójchloroetoksylo-, 2-jodoetoksylo- lub da-
 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

jącą się przeprowadzić w 2-jodoetoksylo- grupę -2-chloroetoksylo- lub 2-bromoetoksylo-, grupę fenacyloksylo-, 1-fenylalkoksylo- z 1-3 rodnikami fenylowymi, ewentualnie podstawionymi

niższą grupą alkoksylo- lub nitrową, np. 4-metoksybenzoksylo-, 4-nitrobenzoksylo-, dwufenylo-
 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

metoksylo-, 4,4'-dwumetoksydwufenylo- metoksylo- lub trityloksylo-, grupę alkanoiloksymetoksylo-, np. acetyloksymetoksylo- lub piwaloiloksymetoksylo-, α -aminoalkanoiloksymetoksylo-, np. glicyloksymetoksylo-, 2-ftalidylloksymetoksylo-, alkoksykarbonyloksylo-, np. etoksykarbonyloksylo-, lub alkanoiloksylo-, np. acetoksylo-
 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

wą lub grupę trójalkilosiiloksylo-, np. trójmetylosililoksylo-, a R_3 oznacza przede wszystkim niższy rodnik alkilowy, np. metylowy, etylowy lub n-butylowy, jak również 1-fenylalkilowy, np. benzylowy lub dwufenylo-
 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

metylo-.

Wynalazek dotyczy przede wszystkim związków 3-cefemowych o wzorze 1, w którym R_1^A oznacza rodnik acylowy o wzorze 7, w którym to wzorze R_a oznacza rodnik fenylowy lub hydroksyfenylo-
 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

wy, np. 3- lub 4-hydroksyfenylo-, rodnik hydroksychlorofenylo-, np. 3-chloro-4-hydroksyfenylo- lub 3,5-dwuchloro-4-hydroksyfenylo-, w których to rodnikach grupy wodorotlenowe mogą być chronione rodnikami acylowymi, np. ewentualnie chlorowanymi niższymi rodnikami alkoksykarbonylo-
 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

owymi, np. IIIrz. butoksykarbonylo- lub 2,2,2-trójchloroetoksykarbonylo-, dalej rodnik tienylo-, np. 2- lub 3-tienylo-, pirydylowy, np. 4-pirydylo-, aminopirydynio-, np. 4-aminopirydynio-, furylo-, np. 2-furylo-, izotiazolilowy, np. 4-izotiazolilowy, tetrazolilowy, np. 1-tetrazolilowy lub 1,4-cykloheksadienylo-, X ozna-
 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

cza atom tlenu lub siarki, $m = 0$ lub 1, a R_b oznacza atom wodoru lub, gdy $m = 0$, grupę aminową, ewentualnie chronioną, taką jak acyloaminową np. wielokrotnie rozgałęzioną w pozycji α grupa alkoksykarbonyloaminową, np. IIIrz. butoksykarbonyloaminową lub 2-chlorowcoalkoksykarbonyloaminową, np. 2,2,2-trójchloroetoksykarbonyloaminową, 2-jodoetoksykarbonyloaminową lub 2-bromoetoksykarbonyloaminową lub fenylalkoksykarbonyloami-
 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

nową, ewentualnie podstawioną niższą grupą alkoksylo- lub aminową, np. 4-metoksybenzylkarbonyloaminową lub dwufenylo- metoksykarbonyloaminową, grupę 3-guanyloureidową, sulfoaminową lub trityloaminową, jak również arylioaminową np. 2-nitrofenylioaminową, arylosulfonioaminową, np. 4-metylofenylosulfonioaminową lub 1-alkoksykarbonylo-2-propylidenoaminową, np. 1-etoksykarbonylo-2-propylidenoaminową, grupę karboksylową wolną, w postaci soli metalu alkalicznego, np. sodowej lub chronioną, grupę wodorotlenową wolną lub chronioną, taką jak acyloksylo-, np. niższa grupa alkoksykarbonyloksylo-
 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

wa wielokrotnie rozgałęzioną w pozycji α , taką jak IIIrz. butoksykarbonyloksylo- lub 2-chlorowcoalkoksykarbonyloksylo-, np. 2,2,2-trójchloroetoksykarbonyloksylo-, 2-jodoetoksykarbonyloksylo- lub 2-bromoetoksykarbonyloksylo-, grupę formyl-
 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

loksylo-, 0-alkilofosfonową lub 0,0'-dwualkilofosfonową, np. 0-metylofosfonową, lub 0,0'-dwumetylofosfonową lub rodnik 5-amino-5-karboksylowy, w którym grupa aminowa i/lub karboksylowa mogą być chronione i mieć postać grupy acyloaminowej, np. alkanoiloaminowej, takiej jak acetyloaminowej, chlorowcoalkanoiloaminowej, ta-

kiej jak dwuchloroacetyloaminowa, benzoiloaminowej lub ftaloiloaminowej lub zestryfikowanej grupy karboksylowej, takiej jak fenyloalkoksykarbonylowa, np. dwufenylometoksykarbonylowa, przy czym korzystnie $m = 1$, gdy R_a oznacza rodnik fenyłowy, hydroksylowy, chlorohydroksyfenyłowy lub pirydylowy, a R_b nie jest atomem wodoru, a korzystnie $m = 0$, gdy R_a oznacza rodnik fenyłowy, hydroksyfenyłowy, hydroksychlorofenyłowy, tienyłowy, furyłowy, izotiazolilowy lub 1,4-cykloheksadienyłowy, R_1^b oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę wodorotlenową, niższą grupę alkoksylową, szczególnie wielokrotnie rozgałęzioną w pozycji α , np. IIIrz.butoksyłową, grupę 2-chlorowcoalkoksylową, np. 2,2,2-trójchloroetoksyłową, 2-jodoetoksyłową, 2-jodoetoksyłową lub 2-bromoetoksyłową, grupę dwufenylometoksyłową, ewentualnie podstawioną, np. niższą grupą alkoksylową, np. metoksyłową, taką jak dwufenylometoksyłowa lub 4,4'-dwumetoksydwufenylometoksyłowa lub grupa trójkilosililoksyłowa, np. trójmetylosililoksyłowa, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy, np. metylowy, etylowy lub n-butyłowy lub fenyloalkilowy, np. benzylowy, oraz soli powyższych związków szczególnie farmaceutycznie stosowalnych soli z metalami alkalicznymi, np. sodowych lub z metalami ziem alkalicznych, np. wapniowych soli amonowych i soli z aminami, jak również wewnętrznych soli związków, w których R_2 jest grupą wodorotlenową, a rodnik acylowy we wzorze 7 zawiera wolną grupę aminową.

W związkach 3-cefemowych o wzorze 1, jak również w solach tych związków, szczególnie w nietoksycznych solach, takich jak wyżej wymienione, R_1^A oznacza rodnik acylowy o wzorze 7, w którym to wzorze R_a oznacza rodnik fenyłowy lub hydroksyfenyłowy, np. 4-hydroksyfenyłowy, rodnik tienyłowy, np. 2- lub 3-tienyłowy, rodnik 4-izotiazolilowy lub 1,4-cykloheksadienyłowy, oznacza atom tlenu, $m = 0$, lub 1, a R_b oznacza atom wodoru lub, w przypadku gdy $m = 0$, grupę aminową, ewentualnie chronioną, taką jak acyloaminową, np. wielokrotnie rozgałęzioną w pozycji α grupą alkoksykarbonyloaminową, np. IIIrz.butoksykarbonyloaminową, grupę 2-chlorowcoalkoksykarbonyloaminową, np. 2,2,2-trójchloroetoksykarbonyloaminową, 2-jodoetoksykarbonyloaminową lub 2-bromoetoksykarbonyloaminową, grupę fenyloalkoksykarbonyloaminową, ewentualnie podstawioną niższą grupą alkoksylową lub nitrową, taką jak 4-metoksybenzoksykarbonyloaminowa lub grupę wodorotlenową, ewentualnie chronioną, taką jak acyloksylowa, np. wielokrotnie rozgałęzioną w pozycji α grupą alkoksykarbonyloksylową, np. IIIrz.butoksykarbonyloksylową, grupę 2-chlorowcoalkoksykarbonyloksylową np. 2,2,2-trójchloroetoksykarbonyloksylową, 2-jodoetoksykarbonyloksylową lub 2-bromoetoksykarbonyloksylową, grupę formyloksylową lub 5-amino-5-karboksywalerylową, w której grupy aminowa i karboksylowa mogą być chronione i mieć postać np. grupy acyloaminowej, takiej jak alkaniloaminowa, np. acetyloaminowa, chlorowcoalkanoiloaminowa, np. dwuchloroacetyloaminowa, dalej benzoiloaminowa lub ftaloiloami-

nowa, zestryfikowanej grupy karboksylowej, takiej jak fenyloalkoksykarbonylowa, np. dwufenylometoksykarbonylowa, przy czym korzystnie $m = 1$, gdy R_a jest rodnikiem fenyłowym lub hydroksyfenyłowym, R_1^b atomem wodoru, R_2 grupą wodorotlenową lub niższą grupą alkoksylową, ewentualnie podstawioną w pozycji 2 atomem chlorowca, np. chloru lub bromu, szczególnie wielokrotnie rozgałęzioną w pozycji α niższą grupą alkoksylową, np. IIIrz.butoksyłową lub grupą 2-chlorowcoalkoksylową, np. 2,2,2-trójchloroetoksyłową, 2-jodoetoksyłową lub 2-bromoetoksyłową, grupą dwufenylometoksyłową, ewentualnie podstawioną niższą grupą alkoksylową, np. metoksyłową, taką jak 4,4'-dwumetoksydwufenylometoksyłowa lub grupą trójkilosililoksyłową, np. trójmetylosililoksyłową, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy, np. metylowy, etylowy lub n-butyłowy lub fenyloalkilowy, np. benzylowy.

Wynalazek dotyczy przede wszystkim kwasów 7β (Da-amino- α - R_a -acetyloamino)-3-alkoksycefemo-3-karboksylowych-4, w których R_a jest rodnikiem fenyłowym, 4-hydroksyfenyłowym, 2-tienyłowym lub 1,4-cykloheksadienyłowym podstawionym grupą alkoksylową o nie więcej niż 4 atomach węgla, taka jak etoksyłowa lub n-butoksyłowa, a przede wszystkim metoksyłowa oraz wewnętrznych soli tych związków, a przede wszystkim kwasu 3-metoksy- 7β -D- α -fenyloglicyloaminocefemo-3-karboksylowego-4 i wewnętrznej soli tego związku. W wyżej podanych stężeniach, szczególnie przy wprowadzaniu doustnym, związki te wykazują znakomite właściwości antybiotyczne w stosunku do bakterii gram dodatnich, a zwłaszcza gram ujemnych, przy niskiej toksyczności.

Związki o wzorze 1 albo ich sole otrzymuje się, jeśli 0-podstawioną pochodną kwasu 7β -amino-3-hydroksycéfemo- α -karboksylowego-4a o wzorze 3 albo jego sól poddaje się izomeryzacji przez utlenienie w położeniu 1 i redukcję otrzymanego w ten sposób 1-tlenku kwasu cefemo-3-karboksylowego-4 z utworzeniem odpowiedniego 0-podstawionego związku kwasu 7β -amino-3-hydroksycéfemo-3-karboksylowego-4 o wzorze 1, i w razie potrzeby, w otrzymanym związku o wzorze 1 chronioną grupę karboksylową o wzorze $-C(=O)-R_2^A$ przeprowadza w wolną grupę karboksylową.

W związku wyjściowym o wzorze 3 R_2^A oznacza zetyfikowaną grupę wodorotlenową R_2^A , tworzącą z grupą $-C(=O)-$ zestryfikowaną grupę karboksylową, szczególnie zestryfikowaną grupę karboksylową rozszczepialną w łagodnych warunkach, przy czym grupy funkcyjne ewentualnie obecne w grupie R_2^A mogą być chronione znanymi sposobami, np. wyżej opisanymi.

Grupą R_2^A może być np. grupa alkoksylowa, ewentualnie podstawiona atomem chlorowca, taka jak wielokrotnie rozgałęzioną w pozycji α niższa grupa alkoksylowa, np. IIIrz.butoksyłowa lub 2-chlorowcoalkoksylowa, w której atomem chlorowca jest atom chloru, bromu lub jodu, przede wszystkim 2,2,2-trójchloroetoksyłowa, 2-bromoetoksyłowa lub 2-jodoetoksyłowa, grupa 1-fenyloalkoksyłowa, ewentualnie podstawiona niższą grupą alko-

ksylołą, np. metoksylołą lub grupą nitrową, np. ewentualnie podstawiona grupa benzyloksylołą lub dwufenylometoksylołą, taka jak benzyloksylołą. 4-metoksylobenzyloksylołą, 4-nitrobenzyloksylołą dwufenylometoksylołą lub 4,4'-dwumetoksyldwufenylometoksylołą lub organiczna grupa silyloksylołą lub stannyloksylołą, taka jak trójalkilosiłiloksylołą, np. trójmetylosilyloksylołą. Korzystnym związkiem wyjściowym o wzorze 3 jest taki, w którym R_1^A oznacza rodnik acylowy, w którym ewentualnie obecne grupy funkcyjne, np. aminowa, wodorotlenowa, karboksylołą lub fosfonowa są chronione znanymi sposobami, grupa aminowa np. rodnikiem acylowym, trytylowym, silylowym lub stannylowym lub podstawionym rodnikiem tio- lub sulfonylowym, a grupa wodorotlenowa, karboksylołą i fosfonowa np. wyżej wymienionymi grupami eterowymi lub estrowymi, włączając w to grupy silylowe i stannylowe, natomiast R_1^B oznacza atom wodoru.

Izomeryzację związku 2-cefemowego w związek 3-cefemowy przeprowadza się analogicznie do znanych sposobów.

Izomeryzację związków 2-cefemowych o wzorze 3 prowadzi się utleniając je w pozycji 1, ewentualnie rozdzielając mieszaniny izomerycznych 1-tlenków i redukując do odpowiednich związków 3-cefemowych o wzorze 1. Odpowiednimi do tego celu utleniaczami są nieorganiczne nadkwasy o potencjale redukcyjnym nie mniejszym niż +1,5 V, w skład których wchodzi pierwiastki niemetaliczne, organiczne nadkwasy lub mieszaniny nadtlenu wodoru i kwasów, szczególnie kwasów organicznych o stałej dysocjacji nie mniejszej niż 10^{-5} . Odpowiednimi nieorganicznymi nadkwasami są nadjodowy i nadsiarkowy. Odpowiednimi organicznymi nadkwasami są nadkwas karboksylołą i nadkwas sulfonowy, stosowane jako takie lub jako mieszaniny kwasu karboksylołą z co najmniej jednym równoważnikiem nadtlenu wodoru. Korzystne jest użycie dużego nadmiaru kwasu karboksylołą gdy stanowi on równocześnie rozpuszczalnik, jak to ma miejsce np. w przypadku kwasu octowego. Odpowiednimi nadkwasami są np. nadmnrówkowy, nadoctowy, nadtrójfluorooctowy, nadmaleinowy, nadbenzoosowy, mononadftalowy i p-toluenonadsulfonowy.

Utlenianie można również przeprowadzać nadtlakiem wodoru z katalityczną ilością kwasu o stałej dysocjacji nie mniejszej niż 10^{-5} . Ilość kwasu wynosi zwykle 1—2%, może być jednak wyższa. Skuteczność mieszaniny zależy przede wszystkim od siły kwasu. Odpowiednimi kwasami są octowy, nadechlorowy i trójfluorooctowy.

