



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.11.75 (P. 184 987)

Pierwszeństwo: 28.11.74 dla zastrz. 1;
25.03.75 dla zastrz. 2, 3
Republika Federalna Niemiec

Int. Cl.² C07D 499/70
C07D 501/60

Zgłoszenie ogłoszono: 14.08.76

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1980

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen (Republika
Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowego β -laktamowego antybiotyku

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego β -laktamowego antybiotyku o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę metoksyłową, Z oznacza grupę o wzorze 6 lub o wzorze 7, w których to wzorach R¹ i R² oznaczają takie same lub różne podstawniki, jak atom wodoru, ewentualnie podstawioną grupę alkilową lub alkenylową, ewentualnie podstawioną grupę cykloalkilową, cykloalkenylową i cykloalkanodienylową, ewentualnie podstawioną resztę aryloalkilową, ewentualnie podstawioną resztę aryłową, ewentualnie podstawioną resztę heterocykliczną, karboksylową, metoksykarbonyłową, etoksykarbonyłową, grupę cyjanową, nitrową, niskoalkilokarbonyłową, grupę o wzorze —CONH₂, —CONHCH₃, —CON(CH₃)₂, —SO₂NH₂, —SO₂—NHCH₃ lub —SO₂N(CH₃)₂, przy czym R¹ i R² razem ze związanym z nimi atomem węgla, mogą tworzyć ewentualnie podstawiony 3—7-członowy, nasycony lub nienasycony pierścień karbocykliczny lub heterocykliczny, symbol A oznacza grupę o wzorze: —CH₂—CH₂—, —CH₂—CH₂—CH₂— lub o wzorze 8, symbol B oznacza ewentualnie podstawioną resztę fenyłową, cykloheksenyłową lub cykloheksadienyłową. X oznacza S, Y oznacza grupę o wzorze 9 lub o wzorze 10, w których to wzorach atom węgla związany z grupą karboksylową połączony jest z atomem azotu pierścienia β -laktamowego, a T oznacza atom wodoru grupę alkilo—CO—O—, resztę pirydyny, aminopirydyny, grupę karbamo-

2

iloksylową, resztę azydku, grupę cyjanową, hydroksylową ewentualnie podstawioną grupę —S—fenylową lub grupę —S—Het, w której Het oznacza ewentualnie podstawiony 5—6-członowy pierścień heterocykliczny, w obu możliwych konfiguracjach R i S jak i w postaci mieszaniny diastereomerów, oraz postaci syn- i anti- związku o wzorze 1, w przypadku gdy symbol Z oznacza grupę o wzorze 6, w którym R¹ i R² są różne jak i różnych wodzia-
nów związku o wzorze 1 i ich nietoksycznych farmakologicznie dozwolonych soli.

Należy zaznaczyć, że związki o wzorze 1, ze względu na występujący w nich atom C, stanowiący centrum chiralne, mogą występować w obu możliwych konfiguracjach (R i S), jak i w następstwie powyższego również jako mieszaniny diastereomerów, przy czym jeśli we wzorze 1 Z oznacza grupę iminową o wzorze 6, to związki te ze względu na tę iminową grupę w przypadku jeśli w grupie tej R¹ i R² są różne, mogą występować w postaci syn- i anti.

Związki o wzorze 1 wykazują silne właściwości przeciwbakteryjne i mogą być stosowane, jako środek przeciwbakteryjny, jak również jako środek wpływający na przyspieszenie wzrostu zwierząt oraz środek poprawiający wartość paszy dla zwierząt.

Wiadomo jest, że określenie α -(imidazolidyno-2-ketonylo-(1)-karbonyloamino)-benzylpenicyliny wykazują działanie przeciwbakteryjne (porów-

naj belgijski opis patentowy na 767647 i holenderski opis patentowy nr 7214254 jak i niemiecki opis patentowy DOS nr 2152968).

Wytworzone sposobem według wynalazku nowego β -laktamowe antybiotyki pod względem budowy chemicznej różnią się od związków znanych ze stanu techniki przede wszystkim tym, że ugrupowanie N_3 reszty imidazolidynonu związane jest z atomem azotu grupy iminowej.

Stwierdzono, że można wytworzyć nowe β -laktamowe antybiotyki o wzorze 1, jeśli poddaje się reakcji związek o wzorze 2, w którym symbole R, B, C, X i Y mają wyżej podane znaczenie, lub ich sole, ze związkiem o wzorze 3, w którym Z i A mają wyżej podane znaczenie, a W oznacza atom chlorowca, grupę azydu lub inną usuwalną nukleofilowo odszczepialną grupę, w obecności rozpuszczalnika i ewentualnie środka wiążącego kwas, w temperaturze od -20 do $+50^\circ\text{C}$ i otrzymany β -laktamowy antybiotyk ewentualnie przekształca się w jego nietoksyczne, fizjologicznie, dozwolone sole lub otrzymaną sól ewentualnie przekształca się w wolny kwas.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku nieoczekiwanie wykazują znacznie silniejsze i przede wszystkim o szerszym zakresie działanie przeciwbakteryjne, tj. wykazują działanie wobec liczniejszego szeregu rodzin bakterii Gram-ujemnych niż np. β -laktamowe antybiotyki znane ze stanu techniki. Związki według wynalazku wzbogacają więc stan techniki w zakresie farmacji.

Jeśli np. jako związki wyjściowe zastosuje się D- α -aminobenzylofenicylinę i 1-chlorokarbonylo-3-benzylidenolimidazolidynon-2 to przebieg reakcji można zilustrować przedstawionym na rysunku schematem 1.

W podanych wzorach ogólnych, jako ewentualnie podstawioną grupę alkilową symbole R^1 i R^2 oznaczają grupę alkilową o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, zawierającą korzystnie 1—6, a zwłaszcza 1—4 atomy węgla.

Przykładowo wymienia się ewentualnie podstawioną grupę metylową, etylową, n- i i-propylową i n- i- oraz III-rzęd-butylową.

