

którym R_7 i R_8 mają wyżej podane znaczenie.

Sposób według wynalazku polega na tym, że w obojętnym bezwodnym rozpuszczalniku w temperaturze od -90 do -15°C poddaje się reakcji 2—6 równoważników estru β -laktamu o wzorze 11, w którym R_9 oznacza grupę acetoksymetylową lub łatwą do usunięcia grupę tworzącą ester z równoważnikiem soli metalu alkalicznego o wzorze $M^{\pm}O-R_2$, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie i w obecności nadmiaru odpowiadającego alkoholu o wzorze HOR_2 , w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, po czym dodaje 1—5 równoważników środka chlorowcującego, zakwasza mieszaninę reakcyjną i wydziela z mieszaniny podstawiony ester β -laktamu i ewentualnie w celu wytworzenia związku o wzorze 1, w którym R_3 oznacza grupę pirymidynową, otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_3 oznacza grupę acetoksy ogrzewa się z pirydyną w obojętnym rozpuszczalniku acetometoksyli lub związku zawierającym łatwą do usunięcia grupę estrową.

Wiele antybiotyków penicylinowych i cefalosporynowych wytwarza się na drodze półsyntezy. Na przykład pierścień penicylinowy kwasu 6-amino-penicylinowego (6-APA) acyluje się różnego rodzaju środkami acylującymi do otrzymania aktywnych antybiotyków penicylinowych. Podobnie postępuje się z pierścieniem cefalosporynowym kwasu 7-amino-cefalosporanowego w celu otrzymania biologicznie aktywnych pochodnych kwasu 7-acylamidocefalosporynowego. Następnie za pomocą półsyntezy pierścienia antybiotyku cefalosporynowego, kwasu 7-amidodeacetoksycefalosporynowego (7-ADCA) acyluje się go różnego rodzaju środkami acylującymi do otrzymania aktywnego kwasu 7-acylamidodeacetoksycefalosporynowego. Od niedawna z pierścienia cefalosporynowego opartego na podstawniku 3-acetoksymetylowym wytwarza się dalsze pochodne przez zastąpienie grupy acetoksy różnego rodzaju podstawnikami.

Dotychczas cefalosporyny i penicyliny zawierające podstawnik w atomie węgla pierścienia β -laktamu są mało opisane w literaturze.

7-metoksycefalosporynę C oraz kwas 7-/5-amino-5-karboksywaleramido/-7-metoksy-3-karbamilo-ksymetylocefemo-3-karboksylowy-4 wytwarza się na drodze fermentacji z zastosowaniem *Streptomyces lipmanii* i *Streptomyces clavuligerus* sposobem opisanym w J. Am. Chem. Soc. 93, 2308 (1971).

Strominger w Amer J. Med., 39, 708 (1965) opisuje 6-metylopenicylinę.

Określenie „cefalosporyna” stosuje się do związków mających budowę pierścienia 3-cefemowego obejmujących pochodne 3-metylocefemowe-3, kwasy deacetoksycefalosporynowe, pochodne 3-acetoksymetylocefemowe-3, kwasy cefalosporynowe. Określenie „kwas cefalosporynowy” stosuje się do antybiotyków 3-acetoksymetylocefemowych-3.

Związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie wytwarza się w reakcji kwasu penicylanowego lub kwasu cefalosporynowego ich soli metali alkalicznych lub estrów, a korzystnie estrów łatwo rozpuszczalnych do otrzymania wolnego kwasu karboksylowego, takich jak ester benzylowy, ester benzhydriowy lub ester

trójchloroetylowy w obojętnym rozpuszczalniku oraz alkoholaniu, cykloalkoholanu lub benzyloalkoholanu w temperaturze poniżej zera, korzystnie w temperaturze -90°C do -15°C i w obecności nadmiaru alkoholu odpowiadającemu stosowanemu alkoholowi.

Do zimnej mieszaniny reakcyjnej dodaje się następnie związek zawierający chlorowiec, tak jak podchloryn II rzęd.-butylowy lub N-chloroacetamid i mieszaninę reakcyjną miesza się, chłodząc nadal w ciągu 5—20 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną zadaje się przez dodanie lodowatego kwasu octowego lub kwasu mrówkowego. Alkoksylowane penicyliny i cefalosporyny wydziela się z mieszaniny reakcyjnej znany sposób z otrzymaniem 6- lub 7- podstawionego estru penicyliny lub cefalosporyny. Wydzielony ester stanowi związek o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru.

Związek o wzorze 1 wykazuje charakterystykę absorpcji w podczerwieni analogiczną jak niepodstawiony kwas penicylanowy i cefalosporynowy, a także analogiczną charakterystykę widma ultrafioletowego.

6-podstawione penicylany i 7-podstawione cefalosporyniany wytworzone sposobem według wynalazku wykazują gram dodatnią i gram ujemną aktywność mikrobiologiczną.

Określenie „podstawiona grupa fenyłowa” odnosi się do grupy fenyłowej podstawionej co najmniej jednym podstawnikiem, takim jak atom chloru, atom bromu, atom fluoru, niższa grupa alkilowa o 1—4 atomach węgla np. grupa metylowa, etylowa, i izopropylowa, grupa hydroksylowa, grupa nitrowa, grupa aminowa, grupa aminometylowa, niższa grupa, alkoksylowa o 1—4 atomach węgla np. metoksylova, etoksylova, izopropylksoylowa i grupa karboksylowa. Podstawnik R oznacza podstawioną grupę fenyłową, taką jak grupa 4-hydroksyfenylowa, 3,4-dwuchlorofenylova, 2,6-dwumetoksyfenylowa, 4-metylofenylowa, 4-karboksyfenylowa 3- lub 4-nitrofenylowa, p-aminofenylova, m-aminofenylova, 4-aminometylofenylowa i 4-etoksyfenylowa.

Określenie „grupa cykloalkilowa o 3—6 atomach węgla” dotyczy grupy cyklopropylowej, cyklobutylowej, cyklopentylowej i cykloheksylowej.

Określenie „grupa alkilotio o 1—4 atomach węgla” dotyczy grupy metylotio, etylotio, n-propylotio, izopropylotio, n-butylotio itp.

Określenie „grupa alkilowa o 1—6 atomach węgla” dotyczy grupy metylowej, etylowej, n-propylowej, izopropylowej, n-butylowej, izo-butylowej, III rzęd.-butylowej, n-amylovej, izoamylovej, n-hyksylowej i podobnych alifatycznych rodników węglowodorowych.

Określenie „niższa grupa alkilowa” dotyczy rodników węglowodorowych o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierających 1—4 atomów węgla, takich jak grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butylowa, II rzęd.-butylowa i III rzęd.-butylowa.

Podobnie określenie „niższa grupa alkilowa o 1—3 atomach węgla” dotyczy alifatycznych rodników węglowodorowych zawierających 1—3 atomy węgla.

Określenie „grupa chlorowcofenylowa” dotyczy grupy jedno i dwuchlorofenylowej, jedno i dwubromofenylowej, lub jedno i dwufluorofenylowej.

„Niższa grupa alkilofenylowa” oznacza grupę fenylową podstawioną rodnikiem jedno i dwualkilowym, taką jak grupa metylofenylowa, etylofenylowa, n-propylofenylowa, izopropylofenylowa, dwumetylofenylowa, metyloetylofenylowa itp.

Określenie „grupa hydroksyfenylowa” oznacza grupę fenylową podstawioną jedną lub dwiema grupami hydroksylowymi, taką jak p-hydroksyfenylowa, m-hydroksyfenylowa, 3,4-dwuhydroksyfenylowa itp. „Niższa grupa alkoksyfenylowa” oznacza eterową grupę fenylową podstawioną rodnikiem jedno- i dwualkilowym, taką jak metoksyfenylowa, etoksyfenylowa, n-propyloksyfenylowa, 2,6-dwumetoksyfenylowa itp.

Określenie „zabezpieczona grupa aminowa” oznacza grupę aminową podstawioną przez jedną grupę ochronną, np. grupę III rząd.-butyloksykarbonylową, 2,2,2-trójkloroetyloksykarbonylową, benzyloksykarbonylową i inne ochronne grupy. „Zabezpieczona grupa karboksylowa” oznacza grupę hydroksylową podstawioną grupami ochraniającymi grupę hydroksylową, taką jak benzylowa, benzohydrolowa, III rząd.-butyloksykarbonylową (t-BOC), benzyloksykarbonylową, 2,2,2-trójkloroetoksykarbonylową i grupę eteru etylowinylowego.

Korzystnie zabezpieczające grupy hydroksylowe stanowią wyżej wymienione grupy, które są zasadniczo stałe w środowisku zasadowym stosowanym w sposobie według wynalazku do wytwarzania postaci anionowych penicyliny i cefalosporyny. W sposobie według wynalazku mają zastosowanie te grupy ochraniające, które są stałe w stosowanej temperaturze pH środowiska.

Określenie „łatwo rozpuszczalna część tworząca ester” dotyczy ochraniających grup kwasu karboksylowego, stosowanych do ochraniań grupy kwasu karboksylowego C₄ cefalosporyny oraz grupy kwasu karboksylowego C₃ penicyliny. Odpowiednimi grupami są grupa III rząd.-butylowa, benzylowa, benzylohydrylowa, p-nitrobenzylowa, 4-metoksybenzylowa, 2,2,2-trójkloroetylowa, fenylaoetylowa, 3,5-dwumetoksybenzylowa lub czterowodoropiranylowa i podobne grupy zdolne do rozszczepiania estru.

Przykładem grupy 7-acylowej o wzorze R—CO—, występującej we wzorze 1, jest grupa formylowa, acetylowa, propionylowa, benzoilowa, 2,6-dwumetoksybenzoilowa, 4-hydroksybenzoilowa, 3-bromobenzoilowa, 4-nitrobenzoilowa, 4-aminobenzoilowa, 3-aminobenzoilowa, fenylaoetylowa, 4-hydroksyfenylaoetylowa, 4-metoksyfenylaoetylowa, 4-metylofenylaoetylowa, fenoksyacetylowa, 4-hydroksyfenylaoetylowa, 3,4-dwuchlorofenoksyacetylowa, 3-metylofenoksyacetylowa, fenylotioacetylowa, 4-chlorofenylotioacetylowa, 4-metylofenylotioacetylowa, 3-bromofenylotioacetylowa, mandeloilowa, 4-hydroksymandeloilowa, fenylglicylowa, 4-metylofenylglicylowa, 4-hydroksyfenylglicylowa, 3-metoksyfenylglicylowa, 2-tienyloacetylowa, 3-tienyloacetylowa, 2-furyloacetylowa, 5-metylo-1-tytrazyloacetylowa itp.

Przykładem grup oznaczonych symbolem R₃ jest

grupa metoksylowa, etoksylowa, metylotio, n-propylotio, acetoksylowa, propionoksylowa, pirymidyniowa, 1-metylo-14-tetrazolo-5-ilotio, 1-fenyl-14-tetrazolo-5-ilotio, 1-p-chlorofenyl-14-tetrazolo-5-ilotio, 5-metylo-1,3,4-tiadiazolo-2-ilotio, 5-fenyl-1,3,4-tiadiazolo-2-ilotio, 5-metylo-1,3,4-ketodiazolo-2-ilotio, 5-fenyl-1,3,4-ketodiazolo-2-ilotio, karbamoiloksylowa, N-metylokarbamoiloksylowa, N,N-dwumetylokarbamoiloksylowa, N,N-dwuetylkarbamoiloksylowa, N-butylokarbamoiloksylowa, i N-metylo-N-etylokarbamoiloksylowa.

