



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 27.12.1972 (P. 159871)

Pierwszeństwo: 28.12.1971 Japonia

Zgłoszenie ogłoszono: 15.10.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1976

MKP C07d 99/24

Int. Cl.<sup>2</sup> C07D 501/06

Twórca wynalazku \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Toyama Chemical Co., Ltd., Tokio (Japonia)

### Sposób wytwarzania kwasów 7-acyloamidocefemo-3-karboksylowych-4

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasów 7-acyloamidocefemo-3-karboksylowych-4 o ogólnym wzorze 1, w którym R<sup>1</sup> oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę azydową, acyloksylową, alkiloksyloową, aryloksylową lub grupę S—R', w której R' oznacza grupę alkilową, aryloową, aryloalkilową lub grupę heterocykliczną, R<sup>2</sup> oznacza atom wodoru, podstawioną lub niepodstawioną grupę alkilową, aryloową, aryloalkilową, cykloalkilową, cykloalkenyloową lub grupę heterocykliczną, R<sup>3</sup> ma takie samo znaczenie jak R<sup>2</sup> lub oznacza atom chlorowca, grupę cyjanową, hydroksylową, azydową lub grupę Y—R'', w której Y oznacza atom tlenu lub siarki, grupę NH lub COO, R'' oznacza grupę alkilową, aryloową, aryloalkilową lub grupę heterocykliczną albo R<sup>2</sup> i R<sup>3</sup> łącznie tworzą pierścień oraz R<sup>4</sup> oznacza atom wodoru lub grupę aminową.

Pochodne cefalosporyny o ogólnym wzorze 1 znane są jako wartościowe i użyteczne leki wykazujące silne działanie przeciwbakteryjne przeciw bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym. Cefalosporyny nie wykazują działania współalergicznego z penicylinami i można je stosować u ludzi nadwrażliwych na penicyliny. Z penicylinami wykazują również niską współodporność. Zaletą cefalosporyn w porównaniu z penicylinami jest także większa trwałość w warunkach kwasowych.

Przeprowadzono dotychczas wiele prób nad sposobem niedrogiego wytwarzania cefalosporyn lecz

2

nie zaproponowano jeszcze w pełni zadowalającego rozwiązania. W jednej z publikacji opisano sposób otrzymywania cefalosporyn na drodze reakcji reaktywnej pochodnej kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 2 z kwasami 7-aminocéfemo-3-karboksylowymi-4 o ogólnym wzorze 3 z wytworzeniem kwasów 7-(podstawionych-amino)-acyloamidocefemo-3-karboksylowych-4 o ogólnym wzorze 4 i następnie usunięcie grupy zabezpieczającej grupę aminową (jeśli R<sup>5</sup> oznacza podstawioną grupę aminową). Sposób ten ilustruje przedstawiony na rysunku schemat, na którym R<sup>5</sup> oznacza atom wodoru lub grupę aminową zabezpieczającą w formie soli lub jako N-zabezpieczona grupa aminowa, a R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> i R<sup>3</sup> mają wyżej podane znaczenia.

Kwas 6-aminopenicylanowy, stosowany jako substancja wyjściowa dla syntetycznych penicylin, można rozpuszczać w niewodnych rozpuszczalnikach przez utworzenie soli trójetyloaminy. W tym celu, dwukrotną molową ilość trójetyloaminy dodaje się do kwasu 6-aminopenicylanowego w obecności niewodnego rozpuszczalnika. Po usunięciu rozpuszczalnika wydziela się sól trójetyloaminy kwasu 6-aminopenicylanowego, rozpuszczalną w niewodnym rozpuszczalniku. W przeciwieństwie do tego, trudno jest otrzymać sól trójetyloaminy kwasów 7-aminocéfemo-3-karboksylowych-4 o ogólnym wzorze 3 w niewodnym rozpuszczalniku. Na przykład, kwas 7-amino-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4, to jest kwas o wzorze 3, w którym R<sup>1</sup>

oznacza atom wodoru, rozprowadza się w acetonitrylu, dodaje się 7 do 20-to krotnej molowo ilości trójetyloaminy i mieszaninę ogrzewa się w ciągu dłuższego czasu aby umożliwić rozpuszczenie kwasu 7-amino-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4. Po usunięciu rozpuszczalnika kwas 7-amino-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4 występuje jednak w postaci zdysocjowanej i nie można wydzielić soli trójetyloaminy.

W opisie patentowym japońskim nr 24714/1971 i amerykańskim nr 3 518 260 sugerowano z tego względu rozpuszczenie soli związku o ogólnym wzorze 3 w wodnym rozpuszczalniku, a następnie przeprowadzenie reakcji z reaktywną pochodną związku o ogólnym wzorze 2. Sugerowano również sposób otrzymywania cefalosporyn o ogólnym wzorze 1 na drodze reakcji estru związku o ogólnym wzorze 3 z reaktywną pochodną związku o ogólnym wzorze 2.

Pierwszą z tych metod otrzymuje się produkt z bardzo małą wydajnością, 23 do 40%, a jego wydzielanie i oczyszczanie od nieprzereagowanych substancji wyjściowych jest bardzo trudne. W drugiej metodzie, chociaż wydajność produktów reakcji kondensacji jest bardzo duża, ponieważ reakcję można prowadzić w niewodnym rozpuszczalniku, wydajność ostatecznego produktu po hydrolizie grupy estrowej, jest mała. Konieczne jest również zastosowanie skomplikowanych metod wydzielania i oczyszczania.

Przedmiotem wynalazku jest przemysłowy sposób wytwarzania kwasu 7-acyloamidocefemo-3-karboksylowego-4 z dużą wydajnością oraz łatwe wydzielanie i oczyszczanie produktu.

Sposób według wynalazku eliminuje wszystkie wymienione wyżej wady dzięki temu, że związek o ogólnym 3 tworzy sole z alkoholami w których jest rozpuszczony, reaktywne pochodne związków o ogólnych wzorach 2 i 3 bardzo dobrze reagują w alkoholach z wytworzeniem związku o ogólnym wzorze 4 z dużą wydajnością oraz w mieszaninie poreakcyjnej nie stwierdza się występowania nieprzereagowanych substancji wyjściowych, tzn. otrzymuje się czysty związek o ogólnym wzorze 4.

Użycie takich alkoholi jako rozpuszczalnika, aby reakcja z reaktywnymi pochodnymi kwasów karboksylowych przebiegała jako reakcja pomiędzy pierwszorzędowymi aminami i reaktywnymi pochodnymi kwasów karboksylowych, jak to ma miejsce w sposobie według wynalazku, jest efektem nieoczekiwanym gdyż jest sprzeczne z ogólnymi zasadami teorii chemicznej. Reakcja stanowiąca sposób według wynalazku dobrze przebiega w alkoholu dając związek o ogólnym wzorze 4 o nieoczekiwanej czystości i z dużą wydajnością.

