



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 18.04.75 (P. 197695)

Pierwszeństwo: 19.04.74 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 27.03.76

Opis patentowy opublikowano: 25.10.1979

Int. Cl.²

C07D 501/26

C07D 501/60

//A61K 31/545

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych estrów cefalosporyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych estrów cefalosporyn zawierających zestryfikowaną grupę karboksylową przy węglu w pozycji 3 pierścienia dwuwodorotiazynowego w układzie cefemowym.

Sposobem według wynalazku wytwarza się cefalosporyny o ogólnym wzorze 1, w którym Z oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, w których X oznacza grupę alkilową zawierającą 1–6 atomów węgla, grupę chlorowcoalkilową zawierającą 2–6 atomów węgla, grupę 2,2,2-trójklorowcoetylową, metoksybenzylową, nitrobenzylową, benzylową, dwufenylometylową lub alkanoiloksymetylową zawierającą 2–5 atomów węgla, R oznacza atom wodoru lub grupę ochraniającą grupę karboksylową, R₁ oznacza grupę acylową o wzorze R'-CO-, w którym R' oznacza grupę alkilową zawierającą 1–7 atomów węgla, grupę alkenylo-
wą zawierającą 3–7 atomów węgla, grupę cyjanometylową, chlorowcometylową, 4-/ochronioną
amino-/4-/ochronioną karboksy/butylo-
wą lub grupę -R'', w którym R'' oznacza grupę 1,4-cykloheksyldienylową, fenylo-
wą lub podstawioną grupę fenylo-
wą, w której podstawnikami są 1–3
atomy chlorowca, grupa hydroksylo-
wa, nitro-
wa, cyjanowa, trójklorometylo-
wa, alkilowa zawierająca
1–4 atomy węgla, hydroksymetylo-
wa lub ochro-
niona grupa aminometylo-
wa lub R' oznacza grupę
aryloalkilową o wzorze R''-Y/m-CH₂-, w któ-

2

rym R'' ma wyżej podane znaczenie, Y oznacza atom tlenu lub siarki, a m oznacza liczbę 0 lub 1, lub R' oznacza podstawioną grupę aryloalkilową o wzorze 4, w którym R''' ma znaczenie podane dla R'' lub oznacza grupę 2-tienylową lub 3-tienylową, W oznacza grupę hydroksylową, ochronioną grupę hydroksylo-
wą, grupę karboksylową, ochronioną grupę kar-
boksylową, grupę aminową lub ochronioną grupę
aminową, albo R' oznacza grupę heteroarylomety-
lową o wzorze R'''-CH₂-, w którym R''' oznacza grupę 2-tienylową, 3-tienylową, 2-furylo-
wą, 3-fu-
rylo-
wą, 2-tiazolilową, 5-tetrazolilową lub 1-tetra-
zolilową, a R₂ oznacza atom wodoru lub grupę me-
toksylo-
wą oraz farmakologicznie dopuszczalne,
nietoksyczne sole kwasów o wzorze 1, w którym
R oznacza atom wodoru.

Znane są różne związki z grupy cefalosporyn. Antybiotyki te, posiadające tę samą podstawową budowę pierścienia, składającą się z czterocłonowe-
go pierścienia β-laktamowego sprzężonego z sze-
ściocłonowym pierścieniem dwuwodorotiazynowym
różnią się od siebie zarówno budową chemiczną
jak i działaniem biologicznym. Pod względem bu-
dowy chemicznej znane antybiotyki z grupy ce-
falosporyn różnią się acyloaminowym podstawni-
kiem przy węglu w pozycji 7 oraz podstawnikiem
przy węglu w pozycji 3 pierścienia dwuwodoro-
tiazynowego. Kwasy dezacetoksycefalosporynowe,
jak np. cefaleksyna zawierają jako podstawnik

przy węglu w pozycji 3 grupę metylową. Opisano również szereg cefalosporyn z podstawioną grupą metylową przy węglu w pozycji 3. Są to dezacytylocefalosporyny zawierające przy węglu w pozycji 3 grupę hydroksymetylową oraz związki zawierające w tej pozycji grupę alkylotiometylową i heteroarylotiometylową.

Ostatnio, w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 665 003, przedstawiono pewne 3-metoksymetylocefalosporyny, a w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr nr 3 647 788, 3 668 203 i 3 637 678 opisano 3-bromometylocefalosporyny. Oprócz 3-metylocefalosporyn lub podstawionych 3-metylocefalosporyn opisano również 3-formylocefalosporyny. W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 351 596 z 7 listopada 1967 r., Chamberlin opisał proces polegający na tym, że kwas 3-hydroksymetylo-7-acyloaminocefemo-3-karboksylowy-4 poddaje się reakcji ze związkiem dwuazowym, a otrzymany ester 3-formylocefalosporyny utlenia się środkiem utleniającym np. dwutlenkiem manganu lub trójtlenkiem chromu. Podobnie przekształcenie cząsteczki przedstawiono w belgijskim opisie patentowym nr 768 653. Odpowiednie sulfotlenki 3-formylocefalosporyn opisane zostały w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 674 784. Inna grupa cefalosporyn, różniąca się podstawnikiem przy węglu w pozycji 3, opisana została w opublikowanym holenderskim zgłoszeniu patentowym nr 7 206 931, w którym podano sposób wytwarzania pewnych nie podstawionych przy węglu w pozycji 3 cefalosporyn na drodze dekarbonylacji odpowiednich pochodnych 3-formylowych.

Sposób wytwarzania cefalosporyn o wzorze 1, w którym R, R₁, R₂ i Z mają wyżej podane znaczenie według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 5, w którym R' oznacza grupę ochraniającą grupę karboksylową, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a Z' oznacza grupę o wzorze 6 lub 7, w którym A oznacza atom metalu alkalicznego, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze X-T, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a T oznacza atom jodu lub bromu, w obecności sześciometylofosforoamidu i ewentualnie odestryfikowuje się grupę karboksylową w pozycji 4.