Utlenianie można przeprowadzać w obecności odpowiednich katalizatorów. Tak więc np. utlenianie nadkwasami może być katalizowane kwasem o stałej dysocjacji nie mniejszej niż 10^{-5} , przy czym skuteczność kwasu jest zależna od jego mocy. Jako katalizator można stosować np. kwas octowy, nadechlorowy lub trójfluorooctowy. Środki utleniające stosuje się zwykle co najmniej w ilości równomolowej, korzystnie w 10—20% w nadmiarze. Utlenianie przeprowadza się w łagodnych warunkach, np. w temperaturze —50 do +100°C, korzystnie —10 do +40°C.

kach, np. w temperaturze —50 do +100°C, korzystnie —10 do +40°C.

Utlenianie związków 2-cefemowych do 1-tlenków odpowiednich związków 3-cefemowych można również przeprowadzać za pomocą ozonu, za pomocą organicznych podchlorynów alkilowych, takich jak podchloryn IIIrzb. butylu, w obojętnych rozpuszczalnikach, np. w węglowodorach, ewentualnie chlorowcowanych, takich jak chlorek metylenu, w temperaturze —10 do +30°C, za pomocą nadjodanów, takich jak nadjodany metali alkalicznych, np. nadjodan potasu, korzystnie w środowisku wodnym i przy pH około 6, w temperaturze —10 do +30°C, za pomocą dwuchloru jodobenzenu w środowisku wodnym, korzystnie w obecności organicznej zasady, np. pirydyny, z zastosowaniem chłodzenia, np. w temperaturze —20 do 0°C, lub za pomocą innych utleniaczy, nadających się do przeprowadzenia grupy tio- w grupę sulfotlenkową.

W tak otrzymanych 1-tlenkach związków 3-cefemowych o wzorze 1, szczególnie w tych, w których R_1^A , R_1^B , R_2^A mają znaczenie wyżej określone jako korzystne, grupy R_1^A , R_1^B i/lub R_2^A mogą być, w określonym zakresie, przeprowadzane jedna w drugą, odszczepiane i wprowadzane. Mieszaninę α - i β -1-tlenków można rozdzielać, np. chromatograficznie.

Redukcję 1-tlenków związków 3-cefemowych można przeprowadzić analogicznie do znanych sposobów przez traktowanie odpowiednim reduktorem, jeżeli to jest konieczne, w obecności aktywatora. Jako reduktory wchodzi w rachubę: katalitycznie aktywowany wodór, przy czym jako katalizatory stosuje się metale szlachetne, takie jak pallad, platyna lub ród, ewentualnie osadzone na nośniku, takim jak węgiel lub siarczan baru, sole lub związki kompleksowe jonów cynawych, żelazawych, miedziawych lub manganawych, np. chlorek, fluorek, octan lub mrówczan cynawy, chlorek, siarczan, szczawian lub bursztynian żelazawy, chlorek, benzoosan lub tlenek miedziawy, chlorek, siarczan, octan lub tlenek manganawy oraz kompleksy tych kationów z kwasem etylenodwuaminoczworoctowym lub nitrolotrójooctowym, aniony podsiarczynowe, jodowe lub żelazocyjanekowe w postaci nieorganicznych lub organicznych soli z metalami alkalicznymi, takie jak podsiarczyn sodu lub potasu, jodek sodu lub potasu lub żelazocyjanek sodu lub potasu, lub w postaci odpowiednich kwasów, np. kwasu jodowodorowego, redukujące trójwartościowe nieorganiczne lub organiczne związku fosforu, takie jak fosfiny, dalej estry, amidy i halogenki kwasu fosfonowego, fosfinowego lub fosforowego i odpowiednie związki siarkofosforowe, w których rodnikami organicznymi są alifatyczne, aromatyczne lub aralifatyczne rodniki węglowodorowe, np. ewentualnie podstawione niższe rodniki alkilowe, fenylowe lub fenylalkilowe, np. trójfenylofosfina, trój-n-butylfosfina, ester metylowy kwasu dwufenylofosfinowego, dwufenylochlorofosfina, fenylodwuchlorofosfina, ester dwumetylowy kwasu benzenofosfonowego, ester metylowy kwasu butanofosfonowego, ester trójfenylowy kwasu fosforowego, ester trójmetylowy kwasu fosforowego, trój-

chlorek fosforu, trójbromek fosforu itp. redukujące związki chlorowcosilanowe, posiadające co najmniej jeden atom wodoru przy atomie krzemu i które oprócz chlorowca, takiego jak chlor, brom czy jod, mogą mieć również rodniki organiczne, alifatyczne lub aromatyczne, np. ewentualnie przedstawione niższe rodniki alkilowe lub fenylowe, takie jak chlorosilan, bromosilan, dwu- lub trójchlorosilan, dwu- lub trójbromosilan, dwufenylochlorosilan, dwumetylochlorosilan itp., czwartorzędowe sole chlorometylenoiminowe, szczególnie chlorki lub bromki, w których grupa aminowa jest podstawiona jednym dwuwartościowym lub dwoma jednowartościowymi rodnikami organicznymi, np. niższymi rodnikami alkilenowymi lub alkilowymi, np. chlorek N-chlorometyleno-N-N-dwumetyloiminowy lub chlorek N-chlorometylenopirolidyniowy, kompleksowe wodorki metali, takie jak borowoderek sodu, w obecności odpowiednich aktywatorów, np. chlorku kobaltowego oraz dwuchloroborowodor.

Jako aktywatory wyżej wymienionych reduktorów, szczególnie podsiarczynów, jodków i żelazocyjanoków oraz nie zawierających atomów chlorowców trójwartościowych związków fosforu stosuje się nie wykazujące właściwości kwasu Lewisa halogenki organicznych kwasów karboksylowych sulfonowych i halogenki siarki, fosforu i krzemu o stałej hydrolizie drugiego rzędu wyższej od chlorku benzylu, np. fosgen, chlorek oksalilu, chlorek acetylu, bromek acetylu, chlorek kwasu chlorooctowego, chlorek kwasu piwalowego, chlorek kwasu 4-metoksybenzoesowego, chlorek kwasu 4-cyjanobenzoowego, chlorek kwasu p-toluenosulfonowego, chlorek kwasu metanosulfonowego, chlorek tionylu, tlenochlorek fosforu, trójchlorek fosforu, trójbromek fosforu, fenylodwuchlorofosfina, chlorek kwasu benzenofosfonowego, dwumetylochlorosilan lub trójchlorosilan, dalej odpowiednio bezwodniki kwasowe, np. bezwodnik kwasu trójfluorooctowego i cykliczne sulfony, np. etanosulfon, 1,3-propanosulfon, 1,4-butanosulfon lub 1,3-heksanosulfon.

Redukcję korzystnie jest przeprowadzać w obecności rozpuszczalników lub ich mieszanin, dobierając je z punktu widzenia rozpuszczalności substratów i środka redukującego. Tak więc np. redukcję katalityczną korzystnie jest przeprowadzać w niższych kwasach alkanokarboksylowych lub w ich estrach, a redukcję chemiczną w ewentualnie podstawionych np. chlorowcowanych lub nitrowanych alifatycznych węglowodorach, takich jak np. benzen, chlorek metylenu, chloroform lub nitrometan, w odpowiednich pochodnych kwasowych, np. w estrach lub nitylach niższych kwasów alkanokarboksylowych, takich jak octan etylu lub acetonitryl, w amidach nieorganicznych lub organicznych kwasów takich jak dwumetyloformamid lub sześciometylofosfornamid, w eterach, takich jak eter dwuetylowy, czterowodorofuran lub dioksan, w ketonach, np. w acetonie, w sulfonach, szczególnie alifatycznych, takich jak dwumetylosulfon lub czterometylenosulfon itp., przy czym korzystnie jest stosować rozpuszczalniki bezwodne. Redukcję przeprowadza się zwykle w temperaturze -20 do 100°C , z tym, że w przypadku użycia

wysokoreaktywnych aktywatorów można operować jeszcze niższą temperaturą.

Otrzymane związki o wzorze 1 można znanymi sposobami przeprowadzać w inne związki o wzorze 1.

W otrzymanym sposobie według wynalazku związku o wzorze 1 z zestyfikowaną grupą karboksylową o wzorze $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_2^{\text{A}}$ można tę grupę znanymi sposobami, dostosowanymi do natury grupy R_2^{A} , przeprowadzić w wolną grupę karboksylową. Zestyfikowaną grupę karboksylową, np. zestyfikowaną niższym rodnikiem alkilowym, szczególnie metylowym lub etylowym, można uwolnić w drodze hydrolizy w środowisku słabo zasadowym, np. przez potraktowanie wodnym roztworem wodorotlenku lub węglanu metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, np. wodorotlenku sodu lub potasu, korzystnie przy pH 9—10 i ewentualnie w obecności niższego alkanolu. Grupę karboksylową zestyfikowaną odpowiednią grupą 2-chlorowcõalkilową lub arylokarbonylometylową można uwolnić w drodze redukcji chemicznej, np. cynkiem lub redukującą solą metalu, np. solą dwuwartościowego chromu, taką jak CrCl_2 , zwykle w obecności związku, który reagując z metalem wydziela wodór, takiego jak kwas, przede wszystkim kwas octowy lub mrówkowy lub alkoholu, przy czym wówczas korzystny jest dodatek wody.

Grupę karboksylową zestyfikowaną grupą arylokarbonylometylową można również uwolnić przez potraktowanie nukleofilowym, korzystnie solotwórczym odczynnikiem, takim jak tiofenolan sodu lub jodek sodu, a grupę karboksylową zestyfikowaną grupą arylometylową przez naświetlanie, korzystnie światłem nadfioletowym, o długości fal, np. poniżej $290 \text{ m}\mu$, gdy grupa arylometylowa jest grupą 2-nitrobenzylową.

Grupę karboksylową zestyfikowaną odpowiednio podstawioną grupą metylową np. IIIrz.butylową lub dwufenylo-metylową, można uwolnić za pomocą odpowiedniego kwasu, np. mrówkowego lub trójfluorooctowego, ewentualnie z dodatkiem czynnika nukleofilowego, takiego jak fenol lub amid. Zaktywowaną zestyfikowaną grupę karboksylową i grupę karboksylową w postaci bezwodnikowej można uwolnić przez potraktowanie wodnym roztworem kwasu lub słabej zasady, np. roztworem kwasu solnego lub kwaśnego węglanu sodu lub buforem fosforanu potasu o pH 7—9.

Wodorolitycznie rozszczepialną zestyfikowaną grupę karboksylową można rozszczepić gazowym wodorem z zastosowaniem katalizatora, np. metalu szlachetnego, takiego jak pallad. Grupę karboksylową chronioną przez silylowanie lub stannylowanie można uwolnić przez potraktowanie wodą lub alkoholem.

W sposobie według wynalazku, jak również w ewentualnych zabiegach dodatkowych można, jeżeli to jest potrzebne, przejściowo zablokować nie biorące udziału w reakcji wolne grupy funkcyjne materiałów wyjściowych lub produktów, np. wolne grupy aminowe, np. przez acylowanie, tritylowanie lub silylowanie, wolne grupy wodorotlenowe lub tiolowe np. przez zetyfikowanie lub zesty-

fikowanie, również silylowanie, a po zakończonej reakcji odblokować pojedynczo lub łącznie. Tak więc grupy aminowe, wodorotlenowe, karboksylowe lub fosfonowe rodników acylowych R_1^A i R_1^B można przeprowadzić w grupy acyloaminowe, takie jak wyżej wymienione, np. w grupę 2,2,2-trójchloroetoksykarbonyloaminową, 2-bromoetoksykarbonyloaminową, 4-metoksybenzoksykarbonyloaminową, dwufenylometoksykarbonyloaminową lub IIIrz.butoksykarbonyloaminową, w grupy arylo- lub aryloalkilotioaminowe, np. 2-nitrofenylotioaminową lub arylosulfonyloaminowe, np. 4-metylofenylosulfonyloaminową, w grupy 1-alkoksykarbonylo-2-propylidenoaminowe lub acyloksylowe, takie jak wyżej wymienione, np. 2,2,2-trójchloroetoksykarbonyloksylowa lub 2-bromoetoksykarbonyloksylowa, w zestrefikowane grupy karboksylowe, takie jak wyżej wymienione, np. dwufenylometoksykarbonyloksylowa lub w 0,0'-dwupodstawione grupy fosfonowe, takie jak wyżej wymieniona, np. grupa 0,0'-dwualkilofosfonowa, taka jak 0,0'-dwumetylofosfonowa, a po zakończeniu reakcji odszczepić, ewentualnie częściowo, grupy ochronne, ewentualnie po przemianie, np. grupy 2-bromoetoksykarbonylowej w 2-jodoetoksykarbonylową, sposobem zależnym od ich natury, np. grupę 2,2,2-trójchloroetoksykarbonyloaminową lub 2-jodoetoksykarbonyloaminową reakcyjnie, np. cynkiem w kwasie octowym, grupę dwufenylometoksykarbonyloaminową lub IIIrz.butoksykarbonyloaminową kwasem mrówkowym lub trójfluorooctowym, grupę arylo- lub aryloalkilotioaminową czynnikiem nukleofilowym, takim jak kwas siarkowy, grupę arylosulfonyloaminową w drodze redukcji elektrolitycznej, grupę 1-alkoksykarbonylo-2-propylidenoaminową kwasem mineralnym, grupę IIIrz.butoksykarbonyloksylową kwasem mrówkowym lub trójfluorooctowym, grupę 2,2,2-trójchloroetoksykarbonyloksylową w drodze redukcji chemicznej, np. cynkiem w kwasie octowym, grupę dwufenylometoksykarbonyloksylową kwasem mrówkowym lub trójfluorooctowym lub w drodze wodorolizy, a 0,0'-dwupodstawioną grupą fosfonową za pomocą halogenku metalu alkalicznego.

Sole związków o wzorze 1 można otrzymywać znanymi sposobami. Sole związków z grupami kwasowymi można otrzymywać np. przez działanie związkami metali, np. solami metali alkalicznych odpowiednich kwasów karboksylowych, np. α -etylokapronianem sodu, amoniakiem lub odpowiednią aminą organiczną. Zwykle czynnik solotwórczy stosuje się w ilości stechiometrycznej lub w niewielkim nadmiarze.

Sole addycyjne związków o wzorze 1 z grupami zasadowymi otrzymuje się zwykłymi sposobami, np. przez potraktowanie kwasem lub odpowiednim anionitem. Wewnętrzne sole związków o wzorze 1 posiadających solotwórczą grupę aminową i wolną grupę karboksylową otrzymuje się np. przez zobojętnienie soli, np. addycyjnej, do punktu izoelektrycznego za pomocą np. słabej zasady lub przez potraktowanie ciekłym wymiennicem jonowym.

Sole można zwykłymi sposobami przeprowadzać

w wolne związki, sole metali i sole amoniowe np. przez potraktowanie odpowiednimi kwasami, a addycyjne sole z kwasami np. przez potraktowanie odpowiednimi zasadami.

Mieszaniny izomerów można znanymi sposobami rozdzielać na czyste izomery. Mieszaniny diastereoizomeryczne np. w drodze frakcjonowanej krystalizacji lub chromatografii adsorpcyjnej (kolumnowej lub cienkowarstwowej). Racematy można rozdzielać, ewentualnie po wprowadzeniu grup solotwórczych, przez utworzenie mieszaniny diastereoizomerycznych soli z optycznie czynnym środkiem solotwórczym, rozdzielanie mieszaniny diastereoizomerycznych soli i przeprowadzenie soli w wolne związki, lub przez frakcjonowaną krystalizację antypodów z optycznie czynnych rozpuszczalników.