Związek o ogólnym wzorze 3 stosowany jako substrat w sposobie według wynalazku można łatwo otrzymywać na drodze hydrolizy grupy acylowej w pozycji 7 odpowiedniego kwasu 7-acylo-amidocefemo-3-karboksylowego-4. Odpowiednimi tego typu związkami które można stosować w sposobie według wynalazku są: kwas 7-amino-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-amino-3-benzoiloksymetylocefemo-3-karboksylowy-4, 7-amino-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4, 7-

-amino-3-bromometylocefemo-3-karboksylowy-4, 7-amino-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowy-4, 7-amino-3-etoksymetylocefemo-3-karboksylowych-4, 7-amino-3-fenoksymetylocefemo-3-karboksylowy-4, 7-amino-3-azydometylocefemo-3-karboksylowy-4, 7-amino-3-tiometylometylocefemo-3-karboksylowy-4, 7-amino-3-tiefenylometylocefemo-3-karboksylowy-4, 7-amino-3(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2(tiometylo)cefemo-3-karboksylowy-4, 7-amino-3(5-metylo-1,3,4-oksadiazolilo-2(tiometylo)cefemo-3-karboksylowy-4, i tym podobne.

Odpowiednimi związkami o ogólnym wzorze 2, które można stosować w sposobie według wynalazku są związki, w których R<sup>5</sup> oznacza atom wodoru, to jest takie jak kwas fenylooctowy, α-fenoksyoctowy, α-fenoksypropinowy, α-fenoksymasłowy, dwufenylometoksyoctowy, dwufenylooctowy, naftylooctowy, naftoksyoctowy, tienylooctowy, α-chlorofenylooctowy, α-bromofenylooctowy, α-azydofenylooctowy, migdałowy, α-tiometylofenylooctowy, tetrzoliolooctowy, 3-fenylo-5-metylo-4-izoksazolilokarboksylowy, cyjanooctowy, monoester kwasu fenylomalonowego, kwas 4-tiopirydylooctowy albo R<sup>5</sup> oznacza grupę aminową zabezpieczoną w formie soli lub grupę aminową zabezpieczoną w pozycji N, to jest takie jak kwas α-aminofenylooctowy, α-amino-(4-hydroksyfenylo)-octowy, α-amino-(3,5-dwuchloro-4-hydroksyfenylo)octowy, α-amino-(3,5-dwubromo-4-hydroksyfenylo)octowy, α-amino-(3-chloro-4-hydroksyfenylo)octowy, α-amino-(4-nitrofenylo)octowy, α-amino(4-chlorofenylo)-octowy, α-amino-(4-metoksyfenylo)octowy, α-amino-(4-tiometylofenylo)octowy, α-amino-(4-acetamidofenylo)octowy, α-aminocykloheksadienylooctowy, α-aminocykloheksylooctowy, α-aminotienylooctowy, 1-aminocykloheksykarboksylowy, α-amino-4-(lub 5)tiazolilooctowy, i tym podobne.

Jako grupę zabezpieczającą grupę aminową można stosować dowolną ze znanych w chemii grup zabezpieczających jak na przykład podstawione grupy oksykarbonylowe, takie jak grupa t-butoxycarbonylowa, t-pentyloksykarbonylowa, β-chloroetoksykarbonylowa, β-bromoetoksykarbonylowa, β-jodoetoksykarbonylowa, β,β-dwuchloroetoksykarbonylowa, β,β-dwubromoetoksykarbonylowa, β,β,β-trójkloroetoksykarbonylowa, β,β,β-trójbromoetoksykarbonylowa, 2,4-dwunitrofenoksykarbonylowa, benzyloksykarbonylowa, która może być podstawiona atomem chlorowca, grupą nitrową, hydroksylową, alkilową lub alkoksylową, grupa benzhydryloksykarbonylowa, cyklopentyloksykarbonylowa, furfuryloksykarbonylowa itp., grupy acylowe, takie jak grupa formylowa, trójfluoroacetylowa, ftaloilowa, sukcyloilowa itp., grupy aryloalkilowe, takie jak grupa trójfenylometylowa, bis(p-metoksyfenylo)metylowa, bis(p-metoksyfenylo)fenylometylowa itp., grupa sulfenylowa, taka jak o-nitrofenylosulfenylowa, 2,4-dwunitrofenylosulfenylowa itp., grupy enaminowe z aldehydu, pochodne β-dwuketonów lub β-ketokwasów, takich jak aldehyd benzoesowy, salicylowy, 3,5-dwuchlorosalicylowy, 5-chlorosalicylowy, 2-hydroksy-1-naftyłowy, estry acetoctowe, acetyloaceton, benzoiloaceton, estry α-formylopropionowe, kwas acetoctowy, amid kwasu N-metyloacetooctowego, amid kwasu N,N-dwumetyloace-

tooctowego, amid kwasu N-etyloacetoctowego, N,N-dwuetyloacetoctowego, amid kwasu N-propyloacetoctowego, pirolidynokarbonyloaceton, piperidynokarbonyloaceton, 1,4-bis-acetoacetylopiperazy-na, anilinkarbonyloaceton, 2-metoksyanilinkarbo-  
onyloaceton, 4-chloroanilinkarbonyloaceton, 2,4-dwuchloroanilinkarbonyloaceton itp.

Do soli grupy aminowej należy sól z kwasem solnym, bromowodorowym, p-toluenosulfonowym itp.

Odpowiednimi, reaktywnymi pochodnymi grupy karboksylowej w związkach o ogólnym wzorze 2 są: halogenek kwasowy, bezwodnik kwasu, miesza-ny bezwodnik z kwasem organicznym lub nieorga-nicznym, aktywny ester, azidek kwasowy, cyjanid kwasowy i aktywny amid. Jeśli grupa aminowa w związku o ogólnym wzorze 2 zabezpieczona jest w formie soli szczególnie odpowiedni jest halogenek kwasowy, jeśli grupa aminowa zabezpieczona jest w pozycji N — miesza-ny bezwodnik kwasu, aktywny ester i bezwodnik kwasu. Termin „mieszany bezwodnik” oznacza na przykład miesza-ny bezwodnik utworzony z kwasu octowego, alkilowego, aryloalkilowego, alkilosulfonowego, arylo-sulfonowego lub oksazolidynodionu-2,5. Termin „aktywny ester” oznacza na przykład ester cyjano-metylowy, p-nitrofenylowy, propargilowy, N-hydroksysukcynimidowy.

Zgodnie ze sposobem według wynalazku, jako alkohole będące rozpuszczalnikami w reakcji kon-densacji można stosować dowolny alkohol jedno-dwu- lub trójhydroksylowy, jak np. niższe alko-hole jednohydroksylowe, alkohol allilowy, glikol etylenowy, glikol propylenowy, jednometylowy eter etylenowego, gliceryna itp. Szczególnie korzystne jest zastosowanie niższych alkoholi o 1 do 3 ato-mach węgla, takich jak metanol, glikol etylenowy, eter jednometylowy glikolu etylenowego lub glikol propylenowy.

W sposobie według wynalazku, najpierw przygo-towuje się alkoholowy roztwór związku o ogólnym wzorze 3. W tym celu, osobno przygotowaną sól związku o ogólnym wzorze 3 rozpuszcza się w al-koholu. Można stosować organiczne sole amin, ta-kie jak trójmetyloamina, trójetyloamina, trójpro-pyloamina, trójbutyloamina, N-metylopipezydina, N-metylomorfolina, dwumetyloetyloamina, piroli-dyna, piperidyna, dwuetyloamina, itp. lub sole me-tali alkalicznych, takich jak sodu, potasu itp. Po-nieważ uzyskanie organicznej soli aminy o ogólnym wzorze 3 jest trudne, lepszy jest następujący sposób.