Sposobem według wynalazku wytwarza się 7-podstawione pochodne 7-acyloamidocefalosporyny, takie jak kwas 7-acetamido-7-metoksy-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-metoksy-3-metylo-7-(2-fenylaoetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-etoksy-7-(2-fenoksyacetamido)-cefalosporanowy, kwas 7-formamido-7-metoksy-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-alkiloksy-3-metylo-7-(2-fenylaoetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-izopropoksy-7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-cefalosporanowy, kwas 7-metoksy-3-metylo-7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-n-butoksy-7-(2-fenylaoetamido)-cefalosporanowy, kwas 7-metoksy-3-metylo-7-(2-fenylotioacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-[2-(m-hydroksyfenylo)-acetamido]-7-izopropoksy-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-(5-amino-5-karboksywaleramido)-7-etoksycefalosporanowy, kwas 7-(5-amino-5-karboksywaleramido)-7-benzyloksycefalosporanowy, kwas 7-etoksy-3-metylo-7-[2-(3-tienylo)-acetamido]-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-[2-(2-furylo)-acetamido]-7-izopropoksycefalosporanowy, kwas 7-n-butoksy-7-[2-(4-chlorofenyl)-acetamido]-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-metoksy-3-metoksymetylo-7-(2-fenylaoetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-metoksy-3-metylo-7-(2-fenoksyacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 3-karbamoiloksymetylo-7-n-propoksy-7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-n-butoksy-7-n-butyloamido-3-metoksycefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-benzamido-7-metoksy-3-(N-metylokarbamoiloksymetylo)-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-(2-amino-2-fenylaoetamido)-7-metoksy-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-(2-III rząd.-butyloksykarbonylamino-2-fenylaoetamido)-7-etoksy-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-mandelamido-7-metoksy-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-(2-benzhydroksy-2-fenylaoetamido)-7-metoksy-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-[2-amino-2-(p-hydroksyfenyl)-acetamido]-7-metoksy-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-cyklopropoksy-3-metylo-7-(2-fenylaoetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-cyklopropoksy-3-metylo-7-(2-fenylotioacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-(2-amino-2-fenylaoetamido)-7-cyklopentoksy-3-etoksymetylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-(2-fenylaoetamido)-7-propargiloksycefalosparanowy, kwas 7-izopropoksy-3-propioniloksymetylo-7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-[2-amino-2-(3-tienylo)-acetamido]-7-metoksy-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-[2-(2,6-dwumetoksyfenyl)-acetamido]-7-metoksy-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-[2-(p-bro-

Jak w przypadku niealkoksylogowanych kwasów

55 Do roztworu reakcyjnego w postaci anionowej dodaje się środek chlorowcujący, który w warunkach reakcji jest zdolny do dostarczania dodatniego chlorowca. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze reakcji w ciągu 5—15 min, po czym chłodzi zadając kwasem karboksylowym, takim jak kwas mrówkowy lub lodowaty kwas octowy, z wytworzeniem mieszaniny reakcyjnej, zawierającej żądany produkt to jest ester 6-podstawionego kwasu penicylanowego lub 7-podstawionego kwasu cefalosporanowego. Mieszaninę

reakcyjną odparowuje się pod ciśnieniem do sucha, a pozostałość rozpuszcza się w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym. Otrzymany roztwór przemywa się następnie słabą zasadą, taką jak dwuwęglan sodu, po czym suszy i osuszony roztwór odparowuje, otrzymując surową mieszaninę reakcyjną zawierającą żądany produkt. Otrzymany produkt oczyszcza się przez rekrystalizację lub korzystnie chromatograficznie z zastosowaniem żelu krzemionkowego.

Jako związki soli metali alkalicznych z alkoholami w sposobie według wynalazku stosuje się metanolan litu, metanolan potasu, metanolan sodu, etanolan litu, allilolan litu, cyklopropanolan litu, propargilonolan litu, związek soli litowej, sodowej i potasowej z alkoholem benzylovym itp.

Związki soli metali alkalicznych z alkoholem wytwarza się in situ w obecności nadmiaru odpowiadającego alkoholu w obojętnym, bezwodnym rozpuszczalniku, a wyjściowy ester kwasu penicylanowego lub ester kwasu cefalosporanowego dodaje się w celu otrzymania anionu.

W sposobie według wynalazku stosuje się sól metalu alkalicznego w ilości 2—6 równoważników na 1 równoważnik stosowanej penicyliny lub cefalosporyny. Korzystnie stosuje się 3,5 równoważniki soli metalu alkalicznego na 1 równoważnik antybiotyku.

Jako odpowiedni rozpuszczalnik w sposobie według wynalazku stosuje się czterowodorofuran, dioksan, dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, dwumetyloeter glikolu etylenowego i polietery takie jak eter dwumetylowy glikolu dwuetylowego.

W sposobie według wynalazku stosuje się każdy obojętny odpowiedni rozpuszczalnik. Jednakże w sposobie według wynalazku stosuje się korzystnie bezwodny rozpuszczalnik, ponieważ większa ilość wody wpływa ujemnie na wydajność żadanego produktu.

Jak wspomniano powyżej reakcję związku soli metalu alkalicznego i alkoholu o wzorze $M^+OR_2^-$ z estrem antybiotyku prowadzi się w obecności nadmiaru odpowiedniego alkoholu. Określenie nadmiar oznacza ilość większą od 1 równoważnika stosowanego alkoholu i ogólnie stosuje się nadmiar 10—30 równoważników, przy czym ilość ta nie jest w procesie określona.

Jako środek chlorowcujący w sposobie według wynalazku stosuje się związek będący źródłem dodatniego chlorowca. Określenie „źródłem dodatniego chlorowca” oznacza związek zdolny do dostarczania dodatniego atomu chlorowca, np. Cl^+ , Br^+ i J^+ . Jako związek będący źródłem dodatniego chlorowca stosuje się wiele znanych związków, np. chlor, brom. N-chlorowcoamid i N-chlorowcoimid, taki jak N-chlorosukcynimid, N-bromosukcynimid, N-chloroacetamid, N-chlorowcosulfonamidy, takie jak N-chlorobenzenosulfonamid i N-chloro-p-toluenosulfonamid, 1-chlorowcobenzotriazole, takie jak 1-bromobenzotriazol, a także chlorowcotriazyny, organiczne podchloryny, takie jak podchloryn III rzęd.-butylowy, podjodyn III rzęd.-butylowy, chlorowcohydantoiny, takie jak N,N-dwubromohydantoina.

Korzystnie jako środek chlorowcujący, a także

źródło dodatniego chlorowca w sposobie według wynalazku stosuje się podchloryn III rzęd. butylowy. Środek chlorowcujący stosuje się w ilości dającej 1 równoważnik dodatniego chlorowca na jeden równoważnik antybiotyku stosowanego w reakcji.

Cały sposób prowadzi się w stosunkowo krótkim okresie czasu, np. po dodaniu estru kwasu cefalosporanowego lub estru kwasu penicylanowego do roztworu zawierającego związek soli metalu alkalicznego z alkoholem w obojętnym rozpuszczalniku, szybko wytwarza się anion, po czym natychmiast do mieszaniny reakcyjnej dodaje się środek chlorowcujący. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną chłodzi się w ciągu około 5—20 minut a następnie zadaje się kwasem.

Jako odpowiedni kwas stosuje się taki kwas, który powoduje ochłodzenie mieszaniny reakcyjnej lecz nie powoduje jej zamarzania z wytworzeniem ciała stałego lub mieszaniny o dużej lepkości. W sposobie według wynalazku stosuje się alkilowe kwasy karboksylowe o niskim ciężarze cząsteczkowym, takie jak kwas mrówkowy, kwas octowy, kwas propionowy, chlorowane alkilowe kwasy karboksylowe, takie jak kwas trójchlorooctowy i niskocząsteczkowe kwasy alkilosulfonowe, takie jak kwas metanosulfonowy. Uwodnione kwasy mineralne nie mają zastosowania w sposobie według wynalazku ze względu na dużą zawartość wody, która szybko zamarza w zimnej mieszaninie reakcyjnej. W sposobie według wynalazku korzystnie stosuje się lodowaty kwas octowy oraz 98% kwas mrówkowy.

Reakcję prowadzi się najpierw przez wytworzenie roztworu związku soli metalu alkalicznego i żadanego alkoholu oraz odpowiadającego alkoholu w bezwodnym środowisku obojętnym, przy czym jako rozpuszczalnik stosuje się czterowodorofuran i mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury reakcji. Następnie do naczynia w którym znajduje się mieszanina reakcyjna szybko wkrapla się roztwór związku penicyliny lub cefalosporyny w bezwodnym czterowodorofuranie. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu krótkiego czasu, zazwyczaj tylko w ciągu około 3 minut w celu wytworzenia postaci anionowej, a następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się szybko środek chlorowcujący po czym miesza się ją dodatkowo w ciągu 5 lub 10 minut w temperaturze reakcji i zadaje dodatkową ilość (nadmiar) kwasu mrówkowego lub octowego. Reakcję kończy się, jednakże mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze reakcji w ciągu dłuższego okresu czasu.

Mieszaninę reakcyjną zadaje się kwasem mrówkowym lub lodowatym kwasem octowym, po czym odparowuje się do sucha, a pozostałość rozpuszcza się w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak chlorowcowany węglowodór, np. dwuchlorometan, chloroform lub czterochlorek węgla, albo ester taki jak octan etylowy lub octan amylowy albo inny odpowiedni rozpuszczalnik. Otrzymany roztwór przemywa się nasyconym roztworem dwuwęglanu sodu w celu oddzielenia pozostałości kwasu, który może być obecny. Przemyty roztwór suszy się i odparowuje do sucha pod ciśnieniem,

uzyskując mieszaninę zawierającą produkt oraz ewentualnie nieprzereagowane substraty.

Podstawiony antybiotyk oraz substraty wyosabia się znanym sposobem na drodze chromatografii. Jako odpowiedni materiał chromatograficzny stosowany do wydzielania alkoksylowanego antybiotyku od substratów stosuje się żel krzemionkowy lub tlenek glinu. Jeżeli reakcję prowadzi się na małą skalę produkt można wyosabiać za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej.

Sposób według wynalazku prowadzi się za pomocą reakcji przedstawionych na schemacie, przy czym we wzorach występujących w tym schemacie, R, R₂, R₃ i Y mają wyżej podane, M oznacza atom Li, Na lub K a THF oznacza czterowodorofuran.

Poniżej przedstawiono korzystne warunki i reagenty stosowane w sposobie według wynalazku.

Jako substrat w sposobie według wynalazku stosuje się korzystnie ester kwasu 6-acyloaminopenicylanowego lub ester kwasu 7-acyloamidocefalosporynowego, zwłaszcza ester 2,2,2-trójkloroetylowy tych kwasów.

Ewentualnie stosuje się postaci wolnych kwasów karboksylowych penicyliny lub cefalosporyny, przy czym wydajność produktu jest wyższa niż w przypadku stosowania estru.

Jako środek chlorowujący korzystnie stosuje się III rzęd.-butylowy, a jako rozpuszczalnik — czterowodorofuran, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze —80°C. Jeżeli reakcję prowadzi się w korzystny sposób z zastosowaniem korzystnych reagentów, wydajność podstawionych antybiotyków wynosi 40—95%.

Alkoksylowane pochodne β-laktamu otrzymuje się sposobem według wynalazku i mają one właściwości spektralne analogiczne do wyżej wymienionych niealkoksylowanych penicylin i cefalosporyn. Na przykład obecność karbonylu w pierścieniu β-laktamu uwidacznia się w produkcie przez maksymalną absorpcję podczerwieni wynoszącą około 1790 cm⁻¹. Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują charakterystykę widmową absorpcji ultrafioletowej nie podstawionych penicylin i cefalosporyn. Widmo nuklearnego rezonansu magnetycznego związków wytworzonych sposobem według wynalazku, jak się spodziewano wykazuje nieobecność właściwości szczytowych do przyłączania węglowodorów do atomów węgla przylegających do pierścienia β-laktamu, np. w przypadku penicyliny węglowodory przyłącza się do C₅ i C₆, a w przypadku cefalosporyny węglowodory przyłącza się do C₆ i C₇.

Zamiast widma związków wytworzonych sposobem według wynalazku przedstawiono tylko pojedyncze sygnały dla pozostającego protonu przyłączonego do atomu węgla pierścienia, otrzymanego z protonu C₅ penicyliny i protonu C₆ cefalosporyny.

Jeżeli we wzorze 1, symbol R oznacza grupę 4-amino-4-karboksybutylową, wówczas korzystnie zabezpiecza się wolną grupę aminową pierścienia bocznego (aminoadipol) podczas reakcji podstawiania sposobem według wynalazku. Zabezpieczające

grupy aminowe stanowią grupy takie jak grupa III rzęd.-butyloksykarbonylowa, benzyloksykarbonylowa, 2,2,2-trójkloroetoksykarbonylowa i podobne ochraniające grupy aminowe. Jeżeli we wzorze 1, symbol R oznacza grupę 2-hydroksy-2-fenylacetamidową, pierścień boczny kwasu migdałowego, grupę hydroksylową wówczas zabezpiecza się reakcją podstawiania sposobem według wynalazku. Grupę hydroksylową zazwyczaj zabezpiecza się grupami takimi jak grupa benzylowa, benzylohydroksylowa, czterowodoropiranylowa, grupa eteru etylowinylowego itp.