Materiały wyjściowe można stosować w postaci pochodnych lub otrzymywać je w trakcie reakcji. Tak więc np. otrzymywane ewentualnie jako produkty przejściowe przy izomeryzacji związków 2-cefemowych w związki 3-cefemowe 1-tlenki związków o wzorze 1 można także otrzymać wtedy, kiedy wychodząc z niżej opisanych związków 8-metylenocefamowych o wzorze 6, w reakcji utleniania w celu odszczepienia grupy metylenowej obok związków 3-ketocefamowych o wzorze 4, tworzą się także ich 1-tlenki lub jeśli w tej reakcji utleniania stosuje się 1-tlenki związków 3-metylenocefamowych, i tak otrzymane 1-tlenki związków o wzorze 4 przeprowadza się niżej opisanymi metodami w odpowiednie pochodne enolowe, jak enoloeter lub enoloester.

Korzystnie stosuje się takie materiały wyjściowe i tak doбира warunki reakcji, aby otrzymać produkty końcowe określone jako szczególnie cenne.

Nowe związki o wzorze 3 otrzymuje się np. w ten sposób, że związek 3-keto-cefemowy o wzorze 4 lub jego postać enolową przeprowadza się w pochodną enolową o funkcynie zmodyfikowanej grupie wodorotlenowej $-OR_3$ w pozycji 3, związek wyodrębnia i jeżeli to jest pożądane, chronioną grupę karboksylową o wzorze $-C(=O)-R_2^A$ uwalnia lub transestryfikuje i/lub, jeżeli to jest pożądane, przeprowadza w inny związek o wzorze 3 i/lub, jeżeli to jest pożądane, otrzymany związek z grupą solotwórczą przeprowadza w sól lub otrzymaną sól przeprowadza w wolny związek lub w inną sól i/lub, jeżeli to jest pożądane, otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela na czyste składniki.

W związkach o wzorze 4 R_1^A i R_2^A mają korzystnie znaczenie określone jako korzystne dla związków o wzorze 3, a R_1^B jest korzystnie atomem wodoru.

Związki 3-keto-cefemowe o wzorze 4 mogą występować w postaci ketonowej lub w postaci enolowej, przy czym w tym drugim przypadku podwójne wiązanie może występować w pozycji 2, 3 lub, korzystnie w pozycji 3,4. Zwykle związki o wzorze 4 przeprowadza się w postaci enolowej w pochodne enolowe, stosując w tym celu znane sposoby.

Enoloetery, tzn. związki o wzorze 3, w których R_3 jest ewentualnie podstawionym rodnikiem węglowodorowym, otrzymuje się jakimkolwiek sposobem, nadającym się do eteryfikacji grup enolowych. Jako czynnik eteryfikujący korzystnie jest stosować związek dwuazowy o wzorze R_3-N_2 , w którym R_3 odpowiada rodnikowi R_3 związku o wzorze 3, przede wszystkim ewentualnie podstawiony niższy dwuazooalkan, np. dwuazometan, dwuazoetan lub dwuazo-n-butan, lub ewentualnie podstawiony fenyldwuazooalkan, np. fenyldwuazometan lub dwufenyldwuazometan. Powyższe odczynniki stosuje się w postaci roztworu w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak alifatyczny, cykloalifatyczny lub aromatyczny węglowodór, np. heksan, cykloheksan, benzen lub toluen, chlorowcowany alifatyczny węglowodór, np. chlorek metylenu, niższy alkohol, np. metanol, etanol lub III rz. butanol lub eter, taki jak niższy eter dwualkilowy, np. dwuetylowy lub eter pierścieniowy, np. czterowodorofuran lub dioksan lub w mieszaninie rozpuszczalników. Zależnie od rodzaju czynnika dwuazującego, reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej, obniżonej lub nieco podwyższonej, jeżeli to jest konieczne, w zamkniętym naczyniu i/lub w atmosferze obojętnego gazu, np. azotu.

Enoloetery o wzorze 3 można również otrzymać za pomocą reaktywnych estrów alkoholi o wzorze R_3OH . Reaktywnymi estrami są przede wszystkim estry mocnych kwasów nieorganicznych, bromowodorowy lub jodowodorowy, siarkowy lub chlorowcosiarkowy, taki jak fluorosiarkowy i mocnych organicznych kwasów sulfonowych, takich jak niższe kwasy alkanosulfonowe, ewentualnie podstawione atomem chlorowca, np. fluoru lub aromatyczne kwasy sulfonowe, takie jak benzenosulfonowe, ewentualnie podstawione niższym rodnikiem alkilowym, np. metylowym, atomem chlorowca, np. bromu i/lub grupą nitrową, takie jak metanosulfonowy, trójfluorometanosulfonowy lub p-toluenosulfonowy.

Powyższe odczynniki, szczególnie siarczany dwualkilowe, takie jak siarczan dwumetylu, fluorosiarczan alkilowy, np. fluorosiarczan metylu lub estry alkilowe kwasu metanosulfonowego są stosowane zwykle w postaci roztworu w ewentualnie chlorowcowanym, np. chlorowanym węglowodorem alifatycznym, cykloalifatycznym lub aromatycznym, takim jak chlorek metylenu, w eterze, takim jak dioksan lub czterowodorofuran, w metanolu lub w mieszaninie powyższych rozpuszczalników.

Korzystnie jest prowadzić reakcję w obecności odpowiednich środków kondensujących, takich jak węglany i kwaśne węglany metali alkalicznych, np. sodu lub potasu (zwykle łącznie z siarczanem) lub organiczne zasady, takie jak zwykle wykazujące zasadę przestrzenną trójalkiloaminy, np. N,N-dwuizopropyl-N-etyloamina (korzystnie łącznie z chlorowcosiarczanami alkilowymi lub estrami alkilowymi kwasu metanosulfonowego, ewentualnie podstawionego atomami chlorowca, w temperaturze -20 do $50^\circ C$, jeżeli to jest konieczne, w zamkniętym naczyniu i/lub w atmosferze obojętnego gazu, np. azotu.

Enoloetery można również otrzymać za pomocą

związków posiadających przy alifatycznym atomie węgla dwie lub trzy zeterifikowane grupy wodorotlenowe o wzorze R_3-O- , tzn. za pomocą odpowiedniego acetalu lub ortoestru, w obecności katalizatora kwasowego. Tak więc za pomocą np. gem-alkoksyalkanu, takiego jak 2,2-dwumetoksypropanu w obecności silnego organicznego kwasu sulfonowego, np. p-toluenosulfonowego i rozpuszczalnika, np. niższego alkanolu, takiego jak metanol lub dwualkilo- lub dwualkenylosulfotlenku, np. dwumetylosulfotlenku lub trójalkilowego estru kwasu mrówkowego np. trójetylowego estru kwasu mrówkowego i w obecności mocnego kwasu nieorganicznego, np. siarkowego lub w obecności mocnego organicznego kwasu sulfonowego, np. p-toluenosulfonowego i odpowiedniego rozpuszczalnika, np. niższego alkanolu, takiego jak etanol lub eteru, np. dioksanu, można otrzymać związek o wzorze 3, w którym R_3 jest niższym rodnikiem alkilowym, np. metylowym lub etylowym.

Enoloetery o wzorze 3 można również otrzymać działając na związki o wzorze 4 solą trój(R_3)oksoniową o wzorze $(R_3)_3O^+A^-$ (tzw. solą Meerweina) solą dwu(R_3O)karboniową o wzorze $(R_3O)_2CH^+A^-$ lub solą dwu(R_3)haloniową o wzorze $(R_3)_2Hal^+A^-$, w którym A^- oznacza anion kwasu, a Hal^+ jon haloniowy, np. bromoniowy.

Jako środki eteryfikujące wchodzi w rachubę przede wszystkim sole trójalkilooksoniowe, jak również dwualkoksykarboniowe i dwualkilohaloniowe, szczególnie odpowiednie sole kompleksowych kwasów zawierających atom fluoru, takie jak czterofluoroborany, sześćofluorofosforany, sześćofluoroantymoniowy i sześćochloroantymoniowy. Przykładami takich odczynników są: sześćofluoroantymonian, sześćochloroantymonian, sześćofluorofosforan i czterofluoroboran trójmetylooksoniowy lub trójetylooksoniowy i sześćofluoroantymonian dwumetylobromoniowy.

Korzystnie jest stosować powyższe środki eteryfikujące w postaci roztworu w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak eter lub chlorowcowany węglowodór, np. w eterze dwuetylowym, w czterowodorofuranie w chlorku metylenu lub w mieszaninie tych rozpuszczalników jeżeli to jest konieczne, w obecności zasady korzystnie organicznej, np. wykazującej zasadę przestrzenną trójalkiloaminy, takiej jak N,N-dwuizopropyl-N-etyloamina, w temperaturze -20 do $50^\circ C$, w zamkniętym naczyniu i/lub w atmosferze obojętnego gazu, np. azotu.

Enoloetery o wzorze 3 można również otrzymać działając na związki o wzorze 4 podstawionym w pozycji 3 związkiem 1- R_3 -triazenowym (tzn. związkiem o wzorze $-N=N-NH-R_3$, w którym podstawnikiem przy atomie azotu w pozycji 3 jest związany poprzez atom węgla rodnik organiczny, korzystnie karbocykliczny rodnik aryłowy, taki jak ewentualnie podstawiony rodnik fenyłowy, np. alkilofenyłowy, np. 4-metylofenyłowy. Takimi związkami triazenowymi są związki 3-arylo-1-alkilotriazenowe, np. 3-(4-metylofenylo)-1-metylotriazen, 3-(4-metylofenylo)-1-etylotriazen, 3-(4-metylofenylo)-1-n-propylotriazen lub 3-(4-metylofenylo)-1-izopropylotriazen, związki 3-arylo-1-alkenylotriazenowe, np. 3-(4-metylofenylo)allilotriazen oraz związki 3-

-arylo-1-fenylotriazenowe, np. 3-(4-metylofenylo)-1-benzylotriazen. Powyższe odczynniki stosuje się zwykle w postaci roztworów w obojętnych rozpuszczalnikach, takich jak ewentualnie chlorowcowane węglowodory lub etery, np. w benzenie lub w mieszaninie rozpuszczalników, w temperaturze pokojowej, chłodząc lub, korzystnie w temperaturze podwyższonej, np. 20—100°C, jeżeli to jest konieczne, w zamkniętym naczyniu i/lub w atmosferze obojętnego gazu, np. azotu.

W powyższych reakcjach eteryfikacji można utrzymać, w zależności od rodzaju związku o wzorze 4 i warunków reakcji, jednorodne produkty o wzorze 3 lub 1 lub mieszaniny. Mieszaniny otrzymuje się np. wychodząc ze związków o wzorze 4 zanieczyszczonych związkami metali ciężkich, np. dwuwartościowego chromu. Zanieczyszczenie związków o wzorze 4 może być spowodowane poniechaniem wyodrębniania ich z mieszaniny reakcyjnej, przy syntezie ze związków o wzorze 6, użyciem zanieczyszczonych związków o wzorze 6 lub prowadzeniem reakcji w środowisku zasadowym.

Otrzymane mieszaniny można oczyszczać znanymi sposobami, np. za pomocą chromatografii (kolumnowej, bibułowej lub cienkowarstwowej) na odpowiednich nośnikach, np. na żelu krzemionkowym lub tlenku glinu i z użyciem odpowiednich środków eluujących, za pomocą frakcjonowanej krystalizacji, rozdzielania międzyfazowego itp. Tak otrzymane związki o wzorze 3 można, podobnie jak związki o wzorze 1, przeprowadzać w inne związki o wzorze 3.

W powyższych procesach, jak również w ewentualnych zabiegach dodatkowych można, jeżeli to jest konieczne, zablokować nie biorące udziału w reakcji grupy funkcyjne związków o wzorach 4 lub 3, w sposób podobny, jak przy przemianie związków 2-cefemowych o wzorze 3 w związki 3-cefemowe o wzorze 1 i jeżeli to jest pożądane, odblokować je po zakończeniu reakcji.

Związki o wzorze 4, stanowiące substraty do otrzymywania związków o wzorze 3, można otrzymać np. przeprowadzając w związkach cefemowych o wzorze 5, w których R_2 jest korzystnie grupą wodorotlenową lub grupą R_2^A , grupę acetyloksymetylową w grupę hydroksymetylową, np. w drodze hydrolizy w środowisku zasadowym, np. w wodnym roztworze wodorotlenku sodu o pH 9—10 lub działając odpowiednią osterazą, np. wyodrębnioną z *Rhizobium tritoli*. *Rhizobium lupinii*, *Rhizobium japonicum* lub *Bacillus subtilis*, grupę karboksylową o wzorze $-C(=O)-R_2$ w odpowiednio funkcyjnie umodyfikowaną, np. zestryfikowaną, działając odpowiednim związkiem dwuazowym, np. dwuazometanem, a grupę hydroksymetylową w chlorowcometylową, np. chloro- lub jodometylową, działając odpowiednimi środkami chlorowcującymi, takimi jak chlorek tlenyłu lub jodek N-metylo-N,N'-dwucykloheksylokarbodwumidu. Grupę chlorometylową przeprowadza się w grupę metylenową, bądź to bezpośrednio działając odpowiednią nieorganiczną lub organiczną solą dwuwartościowego chromu, np. chlorkiem lub octanem, w odpowiednim rozpuszczalniku, np. w dwumetylosulfotlenku, lub pośrednio, poprzez grupę jodometry-

lową (którą można otrzymać np. przez potraktowanie związku chlorometylowego jodkiem metalu, np. jodkiem sodu, w odpowiednim rozpuszczalniku, np. acetonie), przez potraktowanie związku jodometylowego odpowiednim reduktorem, np. cynkiem w kwasie octowym. Grupę metylenową w związku o wzorze 6 otrzymywanym ze związku o wzorze 5 np. również w drodze redukcji elektrochemicznej lub w drodze redukcji chemicznej solami dwuwartościowego chromu lub amalgamatem glinu, odbudowuje się przez utlenianie.

Utleniające odszczepienie grupy metylenowej w pozycji 3 pierścienia cefamowego z utworzeniem grupy ketonowej przeprowadza się korzystnie za pomocą ozonu, z utworzeniem przejściowego ozonku. Ozon stosuje się zwykle w obecności rozpuszczalnika, np. alkoholu takiego jak metanol lub etanol, ketonu, np. acetonu, alifatycznego, cykloalifatycznego lub aromatycznego, ewentualnie chlorowcowanego węglowodoru, takiego jak niższy chlorowcoalkan, np. chlorek metylenu lub czterochlorek węgla lub mieszaniny rozpuszczalników, włączając w to roztwory wodne, w temperaturze —90 do +40°C.

Powstający jako produkt przejściowy ozonek rozkłada się redukcyjnie, stosując katalitycznie aktywowany wodór, np. wodór w obecności niklu lub palladu, korzystnie na odpowiednim nośniku, takim jak węglan wapnia lub węgiel lub w drodze redukcji chemicznej, np. za pomocą stopów lub amalgamatów metali ciężkich, np. cynku, w obecności donorów wodoru, np. kwasów, takich jak octowy lub alkoholi, np. niższych alkanoli, za pomocą redukujących soli nieorganicznych, takich jak jodki metali alkalicznych, np. jodek sodu, w obecności donorów wodoru, np. kwasów, takich jak octowy, za pomocą reduktorów organicznych, takich jak kwas mrówkowy, redukujących siarczków, takich jak siarczki dwualkilowe, np. siarczek dwumetylu, redukujących związków fosforoorganicznych, takich jak fosfina, która może posiadać ewentualnie również podstawione alifatyczne lub aromatyczne rodniki węglowodorowe, np. trójalkilofosfina, np. trój-n-butylofosfina lub trójarylofosfina, np. trójfenylofosfina, dalej fosforki, które mogą posiadać ewentualnie również podstawione alifatyczne lub aromatyczne rodniki węglowodorowe, zwykle w postaci związków addycyjnych z alkoholami, trójamidy kwasu fosforawego, które mogą posiadać ewentualnie również podstawione alifatyczne lub aromatyczne rodniki węglowodorowe, takie jak sześćoalkilotrójamid kwasu fosforawego, np. sześciometylotrójamid kwasu fosforawego, ten ostatni korzystnie w postaci addycyjnego związku z metanolem, lub czterocyanoetylen. Rozkład ozonku, zwykle nie wyodrębnionego, dokonuje się zwykle w warunkach otrzymywania, tzn. w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników, chłodząc lub w nieco podwyższonej temperaturze.