Jako ewentualnie podstawioną grupę alkenylową symbole R^1 i R^2 oznaczają grupy alkenylowe o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, zawierające korzystnie 2—6, a zwłaszcza 2—4 atomy węgla. Przykładowo wymienia ewentualnie podstawioną grupę etenylową, propenylową-(1), propenylowa-(2) i butenylowa-(3).

Jako ewentualnie podstawione grupy cykloalkilowe, cykloalkenylowe i cykloalkanodienylowe symbole R^1 i R^2 oznaczają grupy mono-, dwu- i trójcykliczne, zawierające korzystnie 3—10, a zwłaszcza 3, 5 lub 6 atomów węgla. Przykładowo wymienia się ewentualnie podstawioną grupę cyklopropylową, cyklobutylową, cyklopentylową, cyklopentenylową, cykloheksylową, cykloheksenylową, cykloheksadienylową, cykloheptylową, dwucyklo-[2,2,1]-heptylową, dwucyklo-[2,2,2]-oktylową i adamantylową.

Jako ewentualnie podstawione reszty aryłowe, symbole R^1 i R^2 oznaczają reszty aryłowe. Korzystnie o 6—10 atomach węgla w części aryłowej. Przy-

kładowo wymienia się ewentualnie podstawioną resztę fenyłową lub naftyłową. W pierścieniu fenyłowym podstawniki są umiejscowione w pozycjach orto, meta lub para. Ponadto wymienia się reszty o wzorze 11 i o wzorze 12.

Jako ewentualnie podstawione reszty aryloalkilowe symbole R^1 i R^2 oznaczają ewentualnie podstawione w części aryłowej i/lub w części alkilowej resztę aryloalkilową, korzystnie o 6—10, zwłaszcza 6 atomach węgla w części aryłowej i korzystnie 1—4, zwłaszcza 1—2 atomy węgla w części alkilowej, przy czym część alkilowa może mieć łańcuch rozgałęziony lub nierozgałęziony. Przykładowo wymienia się ewentualnie podstawioną resztę benzylową i fenyloetylową.

Jako ewentualnie podstawione reszty heterocykliczne symbole R^1 i R^2 oznaczają heteroparafino- i heteroaromatyczne i heteroolefinowe 5—7 członowe, korzystnie 5 lub 6 członowe układy pierścieniowe. Korzystnie o 1—3, zwłaszcza 1 lub 2 jednakowych lub różnych heteroatomach. Jako heteroatomy wymienia się tlen, siarkę lub azot. Przykładowo wymienia się ewentualnie podstawione reszty, takie jak tienylowa, furylowa, oksazolilowa, izoksazolilowa, tiazolilowa, izotiazolilowa, pirolidylowa, imidazolilowa, pirazolilowa, oksadiazolilowa, tiadiazolilowa, triazolilowa, oksatriazolilowa, tiatriazolilowa, tetrazolilowa, pirydylowa, pirazylinowa, pirymidynylowa, tetrahydrofuranylowa, dioksanilowa, pirolidynylowa, piperidynylowa, morfolinylowa, pironylowa-2 i pironylowa-4.

Oznaczone symbolami R^1 i R^2 podstawniki, jak alkil, alkenyl, cykloalkil, cykloalkenyl, cykloalkanodienyl, aryl i aryloalkil mogą być podstawione jedną lub kilkoma, korzystnie 1—3, a zwłaszcza 1 lub 2 jednakowymi lub różnymi resztami oznaczonymi symbolem R^3 . Wyjątkowo szczególnie korzystne jest jeśli wyżej wymienione podstawniki oznaczone symbolami R^1 i R^2 są niepodstawione lub podstawione jednym podstawnikiem.

Reszty heterocykliczne oznaczone symbolami R^1 i R^2 mogą być podstawione jednym lub kilkoma, korzystnie 1—3, a zwłaszcza 1 lub 2 jednakowymi lub różnymi podstawnikami oznaczonymi symbolem R^4 . Podobnie szczególnie korzystne jest jeśli oznaczony symbolem R^1 i R^2 podstawnik oznacza niepodstawioną resztę heterocykliczną lub podstawioną jednym podstawnikiem oznaczonym symbolem R^4 .

Stosowane w niniejszym opisie określenie „niższa grupa alkilowa” w każdym przypadku, również i w innych związkach z innymi atomami lub grupami, jak np. grupa niskoalkoksyłowa, grupa HCO \ddot{N} -(niskoalkilowa) oznacza grupę alkilową o rozgałęzionym lub nierozgałęzionym łańcuchu zawierającym korzystnie 1—6, a zwłaszcza 1—4 atomy węgla. Przykładowo, jako takie grupy wymienia się ewentualnie podstawioną grupę metylową, etylową, n- i i-propylową, n-, i- i III-rzęd-butylową. Niższa grupa alkilowa może być podstawiona 1—5, korzystnie 1—3 jednakowymi lub różnymi atomami chlorowca, korzystnie fluorem, chlorem lub bromem, a zwłaszcza fluorem lub chlorem. Przykładowo wymienia się grupy, takie jak trójfluoromety-

lowa, chloro-dwufluorometylowa, bromometylowa, 2,2,2-trójjfluoroetylowa i pięciofluoroetylowa.