Określenie „grupa alkilowa zawierająca 1—6 atomów węgla”, oznacza grupę metylową, etylową, n-propylową, n-butylową, izobutylową, pentylową, n-heksylową, cykloheksylową i podobne alifatyczne łańcuchy węglowodorowe, „grupa alkenylowa zawierająca 3—7 atomów węgla” oznacza nienasycone, węglowodorowe ugrupowania łańcuchowe, takie jak grupa propenylowa (alilowa), butenylowa, pentenylowa, heksenylowa, heptenylowa itp., „grupa chlorowcometylowa” oznacza grupę chlorowcometylową, bromometylową lub jodometylową, „grupa chlorowcoalkilowa” zawierająca 2—6 atomów węgla” oznacza grupę 2-bromoetylową, 2-jodoetylową, 2-bromopropylową, 2-jodopropylową, 2-bromobutylową, 2-bromo-2-metylopropylową, 2-bromobutylową, 2-bromo-2-metylobutylową itp., „grupa alkanoiloksymetylowa zawierająca 2—5 atomów węgla” oznacza grupę acetoksyme-

tylową, propionyloksymetylową lub piwaloiloksymetylową.

Podstawnik X oznacza grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, 2-bromoetylową, n-butylową, 2-jodoetylową, 2-bromobutylową, 2-bromopropylową, 2,2,2-trójkloroetylową, p-metoksybenzylową, benzylową, p-nitrobenzylową, dwufenylo-

metylową, acetoksymetylową, itp.
Jeśli R" oznacza podstawioną grupę fenyłową, może to być grupa jedno- lub dwuchlorowcofenylowa, np. 4-chlorofenyłowa, 2,6-dwuchlorofenyłowa, 2,5-dwuchlorofenyłowa, 3,4-dwuchlorofenyłowa, 3-chlorofenyłowa, 3-bromofenyłowa, 4-bromofenyłowa, 3,4-dwubromofenyłowa, 3-chloro-4-fluorofenyłowa, 2-fluorofenyłowa itp., grupa jedno- lub dwuhydroksyfenylowa, np. 4-hydroksyfenylowa, 3-hydroksyfenylowa, 2,4-dwuhydroksyfenylowa itp., grupa nitrofenylowa np. grupa 3- lub 4-nitrofenylowa, grupa cyjanofenyłowa, np. 4-cyjanofenyłowa, niższa grupa jedno- lub dwualkilofenyłowa, np. 4-metylofenylowa, 2,4-dwumetylofenylowa, 2-metylofenylowa, 4-izopropylfenylowa, 4-etylofenylowa, 3-n-propylfenylowa itp., niższa grupa jedno- lub dwualkoksyfenylowa, np. 2,6-dwumetoksyfenylowa, 4-metoksyfenylowa, 3-etoksyfenylowa, 4-izopropoksyfenylowa, 4-III-rz-butoksyfenylowa, 3-etoksy-4-metoksyfenylowa itp.

R" oznacza również dwupodstawione grupy fenyłowe, zawierające różne podstawniki, np. grupę 3-metylo-4-hydroksyfenylową, 3-chloro-4-hydroksyfenylową, 2-metoksy-4-bromofenyłową, 4-etylo-2-hydroksyfenylową, 3-hydroksy-4-nitrofenylową, 2-hydroksy-4-chlorofenyłową i podobne dwupodstawione grupy fenyłowe z różnymi podstawnikami.

Określenie „ochroniona grupa aminowa” oznacza grupę aminową podstawioną jedną z ogólnie stosowanych grup ochraniających np. grupę III-rz-butoksykarbonyłową (t-BOC), benzyloksykarbonyłową, p-metoksybenzyloksykarbonyłową, p-nitrobenzyloksykarbonyłową, 2,2,2-trójkloroetoksykarbonyłową, 1-karbometoksypropenylową-2, utworzoną z acetylooctanu metylu, grupę trójmetylosililową i innymi grupami ochraniającymi grupę aminową.

Określenie „ochroniona grupa karboksylowa” oznacza łatwe do rozszczepienia grupy utworzone z grupą hydroksylową, np. grupę formyloksylową, chloroacetoksyłową, benzyldryloksylową, trityloksylową, p-nitrobenzyloksylową, trójmetylosililową itp.

Określenie „ochroniona grupa karboksylowa” oznacza grupę karboksylową podstawioną jedną z ogólnie stosowanych grup ochraniających przez utworzenie ugrupowania estrowego, które blokuje lub zabezpieczają funkcję karboksylową w czasie prowadzenia reakcji z innymi grupami funkcyjnymi cząsteczki. Stosuje się grupy ochraniające łatwe do odszczepienia na drodze hydrolizy lub wodorolizy w wyniku których uzyskuje się wolne grupy karboksylowe. Do takich grup należy grupa III-rz-butylowa, benzylowa, p-metoksybenzylowa, alkanoiloksymetylowa, zawierająca 2—6 atomów węgla, β-jodoetylowa, p-nitrobenzylowa, benzyldrylowa, fenacylowa, p-chlorowcofenacylowa,

2,2,2-trójkloroetylowa itp. grupy tworzące ugrupowanie estrowe. Rodzaj tych grup nie ma decydującego znaczenia pod warunkiem, że utworzony ester jest trwały w warunkach reakcji. Korzystnymi grupami ochraniającymi grupę karboksylową są takie grupy jak benzhydriowa, p-nitrobenzylowa, III-rz-butylowa, β,β,β -trójkloroetylowa, p-metoksybenzylowa i β -jodoetylowa, a najkorzystniejszymi grupami są takie jak benzhydriowa, p-metoksybenzylowa i III-rz-butylowa.

Powyższe definicje grup ochraniających grupy hydroksylowe, aminowe i karboksylowe nie są wyczerpujące. Funkcje takich grup polegają na zabezpieczeniu wymienionych grup reaktywnych w czasie prowadzenia syntezy żądanych produktów, po czym grupy te usuwa się bez naruszenia pozostałych części cząsteczki. Wiele z takich grup ochraniających jest dobrze znanych w procesach syntezy tego typu związków i możliwe jest zastosowanie innych grup na przykład jak opisane przez I.F.W. McOmie w „Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, 1973 r.

Grupami acylowymi o wzorze $R'-CO-$ jak wyżej zdefiniowano są grupy takie jak acetylowa, propionylowa, butyrylowa, heksanoilowa, heptanoilowa, 2-pentenoilowa, akryloilowa, 5-aminoadypilowa, chloroacetylowa, bromoacetylowa itp.