Zależnie od sposobu przeprowadzenia reakcji utleniania otrzymuje się związek o wzorze 4, odpowiedni 1-tlenek lub mieszaninę obu związków. Taką mieszaninę można rozdzielić zwykłymi sposobami, np. w drodze frakcjonowanej krystalizacji

lub chromatografii, np. kolumnowej lub cienkowarstwowej.

Otrzymaną sposobem według wynalazku mieszaninę związku o wzorze 3 i 1-tlenku tego związku można również bezpośrednio utlenić do jednorodnego 1-tlenku związku o wzorze 3, stosując w tym celu wyżej opisane utleniacze stosowane do otrzymywania 1-tlenków.

Do przekształcania związków o wzorze 4 w związki enolowe o wzorze 3 nie jest konieczne wyodrębnianie związków wyjściowych o wzorze 4 z mieszaniny reakcyjnej, w której zostały one wytworzone. Korzystne jest przerabianie surowej mieszaniny reakcyjnej, w której związek o wzorze 6 został przekształcony w związek o wzorze 4.

Farmakologicznie stosowane związki otrzymane sposobem według wynalazku można stosować np. do wytwarzania preparatów farmaceutycznych nadających się do stosowania doustnego lub pozajelitowego. Stosuje się tabletki lub kapsułki żelatynowe zawierające substancję czynną łącznie z rozcieńczalnikami, np. laktozą, dekstrozą, sacharozą, mannitolem, sorbitolem, celulozą i/lub glicyną i ze środkami smarnymi, np. ziemią okrzemkową, talkiem, kwasem stearynowym, jego solami, magnezową lub wapniową i/lub glikolem polietylenowym. Tabletki mogą również zawierać środki wiążące, np. glinokrzemian magnezu, skrobia np. kukurydzianą, pszenną lub ryżową, żelatynę, tragant, metylocelulozę karboksymetylocelulozę sodową i/lub poliwinylpirolidon oraz, jeżeli to jest pożądane, środki rozprężające, np. skrobia, agar, kwas alginowy i jego sole, np. sodową i/lub środki pieniące lub adsorpcyjne, barwniki, środki smakowe i słodzące.

Nowe farmakologicznie czynne związki można również stosować w postaci preparatów dożylnych lub płynów infuzyjnych. Takimi roztworami są korzystnie izotoniczne wodne roztwory lub zawiesiny, które można sporządzać przed użyciem z liofilizowanych preparatów zawierających substancję czynną w postaci czystej lub łącznie z nośnikiem, np. mannitem.

Preparaty farmaceutyczne mogą być sterylizowane i/lub mogą zawierać materiały pomocnicze, np. środki konserwujące, stabilizujące, sieciujące i/lub emulgujące, środki ułatwiające rozprowadzenie, sole do regulacji ciśnienia osmotycznego i/lub bufony i/lub inne substancje czynne. Preparaty sporządza się konwencjonalnymi sposobami, w drodze mieszania, granulowania, drażetkowania lub liofilizacji. Zawartość składnika czynnego może w nich wynosić 0,1–100%, korzystnie 1–50%, w liofilizatach do 10%.

W niniejszym opisie przymiotnikiem „niższy” określa się rodnik organiczny posiadający co najwyżej 7, korzystnie nie więcej niż 4 atomy węgla. Rodniki acylowe posiadają do 20, korzystnie do 12, a zwłaszcza do 7 atomów węgla.

Następujące przykłady ilustrują sposób według wynalazku. Temperaturę podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Oziębiony do 0°C roztwór 0,63 g estru dwufenylometylowego kwasu 3-metoksy-7β-(D-α-IIIrz.butoksykarbonyloamino-α-fenylaoacetylo-

amino)-cefemo-2-karboksyowego-4α w 25 ml chlorku metylenu zadaje się roztworem 0,20 g kwasu 3-chloronadbenzoesowego w 5 ml chlorku metylenu. Całość utrzymywaną w temperaturze 0°C, miesza się w ciągu 30 minut, następnie zadaje 50 ml chlorku metylenu i przemywa kolejno 25 ml nasyconego roztworu wodnego kwaśnego węglanu sodu i nasyconym roztworem wodnym chlorku sodu. Fazę organiczną suszy się nad siarczanem sodu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekształca się z mieszaniny chlorku metylenu i eteru dwuetylowego, otrzymując 1-tlenek estru dwufenylometylowego kwasu 3-metoksy-7β-(d-α-IIIrz.butoksykarbonyloamino-α-fenylaoacetyloamino)-cefemo-3-karboksyowego-4 w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 172–175°C. Chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym R_f 0,44 (układ: octan etylu; wywoływanie parami jodu). Widmo w nadfiolecie (w etanolu): λ_{max} = 277 μm (ε = 7200), widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy 2,96 μm, 3,56 μm, 5,83 μm, 5,90 μm, 6,27 μm, 6,67 μm.

Oziębiony do -10°C i zabezpieczony przed dostępem powietrza roztwór 1,30 g 1-tlenku estru dwufenylometylowego kwasu 3-metoksy-7β-(D-α-IIIrz.butoksykarbonyloamino-α-fenylaoacetyloamino)cefemo-3-karboksyowego-4 w 30 ml dwumetyloformamidu zadaje się 2,80 g trójchlorku fosforu. Po 15 minutach mieszaninę reakcyjną wylewa się do mieszaniny lodu i wodnego roztworu K₂HPO₄. Wodną mieszaninę ekstrahuje się porcjami po 100 ml octanu etylu. Ekstrakt organiczny przemywa się nasyconym roztworem wodnym chlorku sodu i suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Pozostałość oczyszcza się na drodze chromatografii na żelu krzemionkowym, eluując eterem dwuetylowym bezpostaciowy ester dwufenylometylowy kwasu 3-metoksy(D-α-IIIrz.butoksykarbonyloamino-α-fenylaoacetyloamino)-cefemo-3-karboksyowego-4 jako chromatograficznie czystą substancję R_f 0,39 (układ: eter dwuetylowy, wywoływanie parami jodu), [α]_D = 1 ± 1° (c = 0,98) w chloroformie, widmo absorpcji w nadfiolecie (w etanolu): λ_{max} = 264 nm (ε = 6300), widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy 2,94 μm, 3,62 μm, 5,84 μm, 5,68 μm, 6,25 μm i 6,70 μm.

Produkt wyjściowy można otrzymać w następujący sposób:

350 g śrutu cynkowego, umieszczonego w kolumnie chromatograficznej o średnicy 3 cm amalgamuje się w ciągu 10 minut 0,1 molarnym roztworem chlorku rtęciowego w 0,1 n kwasie solnym, a następnie przemywa dużą objętością wody i małą objętością 1 n kwasu solnego. Przez tak przygotowaną rurę redukcyjną przepuszcza się roztwór 55 g zielonego sześciowodzianu chlorku trójwartościowego chromu w 55 ml wody i 11 ml 2n kwasu siarkowego z taką szybkością by do umieszczonego poniżej, utrzymywanego w atmosferze azotu naczynia wyciekał niebiesko zabarwiony roztwór chlorku chromu dwuwartościowego. Wyciek zadaje się roztworem 92 g octanu sodu w 180 ml odpowietrzonej wody, co powoduje zmianę barwy roztworu na czerwoną i wytrącenie drobnokrystal-

licznego octanu dwuwartościowego chromu. Osad oddziela się dwukrotnie przemywa porcjami po 250 ml odpowietrzonej wody, nie susząc zadaje roztworem 10,0 g kwasu 3-acetoksymetylo-7β-(D-α-IIIrzb. butoksykarbonyloamino-α-fenylacetamino)-cefemo-3-karboksyowego-4 w 200 ml dwumetylosulfotlenku i całość miesza w ciągu 15 godzin w atmosferze azotu, utrzymując temperaturę pokojową. Następnie mieszaninę reakcyjną napowietrza się w ciągu 30 minut, dodaje do niej 1000 g polistyrenu w sulfonowej żywicy jonitowej w postaci Na⁺ (Dowex 50W) i 1000 ml wody i miesza w ciągu godziny. Po oddzieleniu jonitu, za pomocą 6n kwasu solnego doprowadza się pH roztworu do 2 i trzykrotnie ekstrahuje go porcjami po 2000 ml octanu etylu. Organiczne ekstrakty przemywa się 1000 ml nasyconego roztworu wodnego chlorku sodu, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje.

Otrzymany surowy produkt rozpuszcza się w 100 ml metanolu, zadaje roztworem 6 g dwufenylodwuazometanu w 30 ml benzenu i miesza w ciągu godziny w temperaturze pokojowej. Roztwór odparowuje się, a pozostałość poddaje chromatografii na żelu krzemionkowym, eluując eterem naftowym. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny chlorku metylenu z heksanem otrzymuje się ester dwufenylometylowy kwasu 3-metyleno-7β-(D-α-IIIrzb. butoksykarbonyloamino-α-fenylacetamino)-cefamokarboksyowego-4α o temperaturze topnienia 156–158°C. $[\alpha]_D^{20} = 50 \pm 1^\circ$ (C = 0,713, chloroform). Widmo w nadfiolecie (w 95% etanolu): $\lambda_{\max} = 258 \text{ nm}$ ($\epsilon = 990$), widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy 2,94 μm , 5,64 μm , 5,74 μm , 5,88 μm (przebiegię) i 6,71 μm .

Przez utrzymywany w temperaturze -60°C roztwór 25,7 g estru dwufenylometylowego kwasu 3-metyleno-7β-(D-α-IIIrzb. butoksykarbonyloamino-α-fenylacetamino)-cefamokarboksyowego-4α w 2500 ml chlorku metylenu przepuszcza się w ciągu 110 minut strumień mieszaniny tlenu z ozonem z taką szybkością, że w ciągu minuty przepływa przez roztwór 0,45 milimola ozonu. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 8 ml siarczku dwumetylu, miesza ją w ciągu godziny w temperaturze -70°C i w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje rozpuszczalniki. Pozostałość rozpuszcza się w 200 ml metanolu i roztwór, zawierający ester dwufenylometylowy kwasu 3-keto-7β(D-α-IIIrzb. butoksykarbonyloamino-α-fenylacetamino)-cefamokarboksyowego-4 ochłodzony do 0°C , zadaje się roztworem dwuazometanu w eterze dwuetylowym, w takiej ilości, by wystąpiło utrzymujące się żółte zabarwienie. Całość miesza się w ciągu 15 minut, pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje rozpuszczalniki, a pozostałość poddaje chromatografii na 1100 g żelu krzemionkowego. Eterem dwuetylowym eluuje się ester dwufenylometylowy kwasu 3-metoksy-7β-(D-α-IIIrzb. butoksykarbonyloamino-α-fenylacetamino)-cefemo-2-karboksyowego-4α, który następnie przekrystalizowuje się z mieszaniny chlorku metylenu z pentanem, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 166–168°. $[\alpha]_D^{20} =$

$= 178 \pm 1^\circ$ (c = 0,771, chloroform). Chromatogram cienkwarstwowy, na żelu krzemionkowym, rozwijany eterem dwuetylowym, wywoływany jodem, R_f 0,61 m. Widmo absorpcji w nadfiolecie (w etanolu): $\lambda_{\max} = 257 \text{ nm}$ ($\epsilon = 3550$), widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy 2,96 μm , 5,63 μm , 5,74 μm , 5,85 μm (przebiegię), 5,52 μm , 6,16 μm , 6,64 μm (przebiegię) i 6,72 μm . Dalsza elucja eterem dwuetylowym daje bezpostaciowy ester dwufenylometylowy kwasu 3-metoksy-7β-(D-α-IIIrzb. butoksykarbonyloamino-α-fenylacetamino)-cefemo-3-karboksyowego-4, który można liofilizować z dioksanu. Chromatogram cienkwarstwowy, na żelu krzemionkowym, rozwijany eterem dwuetylowym, wywoływany jodem, R_f 0,33; $[\alpha]_D^{22} = 1 \pm 1^\circ$ (c = 0,98, chloroform). Widmo absorpcji w nadfiolecie (w etanolu): $\lambda_{\max} = 264 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6300$), widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy 2,94 μm , 5,62 μm , 5,84 μm , 5,88 μm (przebiegię), 6,25 μm i 6,71 μm .

Przykład II. 8,8 g estru dwufenylometylowego kwasu 3-metoksy-7β-(D-α-IIIrzb. butoksykarbonyloamino-α-fenylacetamino)-cefemo-3-karboksyowego-4, 8,6 ml anizolu i 145 ml kwasu trójfluorooctowego miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze 0°C , następnie zadaje 400 ml oziębionego toluenu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość suszy się w wysokiej próżni, rozciera z eterem dwuetylowym i odsąca. Otrzymuje się trójfluorooctan kwasu 3-metoksy-7β-(D-α-fenylglicyloamino)-cefemo-3-karboksyowego-4 w postaci proszku, który rozpuszcza się w 20 ml wody. Roztwór ekstrahuje się dwukrotnie porcjami po 25 ml octanu etylu i za pomocą 20% metanolowego roztworu trójetyloaminy doprowadza do pH około 5, co powoduje wytrącenie bezbarwnego osadu. Całość miesza się w ciągu godziny na łaźni lodowej, dodaje 20 ml acetonu i odstawia na przeciąg 16 godzin, utrzymując temperaturę około 4°C . Osad odsąca się, przemywa acetonem i eterem dwuetylowym i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się sól wewnętrzzną kwasu 3-metoksy-7β-(D-α-fenylglicyloamino)-cefemo-3-karboksyowego-4 w postaci drobnokrystalicznego wzdianu o temperaturze topnienia 174–176°C (z rozkładem), $[\alpha]_D^{20} = +149^\circ$ (c = 1,03, 0,1 n HCl). Chromatogram cienkwarstwowy, na żelu krzemionkowym, rozwijany w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (40 : 24 : 6 : 30) i wywoływany jodem, R_f 0,36; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 0,1 n roztworu wodnym kwaśnego węglanu sodu) $\lambda_{\max} = 267 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6200$), widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasma absorpcji między innymi przy 5,72 μm , 5,94 μm , 6,23 μm i 6,60 μm .