Symbol R^3 oznacza korzystnie chlorowiec, korzystnie atom fluoru, chloru, bromu lub jodu, a zwłaszcza fluoru, chloru i bromu; grupę aminową; grupę mono-niskoalkiloaminową, korzystnie grupę metyloaminową, etyloaminową, zwłaszcza metyloaminową; grupę dwu-niskoalkiloaminową, korzystnie grupę dwumetyloaminową, dwuetyloaminową, zwłaszcza dwumetyloaminową; grupę piperidylową; grupę o wzorze $HCO-NH-$ grupę niskoalkilo- $CO-NH-$, korzystnie grupę $CH_3-CO-NH-$; grupę $H-CO-N-$ (niskoalkilo) — korzystnie grupę $H-CO-N(CH_3)-$, grupę $H-CO-N(C_2H_5)-$; grupę niskoalkilo- $CO-N$ (niskoalkilo) —, korzystnie grupę $CH_3-CO-N(CH_3)-$; grupę (niskoalkilo) $_2 C=N-$; grupę niskoalkilo- SO_2-NH- , korzystnie grupę CH_3-SO_2-NH- ; $C_2H_5-SO_2-NH-$, korzystnie grupę CH_3-SO_2-NH- ; grupę niskoalkilo- SO_2-N (niskoalkilo) —, korzystnie grupę $CH_3-SO_2N(CH_3)-$; grupę $HO-SO_2-NH-$; grupę $HO-SO_2-N$ (niskoalkilo) —, korzystnie grupę $HO-SO_2-N(CH_3)-$, $HO-SO_2-N(C_2H_5)-$; grupę amidynową; grupę (niskoalkilo) $_2 N-CH=N-$; korzystnie grupę $(CH_3)_2 N-CH=N-$; grupę o wzorze 13, grupę guanidynową, nitrową, azydkową, hydroksylową, niskoalkilohydroksylową, korzystnie grupę CH_3-O- , C_2H_5-O- , zwłaszcza grupę CH_3O- , $H-CO-O-$, grupę niskoalkilo- $CO-O$, korzystnie grupę CH_3-CO-O , C_2H_5-CO-O , $(CH_3)_3C-CO-O-$; grupę niskoalkilo- $O-CO-O-$, korzystnie grupę $CH_3-O-CO-O-$, $C_2H_5-O-CO-O(CH_3)_3C-O-CO-O-$; grupę $H_2N-CO-O-$; grupę niskoalkilo- $NH-CO-O$, korzystnie grupę $CH_3-NH-CO-O$, $C_2H_5-NH-CO-O$; grupę (niskoalkilo) $_2 N-CO-O$, korzystnie grupę $(CH_3)_2 N-CO-O$, $(C_2H_5)_2 N-CO-O$, grupę o wzorze 14, grupę H_2N-SO_2-O- ; grupę niskoalkilo- $NH-SO_2-O-$; korzystnie grupę $CH_3-NH-SO_2-O$, $C_2H_5-NH-SO_2-O$, grupę (niskoalkilo) $_2 N-SO_2-O$, korzystnie grupę $(CH_3)_2 N-SO_2-O$, $(C_2H_5)_2 N-SO_2-O$; grupę $HOOC-$, H_2N-CO- ; grupę (niskoalkilo) $_2 N-CO-$; korzystnie grupę $(CH_3)_2 NCO-$ i $(C_2H_5)_2 N-CO-$; grupę $OHC-$; grupę $HO-SO_2-O-$, $HS-$; grupę niskoalkilo- $S-$, korzystnie grupę CH_3-S- , CF_3-S- , C_2H_5-S- , $(CH_3)_2 CH-S-$; grupę niskoalkilo- $S(=O)-$, korzystnie grupę $CH_3-S(=O)-$, $C_2H_5-S(=O)-$; grupę $-SO_3H$; grupę niskoalkilo- SO_2- , korzystnie grupę CH_3-SO_2- , CF_3SO_2- , $C_2H_5-SO_2-$, grupę H_2N-SO_2- ; grupę niskoalkilo- $NH-SO_2-$, korzystnie grupę $CH_3-NH-SO_2-$, $C_2H_5-NH-SO_2-$; grupę (niskoalkilo) $_2 N-SO_2-$, korzystnie grupę $(CH_3)_2 N-SO_2-$, $(C_2H_5)_2 N-SO_2-$; grupę o wzorze 15, korzystnie grupę $HO-SO_2-S-$; grupę alkilową o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, zawierającą 1–6 atomów węgla, korzystnie grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową, n-butylową, II-rzęd-butylową lub III-rzęd-butylową, zwłaszcza grupę metylową; grupę furylową-2 i fenylową lub fenoksylową.

W przypadku gdy podstawnik oznaczony symbolem R^4 podstawiony jest przy jednym lub kilku atomach węgla reszty heterocyklicznej oznaczo-

nej symbolem R^1 i R^2 , to wówczas symbol R^4 oznacza korzystnie niższą grupę alkilową, zwłaszcza grupę metylową, etylową, izopropylową, zwłaszcza metylową; resztę cykloalkilową o 3–7, korzystnie 3–6 atomach węgla, zwłaszcza resztę cyklopropylową; grupę trójfluorometylową, atomy chlorowca korzystnie fluoru, chloru, bromu; grupę nitrową; grupę aminową; grupę niskoalkiloaminową, korzystnie grupę CH_3-NH- , C_2H_5-NH- , grupę dwuniskoalkiloaminową; korzystnie grupę $(CH_3)_2 N-$, $(C_2H_5)_2 N-$; grupę formyloaminową; grupę acetyloaminową, grupę $CH_3-O-CO-NH-$, $C_2H_5O-CO-NH-$; grupę CH_3-SO_2-NH- , grupę hydroksylową, metoksyową, etoksyową; grupę metylotio-, etylotio-; grupę CH_3-SO_2- ; grupę CH_3-SO- ; grupę niskoalkilo- $NH-SO_2-$; korzystnie grupę $CH_3-NH-SO_2$, grupę niskoalkiloksy- $-CH_2-$ korzystnie grupę CH_3O-CH_2- i $C_2H_5O-CH_2-$, grupę heterocyklicznoaloidalną (reszta heterocykliczna określona, jak dla R^1 i R^2), korzystnie grupę furylo-2-aldoiminową, grupę alkenylową (określona jak dla R^1 i R^2), korzystnie grupę allilową; grupę o wzorze 16; grupę $HOOC-$; grupę $-SO_3H$; grupę niskoalkilo- $NH-SO_2-$, korzystnie grupę $CH_3-NH-SO_2-$; grupę (niskoalkilo) $_2 NSO_2-$, korzystnie grupę $(CH_3)_2 NSO_2$; grupę $HCO-$; grupę niskoalkilo- $CO-$, korzystnie grupę CH_3-CO- ; grupę niskoalkilo- $O-CO-$, korzystnie grupę $CH_3-O-CO-$, C_2H_5O-CO- ; i grupę $-CN$, grupę niskoalkilo- $O-CO-CH_2-$, korzystnie grupę $CH_3-O-CO-CH_2-$ lub $C_2H_5-OCOCH_2$; grupę (niskoalkilo) $_2 CH-$, korzystnie grupę $(C_2H_5O)_2 CH-$; grupę HO -niskoalkilową; korzystnie grupę $HO-CH_2-$, $(CH_3)_2 C(OH)-$ i $CH_3-CH(OH)-$; grupę tienylową, furylową, oksazolilową, izoksazolilową, tiazolilową, izotiazolilową, pirolilową, imidazolilową, pirazolilową, oksadiazolilową, tiadiazolilową, triazolilową, oksatriazolilową, tiatriazolilową, tetrazolilową, pirydylową, pirazylnylową, pirymidynylową, tetrahydrofuranylową, dioksanylową, piperidynylową, piperidynylową, morfolinylową, korzystnie furylową.

