



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 24.06.70 (P. 176077)

Pierwszeństwo: 26.06.69 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.73

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1977

MKP C07d 99/24

Int. Cl.² C07D 501/06



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny C

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny C o wzorze przedstawionym na rysunku w którym R oznacza grupę α -chlorowco- lub α , α -dwuchlorowcoalkanoilową o 1—4 atomach węgla, X oznacza atom wodoru lub rodnik R', który oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, III-rzęd. alkilową o 4—8 atomach węgla, III-rzęd. alkenylową o 5—8 atomach węgla, III-rzęd. alkinyłową o 5—8 atomach węgla, fenacyłową, trójchloroetyłową, benzyłową, benzhydryłową, p-metoksibenzyłową, p-nitrobenzyłową, trójfenylometyłową, trójmetylosililową, dwumetylosililową, metylosililową, trójetylosililową, dwuetylosililową lub etylosililową, ewentualnie w postaci soli związku o wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru, z metalem alkalicznym, metalem ziem alkalicznych, chinoliną, cykloheksyloaminą, 5-etylo-2-metylopirydyną, 2-pikoliną, 3-pikoliną, 4-pikoliną, N-etylomorfoliną, N-metylomorfoliną, 2,6-lutydyną, N,N-dwuetylocykloheksyloaminą, heksametylenoczeroaminą, N,N-dwuetylobenzyloaminą lub N,N-dwubenzyloetylenodwuaminą.

Cefalosporyna C jest antybiotykiem wytwarzanym drogą fermentacji. Jest to antybiotyk o stosunkowo niskiej aktywności, który na drodze chemicznego przekształcenia przeprowadza się w cefalosporyny o znacznie wyższej aktywności.

Nowe pochodne wytwarzane sposobem według wynalazku otrzymuje się z cefalosporyny C przez poddanie chemicznemu przekształceniu cefalosporyny C znajdującej się w brzeczce.

Nowe związki o wzorze przedstawionym na rysunku otrzymuje się przez acylowanie grupy aminowej w adypinowym łańcuchu bocznym cefalosporyny C, związkiem

2

zawierającym grupę α -chlorowco- lub α , α -dwuchlorowcoalkanoilową o 2—4 atomach węgla, czyli pochodną kwasu karboksylowego o 1 lub 2 atomach chlorowca przy α -atomie węgla. Jako atom chlorowca stosuje się korzystnie atom chloru, ale można również stosować brom lub fluor. Przykładami odpowiednich grup wprowadzonych na drodze acylowania są grupy chloroacetylowa, dwuchloroacetylowa, bromoacetylowa, fluoroacetylowa, α -chloropropionylowa, α , α -dwuchloropropionylowa, α -chlorobutyrylowa i α -chloro- α -metylopropionylowa, przy czym korzystnie stosuje się grupę chloroacetylową.

Acylowanie prowadzi się jednym ze znanych sposobów, z zastosowaniem halogenku chlorowcoacylowego lub bezwodnika mieszanego. Szczególnie korzystne wyniki daje zastosowanie chlorku acylu, takiego jak chlorek chloroacetyl.

Cefalosporynę C można wyosobnić z brzeczki fermentacyjnej przed acylowaniem, ale postępowanie takie niweczy częściowo korzyści wypływające z zastosowania sposobu według wynalazku. Najkorzystniejsze jest acylowanie cefalosporyny C bezpośrednio w roztworze fermentacyjnym. Przed acylowaniem korzystnie filtruje się roztwór i ewentualnie stęża go celem zmniejszenia ilości wody. Zaletą sposobu według wynalazku jest zatem możliwość acylowania cefalosporyny C zarówno w roztworze fermentacyjnym, jak i w wyosobnionej postaci krystalicznej, a także w dowolnym momencie pomiędzy tymi stadiami. Celem uniknięcia kosztownego wyosobniania i związanych z nim strat produktu, zaleca się acylowanie cefalosporyny C we wczesnym etapie.

N-acylowaną cefalosporynę C ekstrahuje się z mieszaniny za pomocą rozpuszczalnika organicznego, takiego jak niższy ester, na przykład octan etylu, octan n-propylu, octan izopropylu i octan II-rzęd. butylu. Niekiedy korzystnie jest mieszać ester z 0,1—1 objętością niższego alkanolu, takiego jak alkohol etylowy lub alkohol n-butyłowy. Ekstrahowanie prowadzi się korzystnie w środowisku kwaśnym.