Związek o ogólnym wzorze 3 rozprowadza się w alkoholu i w temperaturze pokojowej dodaje się 2 do 7 moli organicznej aminy na mol związku 3 w celu rozpuszczenia tego związku. W tym przy-padku można stosować alkohol rozcieńczony innym rozpuszczalnikiem. Pożądane jest utrzymywanie nadmiaru organicznej aminy w roztworze na po-zioście 0,5 do 3 moli na mol związku 3 i w tym celu dodaje się kwasu, takiego jak kwas chloro-wcowodorowy, octowy, propionowy, p-toluenosul-fonowy itp. Następnie, alkoholowy roztwór wpro-wadza się do roztworu lub zawiesiny reaktywnej pochodnej związku o ogólnym wzorze 2.

Alternatywnie, roztwór lub zawiesinę tej rea-ktywnej pochodnej dodaje się do alkoholowego roz-tworu. Odpowiednimi rozpuszczalnikami organicz-nymi są tu: chlorek metylenu, chloroform, cztero-chlorek węgla, chlorek etylenu, trilen, metylochlo-roform, aceton, tetrahydrofuran, dioksan, dwume-tyloformamid, dwumetyloacetamid itp. Korzystne jest użycie więcej niż 1 mola, a zwłaszcza 1 do 2 moli reaktywnej pochodnej związku o ogólnym wzorze 2 na 1 mol związku o ogólnym wzorze 3.

Reakcję można przeprowadzać w temperaturze —70 do 25°C, najlepiej —50 do 0°C w ciągu 0,5 do 20 godzin. Podany czas i temperatury reakcji nie stanowią ograniczenia i rzeczywiste warunki re-akcji zależą od poszczególnych związków o ogólnych wzorach 2 i 3.

Jeśli R<sup>5</sup> we wzorze 4 oznacza zabezpieczoną gru-pę aminową, to grupę tę można usunąć typowymi metodami. Reakcję usuwania grupy zabezpieczają-cej można przeprowadzać w roztworze poreakcyj-nym per se, bez wydzielania związku o ogólnym wzorze 4. Wydzielenie tego związku jest jednak ko-rzystne w przypadku gdy można go uzyskać w po-staci czystych kryształów.

W zależności od poszczególnych typów grup za-bezpieczających, grupy te można usuwać rozmaity-mi metodami. Jeśli grupa aminowa zabezpieczona jest w postaci soli, roztwór poreakcyjny można rozcieńczyć nieznaczną ilością wody, a potem zo-bojętnić do punktu izoelektrycznego pożądanego produktu. Wytrącony osad odsacza się a przesącz od razu rozcieńcza się odpowiednim rozpuszczalni-kiem albo zatęża się i później rozcieńcza właści-wym rozpuszczalnikiem. Następnie zbiera się wy-trącony związek o ogólnym wzorze 1.

W przypadku gdy grupa zabezpieczająca jest grupa enaminowa takiego związku jak aldehyd, β-dwuketony, lub pochodne keto-kwasu, grupą t-butoksykarbonylową, benhydriksykarbonylową, bis(p-metoksyfenilo)-metylową, bis(p-metoksyfeny-lo)-fenylometylową, trójfenylometylową, trójfluoro-acetylową itp. Grupę zabezpieczającą usuwa się na drodze hydrolizy w środowisku kwaśnym.

Jeśli grupą zabezpieczającą grupę aminową jest grupa jedno-, dwu- lub trójhalogenoetyloksykarbo-nylowa, benzyloksykarbonylowa, to usuwa się ją na drodze chemicznej redukcji przy użyciu cynku z kwasem octowym lub z kwasem mrówkowym albo na drodze redukcji katalitycznej.

Związki o ogólnym wzorze 1 otrzymywane spo-sobem według wynalazku odznaczają się wysoką aktywnością biologiczną, przy czym nie stwierdzo-no obecności ich izomerów lub racematów.

Zastosowanie alkoholu jako rozpuszczalnika stwa-rza możliwość otrzymywania związków o ogólnym wzorze 1 z dużymi wydajnościami i o dużym stop-niu czystości.

Podane poniżej przykłady ilustrują sposób tego wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 1,1 g soli sodowej kwasu N-(1-N',N' - dwumetyloaminokarbonylo-1-propenylo-2-D(—)-α-aminofenylooctowego rozprowadza się w 8 ml chlorku metylenu. W temperaturze —45°C dodaje się 1 kroplę N-metylomorfoliny i 0,46 g

chlorowęgla etylu oraz mieszaninę miesza się w tej temperaturze w ciągu 90 minut.

0,75 g kwasu 7-amino-3-metylocefemo-3-karboksyowego-4 rozprowadza się w 20 ml metanolu i w celu rozpuszczenia kwasu dodaje się 1,45 ml trójetiloaminy, a potem jeszcze 0,2 ml kwasu octowego. Roztwór ten dodaje się w temperaturze  $-45^{\circ}\text{C}$  do uprzednio przygotowanego roztworu mieszanego bezwodnika. Temperaturę mieszaniny reakcyjnej podnosi się w ciągu 60 minut do  $-15^{\circ}\text{C}$  i reakcję prowadzi się w tej temperaturze w ciągu 1,5 godziny.

Następnie, do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 2 ml wody i stężonym kwasem solnym ustala się wartość pH na 1,5. Nierozpuszczalną substancję odsącza się i przesącz zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozcieńcza się 20 ml acetonu, wytrącone kryształy przemywa się wodnym roztworem etanolu i otrzymuje się 1,1 g, to jest z wydajnością 86%, białych kryształów monohydratu kwasu 7-(D)-(- $\alpha$ -aminofenyloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksyowego-4.

Przykład II. 1,1 g soli kwasu N-(1-etoksykarbonylo-1-propenylo)-2-D(-)- $\alpha$ -aminofenylooctowego rozprowadza się w 8 ml chlorku metylenu. W temperaturze  $-45^{\circ}\text{C}$  dodaje się 1 kroplę N-metylomorfoliny i 0,45 g chlorowęgla etylu i reakcję prowadzi się w tej temperaturze w ciągu 90 minut.

0,75 g kwasu 7-amino-3-metylocefemo-3-karboksyowego-4 rozprowadza się w 20 ml metanolu i w celu rozpuszczenia kwasu dodaje się 1,45 ml trójetiloaminy, a potem jeszcze 0,2 ml kwasu octowego. Do tego roztworu, w temperaturze  $-50^{\circ}\text{C}$  dodaje się uprzednio przygotowany mieszan bezwodnik.

Reakcję prowadzi się w ciągu 2 godzin w temperaturze  $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ , następnie dodaje się 2 ml wody, stężonym kwasem solnym ustala się wartość pH na 1,0 i hydrolizę prowadzi się w ciągu 1 godziny. Dodając trójetiloaminy pH mieszaniny doprowadza się do 5,2. Wytrąconą substancję odsącza się, przesącz zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem i rozcieńcza się 20 ml acetonu. Otrzymuje się 0,22 g, to jest z wydajnością 77%, białych kryształów monohydratu kwasu 7-(D)-(- $\alpha$ -aminofenyloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksyowego-4.