W przypadku, kiedy podstawnik oznaczony symbolem R^4 stanowi podstawnik zawierający azot reszty heterocyklicznej oznaczonej symbolem R^1 i R^2 , umiejscowiony przy jednym lub kilku atomach azotu, to symbol R^4 oznacza korzystnie grupę niskoalkilową, zwłaszcza grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową, szczególnie grupę metylową i etylową; grupę $-C\equiv N$; grupę $-CHO$; grupę $-COO$ -niskoalkilową, korzystnie grupę $-COO-CH_3$, $-COO-C_2H_5$, $-COOCH(CH_3)_2$, $-COO-C(CH_3)_3$; $-CO-NH_2$; grupę $-CO-NH$ -niskoalkilową, korzystnie grupę $-CO-NH-CH_3$, $-CO-NH-C_2H_5$, $-CO-NH-CH(CH_3)_2$; i $-CO$ -niskoalkilową, korzystnie grupę $-CO-CH_3$, $-CO-C_2H_5$, $-CO-CH(CH_3)_2$.

Pierścienie, ewentualnie wytworzone przez podstawniki R^1 i R^2 razem ze związanym z nimi atomem węgla mogą być pierścieniami nasyconymi lub nienasyconymi. Pierścienie nienasycone zawierają zwłaszcza 1 lub 2 wiązania podwójne. Pierścienie mogą zawierać 1 lub kilka korzystnie 1 lub 2, zwłaszcza 1 heteroatom lub heterogrupę. Heteroatomami mogą być atomy tlenu, siarki i/lub azotu. Jako heterogrupy wymienia się przykładowo grupę

SO₂—, jak i grupę niskoalkilo-N—, przy czym w przypadku 6 pierścieni, korzystnie jeden heteroatom lub jedna heterogrupa umiejscowiona jest w pozycji 4, w odniesieniu do atomu węgla związanego z podstawnikami R¹ i R². Jako szczególnie korzystne układy pierścieniowe wymienia się układy o wzorach 17—35, korzystnie chinonowe układy pierścieniowe o wzorze 33 i 32.

Układy pierścieniowe ewentualnie wytworzone przez podstawniki R¹ i R² i związany z nimi atom węgla mogą być podstawione jednym lub kilkoma, korzystnie 1—3 związka 1 lub 2 takimi samymi lub różnymi podstawnikami oznaczonymi symbolem R⁵. Symbol R⁵ oznacza korzystnie atom chlorowca, zwłaszcza fluoru, chloru, bromu; grupę hydroksylową; grupę niskoalkoksyłową, korzystnie grupę metoksyłową i etoksyłową, grupę niskoalkilotio-, korzystnie grupę metylotio-, etylotio-; grupę aminową; grupę niskoalkiloaminową, korzystnie grupę CH₃—NH—, C₂H₅—NH—; grupę dwuniskoalkiloaminową, korzystnie grupę dwumetyloaminową i dwuetyloaminową; grupy —CN; —COOH; —COOCH₃, —COOC₂H₅; grupę niskoalkilową o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, korzystnie grupę metylową i etylową.

Szczególnie korzystnie co najmniej jedna z reszt R¹ lub R² oznacza atom wodoru. Symbol Z szczególnie korzystnie oznacza grupę o wzorze 6.

Związki zawierające ugrupowanie o wzorze 36 otrzymuje się wówczas, jeśli ugrupowanie to występuje już w związku o wzorze 3, albo można je wytworzyć, jeśli reakcję prowadzi się w zawierającym wodę rozpuszczalniku.

Pierścień fenyłowy oznaczony symbolem B może zawierać jeden lub kilka takich samych lub różnych podstawników, korzystnie 1—3, a zwłaszcza 1—2 podstawniki. Podstawniki mogą być umiejscowione w pozycji orto, meta i/lub para. Korzystnie jeden podstawnik umiejscowiony jest w pozycji para lub meta. Jako podstawniki wymienia się przykładowo chlorowce, jak atomy, fluoru, chloru, bromu i jodu, korzystnie fluoru, chloru i bromu; grupy alkilowe o 1—6, korzystnie 1—4, a zwłaszcza 1—2 atomach węgla; grupy cyjanowe i metylosulfonyłowe. Jako szczególnie podstawione pierścienie fenyłowe oznaczone symbolem B wymienia się resztę hydroksyfenylołą, korzystnie p-hydroksyfenylołą, resztę metylofenylołą, korzystnie p-metylofenylołą, resztę cyjanofenylołą, korzystnie m- i p-cyjanofenylołą, resztę metylosulfonylołą, korzystnie resztę p-metylosulfonylofenylołą i resztę fluorofenylołą, korzystnie resztę o-fluorofenylołą i m-fluorofenylołą.