Grupami acylowymi o wzorze $R''-CO-$ są takie grupy jak benzoilowa, 2,6-dwumetoksybenzoilowa, 4-chlorobenzoilowa, 4-metylobenzoilowa, 3,4-dwuchlorobenzoilowa, 4-cyjanobenzoilowa, 3-bromobenzoilowa, 3-aminobenzoilowa, 4-nitrobenzoilowa i podobne grupy.

Grupami acylowymi o wzorze $R'-CO-$, w którym R' oznacza grupę o wzorze $R''-Y/m-CH_2-$, a m oznacza liczbę 0 są takie grupy jak cykloheksadien-1,4-ylo-1-acetylowa, fenyloacetylowa, 4-chlorofenyloacetylowa, 3-hydroksyfenyloacetylowa, 3-cyjanofenyloacetylowa, 4-hydroksy-3-metylofenyloacetylowa, 4-bromofenyloacetylowa, 4-etoksyfenyloacetylowa, 4-nitrofenyloacetylowa, 3,4-dwumetoksyfenyloacetylowa itp., gdy m oznacza liczbę 1, a Y oznacza atom tlenu grupami acylowymi są grupy takie jak fenoksyacetylowa, 3-hydroksyfenoksyacetylowa, 4-chlorofenoksyacetylowa, 3,4-dwuchlorofenoksyacetylowa, 2-chlorofenoksyacetylowa, 4-metoksyfenoksyacetylowa, 2-etoksyfenoksyacetylowa, 3,4-dwumetylofenoksyacetylowa, 4-izopropylfenoksyacetylowa, 3-cyjanofenoksyacetylowa, 3-nitrofenoksyacetylowa i podobne podstawione grupy fenoksyacetylowe, a gdy m oznacza liczbę 1, a Y oznacza atom siarki grupami fenylotioacetylowymi są grupy takie jak grupa fenylotioacetylowa, 2,5-dwuchlorofenylotioacetylowa, 3-chloro-4-fluorofenylotioacetylowa, 4-cyjanofenylotioacetylowa, 3-bromofenylotioacetylowa i podobne grupy acylowe.

Grupami acylowymi, w których R' oznacza podstawioną grupę aryloalkilową o wzorze ogólnym 4 są grupy aryloalkilowe podstawione grupą hydroksylową jak np. grupa 2-hydroksy-2-fenyloacetylowa o wzorze 8 lub grupa 2-formyloksy-2-fenyloacetylowa o wzorze 9 oraz podobne grupy, w których pierścień fenylowy jest podstawiony np. grupa 2-hydroksy-2-/4-metoksyfenylo/acetylowa, 2-hydro-

ksy-2-/3-chloro-4-hydroksyfenylo/-acetylowa, 2-formyloksy-2-/4-hydroksyfenylo/-acetylowa, 2-hydroksy-2-/3-bromofenylo/-acetylowa, 2-formyloksy-2-/3,5-dwuchloro-4-hydroksyfenylo/-acetylowa, 2-formyloksy-2-/3-chloro-4-metoksyfenylo/-acetylowa, 2-hydroksy-2-/3-chlorofenylo/-acetylowa i podobne grupy.

Grupami acylowymi, w których R' oznacza grupę aryloalkilową podstawioną grupą karboksylową lub grupą alkoksykarbonylową są grupy takie jak 2-fenylo-2-karboksyacetylowa, 2-fenylo-2-III-rz-butoksykarbonyloacetylowa, 2-/4-chlorofenylo/-2-benzyloksykarbonyloacetylowa, 2-/4-metoksyfenylo/-2-karboksyacetylowa, 2-/3-nitrofenylo/-2-karboksyacetylowa itp. grupy.

Gdy R' oznacza grupę aryloalkilową podstawioną grupą aminową lub jej pochodną, grupami acylowymi są grupy takie jak 2-amino-2-fenyloacetylowa, 2-amino-2-/1,4-cykloheksadienylo-1/acetylowa, 2-fenylo-2-III-rz-butoksykarbonyloamino/acetylowa, 2-/4-hydroksyfenylo/-2-aminoacetylowa itp. grupy.

Grupami acylowymi o wzorze $R'-CO-$, w którym R' oznacza grupę heteroarylometylową o wzorze $R'''-CH_2-$ są grupy takie jak 2-furyloacetylowa, 2-tiazoliloacetylowa o wzorze 10, 1-tetrazoliloacetylowa o wzorze 11 lub grupa 5-tetrazoliloacetylowa o wzorze 12.

Przykładem dwuestrów kwasu 7-acyloaminocefemodwukarboksylowego-3,4 otrzymanych sposobem według wynalazku są następujące związki: ester benzhydriowy kwasu 7-/2-tiazoliloacetamido/-3-/2-bromoetoksykarbonylo/-cefemo-2-karboksylowego-4, ester III-rz-butylowy kwasu 7-acetamido-3-etoksykarbonylocefemo-3-karboksylowego-4, ester benzhydriowy kwasu 7-fenyloacetamido-3-/2-bromopropoksykarbonylo/-cefemo-3-karboksylowego-4, ester 4-nitrobenzylowy kwasu 7-/3-tienyloacetamido/-3-/3-bromopropoksykarbonylo/-cefemo-2-karboksylowego-4, ester 4-metoksybenzylowy kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-/2-bromoetoksykarbonylo/-cefemo-3-karboksylowego-4, ester β,β,β -trójkloroetylowy kwasu 7-/4-chlorofenoksyacetamido/-3-/3-bromo-2-butoksykarbonylo/-cefemo-2-karboksylowego-4, ester 2-jodoetylowy kwasu 7-3-furyloacetamido-3-metoksykarbonylocefemo-3-karboksylowego-4 i ester III-rz-butylowy kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-/2-bromoetoksykarbonylo/-cefemo-2-karboksylowego-4.

Pochodne 4-metoksyowe otrzymuje się z odpowiednich estrów kwasów 7-metoksy-3-karboksycefemo-3-karboksylowych-4. Po usunięciu grupy ochraniającej grupę karboksylową w pozycji 4 otrzymuje się nowe, biologicznie aktywne związki znajdujące zastosowanie w zwalczaniu infekcji wywołanych przez drobnoustroje Gram-dodatnie i Gram-ujemne.

Dwuestry kwasów cefemodwukarboksylowych-3,4 przekształca się bezpośrednio w związki biologicznie aktywne na drodze izomeryzacji do pochodnej 3-cefemowej, jeśli dwuester posiada budowę 2-cefemu, z następnym usunięciem grupy ochraniającej grupę karboksylową przy węglu w pozycji 4.