Ekstrakt zawierający acylowaną cefalosporynę C alkalizuje się wytwarzając sól N-chlorowcoalkanoilcefalosporyny C. Sól ta wytrąca się z rozpuszczalnika organicznego podczas mieszania, przy czym korzystnie stosuje się ochładzanie roztworu. Chociaż nie stwierdzono tego z absolutną pewnością, wydaje się, że bez względu na ilość dodanej zasady, przekształceniu w sól ulega tylko jedna grupa karboksylowa N-acylowanej cefalosporyny C. Można wprawdzie stosować dowolną zasadę, taką jak wodorotlenek sodowy, octan sodowy, węglan potasowy lub wodorotlenek wapniowy, ale korzystnie stosuje się aminę, która z acylowaną cefalosporyną C daje sól stałą. Spośród amin korzystnie stosuje się aminę trzeciorzędową, taką jak chinolina, cykloheksyloamina, 5-etylo-2-metylopirydyna, 2-pikolina, 3-pikolina, 4-pikolina, N-etylomorfolina, N-metylomorfolina, 2,6-lutydina, N,N-dwuetylocykloheksyloamina, sześciometylenoczteteroamina, N,N-dwuetylobenzoyloamina i N, N'-dwubenzoyloetylenodwuamina, przy czym najkorzystniejszą z nich jest chinolina. Dzięki zastosowaniu aminy unika się dużych strat cefalosporyny C podczas jej wyosabniania z brzojki fermentacyjnej, a także uzyskuje się bardziej jednorodną mieszaninę poddawaną następnie reakcji wytwarzania estru, dzięki czemu czas reakcji ulega skróceniu.

Korzystne jest blokowanie karboksylowych grup acylowanej cefalosporyny C w celu uniemożliwienia ich reakcji ze związkami stosowanymi w następnych etapach. Sposoby zabezpieczania grup karboksylowych są znane, a dobór grupy ochronnej nie ma znaczenia w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku.

Powszechnie stosowaną metodą ochrony grup karboksylowych jest estyfikacja, korzystnie taka, która prowadzi do wytworzenia estru dającego się łatwo rozszczepić. Takimi łatwo rozszczepialnymi grupami są grupy, III-rzęd. butylowa, benzylowa, benzhydrylowa, trójfenylometylowa, p-metoksybenzylowa, trójchloroetylowa, fenyloacylowa oraz estry siliłowe, takie jak trójmetylosililowy, dwumetylosililowy, metylosililowy, trójetylosililowy, dwuetylosililowy i etylosililowy, przy czym estry siliłowe stosuje się szczególnie korzystnie.

Sposoby wytwarzania estrów kwasów karboksylowych są znane, a dobór metody nie ma znaczenia w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku. Dobre rezultaty osiąga się wytwarzając estry siliłowe przez działanie na sól N-chlorowcoalkanoilcefalosporyny C chlorosilanem, takim jak trójmetylosilan, dwumetylodwuchlorosilan lub etylotrójchlorosilan, w obecności aminy jako akceptora chlorowodoru, w rozpuszczalniku obojętnym, takim jak chloroform lub chlorek metylenu.

Poniższe przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku. Produkty bada się za pomocą dwóch metod. Pierwsza z nich to analiza w nadfiolecie, pozwalająca na wykrycie nie tylko cefalosporyny C, lecz także innych związków pokrewnych, które reagują z czynnikiem acylującym. Drugą metodą jest bardziej specyficzna dla cefalosporyny C, analiza z zastosowaniem amidu kwasu nikoty-

nowego. Za pomocą tej metody obliczono wydajność procesu.

P r z y k ł a d I. Przez analizę w nadfiolecie stwierdzono, że 1 litr przefiltrowanego i potraktowanego żywicą jonitową roztworu fermentacyjnego cefalosporyny C zawiera 89 g związku o cechach cefalosporyny C, a drogą analizy z zastosowaniem amidu kwasu nikotynowego stwierdzono zawartość 75,25 g cefalosporyny C.