Przykład III. 1,1 g soli sodowej kwasu N-(1-N',N'-dwumetyloaminokarbonylo-1-propenylo-2-)-D(-)- $\alpha$ -aminofenylooctowego rozprowadza się w 8 ml chlorku metylenu. W temperaturze  $-45^{\circ}\text{C}$  do  $-40^{\circ}\text{C}$  dodaje się 1 kroplę N-metylomorfoliny i 0,46 g chlorowęgla etylu i reakcję prowadzi się w tej temperaturze w ciągu 90 minut.

0,75 g kwasu 7-amino-3-metylocefemo-3-karboksyowego-4 rozprowadza się w 15 ml glikolu etylenowego i w celu rozpuszczenia kwasu dodaje się 0,97 ml trójetiloaminy. Do tej mieszaniny, w temperaturze  $-50^{\circ}\text{C}$  wkrapla się uprzednio przygotowany roztwór mieszanego bezwodnika. Temperaturę mieszaniny reakcyjnej podnosi się do  $-20^{\circ}\text{C}$  i reakcję prowadzi się w tej temperaturze. Następnie dodaje się 2 ml wody, stężonym kwasem solnym ustala się pH 1,0 i hydrolizę prowadzi się w ciągu 30 miut. Dodając trójetiloaminy pH mie-

szaniny reakcyjnej doprowadza się do 5,2 i rozcieńcza się ją 40 ml acetonu. Otrzymuje się 1,1 g, to jest z wydajnością 86%, białych kryształów monohydratu kwasu 7-(D)-(- $\alpha$ -aminofenyloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksyowego-4.

Przykład IV. 0,74 g chlorowodoru chlorku D(-)- $\alpha$ -aminofenyloacetylu rozprowadza się w 10 ml chlorku metylenu. Kwas 7-amino-3-metylocefemo-3-karboksyowy-4 rozprowadza się w 20 ml metanolu i w celu rozpuszczenia kwasu dodaje się 1,46 ml trójetiloaminy, a potem jeszcze 0,2 ml kwasu octowego. Następnie, w temperaturze  $-50^{\circ}\text{C}$  roztwór ten wkrapla się do powyższej zawiesiny i reakcję prowadzi się w tej temperaturze w ciągu 1 godziny, a potem w temperaturze  $-20^{\circ}\text{C}$  w ciągu 1 godziny. Ustala się pH mieszaniny reakcyjnej 5,2, zateża się ją pod zmniejszonym ciśnieniem i rozcieńcza 20 ml acetonu. Otrzymuje się 0,85 g, to jest z wydajnością 66,5% białych kryształów monohydratu kwasu 7-(D)-(- $\alpha$ -aminofenyloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksyowego-4.

Przykład V. 1,1 g soli sodowej kwasu N-(1-N', N'-dwumetyloaminokarbonylo-1-propenylo-2-)-D(-)- $\alpha$ -aminofenylooctowego rozprowadza się w 8 ml chlorku metylenu. W temperaturze  $-45^{\circ}\text{C}$  dodaje się 1 kroplę N-metylomorfoliny i 0,46 g chlorowęgla etylu i reakcję prowadzi się w tej temperaturze w ciągu 90 minut.

0,95 g kwasu 7-amino-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksyowego-4 rozprowadza się w 20 ml metanolu i w celu rozpuszczenia kwasu dodaje się 1,45 ml trójetiloaminy, a potem jeszcze 0,2 ml kwasu octowego. W temperaturze  $-50$  do  $-45^{\circ}\text{C}$  roztwór ten dodaje się do uprzednio przygotowanego roztworu mieszanego bezwodnika. Reakcję prowadzi się w ciągu 1 godziny w tej temperaturze oraz w ciągu kolejnej godziny w temperaturze  $-30 \pm 5^{\circ}\text{C}$  i powtarza się czynności opisane w przykładzie I. Otrzymuje się 1,18 g, to jest z wydajnością 80%, kwasu 7-(D)-(- $\alpha$ -aminofenyloacetamido)-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksyowego-4.

Przykład VI. i (2,3 g soli sodowej kwasu N-( $\beta$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ -trójchloroetoksykarbonylo)-D(-)- $\alpha$ -aminofenylooctowego rozprowadza się w 15 ml acetonu i dodaje się 1 kroplę N-metylomorfoliny i 0,92 g chlorowęgla etylu. Reakcję prowadzi się w ciągu 1 godziny w temperaturze  $-45$  do  $-40^{\circ}\text{C}$ .

1,5 g kwasu 7-amino-3-metylocefemo-3-karboksyowego-4 rozprowadza się w 40 ml metanolu i w celu rozpuszczenia kwasu dodaje się 2,94 ml trójetiloaminy, a potem jeszcze 0,2 ml kwasu octowego. Roztwór ten dodaje się w temperaturze  $-50^{\circ}\text{C}$  do uprzednio przygotowanego roztworu mieszanego bezwodnika. Reakcję prowadzi się w tej temperaturze w ciągu 1 godziny, a następnie w ciągu 2 godzin w temperaturze  $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ . Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się tyle wody aby uzyskać pH=4. Nierozpuszczalną substancję odsącza się i dodając kwasu solnego ustala się pH mieszaniny 2. Otrzymuje się 3 g, to jest z wydajnością 85%, kwasu 7-N-( $\beta$ , $\beta$ , $\beta$ -trójchloroetoksykarbonylo)-D(-)- $\alpha$ -aminofenyloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksyowego-4 o temperaturze topnienia 161 do  $168^{\circ}\text{C}$  (rozkład).

ii/ Do 1,94 g kwasu 7-(N-( $\beta$ , $\beta$ , $\beta$ -trójchloroetoksy-

karbonylo)-D/ -(α-aminofenyloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4 w 130 ml 90%-owego kwasu mrówkowego dodaje się w temperaturze 0°C 1,94 g cynku i reakcję prowadzi się w ciągu 1 godziny. Nadmiar cynku odsąca się i przesącz zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Cynk usuwa się z przesączu dodając siarkowodoru, po czym dodaje się acetonitrylu i wprowadzając trójetyloaminę ustala się pH 9. Nieznaczna ilość nierozpuszczalnej substancji odsąca się i pH przesączu doprowadza się do 5,2. Otrzymuje się 880 mg, to jest z wydajnością 65%, monohydratu kwasu 7-(D)-α-aminofenyloacetamido/-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4.

Przykład VII. 1,3 g soli sodowej kwasu N-(1-morfolinokarbonylo-1-propenylo-2-) -D(-)-α-amino-1,4-heksadienylooctowego rozprowadza się w 8 ml chlorku metylenu, dodaje się 1 kroplę N-metylomorfoliny i 0,46 g chlorowęgla etylu w temperaturze -30°C i reakcję prowadzi się w ciągu 90 minut w temperaturze -45°C.

0,75 g kwasu 7-amino-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4 rozprowadza się w 20 ml metanolu i w celu rozpuszczenia kwasu dodaje się 1,46 ml trójetyloaminy, a potem jeszcze 0,3 ml kwasu octowego. Roztwór ten dodaje się w temperaturze -20°C do uprzednio przygotowanego roztworu mieszanego bezwodnika i reakcję prowadzi się w ciągu 3 godzin w tej samej temperaturze, a następnie w ciągu 1 godziny w temperaturze -20°C. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 2 ml wody, stężonym kwasem solnym ustala się pH 1,0 i hydrolizę prowadzi się w ciągu 30 minut. Następnie, dodając trójetyloaminy doprowadza się pH mieszaniny do 5,2, wytrąconą substancję odsąca się, przesącz zateża się i pozostałość rozcieńcza się 20 ml acetonu. Kryształy przemycia się etanolem i otrzymuje się 1,2 g, to jest z wydajnością 87%, kwasu 7-(D)-(-α-amino -α- (1,4-cykloheksadienylo (acetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4 o temperaturze topnienia 140 do 142°C (rozkład).