Izomeryzację pochodnych 2-cefemowych do pochodnych 3-cefemowych przeprowadza się w pro-

cesie utleniająco-redukującym, który jest znany w chemii cefalosporyn. W procesie tym związek 2-cefemowy utlenia się za pomocą np. kwasu m-chloronadbenzoesowego, a otrzymany 1-tlenek pochodnej 3-cefemowej redukuje się za pomocą trójwartościowego fosforu, np. trójbromku fosforu lub trójchlorku fosforu, stosując dwumetyloformamid jako korzystny rozpuszczalnik.

Stwierdzono, że izomeryzację można prowadzić w jednym z kilku etapów procesu wytwarzania związków biologicznie aktywnych. Przekształcenie 2-cefemu w 3-cefem korzystnie prowadzi się w tym etapie, w którym związek 2-cefemowy nie zawiera wolnej grupy karboksylowej lub aminowej. Dlatego też przekształcenie to prowadzi się zazwyczaj z użyciem pochodnej 2-cefemowej zawierającej grupę acyloaminową ewentualnie z ochronioną grupą karboksylową lub aminową, przy węglu w pozycji 7, grupę ochraniającą grupę karboksylową przy węglu w pozycji 4 i grupę estrową przy węglu w pozycji 3. Choć wybór etapu, w którym prowadzi się izomeryzację nie ma decydującego znaczenia dopóki warunki reakcji są zadowalające, jednakże najdogodniej jest prowadzić go po wprowadzeniużądanego dla produktu końcowego podstawnika przy węglu w pozycji 3.

Rozszczepienie grupy estrowej przy węglu w pozycji 4 i otrzymanie wolnej w tej pozycji grupy karboksylowej przeprowadza się ogólnie znanymi sposobami, a zastosowanie poszczególnych metod zależy od rodzaju grupy ochraniającej, tworzącej ester. Grupy benzhydrylowe, III-rz-butylowe lub p-metoksybenzylowe usuwa się np. za pomocą kwasu trójfluorooctowego, zazwyczaj w obecności jonu karboniowego jako stabilizatora, np. anizolu. Odszczepienie grupy β,β,β -trójchloroetylowej i 2-jodoetylowej przeprowadza się za pomocą cynku i kwasu mrówkowego, octowego lub solnego. Odszczepienie grupy p-nitrobenzylowej prowadzi się zazwyczaj drogą uwodornienia estru w obecności palladu, rodru lub podobnych metali, w zawiesinie lub na nośniku, np. siarczanie baru, węgla lub tlenku glinowym.

Stwierdzono, że sposoby te można również stosować do usuwania innych ochraniających grup, które znajdują się w związkach cefemowych. Odszczepienie grupy ochraniającej grupę karboksylową przy węglu w pozycji 4 wymienionych wyżej dwuestrów 3-cefemowych prowadzi się do otrzymania kwasów 7-acyloamino-3-alkoksykarbonylo- (lub chloroalkoksykarbonylo)-cefemo-3-karboksylowych-4, stanowiących związki o działaniu przeciw bakteryjnym. Przykładem są następujące związki: kwas 7-2-tienyloacetamido/-3-metoksykarbonylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-feniloacetamido-3-2-bromoetoksykarbonylo/-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-fenoksyacetamido-3-2-jodoetoksykarbonylo/-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-2,5-dwuchlorofenylotioacetamido/-3-2-bromopropoksykarbonylo/-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-chloroacetamido-3-etoksykarbonylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-benzamido-3-bromoetoksykarbonylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-3-tienyloacetamido/-3-2-jodopropoksykarbonylo/-cefemo-3-karboksylowy-4 i kwas 7-2-tiazolilo-

acetamido/-3-etoksykarbonylocefemo-3-karboksylowy-4.

Proces wytwarzania wyjściowych soli estrów kwasów 7-acyloamino-3-karboksycéfemo-3-karboksylowych-4, utworzonych przy grupie karboksylowej w pozycji 3, obejmuje następujące etapy. Najpierw otrzymuje się ester kwasu 7-acyloamino-3-formylocefemokarboksylowego-4, który przekształca się w cykliczną lub acykliczną acetalową pochodną grupy formylowej w pozycji 3. Acetal poddaje się reakcji z N-bromosukcynimidem w obecności wolnorodnikowego inicjatora, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym i w temperaturze 20–100°C, w wyniku której wytwarza się dwueter kwasu cefemodwukarboksylowego-3,4. Następnie odestryfikowuje się zestryfikowaną grupę karboksylową w pozycji 3 otrzymując ester kwasu 3-karboksycéfemokarboksylowego-4, po czym wytwarza się sól z grupą karboksylową w pozycji 3.

W procesie, w którym otrzymuje się pochodne 3-karboksycéfemowe stosuje się związki wyjściowe posiadające takie boczne łańcuchy, które są najkorzystniejsze ze względu na dostępność i trwałość w warunkach reakcji. Łańcuchy te, występujące w pozycji 7 można następnie zastąpić innymi grupami acyloaminowymi, o maksymalnej aktywności biologicznej, stosując znane metody ich odszczepiania i powtórzonego acylowania. Produktami przejściowymi w reakcji transacylowania są odpowiednie pochodne 7-aminocefemowe.

Związki w postaci wolnych kwasów tworzą sole z szeregiem nieorganicznych i organicznych zasad.

Farmakologicznie dopuszczalne sole otrzymuje się na drodze reakcji wolnych kwasów z zasadami, np. wodorotlenkiem sodowym, węglanem sodowym, wodorotlenkiem potasowym, 2-etylokapronianem potasowym, węglanem wapniowym, etyloaminą, 2-hydroksyetyloaminą itp. Korzystnymi solami związków cefemowych są sole z metalami alkalicznymi. Korzystną zasadą do wytwarzania soli potasowych jest 2-etylokapronian potasowy.

Sole karboksylowe przeprowadza się w wolne kwasy przez zakwaszenie. Wolne kwasy jak i ich sole są związkami równowartościowymi z biologicznego punktu widzenia.