Symbol T oznacza grupę alkilową w ugrupowaniu alkil-CO—O—, korzystnie grupę alkilową o 1—4, zwłaszcza 1 lub 2 atomach węgla. Przykładowo wymienia się grupę metylową i etylową, przy czym szczególnie korzystną jest grupa metylowa.

Pierścień heterocykliczny oznaczony symbolem Het w ugrupowaniu S-Het (określenie symbolu T) składa się z 5—6 członowych pierścieni i zawiera 1—4, korzystnie 1—3 takie same lub różne heteroatomy, jak atomy tlenu, siarki i azotu. Korzystne jest jeśli pierścień heterocykliczny jest pierścieniem nienasyconym o dwóch podwójnych wiąza-

niach. Pierścień heterocykliczny może zawierać jeden lub kilka, korzystnie 1 lub 2, a zwłaszcza jeden podstawnik.

Jako podstawniki odpowiednie są atomy chlorowca, jak fluoru, chloru, bromu i jodu, zwłaszcza chloru i bromu, grupa aminowa, grupa niskoalkiloaminowa, dwuniskoalkiloaminowa, niskoalkilowa cykloalkilowa o 3—7, korzystnie 5 lub 6 atomach węgla w części cykloalkilowej, grupa niskoalkoksyłowa (określenie „nisko” ma znaczenie takie, jak wyżej objaśniono), grupa trójfluorometylowa, reszta fenyłowa, benzylowa i acyloaminowa, korzystnie o 2—5, zwłaszcza 2—3 atomach węgla. Jako ugrupowanie oznaczone —S-Het, wymienia jako szczególnie korzystnie grupy o wzorach 37—47.

Określenie reszta —S-fenyłowa, podane jako definicja symbolu T oznacza resztę —S-fenylołą, która może zawierać jeden lub kilka, korzystnie 1—3, a zwłaszcza 1 lub 2 jednakowe lub różne podstawniki, z których uprzywilejowane są te, które wymieniono wyżej jako podstawniki występujące w reszcie —S-Het.

Szczególnie korzystne są takie związki wytworzone sposobem według wynalazku w których chiralny atom węgla oznaczony symbolem C występuje w konfiguracji D=R.

Wszystkie postacie krystaliczne i wodziany związków o ogólnym wzorze 1, jak i ich sole wykazują jednakową aktywność przeciwbakteryjną. Oznaczony symbolem W chlorowiec, stanowi fluor, chlor i brom, korzystnie brom i chlor, a zwłaszcza chlor.

Usuwalnymi, nukleofilowo odszczepialnymi grupami oznaczonymi symbolem W są wszystkie ogólnie stosowane w chemii organicznej nukleofilowo usuwalne grupy, a przede wszystkim takie, które są opisane w Angewandte Chemie, 81 (1969) str. 543.

Nietoksycznymi, farmaceutycznie odpowiednimi solami związków o wzorze 1, są sole tych związków otrzymane przez reakcję nieorganicznych lub organicznych zasad z kwasowymi grupami karboksylowymi i sulfonowymi tych związków.

Jako zasady można tu stosować zasady ogólnie stosowane w chemii farmaceutycznej, a zwłaszcza w chemii antybiotyków. Jako zasady nieorganiczne wymienia się przykładowo: wodorotlenki, metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych, węglany i wodorowęglany metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych, takie jak wodorotlenek sodu i -potasu; wodorotlenek wapnia, wodorotlenek magnezu, węglan wapnia, węglan magnezu, węglan sodu, węglan potasu, wodorowęglan sodu, wodorowęglan potasu, wodorotlenek glinu i wodorotlenek amonu. Jako organiczne zasady można stosować organiczne aminy, takie jak alifatyczne I-, II- i III-rzędowe, jak i aminy heterocykliczne.

Przykładowo wymienia się niskocząsteczkowe dwu- i trójalkiloaminy, jak np. dwuetyloamina, trójetyloamina, trój-β-hydroksyetyloamina, gliceryna, dwubenzylamina, N,N-dwubenzylodietylodwumina, N-benzyl-β-fenyletyloamina, N-metylo- i N-etylmorfolina, 1-efenamina, dehydroabietyloamina, N,N-dwu-dehydroabietyloetylenodwumina, N-niskoalkilopiperydyna. Tak samo jako zasady

można stosować tak zwane zasadowe aminokwasy, jak lizyna lub arginina. Szczególnie korzystnymi są sole sodowe związków o wzorze 1.

Szczególnie korzystne są związki o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, Z oznacza grupę o wzorze 6 lub o wzorze 7, gdzie R¹ oznacza atom wodoru, a R² oznacza resztę fenyłową ewentualnie podstawioną atomami chlorowca, korzystnie fluoru, chloru i bromu; grupą alkilową o 1—4 atomach węgla, korzystnie grupą metylową; grupą alkoksylową o 1—4 atomach węgla, korzystnie grupą metoksyową; grupą nitrową, cyjanową, alkilosulfonyłową o 1—4 atomach węgla, korzystnie grupą metylosulfonyłową lub grupą CH₃COO— lub oznacza resztę furyłową lub tienyłową związaną korzystnie w pozycji 2 i 3 i ewentualnie korzystnie podstawioną w pozycji 4 lub 5 atomami chlorowca, korzystnie chloru lub bromu, grupą NO₂, grupą alkilową lub alkoksykarbonyłową o 1—4 atomach węgla lub grupą CH₃COOCH₂—; lub pirydyl, korzystnie pirydyl-3, symbol A oznacza grupę —CH₂—CH₂—; symbol B oznacza resztę fenyłową, hydroksyfenyłową, korzystnie p-hydroksyfenyłową, albo resztę cykloheksadienyłową korzystnie cyklo-1,4-heksadienyłową-1; Y oznacza grupę o wzorze 9 lub o wzorze 10, w których to wzorach symbol T oznacza atom wodoru, grupę —O—CO—CH₃, grupę hydroksylową lub resztę tiadiazolotio- lub tetrazolotio ewentualnie podstawioną grupą alkilową o 1—4 atomach węgla lub grupą CF₃; a atom węgla oznaczony C* występuje w konfiguracji D=R, jak i sole sodowe tych związków.