Przykład VIII. i/ 0,59 ml chlorowęgla etylu dodaje się do zawiesiny 1,8 g soli sodowej kwasu N-(1-morfolinokarbonylo-1-propenylo-2-(-D)-/-α-aminofenylooctowego w 12 ml chloroformu w temperaturze -50°C i reakcję prowadzi się w tej temperaturze w ciągu 90 minut.

0,75 g kwasu 7-amino-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4 rozprowadza się w 20 ml metanolu oraz dodaje się 1,46 ml trójetyloaminy i 0,3 ml kwasu octowego. Roztwór ten dodaje się w temperaturze -50 do -45°C do uprzednio przygotowanego roztworu mieszanego bezwodnika. Temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrasta w ciągu 30 minut do -15°C, po czym reakcję prowadzi się jeszcze w tej temperaturze w ciągu 2 godzin. Wytrącone kryształy odsąca się i otrzymuje się 1,9 g, to jest z wydajnością 90%, soli trójetyloaminowej kwasu 7-(N-) 1-morfolinokarbonylo-1-propenylo-2-(-D)-/-α-aminofenyloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4 o temperaturze topnienia 250°C (rozkład). Widmo IR cm<sup>-1</sup>: Vc=0, 1760, 1655. Widmo UV (H<sub>2</sub>O): λ max.: 296, 266 mμ ii/ Uzyskany w ten sposób produkt rozprowadza się w 95%-owym, wodnym roztworze etanolu, dodając stężonego kwa-

su solnego ustala się pH zawiesiny 1,5 i hydrolizę prowadzi się w ciągu 30 minut. Dodatkiem trójetyloaminy doprowadza się pH mieszaniny do 5,2 i pozostawia się ją na noc. Wytrącone kryształy odsąca się i otrzymuje się 1,06 g monohydratu kwasu 7-(D)-(-α-aminofenyloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4. Do przesączu (uzyskanego według opisu podanego w punkcie i) (dodaje się 2 ml wody i przesącz hydrolizuje się podobnym sposobem. Pozostały roztwór zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje się 20 ml acetonu. Otrzymuje się 40 mg monohydratu kwasu 7-(D)-α-aminofenyloacetamido) -3-metylocefemo -3-karboksylowego-4. Ogólna wydajność związku otrzymanego tymi dwoma sposobami wynosi 1,1 g (86,2%).

Przykład IX. Sposobem podanym w przykładzie VIII, w tych samych warunkach reakcji, wychodząc z soli sodowej kwasu N-(1-pirolidynokarbonylo-1-propenylo-2- (-D)-(-α-aminofenylooctowego zamiast soli sodowej kwasu N-(1-morfolinokarbonylo-1-propenylo-2- (-D)-(-α-aminofenylooctowego z wydajnością 91,5% otrzymuje się monohydrat kwasu 7-(D)-(-α-aminofenyloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4.

Przykład X. Sposobem podanym w przykładzie VIII, w tych samych warunkach reakcji, wychodząc z soli dwusodowej 1,4-bis (3-(D)-(-α-karboksybenzyloamino)krotynylo) -piperazyny zamiast soli sodowej kwasu N-(1-morfolinokarbonylo-1-propenylo-2- (-D)-(-α-aminofenylooctowego z wydajnością 78,5% otrzymuje się monohydrat kwasu 7-(D)-(-α-aminofenyloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4.

Przykład XI. Sposobem podanym w przykładzie VIII, w tych samych warunkach reakcji, wychodząc z soli sodowej kwasu N-(1-piperydynokarbonylo-1-propenylo-2- (-D) -(-α-aminofenylooctowego zamiast soli sodowej kwasu N-(1-morfolinokarbonylo-1-propenylo-2- (-D)-(-α-aminofenylooctowego z wydajnością 89% otrzymuje się monohydrat kwasu 7-(D)-(-α-aminofenyloacetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4.

Przykład XII. 1,15 g soli sodowej kwasu N-(1-morfolinokarbonylo-1-propenylo-2- (-D)-(-α-aminofenylooctowego rozprowadza się w 10 ml chlorku metylenu, w temperaturze -45°C dodaje się 1 kroplę N-metylomorfoliny i 0,37 g chlorowęgla etylu i reakcję prowadzi się w tej temperaturze w ciągu 90 minut.

0,75 g kwasu 7-amino-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4 rozprowadza się w 20 ml metanolu i w celu rozpuszczenia kwasu dodaje się 1 g trójetyloaminy, a potem jeszcze 0,2 ml kwasu octowego. Roztwór dodaje się w temperaturze -45°C do uprzednio przygotowanego roztworu mieszanego bezwodnika. W ciągu 30 do 60 minut temperaturę mieszaniny podnosi się do -15°C i reakcję prowadzi się dalej w tej temperaturze w ciągu 90 minut. Następnie dodaje się 2 ml wody, stężonym kwasem solnym ustala się wartość pH na 1,5 i hydrolizę prowadzi się w ciągu 30 minut. Dodając trójetyloaminy doprowadza się pH mieszaniny do 5,2. Nierozpuszczalną substancję odsąca się i przesącz zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozcieńcza się acetonem, wytrącone krysz-

tały odsącza się i przemywa wodnym roztworem etanolu. Otrzymuje się 1,0 g, to jest z wydajnością 86%, kryształów kwasu 7-(D)-(-α-aminofenyloacetamido)-3-metoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4. Przykład XIII. 1,8 g soli sodowej kwasu N-(1-metoksykarbonylo-1-propenylo-2)-D(-)-α-amino-(4-hydroksyfenylo)octowego rozprowadza się w 10 ml acetonu, dodaje się 1 kroplę N-metylomorfoliny i mieszaninę oziębia się do temperatury -15°C. Dodaje się 0,85 g chlorowęgla etylu i w ciągu 30 minut prowadzi się reakcję w temperaturze -13 do -10°C, po czym roztwór chłodzi się do temperatury -20°C.

1 g kwasu 7-amino-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4 rozprowadza się w 20 ml metanolu i w celu rozpuszczenia kwasu dodaje się 1,4 g trójetyloaminy, a następnie 0,4 ml kwasu octowego. Roztwór ten oziębia się do temperatury -20°C i dodaje się do niego uprzednio przygotowany mieszanin bezwodnik. Reakcję prowadzi się w ciągu 1 godziny w temperaturze -20°C, po czym w ciągu 1 godziny podnosi się temperaturę mieszaniny do 0°C i reakcję prowadzi się jeszcze w tej temperaturze w ciągu 3 godzin.

Po zakończeniu reakcji, do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 1 ml wody, stężonym kwasem solnym (chłodząc) ustala się wartość pH na 1,0 i miesza się w ciągu 30 minut. Nierozpuszczalną substancję odsącza się i do przesączu dodaje się trójetyloaminy do pH=5,5. Roztwór ten zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje się 20 ml acetonu w celu wytrącenia białych kryształów. Kryształy odsącza się, przemywa etanolem i otrzymuje się 1,46 g białych kryształów kwasu 7-(D)-(-α-amino-(4-hydroksyfenylo)-acetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4, który rozkłada się w temperaturze 197°C.