Antybiotyki cefemowe są związkami stosunkowo nietoksycznymi i znajdują zastosowanie w zwalczaniu infekcji u ssaków ciepłokrwistych przy podaniu pozajelitowym w skutecznych i nietoksycznych dawkach. Ze związków 3-/podstawionych karbonylo/-cefemowych-3 otrzymuje się ciekłe preparaty farmaceutyczne z zastosowaniem np. wody, izotonicznego roztworu soli itp., które podaje się w postaci domięśniowych iniekcji lub wlewów dożylnych, stosując dawki od 125 mg do 16 g dziennie w zależności od ciężaru ciała pacjenta, stanu leczonogo schorzenia oraz innych czynników branych pod uwagę przy leczeniu. W zwalczaniu infekcji wystarczają powtarzalne podawania mniejszych dawek, ale w pewnych przypadkach podaje się większe dawki w celu szybkiego osiągnięcia żądanych efektów w leczeniu. Związki antybiotyczne podaje się w postaci wolnych kwasów lub w postaci dopuszczalnych w lecznictwie, nietoksycznych soli, np. sodowych lub potasowych.

Najbardziej korzystną grupą biologicznie aktywnych związków są związki o ogólnym wzorze 13, w którym R_1 oznacza grupę acylową o wzorze $R'-CO-$, a R_2 oznacza atom wodoru, grupę alkilową zawierającą 1–6 atomów węgla lub grupę 2-chlorowcoalkilową zawierającą 1–6 atomów węgla.

Szczególnie korzystną grupą antybiotyków są związki o wzorze 13, w którym R_2 oznacza grupę alkilową zawierającą 1–6 atomów węgla lub grupę chlorowcoalkilową zawierającą 1–6 atomów węgla, a R' oznacza grupę o wzorze 14, w którym R_{10} oznacza grupę fenylową lub 4-hydroksyfenylową, a W oznacza grupę hydroksylową, formyloksylową lub karboksylową.

Przykładem tych korzystnych związków są następujące pochodne: kwas 7-/D-fenylhydroksyacetamido/-3-metoksykarbonylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-/2-fenyl-2-karboksyacetamido-3-etoksykarbonylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-[D-2-/4-hydroksyfenyl/-2-formyloksyacetamido]-3-n-propoksykarbonylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-[D-2-/4-hydroksyfenyl/-2-hydroksyacetamido]-3-metoksykarbonylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-/2-fenyl-2-karboksyacetamido/-3-cykloheksanoksykarbonylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-[D-2-/2-fenyl-2-formyloksyacetamido]-3-izopropoksykarbonylocefemo-3-karboksylowy-4 i kwas 7-/2-fenyl-2-karboksyacetamido/-3-metoksykarbonylocefemo-3-karboksylowy-4.

Sposób według wynalazku wyjaśniają następujące przykłady, z których przykłady I–V dotyczą wytwarzania związków wyjściowych.

Przykład I. Ester benzhydrylowy kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-formylocefemo-2-karboksylowego-4.

Do zawiesiny 23,6 g (67 mmoli) kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-hydroksymetylocefemo-2-karboksylowego-4 w 500 ml octanu etylu dodaje się kroplami roztwór 19,4 g (0,1 mola) dwufenyldwuazometanu w 50 ml octanu etylu, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 15 minut, chłodzi do temperatury pokojowej i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Otrzymaną pozostałość przeemywa się 1 litrem mieszaniny eteru etylowego i eteru naftowego (1:1) i otrzymuje się różowy osad estru benzhydrylowego kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-hydroksymetylocefemo-2-karboksylowego-4 w ilości 38 g (94,2%).

Do roztworu estru benzhydrylowego w 1 litrze acetonu dodaje się kroplami 33,6 ml (76 mmoli, 1,2 gramorównoważnika) kwasu chromowego, miesza w temperaturze pokojowej przez 8 minut, a następnie dodaje się 35 ml alkoholu izopropylowego i miesza przez dalsze 5 minut. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do małej objętości i ekstrahuje dwukrotnie octanem etylu w porcjach po 400 ml. Połączne ekstrakty przeemywa się następnie kolejno 4 razy wodą, roztworem wodorowęglanu sodowego, wodą, 1N HCl i roztworem chlorku sodowego, po czym osusza za pomocą Na_2SO_4 . Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha otrzymuje się 31,3 g (95,4%) surowego estru benzhydrylowego kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-formylocefemo-2-

-karboksylowego-4, który oczyszcza się drogą krystalizacji z toluenu (43% wydajności) lub drogą chromatografii na żelu krzemionkowym (68 g) stosując jako rozpuszczalniki mieszaninę benzenu i octanu etylu (22 g, 82% wydajności).

Otrzymany produkt rekrystalizuje się z mieszaniny chlorku metylenu i heksanu i otrzymuje się kryształy w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 149–150°C. Analiza w podczerwieni ($CHCl_3$): 1785 cm^{-1} ($C=O$ β -laktamowe), 1680 cm^{-1} ($C=O$ amidowe) i 2830 cm^{-1} ($C=O$ formylowe), MRJ ($CDCl_3$): 3,80 (s, 2, CH_2 łańcuch boczny), 5,12 (d, 1, $J=4$, Hz, C^6-H), 5,40 (d, 1, $J=4,0$ Hz, C^7-H), 6,51 (s, 1, C^4-H) i 9,20 ppm (s, 1, CHO).

Analiza elementarna dla wzoru $C_{27}H_{22}N_2O_6S_2$ obliczono: C — 62,53%, H — 4,28%, N — 5,40% oznaczono: C — 62,33%, H — 4,19%, N — 5,17%.

Przykład II. Ester benzhydrylowy kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-/1,3-dioksolanilo-2/-cefemo-2-karboksylowego-4.

21,5 g (41,5 mmola) estru benzhydrylowego kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-formylocefemo-2-karboksylowego-4 miesza się z 11,6 ml glikolu etylenowego (0,2 mola) i 0,197 g (1,04 mmola) jednowodzianu kwasu toluenosulfonowego w 500 ml benzenu, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa się przez 10 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną z użyciem nasadki Deana-Starka (1,5 ml zebranej wody), a następnie chłodzi i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha.