Do 1 litra tego roztworu dodaje się 1 litr nasyczonego roztworu wodorowęglanu sodowego zawierającego 25 ml 25% roztworu wodorotlenku sodowego i 500 ml acetonu. Następnie w ciągu 15 minut dodaje się 500 ml roztworu 72 ml chlorku chloroacetyl w acetonie, utrzymując wartość pH 8,0—8,7 i stosując kąpiel lodową w celu utrzymania temperatury 20—28°C. Po zakończeniu dodawania roztworu kontynuuje się mieszanie mieszaniny reakcyjnej w ciągu dalszych 15 minut. Całkowita objętość mieszaniny reakcyjnej wynosi 3070 ml.

Do 1520 ml tej mieszaniny dodaje się 300 ml benzenu, po czym ustala się wartość pH na 3,5 przez dodanie 135 ml 6 n kwasu solnego. Po rozdzielaniu faz i usunięciu benzenu otrzymuje się 1220 ml wodnego roztworu, który dzieli się na dwie równe porcje, nazywane w dalszym ciągu roztworem A₁ i roztworem A₂.

Do roztworu A₁ dodaje się równoważną objętość octanu etylu, po czym ustala się wartość pH na 2,0 przez dodanie 6 n kwasu solnego. Po rozdzielaniu faz przeprowadza się drugą ekstrakcję tą samą ilością octanu etylu, po czym suszy się połączone ekstrakty nad siarczanem sodowym, otrzymując 1200 ml roztworu zawierającego 11,5 g substancji aktywnej, co wykazuje analiza w nadfiolecie. Następnie dodaje się 16,6 ml chinoliny i zaszczepia mieszaninę, po czym miesza się ją w ciągu około 12 godzin w temperaturze pokojowej, ochładza i odsącza. Po przemyciu stałego produktu 25 ml acetonu i wysuszeniu go w suszarce próżniowej, otrzymuje się 18,9 g chinolinowej soli N-chloroacetylcefalosporyny C.

Do roztworu A₂ dodaje się 200 ml acetonu i 810 ml octanu etylu, po czym ustala się wartość pH na 2,0 przez dodanie 6 n kwasu solnego i pozostawia się mieszaninę do rozdzielania faz. Po wysuszeniu octanu etylu nad siarczanem sodowym otrzymuje się 1080 ml ekstraktu, który zawiera 12,9 g substancji aktywnej, co wykazuje analiza w nadfiolecie. Po dodaniu do roztworu 18,6 ml chinoliny i zaszczepieniu miesza się roztwór w ciągu około 12 godzin i po uprzednim ochłodzeniu odsącza się substancje stałe. Po przemyciu stałego produktu i wysuszeniu w suszarce próżniowej otrzymuje się 17,8 g chinolinowej soli N-chloroacetylcefalosporyny C.

Do drugiej porcji 1520 ml wyjściowej mieszaniny reakcyjnej dodaje się równoważną objętość octanu etylu, po czym ustala się wartość pH na 2,0 przez dodanie 235 ml 6 n kwasu solnego i rozdziela fazy. Po przeprowadzeniu drugiej identycznej ekstrakcji łączy się ekstrakty, otrzymując 3000 ml roztworu zawierającego 30,9 g substancji aktywnej, co wykazuje analiza w nadfiolecie. Otrzymany roztwór dzieli się na 3 równe porcje po 1000 ml, nazywane w dalszym ciągu roztworami B₁, B₂ i B₃.

Roztwór B₁ suszy się nadsiarczynem sodowym, po czym dodaje 15 ml chinoliny i zaszczepia. Następnie miesza się roztwór w ciągu około 12 godzin w temperaturze pokojowej i po uprzednim ochłodzeniu odsącza stały produkt. Po przemyciu produktu acetonem i wysuszeniu go otrzymuje

się 12,6 g chinolinowej soli N-ch'oroacetylocefalosporyny C, którą określa się jako produkt B₁.

Roztwór B₂ również suszy się nad siarczanem sodowym i stęża do objętości 109 ml, po czym do koncentratu dodaje się 15 ml chinoliny, zaszczepia mieszaninę i miesza ją w ciągu około 12 godzin w temperaturze pokojowej. Po ochłodzeniu i odsączeniu mieszaniny oraz przemyciu produktu acetonem, otrzymuje się 17,9 g żądanej soli chinolinowej, stanowiącej produkt B₂.