Jako substrat w sposobie według wynalazku stosuje się korzystnie ester żądanej penicyliny i cefalosporyny. Grupa estrowa stanowi każdą znaną grupę estrową, korzystnie grupę estrową taką, która może być łatwo rozpuszczalna podczas reakcji, przy czym wytwarza się większa ilość produktu w postaci wolnego kwasu. Korzystnie wybrane grupy estrowe mogą być stosowane jako grupy kwasu karboksylowego ochraniające penicylinę i cefalosporynę. Takie (części) grupy estrowe mogą być łatwo rozpuszczalne i stanowią one grupę p-nitrobenzylową, benzylową, benzhydrylową, p-metoksybenzylową, 2,2,2-trójkloroetylową, przy czym estry wytwarza się z halogenków fenacylowych, takich bromek fenacylowy, ester III rzęd.-butylowy itp.

Estry stosowane w sposobie według wynalazku wydziela się znanymi sposobami np. ester 2,2,2-trójkloroetylowy wydziela się z cynkiem i kwasem octowym lub mrówkowym jak opisał R. B. Woodward i współpracownicy w J. Am. Chem. Soc., 88, 852 (1966). Ester p-nitrobenzylowy wydziela się na drodze hydrogenolizy w środowisku kwaśnym. Ester dwufenylometylowy (benzhydryl) wydziela się z kwasem trójfluorooctowym w anizolu, w temperaturze 0—10°C jak opisano w brytyjskim opisie patentowym nr 1041985. Część estru benzylowego wydziela się na drodze katalitycznej hydrogenolizy z wodorem w obecności palladu na katalizatorze węglowym, jak przedstawiono w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3197466. Ester III rzęd.-butylowy wydziela się sposobem opisanym w J. Org. Chem., 31, 444 (1966). Ester p-metoksybenzylowy wydziela się sposobem opisanym przez R. R. Chanvetta i współpracowników w J. Org. Chem., 36, 1259 (1971).

Związki o wzorze 1, w których R₃ oznacza podstawioną w pozycji 3 atomu węgla, a Y oznacza podstawnik 2-tiotetrazolowy, 2-tio-1,3,4-tiadiazolowy lub 1,3,4-oksadiazolowy, wytwarza się ewentualnie na drodze reakcji estrów kwasu 7-acyloamidocefalosporynowego o wzorze 2, w którym R₃ oznacza grupę acetoksyłową z wytworzeniem estru kwasu cefalosporynowego podstawionego grupą 7-alkoksylową. Wyżej wymieniony związek podstawiony grupą 7-alkoksylową poddaje się reakcji stosując warunki i procedurę opisane w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3516997.

W celu zastąpienia atomu nukleofilowego podstawnika-3-acetoksy grupą tiotetrazolową, tio-1,3,4-tiadiazolową lub tio-1,3,4-ketodiazolową. Na przykład 7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-cefalosporynian p-

-nitrobenzylowy poddaje się reakcji z metylolitem wobec nadmiaru metanolu i podchlorynem III rzęd.-butylowym w bezwodnym czterowodorofuranie i w temperaturze -80°C z wytworzeniem 7-metoksy-7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-cefalosporianu p-nitrobenzylowego. Produkt reakcji wyosabnia się i poddaje reakcji z wodorem w obojętnym rozpuszczalniku i w obecności katalizatora zawierającego 5% Pd/C dla przeprowadzenia hydrogenolizy estru p-nitrobenzylowego, otrzymując kwas 7-metoksy-7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-cefalosporianowy. Otrzymany produkt przeprowadza się w sól sodową poddając reakcji w rozcieńczonym roztworze dwuwęglanu sodu i sól sodową poddaje się reakcji w mieszaninie wody i acetonu, zawierającej dwuwęglan sodu z 1-fenilo-14-tetrazolo-5-tiofenem, uzyskując sól sodową kwasu 7-metoksy-3-(1-fenilo-14-tetrazolo-2-ilotiometylo)-7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-cefemo-3-karboksylowy-4.

Związki o wzorze 1, w którym R_3 oznacza podstawiony w pozycji 3 atom węgla, Y oznacza grupę pirydynową, wytwarza się, ogrzewając kwas 7-alkoksy(R_2O)-cefalosporianowy (R_3 oznacza grupę cetoksyloową) z pirydyną w obojętnym rozpuszczalniku, np. acetonie. Sposobem według wynalazku kwas 7-alkoksy-, 7-acyloksy-, 7-alkiloksy-, 7-propargiloksy i 7-benzylloksy, cefalosporianowy wytwarza się przekształcając odpowiadający, antybiotyk pirydynowy. Na przykład kwas 7-metoksy-7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-cefalosporianowy ogrzewa się z pirydyną w acetonie z wytworzeniem pochodnej 7-metoksylowej znanego antybiotyku cefalorydyny.

Substraty, stanowiące związki o wzorze 2 są związkami nowymi lub wytwarza się je znanymi sposobami. Na przykład kwas cefalosporianowy o wzorze 2, w którym R_3 oznacza grupę acetoksyloową wytwarza się przez acylowanie kwasu 7-aminocefalosporianowego (7-ACA) z żadaną grupą acyloową o wzorze $R-C(O)-$. Związki o wzorze 2, w którym R_3 oznacza grupę alkanoiloksyloową o 3—4 atomach węgla wytwarza się na drodze acylowania estru kwasu 7-acyloamidodezacylocefalosporianowego z halogenkiem kwasu alkanowego o 3—4 atomach węgla w obecności akceptora chlorowodoru. Podobnie związki podstawione grupą 3-karbamoiloksymetyloową, w których R_3 oznacza grupę o wzorze 8 wytwarza się z desacetylocefalosporyny i odpowiedniego halogenku karbamoilowego. Związki o wzorze 2, w którym R_3 oznacza grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla wytwarza się na drodze reakcji kwasu cefalosporianowego z merkaptanem alkilowym o 1—4 atomach węgla w obecności słabej zasady.

Estry acetoksymetylowe związku o wzorze 2, w którym R_3 oznacza grupę acetoksymetyloową wytwarza się z odpowiadającego kwasu cefalosporynowego lub penicylanowego i octanu chlorowcometylowego, takiego jak octan chlorometylowy sposobem opisanym w „The Journal of Antibiotics, XXIV, nr 11, 771 (1971).

Przykładem substratów stosowanym w sposobie według wynalazku są estry acetoksymetylowe łatwo rozszczepialne kwasów, takich jak kwas 6-acetamidopenicylanowy, kwas 6-benzamidopenicylano-

wy, kwas 6-(2,6-dwumetoksybenzamidopenicylano-
wy, kwas 6-feniloacetamidopenicylanowy (Pen. G),
kwas 6-fenoksyacetamidopenicylanowy (PenV),
kwas 6-D-fenyloglicyloamidopenicylanowy, kwas
7-acetamidocefalosporianowy, cefalosporyna C, kwas
7-fenoksyacetamidocefalosporianowy, kwas 7-mandelamidocefalosporianowy, kwas 7-D-fenyloglicyloamidoccefalosporianowy(cefaloglicyna), kwas 7-D-fenyloglicylamido-3-metylocefemo-3-karboksylowy-4 (cefaleksyna), kwas 7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-cefalosporianowy (cefalotyna), kwas 7-mandelamido-3-[1-metylo-14-tetrazolo-5-ilotiometylo]-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-3-(5-metylo-1,3,4-tiadiazol-2-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-fenoksyacetamido-3-metylotiotymetylocefemo-3-karboksylowy-4, kwas 7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-3-N,N-dwumetylokarbamoiloksymetylocefemo-3-karboksylowy, kwas 7-propionamido-3-(5-metylo-1,3,4-ketodiazol-2-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylowy-4.

Związki o wzorze 2, w których grupa $R-C(O)-$ oznacza część acyloową, pochodzącą z kwasu migdałowego lub podstawionego kwasu migdałowego, zawierającego niezabezpieczoną grupę hydroksyloową, przekształcane są w sposobie według wynalazku na drodze wewnątrz cząsteczkowej w alkoksylacji niezabezpieczonej grupy hydroksylowej z wytworzeniem spiro β -laktamu o wzorze 14, w którym R_3 i Y ma wyżej podane znaczenie dla oznaczenia wzoru 2 a R_{10} oznacza grupę fenyloową, chlorowcofenyloową, niższą alkilofenyloową, niższą alkoksyfenyloową i hydroksyfenyloową jak wymieniono powyżej. Na przykład 7-(2-hydroksy-2-feniloacetamido)-3-karbamoiloksymetylocefemo-3-karboksylan-4 benzhydrylowy dodaje się do metylolitu i nadmiaru metanolu w bezwodnym czterowodorofuranie w temperaturze -78°C 1,2 równoważniki podchlorynu III rzęd.-butylowego i dodaje do chłodzonej mieszaniny reakcyjnej.

Otrzymaną mieszaninę miesza się chłodząc w ciągu 3 minut, a następnie zakwasza 98% kwasem mrówkowym z wytworzeniem związku o wzorze 14, w którym R_{10} oznacza grupę fenyloową a R_3 oznacza grupę benzhydrylową. Hydrogenoliza estru benzhydrylowego daje wolny kwas 3-karbamoiloksymetylo-4'-keto-5'-fenylospiro [7-(cefemo-3)2'-oksazolidyno]-karboksylowy-4 o wzorze 15.

Ester spiro β -laktamu o wzorze 14, przeprowadza się w odpowiadający kwas przez usunięcie grupy tworzącej ester i oznaczonej symbolem R_3 znanymi sposobami, takimi jak hydrogenoliza i hydroliza kwasowa.

Kwasy spiro β -laktamu stosuje się jako antybiotyki, wykazujące szczególną aktywność przeciw organizmom gram dodatni. Przy podawaniu pozajelitowym kwas spiro β -laktamu lub sole metali alkalicznych tego kwasu, np. sól sodową stosuje się do zwalczania u ciepłokrwistych ssaków infekcji wywołanej organizmami gram dodatnimi.

Przykładem pochodnych spiro β -laktamu są związki, takie jak kwas 3-acetoksymetylo-4'-hydroksy-5'-fenylospiro [7-(cefemo-3)2'-oksazolidyno]-karboksylowy-4, kwas 3-metylo-4'-hydroksy-5'-fenylospiro - [7 - (cefemo-3)2' - oksazolidyno]karboksylowy - 4, kwas 3-acetoksy-metylo-4'-hydroksy-5'-[4-chlorofe-

nylo]-spiro-[7-(cefemo-3)2'-oksazolidyno]-karboksylowy-4, 3-metylo-4'-hydroksy-5'-(4-hydroksyfenylo)-spiro-[7-(cefemo-3)2'-oksazolidyno]-karboksylan-4 benzhydrylowy, 2,2-dwumetylo-4'-hydroksy-5'-fenylospiro-[6-penamo-2'-oksazolidyno]-karboksylan-3 benzhydrylowy, kwas 2,2-dwumetylo-4'-hydroksy-5'-(4-metoksyfenylo)-spiro-[6-penamo-2'-oksazolidyno]-karboksylowy-4 i podobne spirooksazolidynopenicylaniany i cefalosporyniany.

Wytwarzanie in situ anionowych postaci estrów kwasu 6-acyloamidopenicylanowego i estrów kwasu metylocefemo-3-karboksylowego-4 podstawionego grupą 7-acyloamido-3, zwłaszcza estrów cefalosporyny ma bardzo ważne znaczenie.

Przy wytwarzaniu anionowych postaci penicyliny i cefalosporyny było wiadomo, że anion zasady może być zastąpiony w początkowej fazie opisanego powyżej procesu. Jako jedno ze źródeł wytwarzania może być stosowany dwuizopropylamid litu.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku stosuje się jako antybiotyki zwalczające rozwój mikroorganizmów wywołujących choroby u zwierząt i roślin. Na przykład badania testowe in vitro wskazują aktywność antybiotyczną związków wytworzonych sposobem według wynalazku w działaniu przeciw mikroorganizmom, takim jak *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Sarcina lutea*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella gallinarum*, *Serratia marcescens* oraz *Pseudomonas solanacearum*.