Otrzymany produkt rozpuszcza się w octanie etylu i kolejno przemywa roztworem wodorowęglanu sodowego (2 razy), wodą (2 razy) i roztworem chlorku sodowego, a następnie osusza Na_2SO_4 . Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha otrzymany produkt chromatografuje się na 40 g żelu krzemionkowego z użyciem mieszaniny benzenu i octanu etylu jako rozpuszczalników. W wyniku rekrystalizacji z mieszaniny chlorku metylenu i heksanu otrzymuje się ester benzhydrylowy kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-/1,3-dioksolanilo-2/-cefemo-2-karboksylowego-4 w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 142–148°C (15,07 g, 64,2% wydajności). Analiza w podczerwieni ($CHCl_3$): 1780 cm^{-1} ($C=O$ β -laktamowe), MRI ($CDCl_3$): 3,3–3,9/m, 4, $-CH_2-$, 3,83 (s, 2, CH_2 łańcuch boczny), 5,10 (d, 1, $J=4,0$, Hz, C^6-H), 5,17 (s, 1, CH acetal), 5,21 (s, 1, C^4-H) i 5,45 ppm (q, 1, $J=4,0$ i 8,0 Hz, C^7-H).

Analiza elementarna dla wzoru $C_{29}H_{26}O_6S_2$ obliczono: C — 61,69%, H — 4,66%, N — 4,98% oznaczono: C — 61,69%, H — 4,43%, N — 5,10%.

Przykład III. Ester benzhydrylowy kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-/2-bromoetoksykarbonylo/-cefemo-2-karboksylowego-4.

Do 1200 ml benzenu dodaje się 15,07 g (25,8 mmola) estru benzhydrylowego kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-/1,3-dioksolanilo-2/-cefemo-2-karboksylowego-4, 5,25 g (29,5 mmola) N-bromosukcynimidu i 36,5 mg (0,25 mmola) (0,01 gramorównoważnika) azobisizobutyronitrylu, po czym mieszaninę ogrzewa się łagodnie we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną przez 20 minut, chłodzi i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Otrzymuje się ciemno zabarwiony produkt, który chromatografuje się na

36 g żelu krzemionkowego z użyciem mieszaniny toluenu i octanu etylu jako rozpuszczalników. Otrzymuje się 7,61 g (44,4%) estru benzhydrilowego kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-/2-bromoetoksykarbonylo/-cefemo-2-karboksylowego-4 o temperaturze topnienia 129–130°C. Analiza w podczerwieni (CHCl_3): 1785 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ β -laktam), MRI (CDCl_3): 3,25 (t, 2, $J=6,0$ Hz, CH_2Br), 3,83 (s, 2, CH_2 łańcuch boczny), 4,30 (t, 2, $J=6,0$ Hz, $\text{O}-\text{CH}_2-$), 4,95 (d, 1, $J=4,0$ Hz, $\text{C}^6\text{-H}$), 5,45 (q, 1, $J=4,0$ i 8,0 Hz, $\text{C}^7\text{-H}$), 5,50 (s, 2, $\text{C}^4\text{-H}$) i 7,80 ppm (s, 1, $\text{C}^2\text{-H}$). Analiza elementarna dla wzoru $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{S}_2$ obliczono: C — 54,29%, H — 3,93%, N — 4,37% oznaczono: C — 54,22%, H — 3,90%, N — 4,27%.

Przykład IV. Ester benzhydrilowy kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-/2-jodoetoksykarbonylo/-cefemo-2-karboksylowego-4.

7,61 g (12 mmoli) estru benzhydrilowego kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-/2-bromoetoksykarbonylo/-cefemo-2-karboksylowego-4 miesza się z 6,75 g (45 mr) jodku sodowego w 100 ml acetonu. Po odgazowaniu mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do 35°C i miesza przez 16 godzin, po czym sączy i odparowuje do sucha. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu, przemywa wodą (3 razy), solanką i osusza siarczanem sodowym. Po odparowaniu do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 7,78 g (95,5%) estru benzhydrilowego kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-/2-jodoetoksykarbonylo/-cefemo-2-karboksylowego-4. Analiza w podczerwieni (CHCl_3): 1785 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ β -laktam), MRI (CDCl_3): 2,96 (t, 2, $J=7,0$ Hz, CH_2 I), 3,80 (s, 2, CH_2 łańcuch boczny), 4,24 (t, 2, $J=7,0$ Hz, $-\text{OCH}_2-$), 4,95 (d, 1, $J=4,0$ Hz, $\text{C}^6\text{-H}$), 5,24 (q, 1, $J=4,0$ Hz, $\text{C}^7\text{-H}$, reszta sygnału $\text{C}^4\text{-H}$), 5,50 (s, 1, $\text{C}^4\text{-H}$) i 7,80 ppm (s, 1, $\text{C}^2\text{-H}$).

Przykład V. Ester benzhydrilowy kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-karboksycefemo-2-karboksylowego-4.

2,79 g (4,05 mmola) estru benzhydrilowego kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-/2-jodoetoksykarbonylo/-cefemo-2-karboksylowego-4 rozpuszcza się w mieszaninie 8 ml lodowatego kwasu octowego i 48 ml dwumetyloformamidu w temperaturze 0°C i poddaje działaniu 2,79 g pyłu cynkowego (10,5 równoważnika) w czasie 1,5 godziny. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się następnie octanem etylu i sączy przez ziemię okrzemkową. Przesącz przemywa się kolejno roztworem wodorowęglanu sodowego (3 razy), wodą, 1 n HCl, solanką i osusza Na_2SO_4 . Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha otrzymuje się 1,92 g (89%) estru benzhydrilowego kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-karboksycefemo-2-karboksylowego-4. Widmo MRI (CDCl_3): 3,84 (s, CH_2 łańcuch boczny), 4,99 (d, 1, $J=4,0$ Hz, $\text{C}^6\text{-H}$), 5,45 (m, $\text{C}^4\text{-H}$ i $\text{C}^7\text{-H}$) i 7,88 ppm (s, $\text{C}^2\text{-H}$).

Przykład VI. Ester benzhydrilowy kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-izopropoksycefemo-2-karboksylowego-4.