Do roztworu B₃ dodaje się 15 ml chinoliny i zaszczepia mieszaninę bez suszenia. Po całonocnym mieszanii w temperaturze pokojowej, a następnie ochłodzeniu, odsączeniu produktu, przemyciu acetonem i wysuszeniu, otrzymuje się 14,4 g stałego produktu B₃.

Przykład II. Do 1 litra potraktowanego żywicą roztworu fermentacyjnego cefalosporyny C, zawierającego 32,5 g substancji aktywnej według analizy w nadfiolecie, a 26,15 g tej substancji zgodnie z analizą z zastosowaniem amidu kwasu nikotynowego, dodaje się 300 ml acetonu i 100 g bezwodnego wodorowęglanu sodowego, utrzymując mieszaninę w kąpieli lodowej o temperaturze 10°C. Przez dodanie 25% roztworu wodorotlenku sodowego ustala się wartość pH na 8,5, po czym kontynuując chłodzenie dodaje się w ciągu 15 minut roztwór 45 ml chlorku dwuchloroacetylu w 255 ml acetonu. Podczas dodawania tego roztworu utrzymuje się wartość pH 8,0—8,8 przez dodawanie 25% roztworu wodorotlenku sodowego. Po zakończeniu dodawania usuwa się kąpiel lodową i w ciągu 20 minut miesza mieszaninę w temperaturze 20°C. Następnie ustala się wartość pH na 3,5 przez dodanie 6 n kwasu solnego, dodaje 70 ml octanu etylu i następnie przez dodanie 6 n kwasu solnego obniża wartość pH do 1,9. Otrzymaną mieszaninę miesza się w ciągu 15 minut, a następnie odwirowuje w celu rozdzielenia faz. Faza octanowa o objętości 1940 ml zawiera 12,8 g substancji aktywnej, co wykazuje analiza w podczerwieni. Do ekstraktu octanowego dodaje się 41 ml chinoliny w dwóch porcjach, po czym zaszczepia się mieszaninę. Po dwudniowym pozostawieniu w chłodniarce, odsącza się mieszaninę, a po przemyciu stałej substancji acetonem i wysuszeniu w temperaturze 35°C w suszarce próżniowej otrzymuje się 20,6 g chinolinowej soli N-dwu-chloroacetylocefalosporyny C.

Przykład III. Postępując jak w przykładzie II, lecz zamiast chlorku dwuchloroacetylu stosuje się chlorek 2-chloropropionylu. Podczas reakcji temperatura wzrasta do 40°C, a wartość pH waha się w granicach 7,5—9,3 i jest trudna do ustalenia na pożądanym poziomie. Otrzymanym produktem reakcji jest chinolinowa sól N-(2-chloropropionylu)-cefalosporyny C.

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie II i stosując 4400 ml roztworu fermentacyjnego, którego analiza w nadfiolecie wykazuje obecność 145 g substancji aktywnej oraz 133 ml chlorku chloroacetylu, otrzymuje się 11800 ml ekstraktu octanu etylu zawierającego 123,4 g N-chloroacetylocefalosporyny C. Ekstrakt ten dzieli się na porcje po 1 litrze, z których każda zawiera 17 milimoli acylowanej cefalosporyny C i z których każdą poddaje się reakcji z inną aminą, otrzymując różne aminowe sole N-chloroacetylocefalosporyny C. Proces wytwarzania soli aminowej polega na wprowadzeniu 68 milimoli aminy, zaszczepieniu i całonocnym mieszanii mieszaniny, a następnie jej ochłodzeniu i przesączeniu. Otrzymany produkt przemycia się acetonem i suszy w suszarce próżniowej, przy czym w przypadkach, w których otrzymuje się produkt oleisty, należy go roze-

trzeć z acetonem w celu uzyskania produktu stałego. W powyższy sposób wytwarza się następujące sole N-chloroacetylocefalosporyny C: chinolinową, 2-pikolinową, 3-pikolinową, 4-pikolinową, N-etylmorfolinową, N-metylmorfolinową, 2,6-lutydynową, dwuetylocykloheksyloaminową i N,N-dwumetylobenzylloaminową.