Stosowane związki wyjściowe o wzorze 2, są już znane, względnie można je wytworzyć według znanych metod. Jako związki wyjściowe mogą być stosowane wszystkie postacie krystaliczne, wodziane i sole związków o wzorze 2.

Przykładowo wymienia się α-aminobenzylpenicylinę, α-amino-p-hydroksybenzylpenicylinę, α-amino-p-metylobenzylpenicylinę, α-amino-p-chlorobenzylpenicylinę, kwas 6-[2-amino-2-(1,4-cykloheksadienyl-1)-acetamido]-penicylanowy, kwas 7-(α-aminofenylacetamido)-3-metylo-Δ³-cefemokarboksylowy-4 i kwas 7-(α-amino-fenylacetamido)-3-acetoksymetylo-Δ³-cefemokarboksylowy-4.

Jako sole związków o wzorze 2 odpowiednie są zwłaszcza sole z takimi zasadami, które są odpowiednie do wytwarzania soli związków o wzorze 1, przy czym szczególnie odpowiednią jest sól sodowa.

Stosowane jako związki wyjściowe związki o wzorze 3 można wytworzyć według metod znanych, (porównaj J.A.C.S.78 (1956) str. 5349), np. według podanego na rysunku schematu 2.

Jako odpowiednie związki wyjściowe o wzorze 3 wymienia się przykładowo 1-chloro-karbonylo-2-keto-3-benzaloiminoimidazolidynę, 1-[(N₃-karbonylo)-2-keto-3-benzaloiminoimidazolidynę, 1-chloro-karbonylo-2-keto-3-(4-chloro)-benzaloiminoimidazolinę, 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-metoksy)-benzaloiminoimidazolidynę, 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-nitro)-benzaloiminoimidazolidynę, 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-cyano)-benzaloiminoimidazolidynę, 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-metylosulfonylo)-benzaloiminoimidazolidynę, 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(tiofeno-2-aldoimino)-imidazolidy-

nę, 1-[(N₃-karbonylo-2-keto-3-(tiofeno-2-aldoimino)-imidazolidynę, 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(furan-2-aldoimino)-imidazolidynę i 1-[(N₃-karbonylo-2-keto-3-(furan-2-aldoimino)-imidazolidynę.

Te spośród związków o wzorze 3, w którym symbol W oznacza grupę azydki tj. resztę kwasu azotowodorowego oznaczoną jako grupę (N₃), można wytworzyć w znany sposób, np. przez poddanie reakcji związków o wzorze 3, w którym W oznacza chlorowec, np. z azydkiem metalu alkalicznego.

Jako stosowane w sposobie według wynalazku rozcieńczalniki odpowiednia jest woda, jak i wszystkie obojętne rozpuszczalniki oryginalne, korzystnie takie, które mieszają się z wodą. Tego rodzaju rozpuszczalnikami są przede wszystkim niższe dwualkiloketony, np. aceton, keton metyloetylowy, cykliczne etery, np. tetrahydrofuran i dioksan; nityle, np. acetonitryl; niższe dwualkiloformamidy, np. dwumetyloformamid; niższe alkiloalkohole, np. etanol i izopropanol, jak i dwumetylosulfotlenek. Rozpuszczalniki te można stosować razem w postaci ich mieszanin ze sobą, jak i mieszaniny jednego lub kilku tych rozpuszczalników z wodą.

Sposób według wynalazku może być prowadzony w obecności: a) wyłącznie wody, b) wyłącznie jednego lub kilku rozpuszczalników organicznych lub c) w mieszaninie wody z jednym lub kilkoma organicznymi rozpuszczalnikami. Ze względu na możliwość stosowania środowiska wodnego reakcje według wynalazku można prowadzić przy pomiarze pH, przy czym pH mieszaniny reakcyjnej utrzymuje się korzystnie w zakresie wartości 6,5—7,5, za pomocą dodawania zasady lub wprowadzenia mieszaniny buforującej.

Sposób według wynalazku może być jednak prowadzony również z bardzo dobrym rezultatem w innym zakresie pH, np. przy wartości pH 4,5—9,0 lub 2,0—4,5. Ponadto jest również możliwe przeprowadzenie reakcji w rozpuszczalniku nie mieszającym się z wodą, np. w chlorowcowanych węglowodorach, jak chloroform lub chlorek metylenu, przy dodaniu organicznych zasad, korzystnie niskocząsteczkowych alkiloamin, np. trójetyloaminy, dwuetyloaminy lub cyklicznych zasad, np. N-etylo-piperidyny. Reakcję można również prowadzić w mieszaninie wody z niemieszającym się z nią rozpuszczalnikiem, jak np. niskocząsteczkowe alkiletery, jak eter dwuetylowy; chlorowcowane węglowodory, jak chloroform, i chlorek metylenu; siarczek węgla, keton izobutylometylowy; estry, jak ester etylowy kwasu octowego; aromatyczne węglowodory, jak benzen, przy czym celowe jest energetyczne mieszanie i utrzymywanie odczynu mieszaniny reakcyjnej w zakresie wartości pH 4,5—9,0 lub np. 2,0—4,5, za pomocą dodawania zasad lub zastosowania ogólnie znanych mieszanin buforujących, jak np. buforu fosforanowego, octanowego lub cytrynianowego. Reakcję można jednak prowadzić również w samej wodzie, bez użycia organicznych rozpuszczalników, w obecności organicznej lub nieorganicznej zasady lub ogólnie znanych substancji buforujących.