Przykład XIV. Sposobem podanym w przykładzie XIII, w tych samych warunkach reakcji, wychodząc z 2,0 g soli sodowej kwasu N-(1-anilino-karbonylo-1-propenylo-2)-D(-)-α-amino-(4-hydroksyfenylo)octowego zamiast soli sodowej kwasu N-(1-metoksykarbonylo-1-propenylo-2)-D(-)-α-amino-(4-hydroksyfenylo)octowego otrzymuje się 1,35 g białych kryształów kwasu 7-(D)-(-α-amino-(4-hydroksyfenylo)-acetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4, który rozkłada się w temperaturze 197°C.

Przykład XV. 4,1 g soli sodowej kwasu N-(β,β-tróchloroetoksykarbonylo-(D)-α-amino-(4-hydroksyfenylo)octowego rozprowadza się w 30 ml acetonu, dodaje się 1 kroplę N-metylomorfoliny i mieszaninę oziębia się do temperatury -45 do -40°C. Następnie dodaje się 1,2 g chlorowęgla etylu i reakcję prowadzi się w tej samej temperaturze w ciągu 1,5 godzin.

2 g kwasu 7-amino-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4 rozprowadza się w 40 ml metanolu i w celu rozpuszczenia kwasu dodaje się 2,8 g trójetyloaminy, a następnie stopniowo wprowadza się 0,8 ml kwasu octowego. Roztwór ten oziębia się do temperatury -45°C i dodaje się do niego uprzednio przygotowany roztwór mieszanego kwasu. Reakcję prowadzi się w ciągu 2 godzin w tej temperaturze, po czym w ciągu 2 godzin temperaturę

mieszaniny podnosi się do 0°C i reakcję prowadzi się jeszcze w tej temperaturze w ciągu 3 godzin.

Roztwór poreakcyjny zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodaje się wody i dodając do mieszaniny kwasu solnego ustala się wartość pH=2,0. Otrzymuje się 3,82 g to jest z wydajnością 76%, białych kryształów kwasu 7-(N-β,β-tróchloroetoksykarbonylo)-D(-α-amino)-4-hydroksyfenylo (acetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4 o temperaturze topnienia 182 do 186°C.

ii) Do 3,82 g kwasu 7-(N-β,β-tróchloroetoksykarbonylo-(D)-(-α-amino)-4-hydroksyfenylo (acetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4 w 140 ml 90%-owego kwasu mrówkowego dodaje się w temperaturze 0°C 3,82 g cynku i reakcję prowadzi się w ciągu 1 godziny. Nadmiar cynku odsącza się i przesącz zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości wody i cynk usuwa się przy użyciu siarkowodoru. Dodatkowo trójetyloaminy ustala się pH ługu macierzystego 5,5 i po rozcieńczeniu acetonem otrzymuje się 2,4 g białych kryształów kwasu 7-(D)-(-α-amino-(4-hydroksyfenylo (acetamido)-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4, który rozkłada się w temperaturze 197°C.

Przykład XVI. 3,5 g soli sodowej kwasu N-(1-marfolinokarbonylo-1-propenylo-2)-D(-)-α-aminofenylooctowego rozprowadza się w 15 ml chloru metylenu, w temperaturze -40°C dodaje się 1 kroplę N-metylo-morfoliny, do mieszaniny wkrapla się 1,2 g chloromrówczanu etylu i reakcję prowadzi się w tej temperaturze w ciągu 2 godzin.

2,55 g kwasu 7-amino-3-azydometylocefemo-3-karboksylowego-4 rozprowadza się w 40 ml metanolu i w celu rozpuszczenia kwasu dodaje się 3 g trójetyloaminy, następnie 0,9 g kwasu octowego i mieszaninę oziębia się do temperatury -50°C. Do tego roztworu dodaje się uprzednio przygotowaną mieszaninę i reakcję prowadzi się w ciągu 1 godziny w temperaturze -35 do -30°C, a potem w ciągu 4 godzin w temperaturze -20°C. Do mieszaniny poreakcyjnej dodaje się 4 ml wody i kwasem solnym ustala się wartość pH=1,0. Następnie dodaje się trójetyloaminy aby uzyskać pH=5,2 i nierozpuszczalną substancję odsącza się, a przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się acetonu i odsącza się uzyskane kryształy. Otrzymuje się 4,55 g, to jest z wydajnością 83,7%, kwasu 7-(D)-(-α-aminofenyloacetamido)-3-azydometylocefemo-3-karboksylowego-4 o temperaturze topnienia 240 do 250°C (rozkład).

Przykład XVII. 0,75 g kwasu 7-amino-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4 rozprowadza się w 20 ml metanolu i w celu rozpuszczenia kwasu dodaje się 1,46 ml trójetyloaminy, a potem jeszcze 0,2 ml kwasu octowego. Następnie, do tego roztworu, w temperaturze -50 do -45°C wprowadza się roztwór 0,71 g chloru fenoksypropionylu w 8 ml chloru metylenu i reakcję prowadzi się w temperaturze -40±5°C w ciągu 2 godzin. Temperaturę mieszaniny podnosi się do -10°C, dodaje się do niej 2 ml wody i kwasem solnym ustala się wartość pH=1,0. Rozpuszczalnik odparowuje się pod

zmniejszonym ciśnieniem i przemywa się białe kryształy. Otrzymuje się 1,26 g, to jest z wydajnością 95,3%, białych kryształów monohydratu kwasu 7-( $\alpha$ -fenoksypropionoamino)-3-metylocefemo-3-karboksylowego-4 o temperaturze topnienia 145°C (rozkład). Widmo IR  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$ : 1770, 1765. Widmo UV ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$ : 264, 269, 275 m $\mu$ .

Przykład XVIII. 0,95 g kwasu 7-amino-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4 rozprowadza się w 20 ml metanolu i w celu rozpuszczenia kwasu dodaje się trójetyloaminy, a potem 0,2 ml kwasu octowego. Następnie, do tego roztworu w temperaturze -45 do -40°C dodaje się 0,36 g chlorku tienyloacetylenu i reakcję prowadzi się w ciągu 2 godzin w temperaturze -30 do -20°C. Do mieszaniny poreakcyjnej dodaje się 2 ml wody, doprowadza się jej pH do wartości 1,5 i metanol odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Wytrącone kryształy odsąca się i otrzymuje się 1,33 g, to jest z wydajnością 96,5%, białych kryształów monohydratu kwasu 7-(tienyloacetamido)-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4.

Przykład XIX. 1,5 g kwasu 7-amino-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4 rozprowadza się w 40 ml metanolu i w celu rozpuszczenia kwasu dodaje się 2,2 g trójetyloaminy, a potem jeszcze 0,4 ml kwasu octowego. Do tego roztworu, w temperaturze -50 do -45°C wprowadza się 0,9 g chlorku 1-(1-H)-tetrazoliloacetylenu w 10 ml chlorku metylenu i reakcję prowadzi się w ciągu 2 godzin w temperaturze -40 $\pm$ 5°C. Po zakończeniu reakcji temperaturę mieszaniny podnosi się do -10°C, dodaje się 4 ml wody, rozcieńczonym kwasem solnym ustala się wartość pH=1,0 i rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przemywa się wodą i otrzymuje się 1,95 g, to jest z wydajnością 92%, kwasu 7-(1-(1-H)-tetrazoliloacetamido (3-acetoksymetylo) cefemo-3-karboksylowego-4. Widmo absorpcyjne w podczerwieni dla tego produktu jest takie samo jak dla próbki standartowej.