Wyżej opisany kwas 3-metoksy-7β-(D-α-fenylglicyloamino)-cefemo-3-karboksyowy-4α można otrzymać również w drodze izomeryzacji kwasu 3-metoksy-7β-(D-α-fenylglicyloamino)-cefemo-2-karboksyowego-4α, który otrzymuje się w następujących sposób:

Mieszaninę 0,063 g estru dwufenylometylowego kwasu 3-metoksy-7β-(D-α-IIIrzb. butoksykarbonyloamino-α-fenylacetamino)-cefemo-2-karboksylo-

wego-4 α , 0,1 ml anizolu i 1,5 ml kwasu trójfluorooctowego utrzymuje się w ciągu 15 minut w temperaturze 0°C, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się eterem dwuetylowym, odsącza i suszy. Otrzymany trójfluorooctan kwasu 3-metoksy-7 β -(D- α -fenyloglicyloamino)-cefemo-2-karboksyłowego-4 α , mający postać bezbarwnego proszku, rozpuszcza się w 0,5 ml wody, wkraplając 10% metanolowy roztwór trójetyloaminy doprowadza pH roztworu do wartości około 5, miesza w ciągu godziny na łaźni lodowej, odsącza wytrącony barwny osad i suszy go w wysokiej próżni. Otrzymuje się kwas 3-metoksy-7 β -(D- α -fenyloglicyloamino)-cefemo-2-karboksyłowego-4 α w postaci soli wewnętrznej. Chromatogram cienkowsarstwowy, na żelu krzemionkowym, rozwijany w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (40:24:6:30) i wywoływany jodem, $R_f \sim 0,44$. Widmo absorpcji w nadfiolecie (w 0,1 n wodnym roztworze kwaśnego węgla sodu): λ przegięcie = 260 nm.

Przykład III: W analogiczny sposób otrzymuje się ester dwufenylometylowy kwasu 3-metoksy-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefemo-3-karboksyłowego-4 o R_f 0,37 w układzie toluen — octan etylu (1:1); widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{max} = 258$ nm ($\epsilon = 6340$), $\lambda_{max} = 264$ nm ($\epsilon = 6350$) i λ przegięcie = 281 nm ($\epsilon = 5600$); widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu); charakterystyczne pasma przy 2,94 μ m, 3,02 μ m, 5,62 μ m, 5,83 μ m, 5,93 μ m, 6,26 μ m i 6,70 μ m, przez utlenienie estru dwufenylometylowego kwasu 3-metoksy-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefemo-2-karboksyłowego-4 α o $R_f = 0,57$ w układzie toluen:octan etylu (1:1) i temperaturze topnienia 174—177°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny chlorku metylenu z pentanem; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{max} = 258$ nm ($\epsilon = 4000$); widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu); charakterystyczne pasma przy 2,96 μ m, 5,63 μ m, 5,74 μ m, 5,92 μ m, 6,15 μ m i 6,66 μ m, kwasem 3-chloronadbenzoesowym i redukcją otrzymanego 1-tlenku estru dwufenylometylowego kwasu 3-metoksy-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefemo-7-karboksyłowego-4 o $R_f = 0,31$ w octanie etylu i temperaturze topnienia 152—155°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z eterem dwuetylowym; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu); $\lambda_{max} = 288$ nm ($\epsilon = 3610$) i λ przegięcie = 247 nm; widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu); charakterystyczne pasma przy 2,54 μ m, 5,59 μ m, 5,81 μ m, 6,22 μ m i 6,61 μ m.

Stanowiący produkt przejściowy 1-tlenek estru dwufenylometylowego kwasu 3-metoksy-7 β -(fenyloamino)cefemo-3-karboksyłowego-4 można otrzymać w następujący sposób:

Roztwór 11,82 g surowej soli sodowej kwasu 3-hydroksymetylo-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefemo-3-karboksyłowego-4 (otrzymanej w drodze enzymatycznej dezacetylacji soli sodowej kwasu 3-acetoksymetylo-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefemo-3-karboksyłowego-4 za pomocą oczyszczonego ekstraktu enzymu z *Bacillus subtilis* szczep ATCC 6633 i liofilizacji roztworu reakcyjnego) w 200 ml wody zalewa się 400 ml octanu etylu i za pomocą stę-

żonego roztworu kwasu fosforowego doprowadza do pH 2. Fazę wodną oddziela się i dwukrotnie ekstrahuje porcjami po 150 ml octanu etylu. Połączone ekstrakty organiczne przemywa się czterokrotnie porcjami po 50 ml wody, suszy nad siarczanem magnezu i zateża do objętości około 400 ml. Roztwór zadaje się nadmiarem dwufenyldwiazometanu, pozostawia w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej i odsącza ziamisty krystaliczny osad. Przesącza zateża się do objętości około 200 ml, ciepły zadaje cykloheksanem, oziębia się około 4°C i pozostawia w tej temperaturze. Wytrącony osad odsącza się i przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu z cykloheksanem. Tak otrzymany ester dwufenylometylowy kwasu 3-hydroksymetylo-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefemo-3-karboksyłowego-4 topi się w temperaturze 176—176,5°C [$\alpha_D^{20} = -6 \pm 1^\circ$ ($c = 1,231\%$ w chloroformie)]. Chromatogram cienkowsarstwowy, na żelu krzemionkowym, rozwijany w układzie chloroform — aceton (4:1), $R_f = 0,42$, w układzie toluen — aceton (2:1) $R_f = 0,43$ i w układzie chlerek metylenu — aceton (6:1) $R_f = 0,41$. Chromatogramy wywoływano parami jodu i obserwowano w świetle nadfioletowym $\gamma = 254$ nm.

W atmosferze azotu rozpuszcza się 1,03 g estru dwufenylometylowego kwasu 3-hydroksymetylo-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefemo-3-karboksyłowego-4 i 1,05 g jodku N-metylo-N,N'-dwucykloheksylokarboduimidowego w 25 ml bezwodnego czterowodorofuranu i utrzymuje roztwór w ciągu godziny w temperaturze 35°C. Do roztworu dodaje się roztwór 1,05 g jodku N-metylo-N,N'-dwucykloheksylokarboduimidowego o 15 ml bezwodnego czterowodorofuranu i pozostawia go w ciągu 17 godzin w temperaturze pokojowej, w atmosferze azotu. W obrotowej wyparce próżniowej odparowuje się z mieszaniny reakcyjnej rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i przepuszcza przez kolumnę wypełnioną 50 g żelu krzemionkowego (z 10% dodatkiem wody destylowanej), a kolumnę przemywa czterema porcjami po 100 ml chlorku metylenu. Wyciek zateża się do małej objętości i poddaje chromatografii na kolumnie z żelem krzemionkowym (90 g, deaktywowany 10% dodatkiem wody destylowanej). 900 ml mieszaniny 3:7 toluenu z chlorkiem metylenu wypłukuje się niepolarnie zanieczyszczenia. Eluacja dwiema porcjami po 200 ml chlorku metylenu daje ester dwufenylometylowy kwasu 3-jodometylo-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefemo-3-karboksyłowego-4. Frakcje jednorodne w chromatografii cienkowsarstwowej liofilizuje się z benzenu. Widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy 3,00 μ m, 5,62 μ m, 5,82 μ m, 5,95 μ m, 6,70 μ m, 7,32 μ m i 8,16 μ m.

Użyty w powyższej syntezie czynnik jodujący można otrzymać w następujący sposób.

W kolbie okrągłodennej pojemności 250 ml, wyposażonej w mieszadło magnetyczne, chłodnicę zwrotną i balon z azotem, rozpuszcza się w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu, 42 g świeżo przedestylowanego N,N'-dwucykloheksylokarboduimidu w 90 ml jodku metylu. Bezbarwny roztwór miesza się w ciągu 72 godzin w tem-

peraturze 70°C. Z roztworu, który zmienia barwę na czerwono-brązową, pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się nadmiar jodku metylu, a czerwono-brązową pozostałość rozpuszcza się, w temperaturze 40°C, w bezwodnym toluenie. Wytrącającą się w ciągu kilku godzin masę krystaliczną odsącza się na filtrze ze spieku szklanego z nasadzonym balonem azotowym od ługu macierzystego, naczynie reakcyjne przemywa się trzema porcjami po 25 ml zimnego toluenu i tym samym tolueniem przemywa masę krystaliczną na sączku, do całkowitego jej odbarwienia. Po 20 godzinnym suszeniu pod ciśnieniem 0,1 mm w temperaturze pokojowej otrzymuje się jodek N-metylo-N,N'-dwucykloheksylokarboimidowy w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 111—113°C. Widmo w podczerwieni (w chloroformie) charakterystyczne pasma przy 4,72 μm i 6,00 μm .

Do oziębionego do temperatury 0°C i intensywnie mieszanego roztworu 0,400 g estru dwufenylometylowego kwasu 3-jodometylo-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefemo-3-karboksylowego-4 w 15 ml 50% wodnego roztworu kwasu octowego dodaje się porcjami 20 g pyłu cynkowego. Reakcję prowadzi się w ciągu 30 minut w temperaturze 0°C, następnie dodaje ziemi okrzemkowej i odsącza nieprzereagowany pył cynkowy. Osad kilkakrotnie miesza się ze świeżymi porcjami chlorku metylenu i odsącza. Połączone przesącze zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, zadaje bezwodnym tolueniem i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha. Pozostałość mieszając rozpuszcza się w 50 ml chlorku metylenu i 30 ml 0,5 molarnego wodnego roztworu K_2HPO_4 . Fazę wodną oddziela się dwukrotnie ekstrahuje porcjami po 30 ml chlorku metylenu i odrzuca. Organiczne ekstrakty kilkakrotnie przemywa się nasyconym roztworem wodnym chlorku sodu, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się chromatografii na kolumnie zawierającej 22 g żelu krzemionkowego (z 10% dodatkiem wody). Za pomocą chlorku metylenu z 2% zawartością octanu metylu eluuje się ester dwufenylometylowy kwasu 3-metyleno-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefamokarboksylowego-4 α , który po przekrystalizowaniu z mieszaniny chlorku z heksanem topi się w temperaturze 144—147°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18 \pm 1^\circ$ ($c = 0,715$ w chloroformie). Widmo absorpcji w nadfiolecie (95% wodnym etanolem): $\lambda_{\text{max}} = 254 \text{ nm}$ ($\epsilon = 1540$) i 260 nm ($\epsilon = 1550$). Widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy 2,54 μm , 5,65 μm , 5,74 μm , 5,34 μm , 6,26 μm i 6,67 μm .

Przez roztwór 1,0 g estru dwufenylometylowego kwasu 3-metyleno-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefamokarboksylowego-4 α w 250 ml chlorku metylenu, utrzymywany w temperaturze -70°C, przepuszcza się w ciągu 8,5 minuty mieszaninę tlenu z ozonem (0,265 milimola ozonu na minutę), a następnie zadaje mieszaninę reakcyjną 1 ml siarczku dwumetylu. Całość miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze -70°C i w ciągu 1,5 godziny w temperaturze pokojowej, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do sucha. Z pozostałości wy-

odrębnia się, za pomocą chromatografii warstwowej, 1-tlenek estru dwufenylometylowego kwasu 3-keto-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefamokarboksylowego-4 o $R_f = 0,31$ (żel krzemionkowy, układ: octan etylu), któremu w mieszaninie towarzyszy ester dwufenylometylowy kwasu 3-keto-7 β -(fenyloacetyloamino)cefamokarboksylowego-4 ξ .

1-tlenek estru dwufenylometylowego kwasu 3-keto-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefamokarboksylowego-4 ξ można również otrzymać w następujący sposób:

Oziębiony do temperatury 0°C roztwór 0,50 g estru dwufenylometylowego kwasu 3-metyleno-7 β -(fenyloacetyloamino)cefamokarboksylowego-4 α w 50 ml chlorku metylenu zadaje się roztworem 0,19 g kwasu 3-chloronadbenzoesowego w 10 ml chlorku metylenu i całość, umieszczoną w łaźni lodowej, miesza w ciągu 30 minut w atmosferze azotu. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 100 ml chlorku metylenu, przemywa kolejno dwukrotnie dwiema porcjami po 50 ml nasyconego roztworu wodnego kwaśnego węglanu sodu i dwiema porcjami nasyconego chlorku sodu, suszy nad siarczanem sodu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się chromatografii na 50 g żelu krzemionkowego. 1-tlenek estru dwufenylometylowego kwasu 3-metyleno-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefamokarboksylowego-4 α eluuje się chlorkiem metylenu z 3—5% zawartością acetonu i przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu, dwudwutyloowego i heksanu, otrzymując substancję o temperaturze topnienia 172—175°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63^\circ$ ($c = 0,925$, w chloroformie). Chromatogram cienkowarstwowy, na żelu krzemionkowym, rozwijany w układzie toluen — octan etylu (1:1) i wywoływany jodem, $R_f \sim 0,25$. Widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolem): brak charakterystycznej absorpcji. Widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy 2,56 μm , 5,60 μm , 5,74 μm , 5,92 μm , 6,24 μm , 6,63 μm i 9,60 μm .

Przez roztwór 0,258 g 1-tlenku estru dwufenylometylowego kwasu 3-metyleno-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefamokarboksylowego-4 α w 50 ml metanolu, utrzymywany w temperaturze -65°C, przepuszcza się strumień tlenu z ozonem (20 milimoli ozonu na minutę) do uzyskania trwałego niebieskiego zabarwienia roztworu. Mieszaninę reakcyjną zadaje się 0,5 ml siarczku dwumetylu, miesza w ciągu 20 minut w temperaturze -65°C i w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość, zawierającą 1-tlenek estru dwufenylometylowego kwasu 3-keto-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefamokarboksylowego-4 ξ rozpuszcza się w 20 ml metanolu i w temperaturze 0°C zadaje eterowym roztworem dwuazometanu do uzyskania trwałego żółtego zabarwienia. Po upływie 15 minut mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszcza się za pomocą preparatywnej chromatografii warstwowej. Strefę widzialną w świetle nadfioletowym ($\lambda = 254 \text{ nm}$) o $R_f \sim 0,20$ (układ: octan etylu, wywołanie jodem) eluuje się mieszaniną 1:1 acetonu z metanolem, otrzymując 1-tlenek estru dwufenylometylowego kwasu 3-metoksy-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefemo-3-karboksylowego-4. Widmo

absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\max} = 276 \text{ nm}$ ($\epsilon = 7500$). Widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy $2,94 \mu\text{m}$, $5,56 \mu\text{m}$, $5,81 \mu\text{m}$, $5,52 \mu\text{m}$, $6,22 \mu\text{m}$ i $6,67 \mu\text{m}$.

Przykład IV. Mieszaninę $0,06 \text{ g}$ estru dwufenyloetylowego kwasu 3-metoksy-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefemo-3-karboksylowego-4, $0,05 \text{ ml}$ anizolu i 1 ml kwasu trójfluorooctowego utrzymuje się w ciągu 5 minut w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość dwukrotnie odparowuje się do sucha z mieszaniną 1:1 chloroformu z toluenem i poddaje chromatografii na 5 g żelu krzemionkowego (zawierającego około 5% wody). Bezpostaciowy kwas 3-metoksy-7 β -fenyloacetyloaminocefemo-3-karboksylowy-4 eluuje się chlorkiem metylenu z 30–50% zawartością acetonu i liofilizuje z dioksanu. Widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu) $\lambda_{\max} = 265 \text{ nm}$ ($\epsilon = 5800$). Widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy $3,03 \mu\text{m}$, $5,60 \mu\text{m}$, $5,74 \mu\text{m}$, $5,92 \mu\text{m}$, $6,24 \mu\text{m}$ i $6,67 \mu\text{m}$.

W analogiczny sposób, odpowiednio dobierając substraty i w miarę potrzeby przeprowadzając operacje dodatkowe, można otrzymać następujące związki:

Ester dwufenyloetylowy kwasu 3-n-butoksy-7 β -(fenyloacetyloamino)-cefemo-3-karboksylowego-4 mający po przekrystalizowaniu z mieszaniny chlorku metylenu z eterem dwuetylowym, postać bezbarwnych płytek o temperaturze topnienia $166\text{--}170^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +55 \pm 1^\circ$ ($c = 0,38$, w chloroformie); widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\max} = 264 \text{ nm}$ ($\epsilon = 7300$); widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy $2,98 \mu\text{m}$, $5,62 \mu\text{m}$, $5,81 \mu\text{m}$, $5,92 \mu\text{m}$, $6,25 \mu\text{m}$ i $6,62 \mu\text{m}$.