Jako środek wiążący kwas, można stosować te wszystkie środki wiążące kwasy, które są ogólnie stosowane w chemii antybiotyków. Takimi środka-

mi są nieorganiczne i organiczne zasady, które np. ze względu na występującą w nich steryczną zawadę są związkami trudno ulegającymi acylacji. Jako przykłady nieorganicznych zasad wymienia się wodorotlenek sodu i wodorotlenek potasu. Jako zasady organiczne odpowiednie są praktycznie wszystkie nie ulegające acylowaniu lub trudno acylujące się aminy o otwartym lub cyklicznym łańcuchu, a także zasady heteroaromatyczne. Jako zasady wymienia się przykładowo trzeciorzędowe aminy, zwłaszcza niskocząsteczkowe alkiloaminy, np. trójetyloaminę i/lub cykliczne zasady, np. pirydynę, jak i trudno acylujące się drugorzędowe aminy, jak np. dwucykloheksyloamina.

W sposobie według wynalazku dodanie zasady jest tylko wówczas konieczne, kiedy podczas reakcji, tworzy się związek kwasowy, np. w przypadku, jeśli w związku o wzorze 3 symbol W oznacza chlorowec lub resztę kwasu azotowodorowego.

Reakcję można prowadzić w szerokim zakresie temperatur, zazwyczaj w temperaturze od -20° do około $+50^{\circ}\text{C}$, korzystnie od 0° do $+20^{\circ}\text{C}$. Jednak tak jak w większości reakcji chemicznych zasadniczo jest możliwe zastosowanie również i wyższej lub niższej temperatury.

Reakcję można prowadzić pod normalnym ciśnieniem, jak również i pod obniżonym lub zwiększonym ciśnieniem, ale na ogół stosuje się ciśnienie normalne.

Przy prowadzeniu reakcji sposobem według wynalazku proporcje użytych reagentów o wzorze 2 i o wzorze 3 mogą się wahać w szerokich granicach, co nie wpływa w niekorzystny sposób na wyniki reakcji. Związki wyjściowe mogą być stosowane, np. w ilościach równomolarnych, ale celowo jeden ze składników stosuje się w nadmiarze, w celu ułatwienia oczyszczania otrzymywanej penicyliny lub ułatwienia wytworzenia jej w stanie czystym jak i podwyższenia wydajności reakcji. Przykładowo, reagent o gólnym wzorze 2 wprowadza się w nadmiarze 0,1–0,3 moli co umożliwia zmniejszenie rozkładu reagenta o wzorze 3 w wodnej mieszaninie rozpuszczalników. Nadmiar reagenta o wzorze 2 daje się łatwo usunąć przy dalszej obróbce mieszaniny poreakcyjnej, ze względu na dobrą rozpuszczalność tego związku w wodnych roztworach kwasów mineralnych.

Można jednak również z powodzeniem użyć w nadmiarze reagent o wzorze 3, np. 0,1–1,0 mola, dzięki czemu osiąga się lepsze wykorzystanie reagentu o wzorze 2 wyrównujące straty na skutek rozkładu związku o wzorze 3, w wyniku ubocznej reakcji, która przebiega w zawierającym wodę rozpuszczalniku. Ze względu na szybki rozkład wprowadzonego nadmiaru reagenta o wzorze 3 w wodzie do objętych azotowych związków heterocyklicznych, które dają się łatwo usunąć, powyższy sposób postępowania wpływa w znikomym stopniu na czystość antybiotyku.

Ilość ewentualnie dodanej zasady zależy, np. od żądanej wartości pH roztworu, w którym przeprowadzana jest reakcja. Jeżeli pomiar wartości pH i doprowadzenie roztworu do żądanej wartości pH jest niemożliwy ze względu na brak wystarczającej ilości wody w rozpuszczalniku lub jest niece-

lowy, wówczas stosuje się korzystnie 2 równoważniki molowe zasady.

Obróbkę wsadu reagentów przy wytwarzaniu związków według wynalazku i ich soli prowadzi się według etapów i sposobów ogólnie znanych dla związków tego rodzaju. Tak samo wyodrębnianie jak i oczyszczanie związków według wynalazku, jak i przeprowadzanie ich soli w wolne kwasy lub przemianę wolnego kwasu w jego sól prowadzi się według metod ogólnie znanych z chemii organicznej.

Związki o gólnym wzorze 1, jako wolne kwasy występujące zarówno w krystalicznej oraz bezpostaciowej, jak i w stanie bezwodnym i w postaci różnorodnych wodnianów wykazują jednakową aktywność przeciwbakteryjną. Tak samo i sole związków o gólnym wzorze 1, np. sole sodowe, zarówno krystaliczne, jak i bezpostaciowe, jak i bezwodne lub uwodnione, np. w postaci wodnianów wykazują taką samą aktywność przeciwbakteryjną.

Jako korzystne, wytworzone sposobem według wynalazku, nowe związki wymienia się związki o wzorze 4 i związki o wzorze 5. W celu ułatwienia przedstawienia poszczególnych grup tych związków, związki o wzorze 4 określono symbolem A zaś związki o wzorze 5 oznaczono symbolem B, przy czym poszczególne podgrupy tych związków oznaczono arabskimi cyframi, a znaczenie poszczególnych symboli R^1 , R^2 i B wymieniono w niżej podanych tablicach.