Przykład XX. Do zawiesiny 3,44 g kwasu 7-amino-3-(1,2-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-5-(tiometylo) cefemo-3-karboksylowego-4 w 40 ml metanolu dodaje się 3 g trójetyloaminy w celu rozpuszczenia kwasu i mieszaninę oziębia się do -50°C. Do tej mieszaniny dodaje się roztwór 1,6 chlorku 1-(1H)-tetrazoliloacetylenu w 8 ml chloroformu ochłodzonego do temperatury -50°C i reakcję prowadzi się w ciągu 1 godziny w temperaturze -35°C oraz w ciągu 3 godzin w temperaturze -20°C. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje się 10 ml wody i 10 ml octanu etylu.

Warstwę wodną zbiera się i oczyszcza węglem aktywowanym oraz dodając kwasu solnego ustala się pH=2,0. Otrzymuje się 3,9 g, to jest z wydajnością 86%, kwasu 7-(2-(1-(H)-tetrazoliloacetamido))-3-(1,2-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-5-(tiometylo) cefemo-3-karboksylowego-4. Po krystalizacji z acetonu uzyskuje się białe kryształy kwasu o temperaturze topnienia 198 do 200°C (rozkład).

Przykład XXI. Do zawiesiny 2,72 g kwasu 7-amino-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4 w 30 ml metanolu dodaje się 3 g trójetyloaminy

w celu rozpuszczenia kwasu i mieszaninę oziębia się do -45°C. Do tego roztworu dodaje się 2,5 g chlorowodoru chlorku 4-pirydyliotioacetylenu w 12 ml chloroformu i reakcję prowadzi się w ciągu 1 godziny w temperaturze -35°C oraz w ciągu 3 godzin w temperaturze -20°C. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje się 10 ml wody i 10 ml octanu etylu.

Do warstwy wodnej dodaje się 10 ml octanu etylu, kwasem solnym ustala się pH=2,0 do 1,8 i zbiera się warstwą wodną. Do tej warstwy dodaje się trójetyloaminy aż do pH 3,0, oczyszcza się ją węglem aktywnym i w celu wytrącenia kryształów stopniowo dodaje się 200 ml acetonu. Miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze 0°C i odsąca się uzyskane kryształy. Otrzymuje się 3,3 g, to jest z wydajnością 80%, kwasu 7-( $\alpha$ -4-tiopirydylo(acetamido)-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowego-4 o temperaturze topnienia 147 do 153°C (rozkład).

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasów 7-acyloamidocefemo-3-karboksylowych-4 o ogólnym wzorze 1, w którym  $\text{R}^1$  oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę azydową, acyloksylową, alkiloksylową, aryloksylową lub grupę  $\text{S}-\text{R}'$  oznaczającą grupę alkilową, aryloalkilową, arylową lub heterocykliczną,  $\text{R}^2$  oznacza atom wodoru, podstawioną lub niepodstawioną grupę alkilową, arylową, aralkilową, cykloalkilową, cykloalkenylową lub grupę heterocykliczną,  $\text{R}^3$  ma to samo znaczenie co  $\text{R}^2$  lub oznacza atom chlorowca, grupę cyjanową, hydroksylową, azydową lub grupę  $\text{Y}-\text{R}''$ , w której Y oznacza atom tlenu lub siarki albo grupę  $\text{NH}$  lub  $\text{COO}$ ,  $\text{R}''$  oznacza grupę alkilową, arylową, aryloalkilową lub heterocykliczną,  $\text{R}^2$  i  $\text{R}^3$  mogą łącznie oznaczać pierścień oraz  $\text{R}^4$  oznacza atom wodoru lub grupę aminową, **znamienny tym**, że sole kwasów 7-aminocefemo-3-karboksylowych-4 o ogólnym wzorze 3, w którym  $\text{R}^1$  ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z reaktywnymi pochodnymi kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 2, w którym  $\text{R}^5$  oznacza atom wodoru lub grupę aminową zabezpieczoną w formie soli lub zabezpieczoną w pozycji N oraz  $\text{R}^2$  i  $\text{R}^3$  mają wyżej podane znaczenia, w obecności alkoholi jako rozpuszczalnika z wytworzeniem związku o ogólnym wzorze 4, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, oraz usunięcie grupy zabezpieczającej grupę aminową, w przypadku gdy  $\text{R}^5$  oznacza grupę aminową zabezpieczoną w formie soli lub zabezpieczoną w pozycji N.

2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasów 7-acyloamidocefemo-3-karboksylowych-4 o ogólnym wzorze 5, w którym  $\text{R}^1$  oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę azydową, acyloksylową, alkiloksylową, aryloksylową lub  $\text{S}-\text{R}'$ , w której  $\text{R}'$  oznacza grupę alkilową, arylową lub heterocykliczną,  $\text{R}^2$  oznacza atom wodoru, podstawioną lub niepodstawioną grupę alkilową, arylową, aryloalkilową, cykloalkilo-



wą, cykloalkenylową lub heterocykliczną oraz  $R^3$  ma takie samo znaczenie jak  $R^2$  lub oznacza atom chlorowca, grupę cyjanową, hydroksylową, azydową lub grupę  $Y-R''$ , w której Y oznacza atom tlenu lub siarki, grupę NH lub COO i  $R''$  oznacza grupę alkilową, aryłową, aryloalkilową lub heterocykliczną albo  $R^2$  i  $R^3$  mogą łącznie oznaczać pierścień, sole kwasów 7-aminocefemo-3-karboksylowych-4 o ogólnym wzorze 3, w którym  $R^1$  ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aktywnymi pochodnymi kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 2, w którym  $R^5$  oznacza grupę aminową zabezpieczoną w formie soli lub zabezpieczoną w pozycji N oraz  $R^2$  i  $R^3$  mają wyżej podane znaczenia, w obecności alkoholi jako rozpuszczalnika z wytworzeniem związku o ogólnym wzorze 4, w którym symbole mają wyżej podane znaczenia, oraz usuwa się grupę zabezpieczającą grupę aminową.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania kwasów 7-acyloamidocefemo-3-karboksylowych-4 o ogólnym wzorze 6, w którym  $R^1$  oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę azydową, acyloksylową, alkiloksylową, aryloksylową lub grupę  $S-R'$ , w której  $R'$  oznacza grupę alkilową, aryłową lub heterocykliczną,  $R^2$  oznacza atom wodoru, podstawioną lub niepodstawioną grupę alkilową, aryłową, aryloalkilową, cykloalkilową, cykloalkenylową lub heterocykliczną oraz  $R^3$  ma takie samo znaczenie jak  $R^2$  lub oznacza atom chlorowca, grupę cyjanową, hydroksylową, azydową lub grupę  $Y-R''$ , w której Y oznacza atom tlenu lub siarki, grupę NH lub COO,  $R''$  oznacza grupę alkilową, aryłową, aryloalkilową lub heterocykliczną oraz  $R^2$  i  $R^3$  mogą łącznie oznaczać grupę pierścieniową, sole kwasów 7-aminocefemo-3-karboksylowych-4 o ogólnym wzorze 3, w którym  $R^1$  ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z reaktywnymi pochodnymi kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 7, w którym  $R^2$  i  $R^3$  mają wyżej podane znaczenia, w obecności alkoholi jako rozpuszczalnika.

4. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym** że sole kwasów 7-aminocefemo-3-karboksylowych-4 o ogólnym wzorze 3, w którym  $R^1$  oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę azydową, acyloksylową, alkiloksylową, aryloksylową lub grupę  $S-R'$ , w której  $R'$  oznacza grupę alkilową, aryłową lub heterocykliczną, poddaje się reakcji z reaktywnymi pochodnymi kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 2, w którym  $R^2$  oznacza atom wodoru, podstawioną lub niepodstawioną grupę alkilową, aryłową, aryloalkilową, cykloalkilową, cykloalkenylową lub heterocykliczną,  $R^3$  ma takie samo znaczenie jak  $R^2$  lub oznacza atom chlorowca, grupę cyjanową, hydroksylową, azydową lub grupę  $Y-$

$R''$ , w której Y oznacza atom tlenu lub siarki, grupę NH lub COO,  $R''$  oznacza grupę alkilową, aryłową, aryloalkilową lub heterocykliczną,  $R^2$  i  $R^3$  mogą łącznie oznaczać grupę pierścieniową,  $R^5$  oznacza grupę aminową zabezpieczoną w formie soli lub zabezpieczoną w pozycji N, w obecności alkoholi jako rozpuszczalnika z wytworzeniem związku o ogólnym wzorze 4, w którym symbole mają wyżej podane znaczenia.

5. Sposób według zastrz. 1 — 4 **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 3, w którym  $R^1$  oznacza atom wodoru, grupę acetoksylową, metoksylową, azydową lub tio(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2).

6. Sposób według zastrz. 1, 2 i 4 **znamienny tym**, że jako kwas karboksylowy stosuje się kwas N-(1-N',N'-dwumetyloaminokarbonylo-1-propenyl-2)-D(-)- $\alpha$ -aminofenylooctowy, N-(1-metoksykarbonylo-1-propenyl-2)-D(-)- $\alpha$ -amino-(4-hydroksyfenyl) octowy, N-(1-etoksykarbonylo-1-propenyl-2)-D(-)- $\alpha$ -aminofenylooctowy, D(-)- $\alpha$ -aminooctowy, N-( $\beta,\beta,\beta$ -trójchloroetoksykarbonylo (-D)- $\alpha$ -aminofenylooctowy, N-( $\beta,\beta,\beta$ -trójchloroetoksykarbonylo) -D(-)- $\alpha$ -amino-(4-hydroksyfenyl)octowy, N-(1-morfolinokarbonylo-1-propenyl-2) -D(-)- $\alpha$ -aminol,4-heksadienyl-octowy, N-(1-morfolinokarbonylo-1-propenyl-2)-D(-)- $\alpha$ -aminofenylooctowy, N-(1-pirolidynokarbonylo-1-propenyl-2)-D(-)- $\alpha$ -aminofenylooctowy, 1,4-bis(3-(D)-(- $\alpha$ -karboksybenzylamino)krotonyl)-piperazynę, kwas N-(1-piperazynokarbonylo-1-propenyl-2)-D(-)- $\alpha$ -aminofenylooctowy lub N-(1-anilinokarbonylopropenyl-2)-D(-)- $\alpha$ -amino-(4-hydroksyfenyl)octowy.

7. Sposób według zastrz. 1 i 3, **znamienny tym**, że jako kwas karboksylowy stosuje się kwas fenoksypropionowy, tienylooctowy, 1-(1-H)-tetrazoliloctowy i 4-tiopirydyloctwy.

8. Sposób według zastrz. 1—4 **znamienny tym**, że jako alkohol stosuje się jedno-, dwu- lub trójhydroksylowy alkohol od 1 do 3 atomach węgla.

9. Sposób według zastrz. 1, 2, 3, 4 i 8, **znamienny tym**, że jako alkohol jednohydroksylowy stosuje się metanol.

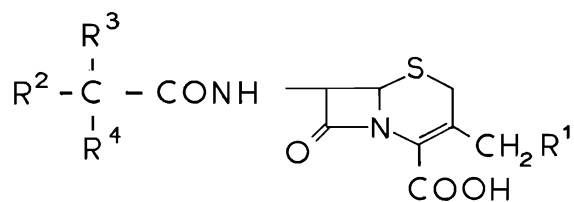
10. Sposób według zastrz. 1, 2, 3, 4 i 8, **znamienny tym**, że jako alkohol dwuhydroksylowy stosuje się glikol etylenowy.

11. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że jako sól kwasu 7-aminocefemo-3-karboksylowego-4 stosuje się trzeciorzędową aminę.

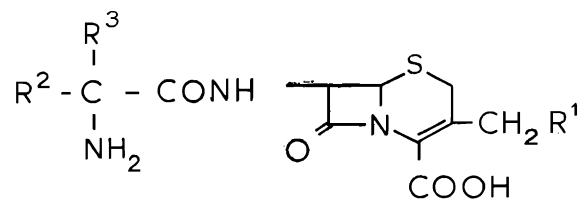
12. Sposób według zastrz. 1, 2, 3, 4 i 11, **znamienny tym**, że jako sól kwasu 7-aminocefemo-3-karboksylowego-4 stosuje się trójetyloaminę.

13. Sposób według zastrz. 1 do 4 **znamienny tym**, że reakcję pomiędzy solami kwasu 7-aminocefemo-3-karboksylowego-4 i reaktywną pochodną kwasu karboksylowego prowadzi się w temperaturze  $-50$  do  $0^\circ\text{C}$ .

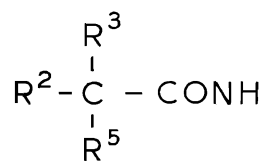




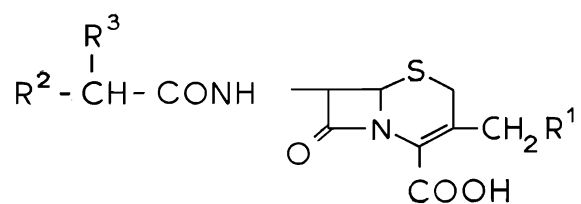
WZÓR 1



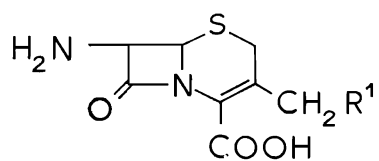
WZÓR 5



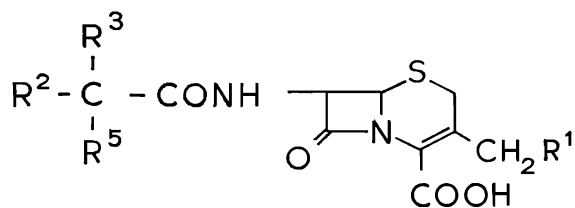
WZÓR 2



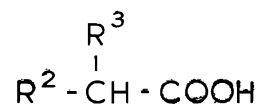
WZÓR 6



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 7