Przykład V. 4 litry przesączonego roztworu fermentacyjnego o wartości pH 4,4, którego analiza z zastosowaniem amidu kwasu nikotynowego wykazuje zawartość 5,77 mg cefalosporyny C w 1 ml, ochładza się w kąpieli lodowej, po czym dodaje 20 g dziesięciowodzianu boranu sodowego i 1200 ml acetonu. Wartość pH mieszaniny ustala się na 8,5 przez dodanie 25% roztworu wodorotlenku sodowego. Następnie dodaje się powoli roztwór 74 ml chlorku chloroacetylu w 600 ml acetonu, utrzymując wartość pH 8,5. Utrzymując tę wartość pH, miesza się mieszaninę w ciągu dalszych 30 minut, po czym obniża się wartość pH do 4,5 przez dodanie 25% kwasu siarkowego, dodaje 6800 ml octanu etylu i obniża wartość pH do 2,0 przez dodanie dalszej porcji kwasu siarkowego. Po 15-minutowym mieszanii wytwarza się emulsja, a fazy nie dają się rozdzielić. Do emulsji tej dodaje się 200 ml acetonu i 150 ml deemulgatora, po czym rozdziela się fazy i fazę wodną ponownie ekstrahuje 1 litrem octanu etylu. Otrzymane 9,6 litra faz organicznych stęża się do objętości 4,5 litra i rozlewa do dwóch zlewek. Do każdej z nich dodaje się 70 ml chinoliny i miesza całość w ciągu około 12 godzin, przy czym w jednej zlewce wytwarzają się kryształy, a w drugiej powstaje olej. Ciecz pokrywającą olej zlewa się i zaszczepia, po czym stęża się roztwór aż do wytworzenia się substancji stałej. Otrzymaną mieszaninę łączy się z połową krystalicznej zawartości drugiej zlewki i mieszaninę tę miesza się i ochładza w ciągu 1 godziny, a następnie odsącza. Po przemyciu produktu niewielką ilością acetonu i wysuszeniu go w suszarce próżniowej w temperaturze 40°C, otrzymuje się 15,3 g stałej chinolinowej soli N-chloroacetylocefalosporyny C.

Przykład VI. Wartość pH 10 litrów przesączonego roztworu fermentacyjnego ustala się na 6,2 i stęża ten roztwór do objętości 1,8 litra na drodze odparowania przez rozprężanie ogrzanej cieczy. Analiza w nadfiolecie wykazuje zawartość 46,5 g aktywnej cefalosporyny C w 1 litrze roztworu. Stężony roztwór ochładza się w kąpieli lodowej, po czym dodaje 18 g dziesięciowodzianu boranu sodowego i 540 ml acetonu. Wartość pH mieszaniny ustala się na 8,5 przez dodanie 25% roztworu wodorotlenku sodowego, a następnie dodaje powoli roztworu 56,5 ml chlorku chloroacetylu w 4085 ml acetonu, utrzymując wartość pH 8,5—9,0 przez dodawanie 25% roztworu wodorotlenku sodowego. Po zakończeniu dodawania roztworu miesza się całość w ciągu 15 minut, dodaje 1530 ml octanu etylu i ustala wartość pH na 2,0 przez dodanie 25% kwasu siarkowego. Po 15-minutowym mieszanii rozdziela się fazy przez odwirowanie, a po dokonaniu drugiej ekstrakcji za pomocą 1500 ml octanu etylu łączy się obie ekstrakty otrzymując 3825 ml mieszaniny, którą stęża się do objętości 750 ml i łączy z 1 litrem octanu etylu nasyconego wodą. Następnie dodaje się 100 ml chinoliny, mieszaninę ochładza w chłodniarce i odsącza, a stały produkt płucze 200 ml acetonu i suszy przez około 12 godzin w temperaturze 40°C w suszarce próżniowej otrzymując 51,8 g chinolinowej soli N-chloroacetylocefalosporyny C.