Ogólnie podstawione w pozycji 6 penicyliny i podstawione w pozycji 7 cefalosporyny, wytworzone sposobem według wynalazku, wykazują większą aktywność przeciw mikroorganizmom gramujemnym w porównaniu do niepodstawionych antybiotyków. Natomiast aktywność antybiotyczna związków wytworzonych sposobem według wynalazku jest nieco mniejsza od tej, którą wykazują niepodstawione związki penicyliny i cefalosporyny. Jednakże wyjątkowo korzystną właściwością jest to, że związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują wzrost aktywności przeciw gramujemnym mikroorganizmom w stosunku do aktywności demonstrowanej przez niepodstawione penicyliny lub cefalosporyny.

Aktywność przeciwbakteryjną związków wytworzonych sposobem według wynalazku przedstawiono liczbowo w tablicy I i II.

Tablica I przedstawia minimalne stężenie (MIC) dwóch związków, hamujące rozwój *Staphylococcus aureus* w obecności i pod nieobecność serum. Wartość MIC określono metodą Gradient Plate, opisaną

przez Boryson'a i Szybalskiego w „Science”, 116, 45—46 (1952).

W tablicy I symbol A oznacza kwas 7-mandelamido-7-metoksy-3-(1-metylo-14-tetrazol-5-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylowy-4, symbol B oznacza kwas 7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-7-metoksy-3-(1-metylo-14-tetrazol-5-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylowy-4, NS = nieobecność serum, S = obecność serum.

W tablicy II przedstawiono aktywność antybiotyczną związków, wytworzonych sposobem według wynalazku przeciw gram ujemnym mikroorganizmom.

Tablica II

Mikroorganizm	Związek ¹ MIC (mg/ml)	
	A	B
<i>Shigella</i> sp.	2.0	6.6
<i>Escherichia coli</i>	2.5	7.9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.6	0.5
<i>Aerobacter aerogenes</i>	0.7	3.5
<i>Salmonella heidelberg</i>	0.6	0.9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 200	> 200
<i>Serratia marcescens</i>	3.4	5.4

W tablicy II symbol A oznacza kwas 7-mandelamido-7-metoksy-3-(1-metylo-14-tetrazol-5-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylowy-4, a symbol B oznacza kwas 7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-3-(1-metylo-14-tetrazol-5-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylowy-4.

W tablicy III przedstawiono aktywność antybiotyczną związków wytworzonych sposobem według wynalazku określoną metodą płytkową.

Podstawione penicyliny i cefalosporyny wytworzone sposobem według wynalazku są antybiotykami stosowanymi skutecznie do zwalczania infekcji u ssaków ciepłokrwistych. Przy stosowaniu pozajelitowym nietoksyczna dawka wynosi około 2,5—750 mg/kg wagi ciała, przy czym związki wytworzone sposobem według wynalazku stosuje się do zwalczania infekcji u ssaków ciepłokrwistych.

W porównaniu z innymi antybiotykami dawka stosowana do zwalczania jest bardzo różna. Na przykład w zależności od zaawansowania infekcji ogólnego stanu zdrowia i kondycji fizycznej poszczególne dawki kształtują się bardzo różnie. Poszczególne dawki dzienne podaje się np. 3 lub 4 razy dziennie, ewentualnie stosuje się pojedyncze dawki dzienne.

Tablica I

Związek ¹	Wydzielony klinicznie <i>Staphylococcus</i> MIC mg/ml									
	V 41		V 32		X 400		V 84		X 1.1	
	NS ²	S ³	NS	S	NS	S	NS	S	NS	S
A	4.2	6.7	4.5	7.6	16.6	15.4	3.1	2.0	0.5	< 0.1
B	1.5	1.1	1.8	2.0	10.0	9.5	0.6	1.0	0.4	0.5

Tablica III

Mikroorganizm	Strefa hamowania (mm) stężenie (mg/ml)		
	Związek ¹		
	C	D	E
Staphylococcus aureus	24/0.5	24/0.5	25/0.1
Bacillus subtilis	25/do	24/do	22/do
Sarcina lutea	23/do	23/do	24/do
Mycobacterium avium	10/do	20/5.0	15/1.0
Proteus vulgaris	21/do	18/0.5	18/0.1
Salmonella gallinarum	26/do	25/do	20/1.0
Escherichia coli	23/do	20/do	22/0.1
Klebsiella pneumoniae	19/do	17/do	16/do
Serratia marcescens	19/do	17/do	18/1.0
Pseudomonas solanacearum	16/do	23/do	16/do

C = kwas 7-[2-(1-tetrazolilo)-acetamido]-7-metoksy-3-(5-metylo-1,3,4-tiadiazol-2-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylowy-4,

D = kwas 7-[2-(1-tetrazolilo)-acetamido]-7-metoksy-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylowy-4,

E = kwas 7-mandelamido-7-metoksy-3-(5-metylo-1,3,4-tiadiazol-2-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylowy-4.

Związki o wzorze 1, które stanowią estry inne niż estry acetoksymetylowe, lub które zawierają zabezpieczoną grupę hydroksylową nie wykazują w odpowiednim stopniu aktywności antybiotycznej. Jednakże usunięcie grupy estrowej lub usunięcie grupy hydroksylowej i ochronnej grupy aminowej powoduje otrzymanie sposobem według wynalazku czynnych antybiotyków o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, a które zawierają wolne grupy aminowe i wolne grupy hydroksylowe.

Poniższe przykłady ilustrują przedmiot wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

W poniższych przykładach widmo absorpcji podczerwonej i widmo magnetyczne rezonansu jądrowego oznaczono odpowiednio symbolami IR i NMR. Poszczególne właściwości absorpcji IR są funkcją grupy karbonylowej pierścienia β-laktamu. Podobne zależności obserwowano przy badaniu widma NMR. Widmo magnetyczne rezonansu jądrowego otrzymywano za pomocą spektrometru Varian Associates T-60 Spectrometr z zastosowaniem czterometylosilanu jako czynnika standardowego. Wartości odczytywano w cyklach na sekundę (c.p.s.).

Dla obserwowanych odczytów widma NMR stosowano następujące skróty: s = pojedyncze, m = wielorakie, q = poczwórne, d = podwójne.

Przykład I. Do 25 ml bezwodnego czterowodorofuranu utrzymywanego w temperaturze łaźni lodowatej dodaje się 2,2 ml metylolitu (1,58 M) i 4 ml bezwodnego metanolu. Otrzymany roztwór miesza się w atmosferze azotu w ciągu około 2 mi-

nut a następnie chłodzi do temperatury około -80°C, na łaźni suchy lód — aceton. Do schłodzonego roztworu dodaje się 531 mg 7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-cefalosporanianu p-nitrobenzylowego w 8 ml bezwodnego czterowodorofuranu i mieszaninę reakcyjną miesza się w zimnie w ciągu 2 minut. Do zimnej mieszaniny reakcyjnej dodaje się 0,143 ml (1,2 równoważniki) podchlorynu III rzęd.-butylowego i miesza się ją w ciągu 10 minut po czym dodaje środek chlorujący.

Otrzymaną mieszaninę reakcyjną zadaje się następnie 4 ml lodowatego kwasu octowego, po czym odparowuje pod ciśnieniem a pozostałość rozpuszcza się w dwuchlorometanie. Otrzymany roztwór przemywa się 3-krotnie nasyconym roztworem chlorku sodu, 1 raz rozcieńczonym roztworem tiosiarczanu sodu, 2 krotnie roztworem dwuwęglanu sodu a następnie 1 raz nasyconym roztworem chlorku sodu.

Przemity roztwór suszy się i odparowuje pod ciśnieniem z wytworzeniem 536 mg zasadniczo czystego 7-metoksy-7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-cefalosporanianu p-nitrobenzylowego.

I.R. (KBr) 1780^{cm-1}

N.M.R. (CDCl₃): 200—210 (m, 2H, C₂)

298 (q, 2H, CH₂OAc),

3302 s, 1H, C₆)

231 (s, 2H, NH—CH₂—)

4,3—436 (m, 3H, protony tienyłu)

420 (s, 2H, ester —CH₂)

470 (q, 4H, aromatyczny)

123 (s, 3H, acetoksymetylowy)

207 (m, 3H, 7-metoksy)

Ester p-nitrobenzylowy rozszczepia się z wytworzeniem wolnego kwasu w sposób opisany poniżej. Zawiesinę 260 mg 5 procentowego Pd/C w 15 ml roztworu metanolu: czterowodorofuranu w stosunku 1:1 wstępnie uwodornia się w ciągu 3 godzin w atmosferze gazowego wodoru. Katalizator sący się, a przesącz odparowuje do sucha z otrzymaniem stałej pozostałości. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i kwaśny produkt reakcji ekstrahuje się rozcieńczonym roztworem dwuwęglanu sodu. Ekstrakty dwuwęglanu doprowadza się kwasem do wartości pH2,5 przez dodanie rozcieńczonego kwasu solnego i ekstrahuje za pomocą octanu etylu.

Ekstrakty suszy się, a następnie odparowuje pod ciśnieniem, uzyskując 182 mg kwasu 7-metoksy-7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-cefalosporanowego.

I.R. (KBr): 1778^{cm-1}

NMR (100 mcg.): 285—296 (m, 2H, C₂)

496—515 (m, 2H, —CH₂—OAc),

496—515 (m, 1H, C₆)

693—705 (m, 1H, amid NH)

391 (s, 2H, NH—CH₂—)

696—728 (m, 3H, protony tienyłu)

158 (s, 3H, acetoksymetyl)

348 (m, 3H, 7-metoksy).

Przykład II. Do 25 ml zimnego, bezwodnego czterowodorofuranu dodaje się w atmosferze azotu 2,2 ml 1,58 metylolitu i dodaje 4 ml bezwodnego metanolu. Roztwór miesza się w ciągu kilku minut a następnie chłodzi do temperatury około

—80°C na łaźni wodnej suchy lód — aceton. Do zimnego roztworu dodaje się 480 mg 7-acetamido-cefalosporanianu benzhydrylowego w 8 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu około 2 minut a następnie mieszając dodaje 0,143 ml (1,2 równoważniki) podchlorynu III rzęd.-butylowego. Po czym mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu około 10 minut i zadaje 4 ml lodowatego kwasu octowego.

Otrzymaną mieszaninę odparowuje się do sucha, a pozostałość rozpuszcza się w dwuchlorometanie. Roztwór przemywa się sukcesywnie nasyconym roztworem chlorku sodu, rozcieńczonym roztworem tiosiarczanu sodu, nasyconym roztworem dwuwęglanu sodu i nasyconym roztworem chlorku sodu. Przemity roztwór suszy się i odparowuje do sucha uzyskując 541 mg surowego 7-acetamido-7-metoksy-cefalosporanianu benzhydrylowego.

I.R. (CHCl_3): 1790cm^{-1}

N.M.R. (aceton d_6): 304 (s, 1H, C_6)

209 (s, 3H, 7-metoksy)

Ester benzhydrylowy rozszczepia się na drodze reakcji tego estru z 50 : 50 mieszaniną kwasu trójfluorooctowego i 98% kwasu mrówkowego z wytworzeniem stałej pozostałości, zawierającej kwas 7-acetamido-7-metoksycefalosporynowy.

N.M.R. (aceton d_6): 306 (s, 1H, C_6)

209 (s, 3H, 7-metoksy)

Przykład III. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, 3-metoksymetylo-7-[2-(2-tienylo)-acetamidol]-cefemo-3-karboksylan-4 benzhydrylowy poddaje się w temperaturze —80°C i w obecności metanolu oraz podchlorynu III rzęd.-butylowego reakcji z metylolitem, otrzymując 3-metoksymetylo-7-metoksy-7-[2-(2-tienylo)-acetamidol]-cefemo-3-karboksylan-4 benzhydrylowy.

I.R. (KBr): 1780cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3): 303 (s, 1H, C_6)

200—210 (m, 3H, 7-metoksy).