Do roztworu 0,725 g (1,30 mmola) soli sodowej estru benzhydrilowego kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-karboksycefemo-2-karboksylowego-4 w 3,0 ml sześciometylofosforamidu (HMPA) dodaje się 0,65 ml (6,5 mmola) jodku izopropylu. Miesza się przez 37 godzin w temperaturze pokojowej a następnie prze-

nosi w octanie etylu do rozdzielacza. Roztwór prze-mywa się trzykrotnie 1N HCl i dwukrotnie solanką, po czym suszy nad bezwodnym siarczanem sodu. Po odparowaniu do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się produkt, który poddaje się chromatografii na 5 g żelu krzemionkowego stosując mieszaninę toluenu i octanu etylu. Otrzymuje się 522 mg (70%) estru izopropylowego w postaci białej piany. Widmo w podczerwieni (CHCl_3): 1790 cm^{-1} β -laktam, MRI (CDCl_3): 1,14 (2 nakładające się dublety, 6, $-\text{CH}/\text{CH}_2$), 3,84 (s, 2, CH_2 łańcuch boczny), 5,00 (m, 2, $\text{C}^6\text{-H}$ i $-\text{CH}/\text{CH}_2$), 5,45 (q, 1, $J=4,0$ i 8,0 Hz, $\text{C}^7\text{-H}$), 5,55 (m, 1, $\text{C}^4\text{-H}$), 6,9–7,5 (m, benzhydryl ArH i tienyl) oraz 7,72 (m, 1, $\text{C}^2\text{-H}$).

Przykład VII. Ester benzhydrilowy kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-izopropoksykarbonylocefemo-3-karboksylowego-4.

Roztwór 2,34 g (11,5 mmola) kwasu m-chloronadbenzoesowego w 40 ml chloroformu dodaje się kroplami przy mieszaniu w ciągu 15 minut do ochłodzonego przez 10 minut w łaźni lodowej roztworu 5,72 g (10,25 mmola) estru benzhydrilowego kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-izopropoksykarbonylocefemo-2-karboksylowego-4 w 250 ml chloroformu. Po upływie dwóch godzin mieszaninę reakcyjną prze-mywa się roztworem wodorowęglanu sodowego (3 razy) i solanką, po czym osusza bezwodnym Na_2SO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Otrzymuje się jednorodny chromatograficznie sulfotlenek 3-cefemu, który rozpuszcza się w 100 ml dwumetyloformamidu ochłodzonego na łaźni lodowej i poddaje działaniu 1,37 ml (15,7 mmola, 1,5 równoważnika) trójskloru fosforu. Po usunięciu łaźni lodowej mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze pokojowej przez 45 minut, dodaje się octan etylu i powstały roztwór prze-mywa się kolejno roztworem wodorowęglanu sodowego (3 razy), wodą (2 razy) i solanką. Po osuszeniu bezwodnym Na_2SO_4 roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany surowy produkt chromatografuje się na 10 g żelu krzemionkowego z użyciem toluenu i octanu etylu jako rozpuszczalników i otrzymuje się ester benzhydrilowy kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-izopropoksykarbonylocefemo-3-karboksylowego-4.

Przykład VIII. Kwas 7-/2-tienyloacetamido/-3-izopropoksykarbonylocefemo-3-karboksylowy-4.

Do ochłodzonej do temperatury 5°C zawiesiny 0,316 g (0,579 mmola) estru benzhydrilowego kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-izopropoksykarbonylocefemo-3-karboksylowego-4 w 5 ml anizolu dodaje się 5 ml zimnego kwasu trifluorooctowego i po natychmiastowym rozpuszczeniu się osadu powstały bezbarwny roztwór miesza się i chłodzi przez 10 minut, po czym dodaje się 50 ml n-heptanu. Roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do małej objętości i wydzielony osad barwy białej odsącza się, a następnie rozpuszcza w acetonie. Po odparowaniu acetonowego roztworu do sucha, pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i ekstrahuje trzykrotnie zimnym roztworem wodorowęglanu sodowego. Połączone ekstrakty wodne wytrząsa się z octanem etylu i zakwasza 1N HCl. Fazę organiczną oddziela się prze-mywa solanką,

osusza bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Otrzymuje się kwas 7-/2-tienyloacetamido/-3-izopropoksykarbonylocefemo-3-karboksylowy-4 w postaci białego ciała stałego. Produkt wykazuje biologiczną aktywność przeciw organizmom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym.

Przykład IX. Ester benzhydrylowy kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-/n-propoksykarbonylo/-cefemo-2-karboksylowy-4.

Postępuje się sposobem podanym w przykładzie VI, stosując jako produkty wyjściowe sól sodową estru kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-karboksycefemo-2-karboksylowego-4 i jodek n-propylu. Tytułowy dwueter wyodrębnia się za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym, z wydajnością 75%. Widmo w podczerwieni (CHCl_3): 1790 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ β -laktam), MRI (CDCl_3): 0,71 (m, 3, CH_3), 1,30 (m, 2, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,71 (s, 2, CH_2 łańcuch boczny), 3,90 (m, 2, $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 4,86 (d, 1, $J=4,0\text{ Hz}$, $\text{C}^6\text{-H}$), 5,35 (q, 1, $J=4,0\text{ Hz}$ i $8,0\text{ Hz}$, $\text{C}^7\text{-H}$), 5,44 (d, 1, $J=1,0\text{ Hz}$, $\text{C}^4\text{-H}$) i 7,65 ppm (d, 1, $J=1,0\text{ Hz}$, $\text{C}^2\text{-H}$).

Przykład X. Ester benzhydrylowy kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-/n-propoksykarbonylo/-cefemo-3-karboksylowego-4.

Do ochłodzonego do temperatury 5°C roztworu 0,561 g estru bezhydrylowego kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-/n-propoksykarbonylo/-cefemo-2-karboksylowego-4 w 50 ml chloroformu przy mieszanii dodaje się roztwór 0,218 g kwasu m-chloronadbenzoesowego w 2 ml chloroformu i po upływie 12,5 godziny w temperaturze pokojowej mieszaninę reakcyjną przemywa się roztworem wodorowęglanu sodowego (2 razy) i solanką, po czym osusza bezwodnym Na_2SO_4 . Po odparowaniu do sucha otrzymuje się produkt, który chromatografuje się na 5 g żelu krzemionkowego, po czym rozpuszcza się w 25 ml dwumetyloformamidu, a następnie chłodzi w łaźni lodowej i dodaje 0,214 ml PCl_3 . Mieszaninę reakcyjną bez chłodzenia miesza się przez godzinę i przenosi do rozdzielacza za pomocą octanu etylu. Fazę organiczną przemywa się następnie roztworem wodorowęglanu sodowego (3 razy), wodą (4 razy) i solanką (2 razy). Po osuszeniu bezwodnym siarczanem sodowym roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha i otrzymuje produkt, który chromatografuje się na 5 g żelu krzemionkowego z użyciem toluenu i octanu etylu jako rozpuszczalników. Otrzymuje się 0,328 g (58%) estru benzhydrylowego kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-/m-propoksykarbonylo/-cefemo-3-karboksylowego-4 w postaci jasnożółtego osadu. Widmo w podczerwieni (CHCl_3): 1800 cm^{-1} $\text{C}=\text{O}$ β -laktam), MRI (CDCl_3): 0,65 (m, 3, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,18 (m, 2, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3,68 (s, 2, CH_2 łańcuch boczny), 3,68 (m, 4, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ i $\text{C}^2\text{-H}$), 4,85 (d, 1, $J=5,0\text{ Hz}$, $\text{C}^6\text{-H}$) i 5,82 ppm (q, 1, $J=5,0$ i $9,0\text{ Hz}$, $\text{C}^7\text{-H}$).