Ester dwufenyloetylowy kwasu 3-n-butoksy-7 β -(D- α -IIIrz.butoksykarbonyloamino- α -fenyloacetyloamino)-cefemo-3-karboksylowego-4, liofilizowany z dioksanu; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11 \pm 1$ ($c = 0,98$, w chloroformie); widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\max} = 264 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6100$). Widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy $2,88 \mu\text{m}$, $5,63 \mu\text{m}$, $5,84 \mu\text{m}$ (przebieg), $5,88 \mu\text{m}$, $6,26 \mu\text{m}$ i $6,71 \mu\text{m}$.

Kwas 3-n-butoksy-7 β -(D- α -fenyloglicyloamino)-cefemo-3-karboksylowy-4 w postaci wewnętrznej soli o temperaturze topnienia $141\text{--}142^\circ\text{C}$, chromatogram cienkowarstwowy, na żelu krzemionkowym, układ octan etylu — pirydyna — kwas octowy — woda (62:21:6:11), $R_f \sim 0,21$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 0,1 n wodnym roztworze kwaśnego węglanu sodu): $\lambda_{\max} = 267 \text{ nm}$ ($\epsilon = 7300$).

Ester dwufenyloetylowy kwasu 3-etoksy-7 β -(D- α -IIIrz.butoksykarbonyloamino- α -fenyloacetyloamino)-cefemo-3-karboksylowego-4, bezpostaciowy: chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, układ toluen — octan etylu (3:1), $R_f \sim 0,28$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\max} = 258 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6900$); widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy $2,96 \mu\text{m}$, $5,64 \mu\text{m}$, $5,90 \mu\text{m}$, $6,28 \mu\text{m}$ i $6,73 \mu\text{m}$.

Kwas 3-etoksy-7 β -(D- α -fenyloglicyloamino)-cefemo-3-karboksylowy-4, sól wewnętrzna, bezpostaciowa, chromatogram cienkowarstwowy, na żelu krzemionkowym, układ octan etylu — pirydyna — kwas octowy — woda (62:21:6:11), $R_f \sim 0,17$, widmo absorpcji w nadfiolecie (w 0,1 molarnym wodnym roztworze kwaśnego węglanu sodu): $\lambda_{\max} = 263 \text{ nm}$ ($\epsilon = 5500$).

Ester dwufenyloetylowy kwasu 3-benzyluksy-7 β -(D- α -IIIrz.butoksykarbonyloamino- α -fenyloacetyloamino)-cefemo-3-karboksylowego-4, bezpostaciowy; chromatogram cienkowarstwowy, na żelu krzemionkowym, układ toluen — octan etylu (3:1), wywołanie jodem, $R_f \sim 0,34$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7 \pm 1^\circ$ ($c = 0,97$, w chloroformie); widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\max} = 258 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6800$), $\lambda_{\max} = 264 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6800$) i $\lambda_{\text{przebieg}} = 280 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6300$); widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy $2,56 \mu\text{m}$, $5,65 \mu\text{m}$, $5,88 \mu\text{m}$, $6,26 \mu\text{m}$ i $6,72 \mu\text{m}$.

Kwas 3-benzyluksy-7 β -(D- α -fenyloglicyloamino)-cefemo-3-karboksylowy-4 w postaci dwubiegowego jonu; chromatogram cienkowarstwowy, na żelu krzemionkowym, układ octan etylu — pirydyna — kwas octowy — woda (62:21:6:12), $R_f \sim 0,17$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 0,1 molarnym wodnym roztworze kwaśnego węglanu sodu) i $\lambda_{\max} = 266 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6500$).

Ester dwufenyloetylowy kwasu 3-metoksy-7 β -5-(benzoiloamino-5-dwufenyloetoksykarbonylowaleryloamino)-cefemo-3-karboksylowego-4, bezpostaciowy; chromatogram cienkowarstwowy, na żelu krzemionkowym, układ toluen — octan etylu (1:1), $R_f = 0,45$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\text{przebieg}} = 258 \text{ nm}$ ($\epsilon = 7450$), $\lambda_{\max} = 264 \text{ nm}$ ($\epsilon = 7050$) i $\lambda_{\max} = 268 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6700$). Widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy $5,65 \mu\text{m}$, $5,78 \mu\text{m}$, $6,03 \mu\text{m}$ i $6,64 \mu\text{m}$.

Ester dwufenyloetylowy kwasu 7 β -(D- α -IIIrz.butoksykarbonyloamino- α -(2-tienyloacetyloamino)-3-metoksycefemo-3-karboksylowego-4, bezpostaciowy, $R_f \sim 0,34$ (żel krzemionkowy, eter dwuetylowy, identyfikacja światłem nadfioletowym $\lambda = 254 \text{ nm}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26 \pm 1^\circ$ ($c = 0,86$ w chloroformie), widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\max} = 240 \text{ nm}$ ($\epsilon = 1250$) i 280 nm ($\epsilon = 6000$), widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy $2,94 \mu\text{m}$, $5,62 \mu\text{m}$, $6,85 \mu\text{m}$, $6,26 \mu\text{m}$ i $6,72 \mu\text{m}$.

Przykład V. $0,200 \text{ g}$ estru dwufenyloetylowego kwasu 7 β -(D- α -IIIrz.butoksykarbonyloamino- α -(2-tienylo)acetyloamino]-3-metoksycefemo-3-karboksylowego-4, $0,5 \text{ ml}$ anizolu i 10 ml uprzednio schłodzonego kwasu trójfluorooctowego miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze 0°C , zadaje 50 ml zimnego toluenu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się eterem dwuetylowym, osad odsącza i suszy. Tak otrzymany trójfluorooctan kwasu 7 β -(D- α -amino- α -(2-tienylo)acetyloamino]-3-metoksycefemo-3-karboksylowego-4 rozpuszcza się w 6 ml wody, z dodatkiem 2 n kwasu solnego doprowadza pH roztworu do wartości $1,5$ roztwór przemywa 20 ml octanu etylu i wkraplając 20% metanolowy roztwór trójety-

loaminy doprowadza się pH do wartości 5,0. Mieszanie rozcieńcza się 20 ml acetonu i odstawia na 16 godzin, utrzymując temperaturę 0°C. Drobnokrystaliczny, bezbarwny osad odsąca się, przemywa acetonem i suszy, otrzymując kwas 7β-[D-α-amino-α-(2-tienylo)acetyloamino]-3-metoksycefemo-3-karboksyloвого-4 w postaci soli wewnętrznej o temperaturze topnienia 140°C (z rozkładem). Chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (67:10:23), wywołanie jodem, $R_f \sim 0,22$, a w układzie izopropanol — kwas mrówkowy — woda (77:4:15), $R_f \sim 0,53$. Widmo absorpcji w nadfiolecie: $\lambda_{max} = 235 \text{ nm}$ ($\epsilon = 11400$) i $\lambda_{przebiecie} = 272 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6100$) w 0,1 n kwasie solnym, $\lambda_{max} = 238 \text{ nm}$ ($\epsilon = 11800$) i $\lambda_{przebiecie} = 267 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6500$) w 0,1 n wodnym roztworze kwaśnego węglanu sodu.

Przykład VI. W analogiczny sposób, stosując odpowiednie substraty i ewentualnie przeprowadzając dodatkowe operacje, można otrzymać następujące związki:

Ester dwufenylometylowy kwasu 7β-[D-α-IIIrz.-butoksykarbonyloamino-α-(1,4-cykloheksadienylo)acetyloamino]-3-metoksycefemo-3-karboksyloвого-4, bezpostaciowy; chromatogram cienkowarstwowy, na żelu krzemionkowym, rozwijanie eterem dwuetylowym, $R_f \sim 0,39$, $[\alpha]_D^{20} = +1 \pm 1^\circ$ ($c = 0,745$, w chloroformie); widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{max} = 263 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6700$) i $\lambda_{przebiecie} = 280 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6300$); widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy 2,96 μm , 5,64 μm , 5,86 μm , 5,90 μm (przebiecie), 6,27 μm i 6,73 μm .

Związek ten można w następujący sposób przeprowadzić w kwas 7β-[D-α-amino-α-(1,4-cykloheksadienylo)acetyloamino]-3-metoksycefemokarboksyloвого-4.

0,200 g estru dwufenylometylowego kwasu 7β-[D-α-IIIrz.-butoksykarbonyloamino-α-(1,4-cykloheksadienylo)acetyloamino]-3-metoksycefemo-3-karboksyloвого-4, 0,5 ml anizolu i 10 ml uprzednio schłodzonego kwasu trójfluorooctowego miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze 0°C, zadaje 50 ml zimnego toluenu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się z eterem dwuetylowym i odsąca osad. Tak otrzymany trójfluorooctan kwasu 7β-[D-α-amino-α-(1,4-cykloheksadienylo)acetyloamino]-3-metoksycefemo-3-karboksyloвого-4 rozpuszcza się w 6 ml wody za pomocą 2 n kwasu solnego doprowadza pH roztworu do 1,5, przemywa roztwór 20 ml octanu etylu i wkraplając 20% metanolowy roztwór trójetylaminy doprowadza do wartości 5,0. Dodaje się 20 ml acetonu i 10 ml eteru dwuetylowego i pozostawia mieszaninę w ciągu 16 godzin w temperaturze 0°C. Osad odsąca się, przemywa acetonem i eterem dwuetylowym i suszy. Otrzymuje się kwas 7β-[D-α-amino-α-(1,4-cykloheksadienylo)acetyloamino]-3-metoksycefemo-3-karboksyloвого-4 w postaci soli wewnętrznej o temperaturze topnienia 170°C (z rozkładem). Chromatogram cienkowarstwowy, na żelu krzemionkowym, wywoływanie jodem, układ n-butanol — kwas octowy — woda (67:10:23), $R_f \sim 0,26$, a w układzie izopropanol — kwas

mrówkowy — woda (77:4:15), $R_f \sim 0,58$; widmo absorpcji w nadfiolecie: $\lambda_{max} = 267 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6100$) w 0,1 n kwasie solnym i $\lambda_{max} = 268 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6600$) w 0,1 n wodnym roztworze kwaśnego węglanu sodu.

Ester dwufenylometylowy kwasu 7β-[D-α-IIIrz.-butoksykarbonyloamino-α-(4-hydroksyfenylo)acetyloamino]-3-metoksycefemo-3-karboksyloвого-4; chromatogram cienkowarstwowy, na żelu krzemionkowym, wywołanie jodem, układ: toluen — octan etylu (1:1), $R_f \sim 0,35$; $[\alpha]_D^{20} = -1 \pm 1^\circ$ ($c = 0,566$, w chloroformie); widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{max} = 276 \text{ nm}$ ($\epsilon = 7400$) widmo w podczerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy 2,83 μm , 2,56 μm , 5,64 μm , 5,86 μm , 5,51 μm (przebiecie), 6,23 μm , 6,28 μm , 6,65 μm i 6,72 μm .

Związek ten można w następujący sposób przeprowadzić w kwas 7β-[D-α-amino-α-(4-hydroksyfenylo)acetyloamino]-3-metoksycefemo-3-karboksyloвого-4.

0,095 g estru dwufenylometylowego kwasu 7β-[D-α-IIIrz.-butoksykarbonyloamino-α-(4-hydroksyfenylo)acetyloamino]-3-metoksycefemo-3-karboksyloвого-4, 0,25 ml amizolu i 5 ml uprzednio oziębionego kwasu trójfluorooctowego miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze 0°C, zadaje 50 ml zimnego toluenu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się eterem dwuetylowym, osad odsąca i suszy. Tak otrzymany trójfluorooctan kwasu 7β-[D-α-amino-α-(4-hydroksyfenylo)acetyloamino]-3-metoksycefemo-3-karboksyloвого-4 rozpuszcza się w 5 ml wody, za pomocą 2 n kwasu solnego doprowadza pH roztworu do wartości 1,5 roztwór przemywa się 20 ml octanu etylu i wkraplając 20% metanolowy roztwór trójetylaminy doprowadza do pH 5,0, co powoduje wytrącenie bezbarwnego osadu. Mieszanie rozcieńcza się 8 ml acetonu i pozostawia w ciągu 16 godzin w temperaturze 0°C. Osad odsąca się, przemywa acetonem i eterem dwuetylowym i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się kwas 7β-[D-α-amino-α-(4-hydroksyfenylo)acetyloamino]-3-metoksycefemo-3-karboksyloвого-4 w postaci soli wewnętrznej o temperaturze topnienia 180°C (z rozkładem); chromatogram cienkowarstwowy, na żelu krzemionkowym, wywołanie jodem, układ n-butanol — kwas octowy — woda (67:10:23), $R_f \sim 0,24$, a w układzie izopropanol — kwas mrówkowy — woda (77:4:19), $R_f \sim 0,57$, widmo absorpcji w nadfiolecie: $\lambda_{max} = 228 \text{ nm}$ ($\epsilon = 12000$) i 271 nm ($\epsilon = 6800$) w 0,1 n kwasie solnym i $\lambda_{max} = 227 \text{ nm}$ ($\epsilon = 10500$) i $\lambda_{przebiecie} = 262 \text{ nm}$ ($\epsilon = 8000$) w 0,1 n wodnym roztworze kwaśnego węglanu sodu.

Ester dwufenylometylowy kwasu 7β-[D-α-IIIrz.-butoksykarbonyloamino-α-(4-izotiazolilo)acetyloamino]-3-metoksycefemo-3-karboksyloвого-4, bezpostaciowy, $[\alpha]_D^{20} = +26 \pm 1^\circ$ ($c = 0,65$ w chloroformie); chromatogram cienkowarstwowy, na żelu krzemionkowym, w układzie toluen — octan etylu (1:1), wywołanie jodem, $R_f \sim 0,43$; widmo absorpcyjne w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu); $\lambda_{max} = 250 \text{ nm}$ ($\epsilon = 12200$) i 280 nm ($\epsilon = 5900$); widmo w pod-

czzerwieni (w chlorku metylenu): charakterystyczne pasma przy 2,94 μm , 5,65 μm , 5,71 μm (przebiecie), 5,88 μm , 6,28 μm i 6,73 μm .

Kwas 3-metoksy-7 β -(metoksykarbonyloacetyloamino)-cefemo-3-karboksylowy-4; chromatogram cienkwarstwowy, na żelu krzemionkowym, w układzie octan etylu — kwas octowy (9:1), $R_f = 0,5-0,6$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w metanolu): $\lambda_{\text{max}} = 265 \text{ nm}$, widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasmo przy 5,65 μm .

Kwas 7 β -bromoacetyloamino-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4, chromatogram cienkwarstwowy, na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (75:75:21); $R_f = 0,25-0,35$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\text{max}} = 264 \text{ nm}$.

Kwas 3-metoksy-7 β -(fenoksyacetyloamino)-cefemo-3-karboksylowy-4; chromatogram cienkwarstwowy, na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (75:75:21) $R_f = 0,3-0,4$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\text{max}} = 266 \text{ nm}$; widmo w podczerwieni: charakterystyczne pasmo przy 5,66 μm .

Kwas 3-metoksy-7 β -[(2-tienylo)acetyloamino]-cefemo-3-karboksylowy-4; chromatogram cienkwarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (38:24:8:30); $R_f = 0,5-0,6$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu) λ_{max} przy 235 i 265 nm.

Kwas 7 β -(α -karboksy- α -fenyloacetyloamino)-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4; chromatogram cienkwarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (40:24:6:30).

Kwas 7 β -acetoacetyloamino-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4; chromatogram cienkwarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (75:5:21); $R_f = 0,3-0,4$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu) $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$ i 265 nm.