Otrzymany ester hydrolizuje się w środowisku kwaśnym w sposób opisany poniżej. Do 150 mg estru utrzymywanego w temperaturze około —80°C w 50 ml kolbie z wypukłym dnem dodaje się 2,5 ml mieszaniny kwasu trójfluorooctowego i kwasu mrówkowego w stosunku 1 : 1, a następnie mieszając dodaje się 30 ml dwuchlorometanu. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się w celu usunięcia rozpuszczalnika a pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu. Antybiotyk w postaci kwasu ekstrahuje się z roztworem octanu etylu za pomocą nasyconego roztworu dwuwęglanu sodu. Ekstrakt dwuwęglanu zakwasza się do wartości pH 2,5 za pomocą kwasu solnego i zakwaszony roztwór ekstrahuje się octanem etylu. Ekstrakt octanu etylu suszy się i odparowuje pod ciśnieniem, otrzymując 60 mg kwasu 3-metoksymetylo-7-metoksy-7-[2-(2-tienylo)-acetamidol]-cefemo-3-karboksylowego-4.

N.M.R. (CDCl_3): 304 (s, 1H, C_6)

200—210 (m, 3H, 7-metoksy).

Przykład IV. Do 25 ml bezwodnego czterowodorofuranu utrzymywanego w temperaturze 0°C dodaje się 3 ml 1,58 M metylolitu: 6 ml bezwodnego metanolu. Roztwór miesza się w ciągu około 5 minut, a następnie chłodzi do temperatury około —80°C na łaźni suchy lód — aceton. Zimną mieszaninę do-

daje się do roztworu 582 mg 3-metylo-7-(2-III rzęd.-butyloksykarboksamido-2-fenylacetamido)-cefemo-3-karboksylamu-4 p-nitrobenzylowego w 8 ml bezwodnego czterowodorofuranu i mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 2 minut po dodaniu.

Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 0,143 ml podchlorynu III rzęd.-butylowego i mieszaninę miesza się jeszcze w ciągu 10 minut po dodaniu podchlorynu. Po czym mieszaninę reakcyjną zadaje się 6 ml 98% kwasu mrówkowego, a następnie odparowuje pod ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza się w dwuchlorometanie. Roztwór przemywa się sukcesywnie nasyconym roztworem chlorku sodu, rozcieńczonym roztworem wodnym tiosiarczanu sodu, nasyconym roztworem dwuwęglanu sodu i na zakończenie nasyconym roztworem chlorku sodu. Przemity roztwór odparowuje się pod ciśnieniem do sucha otrzymując 7-metoksy-3-metylo-7-(III rzęd.-butyloksykarboksamido-2-fenylacetamido)-cefemo-3-karboksylan-4 p-nitrobenzylowy.

I.R. (KBr): 1785cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3): 212 (s, 3H, 7-metoksy)

304 (s, 1H, C_6)

Do roztworu 350 mg, zawierającego zabezpieczoną grupę amidową, wytworzonego w sposób opisany powyżej, w mieszaninie metanol i czterowodorofuran w stosunku 1 : 1 dodaje się 5% palladu lub katalizatora węglowego poddanego wstępnej redukcji. Otrzymaną zawiesinę miesza się w atmosferze wodoru w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej. Katalizator odsąca się, a przesącz odparowuje się do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i roztwór przemywa się roztworem wodnym dwuwęglanu sodu. Popłuczki dwuwęglanu sodu zakwasza się kwasem solnym do wartości pH 2,5. Zakwaszony roztwór ekstrahuje się octanem etylu.

Ekstrakt octanu etylu suszy się nad siarczanem sodu, a następnie odparowuje do sucha, otrzymując 210 mg kwasu 3-metylo-7-metoksy-7-(2-III rzęd.-butyloksykarbamido-2-fenylacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4. Otrzymany kwas rozpuszcza się w 2 ml zimnego kwasu trójfluorooctowego i otrzymany roztwór miesza się w ciągu 5 minut. Zimny roztwór kwasu wkrapla się do eteru dwuetylowego, przy czym wytrąca się sól kwasu 3-metylo-7-metoksy-7-(2-amino-2-fenylacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4.

N.M.R. (100 mcg., D_2O): 394 (s, 3H, 7-metoksy)

561 (s, 1H, C_6).

Przykład V. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie IV 479 mg 3-metylo-7-fenoksyacetamidocefemo-3-karboksylan-4, 2,2,2-trójchloroetylowy poddaje się reakcji z metanolem, metylolitem i podchlorynem III rzęd.-butylowym w bezwodnym czterowodorofuranie i w temperaturze —80°C z wytworzeniem 3-metylo-7-metoksy-7-fenoksyacetamidocéfemo-3-karboksylan-4 2,2,2-trójchloroetylu.

I.R. (CHCl_3): 1780cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3): 214 (s, 3H, 7-metoksy)

Wytworzony w sposób opisany powyżej ester trójchloroetylowy hydrolizuje się w sposób opi-

sany poniżej. W temperaturze 0°C do zimnego roztworu 200 mg estru w 1 ml dwumetyloformamidu dodaje się 0,3 ml 98% kwasu mrówkowego i 220 mg (9 równoważników) cynku w postaci pyłu i mieszaninę miesza się w ciągu 1,5 godziny. Cynk odsadza się i przemywa wodą i octanem etylu. Warstwę wodną przesącza zakwasza się do wartości pH 2,5, dodając 5% kwas solny. Warstwę octanu etylu i kwaśną warstwę wodną miesza się dokładnie, wstrząsając a następnie oddziela. Warstwę octanu etylu przemywa się roztworem wodnym dwuwęglanu sodu i popłuczki dwuwęglanu zakwasza się do wartości pH 2,5 dodając kwas solny. Kwaśne popłuczki ekstrahuje się octanem etylu i ekstrakty suszy się, odparowuje pod ciśnieniem, otrzymując 70 mg kwasu 3-metylo-7-metoksy-7-fenoksy-acetamidocefemo-3-karboksylowego-4.

N.M.R. (CDCl₃): 213 (s, 3H, 7-metoksy)

305 (s, 1H, C₆)

Przykład VI. Do 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu utrzymywanego w temperaturze 0–5°C dodaje się, mieszając, 20 ml 1,58 M metylolitu. Do otrzymanego roztworu dodaje się mieszając stopniowo 40 ml bezwodnego metanolu. Roztwór mieszając chłodzi się do temperatury –80°C na łaźni suchy lód – aceton. Do zimnego roztworu w atmosferze azotu wkrapla się roztwór 4,69 g 6-fenylacetamidopenicylanianu p-nitrobenzylowego w 80 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 3 minut w chłodzie, a następnie dodaje, mieszając 1,43 ml (1,2 równoważniki) podchlorynu III rzęd.-butylowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się następnie w ciągu 25 minut i zadaje 40 ml 98% kwasu mrówkowego.

Otrzymaną mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod ciśnieniem do objętości 50 ml. Ciekły koncentrat wlewa się do nasyconego roztworu chlorku sodu, który tworzy warstwę z dwuchlorometanem. Warstwę organiczną wydziela się a warstwę wodną przemywa się dwuchlorometanem. Obydwie warstwy dwuchlorometanu łączy się i przemywa nasyconym roztworem chlorku sodu, nasyconym roztworem dwuwęglanu sodu i na końcu powtórnie nasyconym roztworem chlorku sodu. Przemytą warstwę organiczną, zawierającą mieszaninę reakcyjną suszy się nad siarczanem sodu i odparowuje, uzyskując 5,1 g suchej mieszaniny zawierającej produkt reakcji.

Surową mieszaninę zawierającą produkt reakcji rozpuszcza się w 100 ml benzenu i roztwór chromatografuje się na kolumnach, pokrytych 300 g żelu krzemionkowego (15% wody). Kolumnę elnuje się najpierw 10% roztworem benzenu w octanie etylu. Stężony roztwór benzenu zateża się do 20% benzenu. Szósta frakcja ma objętość 125 ml. Frakcje 34–45 i 47–50 łączy się, odparowuje do sucha, otrzymując 2,83 g 6-metoksy-6-fenylacetamidopenicylanianu p-nitrobenzylowego.

I.R. (CHCl₃): 1778^{cm-1}

N.M.R. (CDCl₃): 84 (s, 6H, 2,2-dwumetyl)

267 (s, 1H, C₃)

333 (s, 1H, C₅)

396 (s, 1H, proton amidu)

219 (s, 2H, NH—CH₂—)

438 (s, 5H, protony fenylu)

316 (s, 2H, ester —CH₂—)

468 (q, 4H, protony nitrofenylu)

204 (s, 3H, 6-metoksy)

Roztwór 200 g wyżej wymienionego estru w 15 ml czterowodorofuranu i metanol w stosunku 1:1 dodaje się do zawiesiny 200 mg katalizatora 5% palladu na węglu w mieszaninie czterowodorofuranu i metanol, który był wstępnie uwodorniany w ciągu 1 godziny. Roztwór miesza się w atmosferze azotu w ciągu 3 godzin. Katalizator odsadza się, a przesącz odparowuje się pod ciśnieniem z otrzymaniem stałej pozostałości. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i roztwór ekstrahuje się nasyconym roztworem dwuwęglanu sodu. Ekstrakt dwuwęglanu oddziela się i zakwasza rozcieńczonym roztworem kwasu solnego do wartości pH 2,0. Zakwaszony roztwór oddziela się a następnie ekstrahuje octanem etylu i ekstrakt suszy się nad siarczanem sodu. Osuszony ekstrakt odparowuje do sucha, uzyskując 130 mg kwasu 6-metoksy-6-fenylacetamidopenicylanowego.

N.M.R. (CDCl₃): 85 (d, 6H, 2,2-dwumetyl)

261 (s, 1H, C₃)

332 (s, 1H, C₅)

615 (s, 1H, proton amidu)

Przykład VII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w powyższych przykładach 584 g 6-(2-III rzęd.-butyloksykarbamido-2-fenylacetamido)-penicylanianu p-nitrobenzylowego poddaje się reakcji z metylolitem, metanolem i podchlorynem III rzęd.-butylowym w bezwodnym czterowodorofuranie w temperaturze –80°C, otrzymując 512 mg 6-metyloksy-6-(2-III rzęd.-butyloksykarbamido-2-fenylacetamido)-penicylanianu p-nitrobenzylowy.

N.M.R. (CDCl₃): 211 (s, 3H, 6-metoksy)

377 (s, 1H, C₅)

Do roztworu 205 mg metoksylovanego estru otrzymanego powyżej w 15 ml mieszaniny czterowodorofuranu i metanolu w stosunku 1:1 dodaje się zawiesinę 205 mg katalizatora zawierającego 5% palladu na węglu w mieszaninie czterowodorofuranu i metanolu w stosunku 1:1, który był wstępnie uwodorniony. Zawiesinę poddaje się reakcji z wodorem w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin. Katalizator odsadza się, a przesącz odparowuje się pod ciśnieniem. Otrzymaną stałą pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i kwaśny produkt reakcji ekstrahuje się za pomocą nasyconego roztworu dwuwęglanu sodu. Ekstrakt dwuwęglanu zakwasza się do wartości pH 2,5 za pomocą kwasu solnego i kwaśny produkt reakcji ekstrahuje się octanem etylu. Ekstrakt octanu etylu suszy się i odparowuje pod ciśnieniem z uzyskaniem 130 mg kwas 6-metoksy-6-(2 III rzęd.-butyloksykarbamido-2-fenylacetamido)-penicylanowy.

Do roztworu 110 mg otrzymanego powyżej kwasu penicylanowego, zawierającego zabezpieczoną grupę aminową w 25 ml acetonitrylu dodaje się roztwór 50 mg kwasu p-toluenosulfonowego w 5 ml acetonitrylu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin, a następnie rozcieńcza 3 ml wody. Kwasowość roztworu doprowadza się za pomocą trójetyloaminy do war-

tości pH 4,7, a objętość mieszaniny reakcyjnej odparowuje się do połowy. Po ochłodzeniu w zamrażarce wytrąca się krystaliczny kwas 6-metoksy-6-(2-amino-2-fenylacetamido)-penicylanowy.

Przykład VIII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w powyższych przykładach 515 mg 6-(2,6-dwumetoksybenzamido)-penicylanian p-nitrobenzylowego poddaje się reakcji z metyliolitem, metanolem i podchlorynem III rzęd.-butylowym w bezwodnym czterowodorofuranie i w temperaturze -80°C z wytworzeniem estru p-nitrobenzylowego kwasu 6-metoksy-6-(2,6-dwumetoksybenzamido)-penicylanowego.