Przykład XI. Kwas 7-/2-tienyloacetamido/-3-/n-propoksykarbonylo/-cefemo-3-karboksylowy-4.

Ester benzhydrylowy kwasu 7-/2-tienyloacetamido/-3-/n-propoksykarbonylo/-cefemo-3-karboksylowego-4 poddaje się procesowi deestryfikacji z wydajnością 65% działając mieszaniną kwasu trójfluorooctowego i anizolu, sposobem opisanym w przy-

kładzie VIII i otrzymuje się tytułowy kwas w postaci osadu barwy białej. Produkt ten wykazuje aktywność biologiczną w stosunku do Gram-dodatnich i Gram-ujemnych mikroorganizmów.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych esterów cefalosporyn o ogólnym wzorze 1, w którym Z oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, w których X oznacza grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, chlorowcoalkilową o 2—6 atomach węgla, 2,2,2-trójklorowcoetylową, metoksybenzylową, nitrobenzylową, benzylową, dwufenylometylową lub alkanoiloksymetylową o 2—5 atomach węgla, R oznacza atom wodoru lub grupę ochraniającą grupę karboksylową, korzystnie grupę benzhydrylową, p-nitrobenzylową, III-rz. butylową, 2,2,2-trójkloroetylową, p-metoksybenzylową lub 2-jodoetylową, R_1 oznacza grupę acylową o wzorze $\text{R}'\text{-CO-}$, w którym R' oznacza grupę alkilową o 1—7 atomach węgla, alkenylową o 3—7 atomach węgla, cyjanometylową, chlorowcometylową, 4-/ochronioną amino-/4-/ochronioną karboksy/-butylową w której grupą ochraniającą grupę aminową jest korzystnie grupa III-rz-butoksykarbonylowa, benzyloksykarbonylowa, p-metoksybenzyloksykarbonylowa, p-nitrobenzyloksykarbonylowa, 2,2,2-trójkloroetoksykarbonylowa lub trójmetylosililowa, a grupą ochraniającą grupę karboksylową jest korzystnie grupa bezhydrylowa, p-nitrobenzylowa, III-rz.-butylowa, 2,2,2-trójkloroetylowa, p-metoksybenzylowa, lub 2-jodoetylowa lub R' ma znaczenie podane dla grupy $-\text{R}''$, która oznacza grupę 1,4-cykloheksadienylową, fenylołą lub podstawioną grupę fenylołą, w której podstawnikami są 1—3 atomy chlorowca, grupy hydroksylowe, nitrowe, cyjanowe, trójfluorometylowe, alkilowe o 1—4 atomach węgla, alkoksylowe o 1—4 atomach węgla, hydroksymetylowe lub ochronione grupy aminometylowe w których grupą ochraniającą grupę aminową jest korzystnie grupa III-rz.-butoksykarbonylowa, benzyloksykarbonylowa, p-metoksybenzyloksykarbonylowa, p-nitrobenzyloksykarbonylowa, 2,2,2-trójkloroetoksykarbonylowa lub grupa trójmetylosililowa, albo R' oznacza grupę aryloalkilową o wzorze $\text{R}''\text{-Y/m-CH}_2\text{-}$, w którym R'' ma wyżej podane znaczenie, Y oznacza atom tlenu lub siarki, a m oznacza liczbę 0 lub 1 lub też R' oznacza podstawioną grupę aryloalkilową o wzorze 4, w którym R''' ma znaczenie podane dla R'' lub oznacza grupę 2-tienylową lub 3-tienylową, W oznacza grupę hydroksylową, chronioną grupę hydroksylową, w której grupą ochraniającą jest korzystnie grupa formylowa, chloroacetylowa, benzhydrylowa, tritylowa, p-nitrobenzylowa lub trójmetylosililowa, grupę karboksylową, ochronioną grupę karboksylową w której grupą ochraniającą jest korzystnie grupa benzhydrylowa, p-nitrobenzylowa, III-rz.-butylowa, 2,2,2-trójkloroetylowa, p-metoksybenzylowa lub 2-jodoetylowa, grupę aminową lub ochronioną grupę aminową w której grupą ochraniającą jest korzystnie grupa III-rz-butoksykarbonylowa, benzyloksykarbonylowa, p-metoksybenzyloksykarbonylowa, p-nitrobenzyloksykarbonylowa, 2,2,2-trójkloroetoksykarbonylowa lub grupa trójmetylo-

sililowa lub też R' oznacza grupę heteroarylometylową o wzorze $R''' -CH_2-$, w którym R''' oznacza grupę 2-tienylową, 3-tienylową, 2-furylową, 3-furylową, 2-tiazoliową, 5-tetrazoliową lub 1-tetrazoliową a R^2 oznacza atom wodoru lub grupę metoksyową oraz farmakologicznie dopuszczalnych nietoksycznych soli kwasów, w których R oznacza atom wodoru, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5, w którym R oznacza grupę ochraniającą grupę karboksylową korzystnie grupę

benzhydrylową, p-nitrobenzylową, III-rz-butylową, 2,2,2-trójkloroetylową, p-metoksybenzylową lub 2-jodoetylową, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie a Z' oznacza grupę o wzorze 6 lub 7, w których A oznacza atom metalu alkalicznego, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze X-T, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a T oznacza atom jodu lub bromu, w obecności sześciometylofosforamidu i ewentualnie odestryfikuje się grupę karboksylową w pozycji 4.