Kwas 7 β -cyanoacetyloamino-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4; chromatogram cienkwarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (38:24:8:30), $R_f = 0,35-0,45$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\text{max}} = 264 \text{ nm}$, widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasma przy 4,32 μm i 5,65 μm .

Kwas 7 β -(α -cyjanopropionyloamino)-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4; chromatogram cienkwarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (38:24:8:30) $R_f = 0,4-0,5$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\text{max}} = 265 \text{ nm}$; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasma przy 4,44 μm i 5,66 μm .

Kwas 7 β -(α -cyano- α -fenyloacetyloamino)-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4; chromatogram cienkwarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (75:75:21); $R_f = 0,3-0,4$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 0,1 n kwasie solnym); $\lambda_{\text{max}} = 266 \text{ nm}$.

Kwas 7 β -(2-chloroetyloaminokarbonyloamino)-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4, chromatogram cienkwarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (75:75:21): $R_f = 0,3-0,4$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 0,1 molarnym roztworze kwasu solnego) $\lambda_{\text{max}} = 266 \text{ nm}$.

Kwas 7 β -(dwuchloroacetyloamino-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4; chromatogram cienkwarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (75:75:21): $R_f = 0,40$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\text{max}} = 264 \text{ nm}$; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasmo przy 5,67 μm .

Sól dwusodowa kwasu 3-metoksy-7 β -(sulfo- α -fenyloacetyloamino)-3-cefemokarboksylowego-4; w chromatogram cienkwarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (67:10:23): $R_f = 0,10-0,20$.

Kwas 3-metoksy-7 β -(α -fenyloaminokarbonyloacetyloamino)-cefemo-3-karboksylowy-4; chromatogram cienkwarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (67:10:23): $R_f = 0,30$; widmo absorpcyjne w nadfiolecie (w etanolu): λ_{max} przy 241 nm i 266 nm, widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym); charakterystyczne pasmo przy 5,65 μm .

Kwas 3-metoksy-7 β -(metoksyacetyloamino)-cefemo-3-karboksylowy-4; chromatogram cienkwarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie octan etylu — pirydyna — kwas octowy — woda (60:20:6:11): $R_f = 0,30$; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasmo przy 5,64 μm .

Kwas 3-metoksy-7 β -(α -4-metylofenyloacetyloamino)cefemo-3-karboksylowy-4; chromatogram cienkwarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (67:10:23) $R_f = 0,45$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w etanolu): $\lambda_{\text{max}} = 264 \text{ nm}$; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasmo przy 5,63 μm .

Kwas 7 β -benzoiloacetyloamino-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4; chromatogram cienkwarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (38:24:8:30) $R_f = 0,40$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\text{max}} = 267 \text{ nm}$; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasmo przy 5,66 μm .

Kwas 7 β -(3-chloropropionyloamino)-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4; chromatogram cienkwarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (75:75:21): $R_f = 0,30$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): λ_{max} przy 265 nm; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasmo przy 5,65 μm .

Kwas 7 β -chloroacetyloamino-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4; chromatogram cienkwarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (38:24:8:30): $R_f = 0,50$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\text{max}} = 266 \text{ nm}$; widmo w pod-

czzerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasmo przy 5,65 μm .

Kwas 7 β -(3-butenoilamino)-3-metoksycefemo-3-karboksyloxy-4; chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (38 : 24 : 8 : 30) $R_f = 0,65$.

Kwas 7 β -(α -metylotioacetyloamino)-3-metoksycefemo-3-karboksyloxy-4; chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (38 : 24 : 8 : 30): $R_f = 0,60$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\text{max}} = 266$ nm; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasmo przy 5,7 μm .

Kwas 7 β -[bis-(metoksykarbonylo)acetyloamino]-3-metoksycefemo-3-karboksyloxy-4; chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (38 : 24 : 8 : 30): $R_f = 0,45$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 0,1 molarnym wodnym roztworze kwaśnego węgla sodu) $\lambda_{\text{max}} = 268$ nm; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasmo przy 5,64 μm .

Kwas 7 β -dwubromoacetyloamino-3-metoksycefemo-3-karboksyloxy-4; chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (75 : 75 : 21): $R_f = 0,3-0,4$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 0,1 molarnym wodnym roztworze kwaśnego węgla sodu): $\lambda_{\text{max}} = 264$ nm; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym) charakterystyczne pasmo przy 5,63 μm .

Kwas 3-metoksy-7 β -piwaliloaminocefemo-3-karboksyloxy-4; chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (38 : 24 : 8 : 30): $R_f \sim 0,5-0,6$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\text{max}} \sim 265$ nm; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasmo przy 5,66 μm .

Kwas 7 β -(α -azydo- α -fenyloacetyloamino)-3-metoksycefemo-3-karboksyloxy-4; chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (38 : 24 : 8 : 30): $R_f \sim 0,4-0,5$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\text{max}} \sim 267$ nm, widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasma przy 4,66 μm i 5,65 μm .

Kwas 7 β -(α -0,0-dwumetylo-fosfono- α -fenyloacetyloamino)-3-metoksycefemo-3-karboksyloxy-4; chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (67 : 10 : 23): $R_f \sim 0,4$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% etanolu): $\lambda_{\text{max}} \sim 266$ nm; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasmo przy 5,66 μm .

Kwas 3-metoksy-7 β -(5-metylo-3-fenylo-4-izoksazolilokarbonyloamino)cefemo-3-karboksyloxy-4; chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (67 : 10 : 23): $R_f \sim 0,3-0,4$; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasmo przy 5,65 μm .

Kwas 7 β -(4-aminometylofenyloacetyloamino)-3-

-metoksycefemo-3-karboksyloxy-4; chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (67 : 10 : 23): $R_f \sim 0,25-0,3$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 0,1 n kwasie solnym): $\lambda_{\text{max}} \sim 265$ nm; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasmo przy 5,68 μm .

Kwas 7 β -(2,6-dwumetoksybenzoilamino)-3-metoksycefemo-3-karboksyloxy-4; chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (40 : 24 : 6 : 30): $R_f \sim 0,50$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\text{max}} = 265$ nm; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym) charakterystyczne pasmo przy 5,64 μm .

Ester dwufenyloaminy kwasu 7 β -(D- α -IIIr.-butoksykarbonyloamino- α -(3-tienylo)acetyloamino)-3-metoksycefemo-3-karboksyloxy-4; chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, rozwijanie eterem dwuetylowym, $R_f \sim 0,3-0,4$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\text{max}} = 233$ nm i 276 nm.

Kwas 7 β -[D- α -amino- α -(3-tienylo)acetyloamino]-3-metoksycefemo-3-karboksyloxy-4; chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (67 : 10 : 23) $R_f \sim 0,2-0,3$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 0,1 n kwasie solnym): $\lambda_{\text{max}} = 235$ nm i 270 nm.

Ester dwufenyloaminy kwasu 7 β -(D- α -IIIr.-butoksykarbonyloamino- α -(2-furylo)acetyloamino)-3-metoksycefemo-3-karboksyloxy-4; chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, rozwijany w eterze dwuetylowym, $R_f \sim 0,35$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\text{max}} = 265$ nm.

Kwas 7 β -[D- α -amino- α -(2-furylo)acetyloamino]-3-karboksyloxy-4, chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, układ n-butanol — kwas octowy — woda (67 : 10 : 23), $R_f \sim 0,25$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 0,1 n roztworze kwasu solnego): $\lambda_{\text{max}} = 265$ nm.

Kwas 7 β -(D- α -hydroksy- α -fenyloacetyloamino)-3-metoksycefemo-3-karboksyloxy-4 liofilizowany z dioksanu; chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (40 : 24 : 6 : 30), $R_f \sim 0,35$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\text{max}} = 265$ nm; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasmo przy 5,66 μm .

Kwas 7 β -(1-aminocykloheksylokarbonyloamino)-3-metoksycefemo-3-karboksyloxy-4, bezpostaciowa sól wewnętrzna, chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (67 : 10 : 23), $R_f \sim 0,2-0,25$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w 0,1 n kwasie solnym): $\lambda_{\text{max}} \sim 264$ nm; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym) charakterystyczne pasmo przy 5,56 μm .

Kwas 3-metoksy-7 β -(4-pirydylotioacetyloamino)cefemo-3-karboksyloxy-4; chloroform cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (42 : 24 : 4 : 30), $R_f = 0,25-0,30$; widmo w podczerwieni

ni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasmo przy 5,65 μm .

Kwas 7 β -(α -4-aminopirydynoacetyloamino)-3-metoksycefemo-3-karboksyłowy-4, bezpostaciową sól wewnętrzną; chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (42:24:4:30), $R_f = 0,2-0,3$; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasmo przy 5,65 μm .

Kwas 3-metoksy-7 β -(1-tetrazoliloacetyloamino)-cefemo-3-karboksyłowy-4; chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (42:24:4:30) $R_f = 0,35-0,45$.

Kwas 3-metoksy-7 β -(1-metylo-2-imidazolilotioacetyloamino)cefemo-3-karboksyłowy-4; chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (42:24:4:30), $R_f = 0,3-0,4$; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym); charakterystyczne pasmo przy 5,65 μm .

Kwas 3-metoksy-7 β -(1,2,4-triazolilo-3-tioacetyloamino)cefemo-3-karboksyłowy-4, chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (42:24:4:30), $R_f = 0,3-0,4$.

Kwas 7 β -azydoacetyloamino-3-metoksycefemo-3-karboksyłowy-4, chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (42:24:4:30), $R_f = 0,40$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w etanolu): $\lambda_{\text{max}} = 246 \text{ nm}$; widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): charakterystyczne pasma przy 4,65 μm i 5,64 μm .

Kwas 7 β -(2,2-dwumetylo-5-keto-4-fenilo-1,3-diaza-1-cyklopentilo)-3-metoksycefemo-3-karboksyłowy-4, chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (40:24:6:30), $R_f = 0,40$.

Sól dwusodową kwasu 7 β -(D- α -sulfoamino- α -fenyloacetyloamino)-3-metoksycefemo-3-karboksyłowego-4, chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (71,5:7,5:21), $R_f = 0,10$; widmo absorpcji w nadfiolecie (w wodzie): $\lambda_{\text{max}} = 267 \text{ nm}$.

Kwas 7 β -(D- α -(3-guanyloureido)- α -fenyloacetyloamino)-3-metoksycefemo-3-karboksyłowy-4, chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym, w układzie n-butanol — kwas octowy — woda (67:10:23), $R_f = 0,2-0,3$ (wywoływanie parami jodu); widmo absorpcji w nadfiolecie (w 95% wodnym etanolu): $\lambda_{\text{max}} = 265 \text{ nm}$.

Przykład VII. 256,3 g estru dwufenylometylowego kwasu 3-metoksy-7 β -(D- α -IIIr.3-butoksykarbonyloamino- α -fenyloacetyloamino)cefemo-3-karboksyłowego-4 zadaje się mieszaniną 250 ml anizolu z 1200 ml chlorku metylenu, a następnie, w temperaturze 0°C, 1200 ml uprzednio oziębionego do tej temperatury kwasu trójfluorooctowego. Całość pozostawia się w ciągu 30 minut w temperaturze 0°C, a następnie w ciągu 15 minut rozcieńcza 12 000 ml oziębionej do 0°C mieszaniny 1:1 eteru dwuetylowego z eterem naftowym. Wytra-

cony trójfluorooctan kwasu 3-metoksy-7 β -(D- α -fenyloglicyloamino)cefemo-3-karboksyłowego-4 odsącza się, przemycza eterem dwuetylowym, suszy pod zmniejszonym ciśnieniem i rozpuszcza w 1900 ml wody.

Dla usunięcia żółtawo zabarwionych zanieczyszczeń roztwór przemycza się 900 ml octanu etylu. Organiczny ekstrakt odrzuca się, a wodny roztwór (pH $\sim 1,5$) doprowadza za pomocą 20% metanolowego roztworu trójetyloaminy, do pH 4,5. Sól wewnętrzna kwasu 3-metoksy-7 β -(D- α -fenyloglicyloamino)cefemo-3-karboksyłowego-4 krystalizuje jako dwuwodnian w postaci bezbarwnych pryzm, które odsącza się po zadaniu mieszaniny 1800 ml acetonu i mieszaniny w ciągu 2 godzin w temperaturze 0°C. Temperatura topnienia 175—177°C (z rozkładem); $[\alpha]_D^{20} = +138 +1^\circ$ (c = 1 w 0,1 n kwasie solnym); widmo absorpcji w nadfiolecie (w 0,1 n wodnym roztworze kwaśnego węgla sodu): $\lambda_{\text{max}} = 265 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6500$); widmo w podczerwieni (w oleju mineralnym): pasma przy 2,72 μm , 2,87 μm , 3,14 μm , 3,65 μm , 3,68 μm , 5,90 μm , 6,18 μm , 6,27 μm , 6,37 μm , 6,56 μm , 6,92 μm , 7,16 μm , 7,58 μm , 7,74 μm , 7,80 μm , 8,12 μm , 8,30 μm , 8,43 μm , 8,52 μm , 8,65 μm , 8,95 μm , 9,36 μm , 9,55 μm , 9,70 μm , 10,02 μm , 10,38 μm , 10,77 μm , 11,70 μm , 12,01 μm , 12,15 μm , 12,48 μm , 12,60 μm , 12,67 μm , 13,45 μm i 14,30 μm ; mikroanaliza elementarna ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_3\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ciężar cząsteczkowy 399,42): wartości obliczone: C 48,11%, H 5,30%, N 10,52%, S 8,03%, wartości znalezione: C 47,86%, H 5,27%, N 10,47%, S 8,00%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 0-podstawionych pochodnych kwasu 7 β -amino-3-hydroksycefemo-3-karboksyłowego-4 o wzorze 1, w którym R_1^A oznacza rodnik acylowy Ac organicznego kwasu karboksyłowego zawierającego do 18 atomów węgla, R_1^B oznacza atom wodoru lub rodnik acylowy Ac organicznego kwasu karboksyłowego, zawierającego do 18 atomów węgla, lub R_1^A i R_1^B łącznie oznaczają dwuwartościowy rodnik acylowy organicznego kwasu dwukarboksyłowego zawierającego do 18 atomów węgla lub rodnik acylowy kwasu α -aminooctowego zawierającego w położeniu α rodnik aromatyczny lub heterocykliczny, przy czym grupa aminowa jest związana poprzez rodnik metylenowy, zawierający dwa niższe rodniki alkilowe, z atomem azotu w położeniu 7, R_2 jest grupą R_2^A oznaczającą grupę hydroksylową zetyfikowaną rodnikiem organicznym zawierającym do 18 atomów węgla, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy lub niższy rodnik fenyloalkilowy, oraz soli tych związków z grupami tworzącymi sól, znamieny tym, że związek 2-cefemowy o wzorze 3, w którym R_1^A , R_1^B , R_2^A i R_3 mają wyżej podane znaczenie, lub jego sól, poddaje się izomeryzacji przez utlenienie w położeniu 1 i redukcję otrzymanego 1-tlenku związku cefemo-3-karboksyłowego-4 do odpowiedniego 0-podstawionego kwasu 7 β -amino-3-hydroksycefemo-3-karboksyłowego-4 o wzorze 1, i otrzymany związek o wzorze 1 wyodrębnia się jako sól lub jako wolny związek.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek utleniający stosuje się nieorganiczny kwas nadtlenowy o potencjale redukującym co najmniej +1,5 wolta, utworzony z pierwiastków niemetalicznych, organiczny kwas nadtlenowy lub mieszaninę składającą się z nadtlenu wodoru i kwasu, zwłaszcza organicznego kwasu karboksylowego o stałej dysocjacji wynoszącej co najmniej 10^{-5} .