I.R. (CHCl_3): 1778 cm^{-1}

N.M.R. (CHCl_3): 216 (s, 3H, 6-metoksy)
336 (s, 1H, C_3)

Poddając otrzymany ester hydrogenolizie sposobem opisanym w powyższych przykładach, otrzymuje się 93 mg kwasu 6-metoksy-(2,6-dwumetoksybenzamido)-penicylanowego.

N.M.R. (CDCl_3): 214 (s, 3H, 6-metoksy)
332 (s, 1H, C_3)

Przykład IX. Do 70 ml bezwodnego benzenu zawierającego 0,1 g kwasu p-toluenosulfonowego dodaje się mieszając 1,14 g 7-(2-hydroksy-2-fenylacetamido)-cefalosporynian benzhydrolowy. Do otrzymanego roztworu, mieszając wkrapla się 0,144 g eteru winyloetylowego. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod ciśnieniem a pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu. Otrzymany roztwór przemycia się zimną wodą, suszy i odparowuje z wytworzeniem 7-[2-(1-etoksyetoksy)-2-fenylacetamido]-cefalosporynianu benzhydrolowego.

Ester cefalosporynowy, posiadający zabezpieczoną grupę hydroksylową poddaje się reakcji w sposób opisany w powyższych przykładach z metyliolitem, metanolem i podchlorynem III rzęd.-butylowym w bezwodnym czterowodorofuranie i w temperaturze -80°C z wytworzeniem 7-metoksy-7-[2-(1-etoksyetoksy)-2-fenylacetamido]-cefalosporynianem benzhydrolowym. Otrzymany produkt oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym, przy czym częściowo odblokowana zabezpieczona grupa prowadzi do wytworzenia mieszaniny zawierającej 35% oczyszczonego produktu reakcji i 20% 7-metoksy-7-(2-hydroksy-2-fenylacetamido)-cefalosporynianu posiadającego zabezpieczoną grupę. Oczyszczoną mieszaninę poddaje się reakcji z mieszaniną kwasu trójfluorooctowego i 98% kwasu mrówkowego dla oddzielenia obydwu grup ochraniających grupę hydroksylową i grupę benzhydrolową estru z wytworzeniem kwasu 7-metoksy-7-(2-hydroksy-2-fenylacetamido)-cefalospoaranowego.

N.M.R. (CDCl_3): 122 (s, 3H, acetoksymetylo)
204 (s, 3H, 7-metoksy)

Przykład X. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w powyższych przykładach wytwarza się niżej podane związki z przedstawionych reagentów. W każdym przypadku jako rozpuszczalnik korzystnie stosuje się czterowodorofuran, a jako środek chlorujący stosuje się korzystnie podchloryn III rzęd.-butylowy. Podobnie stosuje się alkoksylan metalu alkalicznego, odpowiadający alkohol i wyjściowy ester penicyliny lub

ester cefalosporyny. W celu wytworzenia kwasu 3-metylotiometylo-7-etoksy-7-(2-amino-2-fenylacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4, stosuje się etylolit, absolutny etanol, 3-metylotiometylo-7-(2-amino-2-fenylacetamido)-cefemo-3-karboksylan-4 p-nitrobenzylowy.

W celu wytworzenia kwasu 7-karbamoiloksymetylo-7-izopropoksy-7-(2-fenoksyacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 stosuje się izopropoksylian litu, alkohol izopropylowy, 3-karbamoiloksymetylo-

W celu wytworzenia kwasu 7-alliloksy-3-metylo-7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 stosuje się alliloksylian potasu, alkohol allilowy, 3-metylo-7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-cefemo-3-karboksylan-4 benzhydrolowy.

W celu wytworzenia kwasu 7-cyklopropoksy-3-etoksymetylo-7-(2-fenoksyacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 stosuje się cyklopropoksylian litu, alkohol cyklopropylowy, 3-etoksymetylo-7-(2-fenoksyacetamido)-cefemo-3-karboksylan-4 p-nitrobenzylowy.

W celu wytworzenia kwasu 7-benzylkso-3-N-metylokarbamoiloksymetylo-7-(2-fenylomerkaptoacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 stosuje się benzoksylan litu, alkohol benzylowy, 3-N-metylokarbamoiloksymetylo-7-(2-fenylacetamido)-cefemo-3-karboksylan-4 2,2,2-tróchloroetylowy.

Przykład XI. Do 25 ml bezwodnego czterowodorofuranu, utrzymywanego w temperaturze 0°C i w atmosferze azotu dodaje się, mieszając 2,2 ml 1,65 N metylolitu i 4 ml bezwodnego metanolu. Roztwór miesza się w ciągu 5 minut i następnie chłodzi do temperatury -80°C . Do zimnej mieszaniny dodaje się 573 mg 7-(2-hydroksy-2-fenylacetamido)-3-karbamoiloksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 benzhydrolowego i mieszanie kontynuuje się w ciągu kilku minut przed dodaniem 0,143 ml podchlorynu III rzęd.-butylowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się dodatkowo w ciągu 20 minut w temperaturze -80°C , a następnie zaddaje 4 ml lodowatego kwasu octowego.

Otrzymaną mieszaninę reakcyjną odparowuje się w celu oddzielenia rozpuszczalnika a pozostałość rozpuszcza się w dwuchlorometanie. Roztwór pozostałości przemycia się sukcesywnie nasyconym roztworem chlorku sodu, rozcieńczonym roztworem tiosiarczanu sodu, nasyconym roztworem dwuwęglanu sodu i na końcu znów nasyconym roztworem chlorku sodu. Przemity roztwór suszy się i odparowuje z otrzymaniem 604 mg surowej mieszaniny reakcyjnej, zawierającej 3-karbamoiloksymetylo-4'-keto-5'-fenylospiro-[7-(cefemo-3)2'-oksazolidyno]-karboksylan-4 benzhydrolowy. Surową mieszaninę oczyszcza się na żelu krzemionkowym, z zastosowaniem płytkowej preparatyki cienko-warstwowej oraz jako czynnik rozwijający rozpuszczalnik octan etylu: benzen w stosunku 50:50. Plasma na chromatogramie zawiera produkt, a zebrana z płytki po ekstrakcji z octanem etylu daje 375 mg oczyszczonego estru benzhydrolowego.

Przykład XII. Do 1 ml zimnej mieszaniny kwasu trójfluorooctowego i 98% kwasu mrówkowego w stosunku 50:50 dodaje się 100 mg oczyszczonego estru benzhydrolowego otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie XI. Po 1 minucie

5 dodaje się 10 ml dwuchlorometanu i roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do małej objętości. Stężony roztwór rozpuszcza się w octanie etylu i kwaśny produkt ekstrahuje się roztworem wodnym dwuwęglanu sodu. Ekstrakt dwuwęglanu zakwasza się do wartości pH 2,5 i produkt reakcji ekstrahuje się powtórnie octanem etylu. Ekstrakt suszy się i odparowuje, otrzymując 66 mg kwasu 3-karbamoiloksymetylo-4'-keto-5'-fenylospiro-[7-(cefemo-3)2'-oksazolidyno]-karboksylowego-4 w postaci zasadniczo czystego ciała stałego.

Przykład XIII. Do roztworu 1,5 g 7-metoksy-7-(2-fenoksyacetamido)-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 sodu w 50 ml wody dodaje się 1 równoważnik wodorotlenku sodu i 1 równoważnik 2-tio-1,3,4-tiadiazolu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 70°C w ciągu 5 godzin, a następnie zakwasza 1 N kwasem solnym. Produkt reakcji ekstrahuje się z kwaśnej mieszaniny za pomocą octanu etylu i ekstrakty przemycia się wodą i odparowuje do sucha. Stałą pozostałość krystalizuje się z mieszaniny octanu etylu i DMF z otrzymaniem kwasu 7-metoksy-7-(2-fenoksyacetamido)-3-(1,3,4-tiadiazol-2-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylowego-4 w zasadniczo czystej postaci.

Przykład XIV. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XIII 7-etoksy-7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylan-4 sodu poddaje się reakcji w wodzie z 2-tio-1-metylo-14-tetrazolem otrzymując kwas 7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-3-(1-metylo-14-tetrazol-5-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylowy-4.

Przykład XV. W celu wytworzenia kwasu 7-metoksy-7-mandelamido-3-(5-metylo-1,3,4-tiadiazol-2-ilotiometylocefemo-3-karboksylowego-4 do roztworu 912 mg 7-metoksy-7-mandelamido-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 sodu, wytworzonego sposobem opisanym w przykładzie IX w 10 ml wody dodaje się roztwór wodorotlenku sodu, doprowadzając odczyn roztworu do wartości pH 6,5. Do otrzymanego roztworu dodaje się 270 mg 2-merkapt-5-metylo-1,3,4-tiadiazolu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się mieszając w ciągu 3 godzin do temperatury 70°C. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, a następnie zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Zakwaszoną mieszaninę ekstrahuje się roztworem octanu etylu, zawierającym 10% objętościowych czterowodorofuranu, a następnie suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha otrzymując mieszaninę zawierającą kwas 7-metoksy-7-mandelamido-3-(5-metylo-1,3,4-tiadiazol-2-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylowy-4. Suchą pozostałość rozpuszcza się w czterowodorofuranie i dodaje 400 mg dwufenylo-dwiazometanu. Otrzymany roztwór miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 12 godzin, a następnie odparowuje do stałej pozostałości. Pozostałość miesza się z mieszaniną chloroform i eter naftowy, który odparowuje się do sucha otrzymując 1 gram stałej pozostałości.

Pozostałość chromatografuje się płytkową chromatografią cienkowarstwową na żelu krzemionkowym za pomocą mieszaniny octanu etylu: benzen (50:50) z otrzymaniem 229 mg estru dwufenylo-

substancji wyjściowej i 188 mg 7-metoksy-7-mandelamido-3-(5-metylo-1,3,4-tiadiazol-2-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylanu-4 dwufenylo-metylowego.

5 Ester dwufenylo-metylowy produktu reakcji ilości 188 mg rozpuszcza się w 2 ml 97-procentowego kwasu mrówkowego i roztwór miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 75 minut. Mieszaninę reakcyjną traktuje się benzenem i odparowuje. Do pozostałości dodaje się powtórnie benzen i mieszaninę odparowuje się do sucha. Suchą pozostałość rozpuszcza się częściowo w octanie etylu i dodaje nasycony roztwór dwuwęglanu sodu. Warstwę dwuwęglanu sodu oddziela się, przemycia octanem etylu i zakwasza kwasem solnym do wartości pH 2,0. Kwaśny roztwór ekstrahuje się octanem etylu zawierającym 10% objętościowych czterowodorofuranu. Ekstrakt suszy się i odparowuje do sucha, otrzymując 76 mg kwasu 7-metoksy-7-mandelamido-3-(5-metylo-1,3,4-tiadiazol-2-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylowego-4 posiadającego widmo N.M.R.

(acetone d₆)

215 (q, 2H, C₂)

267 (q, 2H, C₃)

306 (s, 1H, C₆)

25 205 (s, 3H, C₇ metoksy)

492 (s, 1H, amid N—H)

315 (s, 1H, amid C—H)

375 (s, 2H, C₃ CH₂—S)

430—460—(m, 5H, aromatyczny)

30 162 (s, 3H grupa tiadiazol-5-metylowa)

Przykład XVI. W celu otrzymania kwasu 7-metoksy-7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-3-(1-metylo-tetrazol-5-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylowego-4 do roztworu 900 mg 7-metoksy-7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 sodu, wytworzonego sposobem otrzymanym w przykładzie I, w 10 ml wody dodaje się roztwór wodorotlenku sodu i doprowadza się kwasowość roztworu do wartości pH 6,5. Do otrzymanego roztworu dodaje się 232 mg 1-metylotetrazolo-5-tiolu i mieszaninę ogrzewa się, mieszając, w ciągu 3 godzin w temperaturze 70°C.