Przykład VII. Przez dodanie 20% roztworu wodorotlenku sodowego ustala się wartość pH roztworu 4,6 g

s odowej soli cefalosporyny C o czystości 89% w 30 ml wody na 9,0, po czym wkrapla się roztwór 1,3 ml chlorku chloroacetyl w 8,7 ml acetonu, utrzymując wartość pH 8,0—9,3 przez dodawanie 10% roztworu wodorotlenku sodowego. Po zakończeniu wkraplania, które trwa około 15 minut, kontynuuje się mieszanie przez dalsze 5 minut, po czym doprowadza się wartość pH do 6,5 przez dodanie 6 n kwasu solnego, dodaje 80 ml octanu etylu i obniża wartość pH do 2,0 za pomocą 6 n kwasu solnego. Po 5-minutowym mieszanii rozdziela się fazy, a fazę octanową suszy nad siarczanem sodowym. Po dodaniu nasyconego roztworu octanu sodowego w metanolu ustala się wartość pH na 7,2, a podczas mieszania wartość ta wzrasta do 7,7. Po przesączeniu mieszaniny, ochłodzeniu białego stałego produktu i całkowitym suszeniu go w suszarce, otrzymuje się 2,5g soli sodowej N-chloroacetylocefalosporyny C.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się szereg nowych N-chlorowcoalkanoilowych pochodnych cefalosporyny C o wzorze ogólnym 1 w którym R, X i R¹ mają wcześniej podane znaczenie oraz różnorodnych soli związków o wzorze 1 w którym X oznacza wodór.

Przykładami korzystnych grup chlorowcoalkanoilowych są grupa chloroacetylowa, dwuchloroacetylowa, 2-chloropropionylowa i 2-chlorobutyrylowa. Podstawnik R¹ służy jako grupa zabezpieczająca w ewentualnych dalszych reakcjach grupę karboksylową i jej dobór nie jest szczególnie istotny. Korzystnie stosuje się taką grupę ochronną, która daje się łatwo usunąć po zakończeniu reakcji, co umożliwia otrzymanie wolnego kwasu 7-aminocefalosporynowego. Chronienie grup karboksylowych w ogóle i w chemii cefalosporyny jest znane. Poza grupami wymienionymi wyżej, innymi odpowiednimi grupami ochronnymi są: rodnik metylowy, III-rzęd. butylowy, 3-metylo-3-butenylowy i 3-metylo-3-butylnylowy. Można jednak stosować i inne grupy równoważne wyżej wymienionym. Przykładami

soli z metalami alkalicznymi i metalami ziem alkalicznych są: sól sodowa, potasowa, wapniowa lub barowa.

Korzystnymi związkami nadającymi się do dalszego przerabiania są związki o wzorze przedstawionym na rysunku, w których R oznacza grupę chloroacetylową, związki o wzorze 1, w których R¹ oznacza grupę siliłową, oraz chinolinowa sól N-chloroacetylocefalosporyny C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny C o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza grupę α-chlorowco- lub α, α-dwuchlorowcoalkanoilową o 2—4 atomach węgla, X oznacza atom wodoru lub rodnik R¹, który oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, III-rzęd. rodnik alkilowy o 4—8 atomach węgla, III-rzęd. rodnik alkenylowy o 5—8 atomach węgla, III-rzęd. rodnik alkinyłowy o 5—8 atomach węgla, grupę fenyloacylową, trójkloroetylową, benzylową, benzhydrylową, p-metoksybenzylową, p-nitrobenzylową, tritylową, trójmetylosililową, dwumetylosililową, metylosililową, trójetylosililową, dwuetylosililową, lub etylosililową, ewentualnie w postaci soli związku o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym X oznacza atom wodoru, z metalem alkalicznym, metalem ziem alkalicznych, chinolinę, cykloheksyloaminą, 5-etylo-2-metylopirydyną, 2-pikoliną, 3-pikoliną, 4-pikoliną, N-etylomorfilią, N-etylomorfoliną, 2,6-lutydyną, NN-dwuetylocykloheksyloaminą, heksametyloczteroaminą, N, N-dwuetylobenzylloaminą lub NN-dwubenzylloetylenodwuaminą, **znamienny tym**, że w bocznym łańcuchu adypinoamylowym cefalosporyny C acyluje się grupę aminową odpowiednim czynnikiem wprowadzającym grupę R takim jak halogenek chlorowcoacylu lub mieszaną bezwodnik oraz ewentualnie wytworzony związek przeprowadza się w sól.