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek utleniający stosuje się organiczny kwas nadtlenokarboksylowy i kwas nadtlenosulfonowy.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek utleniający stosuje się organiczny kwas nadtlenokarboksylowy, w obecności kwasu o stałej dysocjacji wynoszącej co najmniej 10^{-5} .

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że otrzymany 1-tlenek związku 3-cefemowego redukuje się przez traktowanie katalitycznie aktywowanym wodorem, redukującymi kationami cyny, żelaza, miedzi lub manganu, redukującymi anionami podsiarczynowymi, jodowymi lub żelazocyjanowymi, trójwartościowymi nieorganicznymi lub organicznymi związkami fosforu, redukującymi związkami chlorowcosilanowymi zawierającymi co najmniej jeden atom wodoru związany z atomem krzemu, redukującymi czwartorzędowymi solami chlorometylenoiminowymi lub kompleksowymi wodorokami metali.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako środek redukujący stosuje się trójchlorek fosforu.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się związek o wzorze 3, w którym R_1^A oznacza rodnik acylowy Ac, w którym ewentualnie obecne wolne grupy funkcyjne mogą być zabezpieczone, R_1^B oznacza atom wodoru, R_2^A oznacza ewentualnie podstawioną niższą grupę 1-fenylalkoksylołą, taką jak grupa dwufenylometoksylołą, lub ewentualnie podstawioną chlorowcem niższą grupę alkoksylołą, taką jak α -wielozgałęziona niższa grupa alkoksylołą, korzystnie IIIrz.-butoksylołą, lub niższa grupa 2-chlorowcoalkoksylołą, taka jak 2,2,2-trójchloroetoksylołą, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy lub niższy rodnik fenylalkilowy.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się związki 2-cefemowe o wzorze 3, w którym R_1^B oznacza atom wodoru, R_1^A oznacza rodnik acylowy o wzorze 7, w którym R_a oznacza rodnik fenyloły, hydroksyfenyloły, hydroksychlorofenyloły lub 2-tlenyloły, przy czym podstawniki hydroksylowe w tych rodnikach mogą być zabezpieczone rodnikami acylowymi, X oznacza atom tlenu lub siarki, m oznacza liczbę 0 lub 1, i R_b oznacza atom wodoru lub jeśli m oznacza 0 to R_b oznacza ewentualnie zabezpieczoną grupę aminową, karboksylową, sulfonową lub hydroksylową albo niższą grupę 0-alkilofosfonową lub niższą grupę 0,0'-dualkilofosfonową lub rodnik 5-amino-5-karboksywaleryloły, w którym grupy aminowa i karboksylowa ewentualnie są zabezpieczone, R_2^A oznacza niższą grupę

alkoksylołą, niższą grupę 2-chlorowcoalkoksylołą lub ewentualnie podstawioną grupę dwufenylometoksylołą, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się związki 2-cefemowe o wzorze 3, w którym R_1^B oznacza atom wodoru, R_1^A oznacza rodnik acylowy o wzorze 7, w którym R_a oznacza rodnik pirydyloły, aminopirydyniowy, furyloły, izotiazoliolowy lub tetrazoliolowy, przy czym podstawniki hydroksylowe w tych rodnikach mogą być zabezpieczone rodnikami acylowymi, X oznacza atom tlenu lub siarki, m oznacza liczbę 0 lub 1 i R_b oznacza atom wodoru lub jeśli m oznacza 0 to R_b oznacza ewentualnie zabezpieczoną grupę aminową, karboksylową, sulfonową lub hydroksylową albo niższą grupę 0-alkilofosfonową lub niższą grupę 0,0'-dualkilofosfonową lub oznacza rodnik 5-amino-5-karboksywaleryloły, w którym grupy aminowa i karboksylowa ewentualnie są zabezpieczone, R_2^A oznacza niższą grupę alkoksylołą, niższą grupę chlorowcoalkoksylołą lub ewentualnie podstawioną grupę dwufenylometoksylołą, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się związki 2-cefemowe o wzorze 3, w którym R_1^B oznacza atom wodoru, R_1^A oznacza rodnik acylowy o wzorze 7, w którym R_a oznacza rodnik 1,4-cykloheksadienyloły, X oznacza atom tlenu lub siarki, m oznacza liczbę " lub 1, R_b oznacza atom wodoru lub jeśli m oznacza 0 to R_b oznacza ewentualnie zabezpieczoną grupę aminową, karboksylową, sulfonową lub hydroksylową albo niższą grupę 0-alkilofosfonową lub 0,0'-dualkilofosfonową albo rodnik 5-amino-5-karboksywaleryloły, w którym grupy aminowe i karboksylowe ewentualnie są zabezpieczone, R_2^A oznacza niższą grupę alkoksylołą, niższą grupę 2-chlorowcoalkoksylołą lub ewentualnie podstawioną grupę dwufenylometoksylołą, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy.

11. Sposób wytwarzania 0-podstawionych pochodnych kwasu 7 β -amino-3-hydroksycefemo-3-karboksylowego-4 o wzorze 1, w którym R_1^A oznacza rodnik acylowy Ac organicznego kwasu karboksylowego zawierającego do 18 atomów węgla, R_1^B oznacza atom wodoru lub rodnik acylowy Ac organicznego kwasu karboksylowego zawierającego do 18 atomów węgla, lub R_1^A i R_1^B łącznie oznaczają dwuwartościowy rodnik acylowy organicznego kwasu dwukarboksylowego zawierającego do 18 atomów węgla lub rodnik acylowy kwasu α -aminoocetowego zawierającego w położeniu α rodnik aromatyczny lub heterocykliczny, przy czym grupa aminowa jest związana poprzez rodnik metylenowy, zawierający dwa niższe rodniki alkilowe, z atomem azotu w położeniu 7, R_2 oznacza grupę hydroksylową, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy lub niższy rodnik fenylalkilowy, oraz soli tych związków z grupami tworzącymi sól, **znamienny tym**, że związek 2-cefemowy o wzorze 3, w którym R_1^A , R_1^B i R_3 mają wyżej podane znaczenie a R_2^A oznacza grupę hydroksylową zetery-

fikowaną rodnikiem organicznym zawierającym do 18 atomów węgla, lub jego sól, poddaje się izomerizacji przez utlenienie w położeniu 1 i redukcję otrzymanego 1-tlenku związku cefemo-3-karboksylowego-4 do odpowiedniego 0-podstawionego kwasu 7 β -amino-3-hydroksycefemo-3-karboksylowego-4 i w otrzymanym związku zabezpieczoną grupę karboksylową o wzorze $-C(=O)-R_2^A$ przekształca się w wolną grupę karboksylową i otrzymany związek o wzorze 1 wyodrębnia się jako sól z grupą tworzącą sól lub jako wolny związek.

12. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że jako środek utleniający stosuje się nieorganiczny kwas nadtlenowy o potencjale redukującym co najmniej +1,5 wolta, utworzony z pierwiastków niemetalicznych, organiczny kwas nadtlenowy lub mieszaninę składającą się z nadtlenku wodoru i kwasu, zwłaszcza organicznego kwasu karboksylowego o stałej dysocjacji wynoszącej co najmniej 10^{-5} .

13. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że jako środek utleniający stosuje się organiczny kwas nadtlenokarboksylowy i kwas nadtlenosulfonowy.

14. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że jako środek utleniający stosuje się organiczny kwas nadtlenokarboksylowy w obecności kwasu o stałej dysocjacji wynoszącej co najmniej 10^{-5} .

15. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że otrzymany 1-tlenek związku 3-cefemowego redukuje się przez traktowanie katalitycznie aktywowanym wodorem, redukującymi kationami cyny, żelaza, miedzi lub manganu, redukującymi anionami podsiarczynowymi, jodowymi lub żelazocyjankowymi, redukującymi trójwartościowymi nieorganicznymi lub organicznymi związkami fosforu, redukującymi związkami chlorowcosilanowymi zawierającymi co najmniej jeden atom wodoru związany z atomem krzemu, redukującymi czwartorzędowymi solami czterometyloiminowymi lub kompleksowymi wodorkami metali.

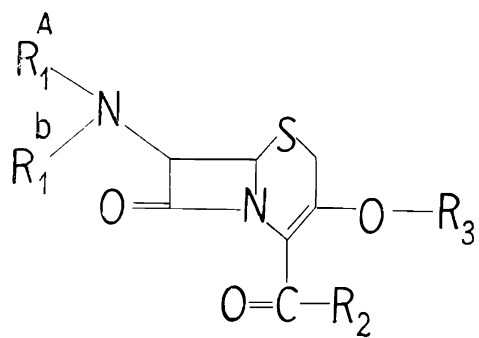
16. Sposób według zastrz. 15, **znamienny tym**, że jako środek redukujący stosuje się trójchlorek fosforu.

17. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się związki o wzorze 3, w którym R_1^A oznacza rodnik acylowy Ac, w którym ewentualnie obecne grupy funkcyjne mogą być chronione, R_1^b oznacza atom wodoru, R_2^A oznacza ewentualnie podstawioną niższą grupę 1-fenylalkoksyłową, taką jak grupa dwufenylometoksyłową, lub ewentualnie podstawioną chlorowcem niższą grupę alkoksyłową, taką jak α -wielorozgałęzioną niższą grupą alkoksyłową, korzystnie IIIrz.-butoksyłową, lub niższa grupa 2-chlorowcoalkoksyłowa, taka jak 2,2,2-trójchloroetoksyłowa, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy lub niższy rodnik fenylalkilowy.

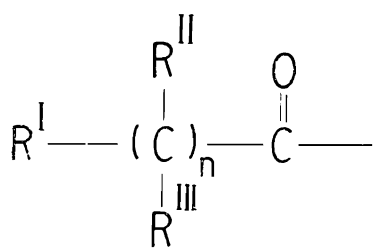
18. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się związki 2-cefemowe o wzorze 3, w którym R_1^b oznacza atom wodoru, R_1^A oznacza rodnik acylowy o wzorze 7, w którym R_a oznacza rodnik fenyłowy, hydroksyfenyłowy, hydroksychlorofenyłowy lub tienyłowy, przy czym podstawniki hydroksylowe w tych rodnikach mogą być zabezpieczone rodnikami acylowymi, X oznacza atom tlenu lub siarki, M oznacza liczbę 0 lub 1 i R_b oznacza atom wodoru lub jeśli m oznacza 0 to R_b oznacza ewentualnie zabezpieczoną grupę aminową, karboksylową, sulfonową lub hydroksylową albo niższą grupę 0-alkilofosfonową lub niższą grupę 0,0'-dualkilofosfonową albo rodnik 5-amino-5-karboksywaleryłowy, w którym grupy aminowa i karboksylowa ewentualnie są zabezpieczone, R_2^A oznacza niższą grupę alkoksyłową, niższą grupę chlorowcoalkoksyłową lub ewentualnie podstawioną grupę dwufenylometoksyłową, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy.

19. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się związki 2-cefemowe o wzorze 3, w którym R_1^b oznacza atom wodoru, R_1^A oznacza rodnik acylowy o wzorze 7, w którym R_a oznacza rodnik pirydylowy, aminopirydyniowy, furyłowy, izotiazolilowy lub tetrazolilowy, przy czym podstawniki hydroksylowe w tych rodnikach mogą być zabezpieczone rodnikami acylowymi, X oznacza atom tlenu lub siarki, m oznacza liczbę 0 lub 1 i R_b oznacza atom wodoru lub jeśli m oznacza 0, to R_b oznacza ewentualnie zabezpieczoną grupę aminową, karboksylową, sulfonową lub hydroksylową albo niższą grupę 0-alkilofosfonową lub niższą grupę 0,0'-dualkilofosfonową albo rodnik 5-amino-5-karboksywaleryłowy, w którym grupy aminowe i karboksylowe ewentualnie są zabezpieczone, R_2^A oznacza niższą grupę alkoksyłową, niższą grupę chlorowcoalkoksyłową lub ewentualnie podstawioną grupę dwufenylometoksyłową, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy.

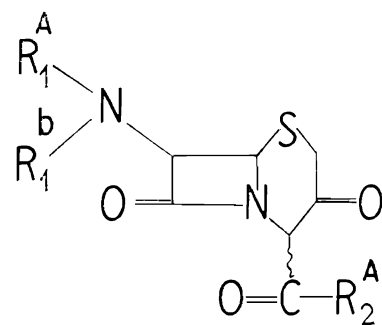
20. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się związki 2-cefemowe o wzorze 3, w którym R^b oznacza atom wodoru, R^A oznacza rodnik acylowy o wzorze 7, w którym R_1^a oznacza rodnik 1,4-cykloheksadienylowy, X oznacza atom tlenu lub siarki, m oznacza liczbę 0 lub 1 i R_b oznacza atom wodoru lub jeśli m oznacza 0 to R_b oznacza ewentualnie zabezpieczoną grupę aminową, karboksylową, sulfonową lub hydroksylową albo niższą grupę 0-alkilofosfonową lub niższą grupę 0,0'-dualkilofosfonową albo rodnik 5-amino-5-karboksywaleryłowy, w którym grupy aminowa i karboksylowa ewentualnie są zabezpieczone, R_2^A oznacza niższą grupę alkoksyłową, niższą grupę chlorowcoalkoksyłową lub ewentualnie podstawioną grupę dwufenylometoksyłową, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy.



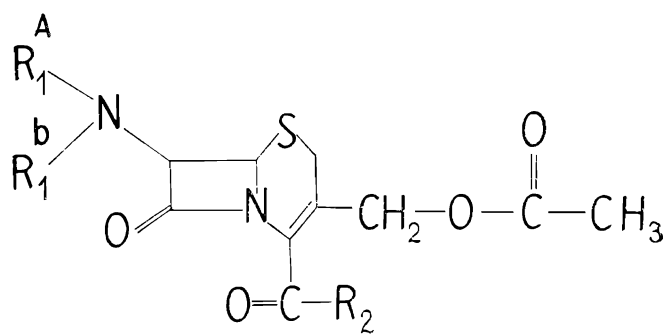
Wzór 1



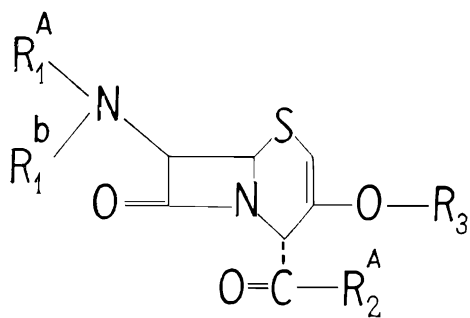
Wzór 2



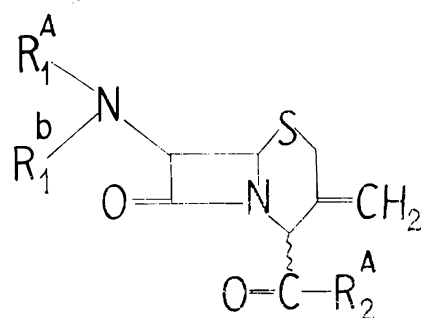
Wzór 4



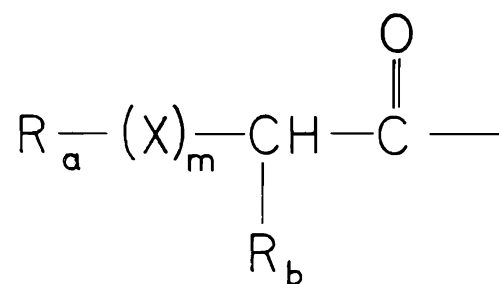
Wzór 5



Wzór 3



Wzór 6



Wzór 7