Odczyn mieszaniny reakcyjnej doprowadza się do wartości pH 7,0 a następnie mieszaninę przemycia się octanem etylu. Kwasowość mieszaniny doprowadza się do wartości pH 2,5 za pomocą rozcieńczonego roztworu kwasu solnego, a następnie ekstrahuje roztworem octanu etylu zawierającym 20% objętościowych THF. Ekstrakty suszy się nad siarczanem magnezowym, a następnie odparowuje do sucha, uzyskując 436 mg mieszaniny zawierającej produkt reakcji.

Pozostałość produktu reakcji rozpuszcza się w 15 ml THF i do roztworu dodaje się roztwór 400 mg dwufenylo-dwiazometanu w 15 ml THF. Mieszaninę estryfikującą miesza się w ciągu około 12 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje, otrzymując 650 mg mieszaniny zawierającej surowy zestryfikowany produkt.

60 Mieszaninę zawierającą zestryfikowany produkt poddaje się chromatografii preparatywnej cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym, metodą płytkową z zastosowaniem 30% roztworu octanobenzeny etylu, otrzymując 116 mg estru dwufenylo-metylowego substancji wyjściowej i 104 mg 7-me-

toksy-7-[2-(2-tienylo) - acetamido]- 3 -(1-metylotetrazol-5-ilotiometylocefemo-3-karoksylan-4 dwufenylometylowego.

104 mg zestryfikowanego produktu rozpuszcza się w 1 ml zimnej mieszaniny (temperatura 0°C) równych objętościowo części THF i 97% kwasu mrówkowego i mieszaninę ogrzewa się do temperatury pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną traktuje się 75 ml chlorku metylenu i roztwór odparowuje się do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml atomu etylu i roztwór ekstrahuje się trzykrotnie 20 ml porcjami nasyconego roztworu dwuwęglanu sodu. Ekstrakty dwuwęglanu łączy się i zakwasza do wartości pH 42,5. Produkt reakcji ekstrahuje się z kwaśnych ekstraktów dwuwęglanu za pomocą 10% etanol/octan etylu i ekstrakt suszy się i odparowuje, otrzymując 66 mg kwasu 7-metoksy-7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-3-(1-metylotetrazol-5-ilotiometylo) - cefemo-3-karboksylowego-4 mającego następujące widmo N.M.R. (aceton d₆)

220 (s, 2H, C₂)

266 (s, 1H, C₃)

305 (s, 1H, C₆)

209 (s, 3H, C₇ metoksy)

234—246 (m, 5H, NH—CH₂, tetrazol metylo 4)

421—460 (m, 5H, karboksy H, tienylo H i N—H)

I.R. (CHCl₃) 1782 cm⁻¹ β-laktamu karbonylu

Przykład XVII. W celu otrzymania kwasu 7-metoksy-7-mandelamido-3-(1-metylotetrazol-5-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylowego-4 1,3 mole 7-metoksy-7-mandelamido-3-acetoksy-metylocefemo-3-karboksylan-4 sodu, wytworzony sposobem opisanym w przykładzie IX rozpuszcza się w 15 ml wody i odczyn roztworu doprowadza się do wartości pH 6,5 za pomocą 0,1 N roztworu wodorotlenku sodu. Następnie do roztworu dodaje się 161 mg 1-metylotetrazolo-5-tiolu i roztwór mieszając ogrzewa się w ciągu 3 godzin do temperatury 70°C. Po czym mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej i dodaje doń 50 ml 20% THF/octan etylu. Roztwór zakwasza się do wartości pH 2,0 za pomocą rozcieńczonego roztworu kwasu solnego i warstwę organiczną oddziela się. Warstwę wodną przemywa się dwukrotnie 20% THF/ELOAc i warstwy organiczne łączy się. Warstwy organiczne suszy się nad siarczanem sodu a następnie odparowuje, otrzymując 570 mg surowej mieszaniny zawierającej produkt reakcji.

Surowy produkt rozpuszcza się w 25 ml THF i do roztworu dodaje się 400 mg dwufenyldwiazometanu. Mieszaninę estryfikacyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu dwóch godzin a następnie odparowuje do sucha. Pozostałość miesza się z mieszaniną chloroform — eter naftowy. Rozpuszczalnik odparowuje się, otrzymując 703 mg mieszaniny zawierającej zestryfikowany produkt.

Mieszaninę tą poddaje się preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na płytkach z zastosowaniem mieszaniny octan etylu: benzen (50:50) z wytworzeniem 120 mg 7-metoksy-7-mandelamido-3-(1-metylotetrazol-5-ilotiometylo)- cefemo-3-karboksylan-4.

100 mg otrzymanego estru rozpuszcza się w 100 ml mieszaniny THF i 97-procentowego kwasu mrówkowego (50:50) w temperaturze 0°C. Miesza-

ninę ogrzewa się następnie do temperatury pokojowej po czym odparowuje do sucha. Suchą pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i roztwór ekstrahuje się dwukrotnie nasyconym roztworem dwuwęglanu sodu. Ekstrakty dwuwęglanu sodu łączy się razem i zakwasza rozcieńczonym roztworem kwasu solnego do wartości pH 2,5. Z kwaśnych ekstraktów dwuwęglanu ekstrahuje się produkt za pomocą octanu etylu. Ekstrakt octanu etylu suszy się i odparowuje, otrzymując 53 mg kwasu 7-metoksy-7-mandelamido-3-(1-metylotetrazol-5-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylowego-4, posiadającego niżej podane widmo N.M.R. (60 megalomycyn rozwija się w acetonie d₆)

218 (g, 2H, C₂)

265 (g, 2H, C₃ metylen)

305 (s, 1H, C₆)

205 (s, 3H, C₇ metoksy)

432—455 (m, 6H, fenyl i N—H)

310—317 (m, 2H, OH i NH-metylidyn)

240 (s, 3H, tetrazol metyl)

Przykład XVIII. Do 25 ml czterowodorofuranu utrzymywanego w temperaturze 0°C dodaje się 2 ml 1,81 molarnego roztworu metylolitu w eterze i 4 ml metanolu. Roztwór chłodzi się do temperatury —80°C na łaźni suchy lód — aceton i dodaje 700 mg 7-[2-(1-etoksyetyloksy)-2-fenylacetamido]-3-(1-metylotetrazol-2-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylan-4 dwufenylometylowy. Następnie do reakcyjnej dodaje się 155 ml podchlorynu III rzęd.-butylowego i mieszaninę miesza się w ciągu 15 minut. Po czym do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 4 ml lodowatego kwasu octowego i odparowuje do sucha. Z pozostałości wydziela się produkt reakcji, postępując w sposób analogiczny do opisanego w powyższych przykładach, otrzymując 209 mg 3-metoksy-7-[2-(1-etoksyetyloksy)-2-fenylacetamido]-3-(1-metylotetrazol-2-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylan-4 benzhydrołowego.

Produkt ten rozpuszcza się w 2 ml mieszaniny TFA i 97 procentowego kwasu mrówkowego (50:50) w temperaturze 0°C. Roztwór ogrzewa się do temperatury pokojowej i odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i roztwór ekstrahuje się nasyconym roztworem dwuwęglanu. Ekstrakt dwuwęglanu zakwasza się do wartości pH 2,5 za pomocą kwasu solnego i produkt ekstrahuje się octanem etylu. Ekstrakt octanu etylu suszy się i odparowuje do sucha, otrzymując kwas 7-metoksy-7-mandelamido-3-(1-metylotetrazol-5-ilotiometylo)-cefemo-3-karboksylowy-4 posiadający to samo widmo NMR i IR, jak produkt otrzymany sposobem w przykładzie XVII.

Przykład XIX. Do 25 ml czterowodorofuranu dodaje się 2 ml 1,8 molarnego roztworu metolitu w eterze. Roztwór chłodzi się do temperatury 0°C i dodaje 4 ml metanolu. Następnie roztwór chłodzi się do temperatury —80°C i dodaje 468 mg 7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylan-4 acetoksymetylowy, następnie dodaje się 0,143 ml podchlorynu III rzęd.-butylowego. Zimną mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 25 minut a następnie rozcieńcza 4 ml lodowatego kwasu octowego. Kwaśną mieszaninę reakcyjną odparowuje

wuje się do sucha i rozpuszcza się w dwuchlorometanie.

Roztwór przemywa się stopniowo nasyconym roztworem chlorku sodu, rozcieńczonym roztworem dwuwęglanu sodu i na zakończenie nasyconym roztworem chlorku sodu. Przemity roztwór suszy się i następnie odparowuje do sucha. Pozostałość poddaje się preparatywnej płytkowej chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym z zastosowaniem mieszaniny benzenoctan/etylu (7:3). Umieszczenie oddzielnego materiału na chromatogramie określano lampą ultrafioletową. Produkt reakcji eluuje się z żelu krzemionkowego acetonem. Aceton odparowuje się, otrzymując 202 mg 7-metoksy-7-[2-(2-tienylo)-acetamido]-3-acetoksymetylocefemo-3-karboksylanu-4 acetoksymetylowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych penicyliny o wzorze 1, w którym Y oznacza grupę o wzorze 3, R oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, grupę 4-amino-4-karboksybutylową, grupę fenyłową, podstawioną grupę fenyłową lub grupę o wzorze 2, w którym P oznacza grupę fenyłową, grupę C_1-C_4 alkilofenyłową, grupę chlorowcofenyłową, hydroksyfenyłową, grupę C_1-C_4 alkoksyfenyłową, grupę tienyłową lub furyłową, Z oznacza atom tlenu lub atom siarki, n oznacza liczbę 0 lub 1, a oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, b oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, grupę hydroksylową, zabezpieczoną grupę hydroksylową, grupę aminową lub zabezpieczoną grupę aminową, przy czym jeżeli n oznacza liczbę 1 wówczas P oznacza grupę fenyłową, grupę C_1-C_4 alkilofenyłową, grupę chlorowcofenyłową, hydroksyfenyłową, grupę C_1-C_4 alkoksyfenyłową, a b oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, R_1 oznacza atom wodoru, kation metalu alkalicznego lub łatwą do usunięcia grupę tworzącą ester, R_2 oznacza niższą grupę alkilową o 2–4 atomach węgla, grupę allilową, propargilową, cykloalkilową o 3–6 atomach węgla lub grupę benzyłową, albo R_2 i R oznaczają razem grupę $R_{10}-C=$, w której R_{10} oznacza grupę fenyłową, grupę C_1-C_4 alkilofenyłową, grupę chlorowcofenyłową, hydroksyfenyłową lub grupę C_1-C_4 alkoksyfenyłową, **znamienny tym**, że w obojętnym, bezwodnym rozpuszczalniku, w temperaturze od -90 do $-15^\circ C$ poddaje się reakcji ester β -laktamu o wzorze 11, w którym Y oznacza grupę o wzorze 3, a R_9 oznacza grupę acetoksymetyłową lub łatwą do usunięcia grupę tworzącą ester z 2–6 równoważnikami soli metalu alkalicznego o wzorze M^+-O-R_2 , w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, na jeden równoważnik estru β -laktamu, i w obecności nadmiaru odpowiadającego alkoholu o wzorze HOR_2 , w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, po czym dodaje się 1–5 równoważników środka chlorowcującego, zakwasza mieszaninę reakcyjną, wydziela z niej podstawiony ester β -laktamu oraz ewentualnie usuwa

się tworzącą ester grupę R_9 i otrzymuje kwas lub sól.

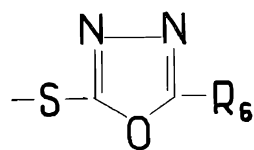
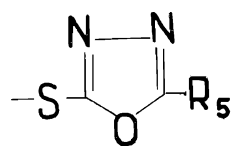
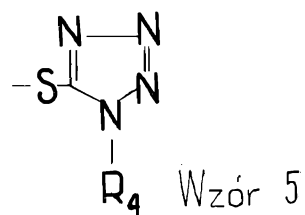
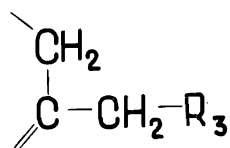
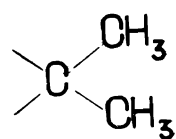
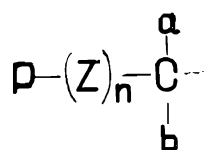
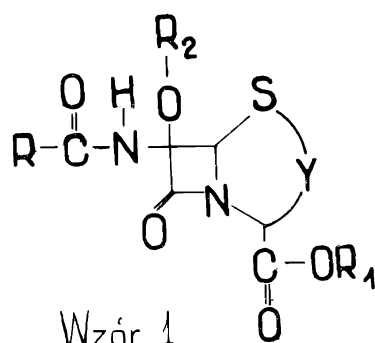
2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych penicyliny o wzorze 1, w którym Y oznacza grupę o wzorze 3, R oznacza grupę o wzorze 2, w którym P oznacza grupę 1-tetrazyłową, n oznacza liczbę 0, a oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, b oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, grupę hydroksylową, zabezpieczoną grupę hydroksylową, grupę aminową lub zabezpieczoną grupę aminową, R_1 oznacza atom wodoru, kation metalu alkalicznego lub łatwą do usunięcia grupę tworzącą ester, R_2 oznacza niższą grupę alkilową o 2–4 atomach węgla, grupę allilową, propargilową, cykloalkilową o 3–6 atomach węgla lub grupę benzyłową, albo R_2 i R oznaczają razem grupę o wzorze $R_{10}-C=$, w której R_{10} oznacza grupę fenyłową, grupę C_1-C_4 alkilofenyłową, grupę chlorowcofenyłową, hydroksyfenyłową lub grupę C_1-C_4 alkoksyfenyłową, **znamienny tym**, że w obojętnym, bezwodnym rozpuszczalniku, w temperaturze od -90 do $-15^\circ C$ poddaje się reakcji ester β -laktamu o wzorze 11, w którym Y oznacza grupę o wzorze 3, a R_9 oznacza grupę acetoksymetyłową lub łatwą do usunięcia grupę tworzącą ester z 2–6 równoważnikami soli metalu alkalicznego o wzorze M^+-O-R_2 , w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, na jeden równoważnik estru β -laktamu, i w obecności nadmiaru odpowiadającego alkoholu o wzorze HOR_2 , w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, po czym dodaje się 1–5 równoważników środka chlorowcującego, zakwasza mieszaninę reakcyjną i wydziela z niej podstawiony ester β -laktamu oraz ewentualnie usuwa się tworzącą ester grupę R_9 i otrzymuje kwas lub sól.

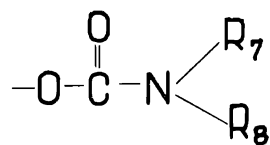
3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, 4-amino-4-karboksybutylową, fenyłową, podstawioną fenyłową lub grupę o wzorze 2, w którym P oznacza grupę fenyłową, C_1-C_4 alkilofenyłową, chlorowcofenyłową, hydroksyfenyłową, C_1-C_4 alkoksyfenyłową, tienyłową lub furyłową, Z oznacza atom tlenu lub siarki, n oznacza liczbę 0 lub 1, a oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, b oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, hydroksylową, zabezpieczoną grupę hydroksylową, grupę aminową lub zabezpieczoną grupę aminową, przy czym jeżeli n oznacza liczbę 1, P oznacza grupę fenyłową, C_1-C_4 alkilofenyłową, chlorowcofenyłową, hydroksyfenyłową C_1-C_4 alkoksyfenyłową i b oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, R_1 oznacza atom wodoru, kation metalu alkalicznego lub łatwą do usunięcia grupę tworzącą ester, R_2 oznacza niższą grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, grupę alkilową, propargilową, cykloalkilową o 3–6 atomach węgla lub grupę benzyłową a Y oznacza grupę o wzorze 4, w którym R_3 oznacza atom wodoru grupę alkanoiloksylową o 2–4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1–4 atomach węgla, grupę C_1-C_4 alkilotio, grupę o wzorze 5, 6 lub 7, w których R_4 , R_5 i R_6 oznaczają atom wodoru, niższą grupę alki-

lową o 1—4 atomach węgla, grupę fenylową, C_1-C_4 alkilofenylową, C_1-C_4 alkoksifyfenylową, chlorowcofenylową lub hydroksifyfenylową albo też R_3 oznacza grupę karbamyluksylową o wzorze 8, w którym R_7 , R_8 takie same lub różne oznaczają atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, przy czym jeżeli R_3 oznacza grupę alkanoiluksylową o 2 atomach węgla lub karbamyluksylową, w której obydwie podstawniki R_7 i R_8 oznaczają atom wodoru wówczas R_2 oznacza grupę alkilową o 2—4 atomach węgla, grupę allilową, propargilową, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla lub grupę benzylową i jeżeli R_2 i R oznaczają razem grupę o wzorze $R_{10}-C=$, w którym R_{10} oznacza grupę fenylową, C_1-C_4 alkilofenylową, chlorowcofenylową, hydroksifyfenylową, lub C_1-C_4 alkoksifyfenylową wówczas R_3 oznacza atom wodoru, grupę alkanoiluksylową o 2—4 atomach węgla, alkoksylową o 1—4 atomach węgla, alkilotio lub grupę karbanylksylową o wzorze 8, w którym R_7 i R_8 mają wyżej podane znaczenie, **znamienny tym**, że w obojętnym, bezwodnym rozpuszczalniku, w temperaturze od -90 do $-15^\circ C$ poddaje się reakcji ester β -laktamu o wzorze 11, w którym R_9 oznacza grupę acetoksymetylową lub łatwą do usunięcia grupę tworzącą ester, a Y oznacza grupę o wzorze 4 z 2—6 równoważnikami soli metalu alkalicznego o wzorze M^+-O-R_2 , w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, na jeden równoważnik estru β -laktamu, i w obecności nadmiaru odpowiadającego alkoholu o wzorze HOR_2 , po czym dodaje się 1—5 równoważników środka chlorowcującego, zakwasza mieszaninę reakcyjną, wydziela się z niej podstawiony ester β -laktamu oraz ewentualnie usuwa się tworzącą ester grupę R_9 i otrzymuje kwas lub sól.

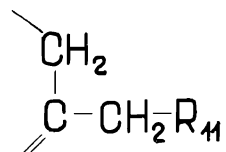
4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny o wzorze 1, w którym R oznacza grupę o wzorze 2, w którym P oznacza grupę 1-tetrazylową, n oznacza liczbę 0, a oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, b oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, grupę hydroksylową, zabezpieczoną grupę hydroksylową, grupę aminową lub zabezpieczoną grupę aminową, R_1 oznacza atom wodoru, kation metalu alkalicznego, lub

łatwą do usunięcia grupę tworzącą ester, R_2 oznacza niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę allilową, propargilową, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla lub grupę benzylową a Y oznacza grupę o wzorze 4, w którym R_3 oznacza atom wodoru grupę alkanoiluksylową o 2—4 atomach węgla, alkoksylową o 1—4 atomach węgla, C_1-C_4 alkilotio, grupę o wzorze 5, 6 lub 7, w których R_4 , R_5 i R_6 oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, fenylową, C_1-C_4 alkilofenylową, C_1-C_4 alkoksifyfenylową, chlorowcofenylową lub hydroksifyfenylową albo R_3 oznacza grupę karbamyluksylową o wzorze 8, w którym R_7 i R_8 takie same lub różne oznaczają atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, przy czym jeżeli R_3 oznacza grupę alkanoiluksylową o 2 atomach węgla lub karbamyluksylową, w której obydwie podstawniki R_7 i R_8 oznaczają atom wodoru, wówczas R_2 oznacza grupę alkilową o 2—4 atomach węgla, allilową, propargilową, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla lub benzylową i jeżeli R i R_2 oznaczają razem grupę o wzorze $R_{10}-C=$, w którym R_{10} oznacza grupę fenylową, C_1-C_4 alkilofenylową, chlorowcofenylową, hydroksifyfenylową lub C_1-C_4 alkoksifyfenylową wówczas R_3 oznacza atom wodoru, grupę alkanoiluksylową o 2—4 atomach węgla, alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupę C_1-C_4 alkilotio lub grupę karbanylksylową o wzorze 8, w którym R_7 i R_8 mają wyżej podane znaczenie, **znamienny tym**, że w obojętnym, bezwodnym rozpuszczalniku, w temperaturze od -90 do $-15^\circ C$ poddaje się reakcji ester β -laktamu o wzorze 11, w którym R_9 oznacza grupę acetoksymetylową lub łatwą do usunięcia grupę tworzącą ester a Y oznacza grupę o wzorze 4 z 2—6 równoważnikami soli metalu alkalicznego o wzorze M^+-O-R_2 , w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, na jeden mol estru β -laktamu i w obecności nadmiaru odpowiadającego alkoholu o wzorze HOR_2 , po czym dodaje się 1—5 równoważników środka chlorowcującego, zakwasza mieszaninę reakcyjną, wydziela z niej podstawiony ester β -laktamu oraz ewentualnie usuwa się tworzącą ester grupę R_9 i otrzymuje kwas lub sól.

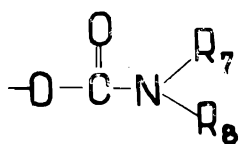




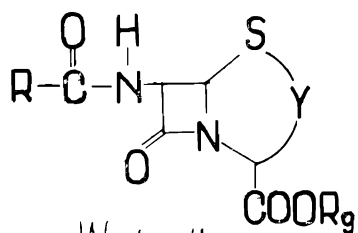
Wzór 8



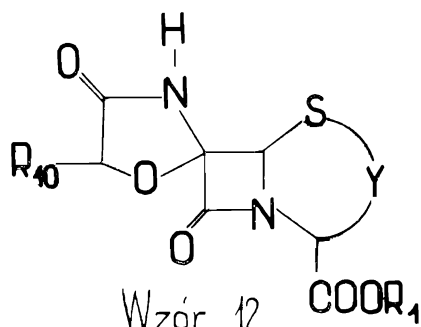
Wzór 9



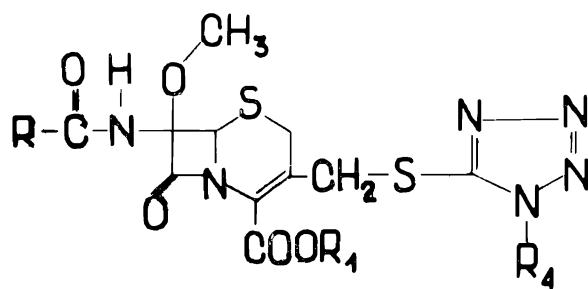
Wzór 10



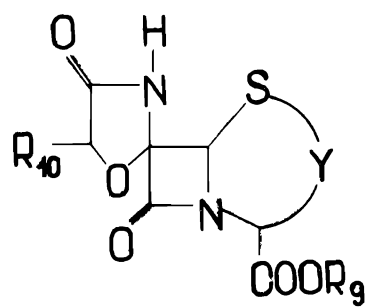
Wzór 11



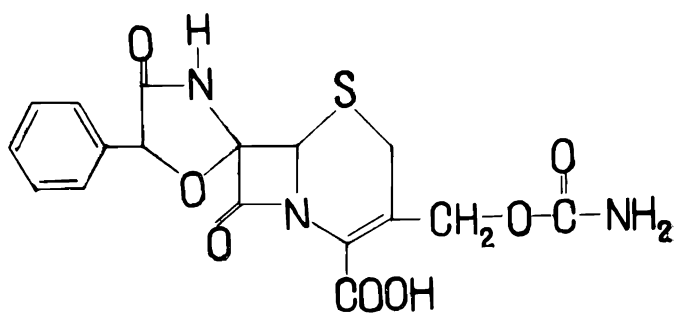
Wzór 12



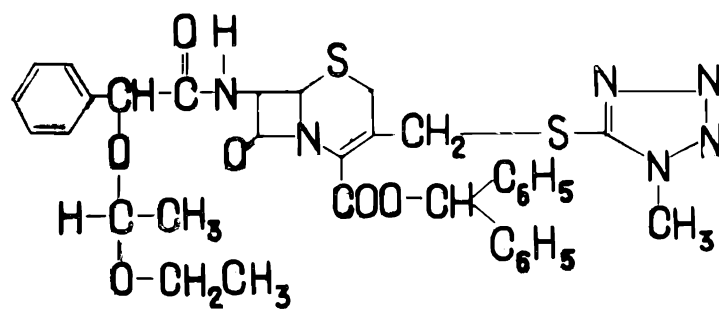
Wzór 13



Wzór 14



Wzór 15



Wzór 16