Tablica 1

(A) Związek o wzorze 4, w którym R^1 oznacza atom wodoru a R^2 i B mają następujące znaczenie:

(A) grupa 1a

R^2 oznacza grupę o wzorze 48 w którym	B oznacza grupę o wzorze 49 w którym
R^5	R^6
H	H
4-Cl	4-HO-
4-CH ₃ O	H
4-NO ₂	H
4-CN	H
4-CH ₃ SO ₂	H
4-CH ₃ SO ₂	4-HO-

Tablica 2

(A) grupa 1b, R^1 oznacza atom wodoru
 R^2 oznacza grupę o wzorze 50
 B oznacza grupę o wzorze 49, w których to grupach R^7 , R^8 i R^6 mają następujące znaczenie:

R^7	R^8	R^6
H	H	H
H	H	4-OH
H	CH ₃	H
H	C ₂ H ₅	H
H	i-C ₃ H ₇	H
H	grupa o wzorze 51	H
H	CH ₃ OCH ₂	H
H	C ₂ H ₅ OCH ₂	H

13

c.d. tablicy 2

R ⁷	R ⁸	R ⁶
H	(C ₂ H ₅ O) ₂ CH	H
H	CH ₃ S	H
H	CH ₃ O	H
H	C ₂ H ₅ O	H
H	OHC—	H
H	NO ₂	H
H	CH ₃ SO ₂	H
H	CH ₃ CO	H
H	CH ₃ OCOCH ₂	H
H	CH ₃ OCO	H
H	C ₂ H ₅ OCO	H
H	F	H
H	Cl	H
H	Br	H
H	CH ₃ SO ₂ NH	H
i—C ₃ H ₇	H	H
H	HOCH ₂	H
H	CH ₃ NHSO ₂	H
H	grupa o wzorze 52	H
H	grupa o wzorze 53	H

(A) grupa 2; R¹ oznacza atom wodoru,
B oznacza resztę fenylovą,
R² oznacza jedną z grup o wzorze
54—70,
grupe CH₃, grupę C₂H₅, grupę i—C₃H₇, grupę
o wzorach: 51, CH₃—CH=CH—; (CH₃)₂NCO—.

Tablica 3

(A) grupa 3; B oznacza resztę fenylovą

R ¹	R ²
CH ₃	CH ₃
CH ₃	grupa o wzorze 53
grupa o wzorze 53	grupa o wzorze 53
CF ₃	C ₂ H ₅
cykloheksyl	H
grupa o wzorze 71	H

Tablica 4

(A) grupa 4; B oznacza resztę 1,4-cykloheksadienylowa-(1),

R ¹	R ²
H	C ₆ H ₅
H	4—CH ₃ OC ₆ H ₄
H	4—CH ₃ —SO ₂ C ₆ H ₄

(A) grupa 5; symbol B oznacza resztę fenylovą,
a grupa o wzorze 6 oznacza jedną
z grup o wzorze 72—78.

14

Tablica 5

(B) Związek o wzorze 5, w którym R¹ oznacza atom wodoru, T oznacza grupę o wzorze —O—COCH₃; a grupa (1a)

R ²	B
grupa o wzorze 48 w której R ⁵	grupa o wzorze 49 w której R ⁶
H	H
4—Cl	4—HO—
4—CH ₃ O	H
4—NO ₂	H
4—CN	H
4—CH ₃ SO ₂	H
4—CH ₃ SO ₂	4—HO—

Tablica 6

(B) R¹ oznacza atom wodoru, T oznacza grupę o wzorze —OCOCH₃, R₂ oznacza grupę o wzorze 50, B oznacza grupę o wzorze 49, w których to wzorach:

R ⁷	R ⁸	R ⁶
H	H	H
H	H	4—OH
H	CH ₃	H
H	C ₂ H ₅	H
H	i—C ₃ H ₇	H
H	grupa o wzorze 51	H
H	CH ₃ OCH ₂	H
H	C ₂ H ₅ OCH ₂	H
H	(C ₂ H ₅ O) ₂ CH	H
H	CH ₃ S	H
H	CH ₃ O	H
H	C ₂ H ₅ O	H
H	OHC—	H
H	NO ₂	H
H	CH ₃ SO ₂	H
H	CH ₃ CO	H
H	CH ₃ OCOCH ₂	H
H	CH ₃ OCO	H
H	C ₂ H ₅ OCO	H
H	F	H
H	Cl	H
H	Br	H
H	CH ₃ SO ₂ NH	H
i—C ₃ H ₇	H	H
H	HOCH ₂	H
H	CH ₃ NHSO ₂	H
H	grupa o wzorze 52	H
H	grupa o wzorze 53	H

(B) grupa 2; związki o wzorze 5, w którym R¹ oznacza atom wodoru; B oznacza resztę fenylovą; T oznacza grupę o wzorze —O—COCH₃, R² oznacza jedną z grup o wzorze 54—58, 79, 59—70, grupę CH₃, C₂H₅, i—C₃H₇, grupę o wzorze 51, grupę CH₃—CH=CH i (CH₃)₂NCO—.

Tablica 7

(B) grupa 3. Związki o wzorze 5, w których B oznacza resztę fenylową, T oznacza grupę o wzorze $-\text{O}-\text{COCH}_3$ a

R ¹	R ²
CH ₃	CH ₃
CH ₃	grupa o wzorze 53
grupa o wzorze 53	grupa o wzorze 53
CF ₃	C ₂ H ₅
cykloheksyl	H
grupa o wzorze 71	H

Tablica 8

(B) grupa 4. Związki o wzorze 5 w którym B oznacza resztę 1,4-cykloheksadienylowa-(1), — T oznacza grupę o wzorze $-\text{OCOCH}_3$, a

R ¹	R ²
H	C ₆ H ₅
H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
H	4-CH ₃ SO ₂ C ₆ H ₄

(B) grupa 5. Związki o wzorze 5, w którym B oznacza resztę fenylową; T oznacza grupę o wzorze $-\text{O}-\text{COCH}_3$, a reszta o wzorze 6 oznacza jedną z grup o wzorze 72-78.

Tablica 9

(B) grupa 6. Związki o wzorze 5, w którym

R ¹	R ²	B	T
H	grupa o wzorze 53	C ₆ H ₅	OH
H	grupa o wzorze 79	C ₆ H ₅	OH
H	grupa o wzorze 80	C ₆ H ₅	OH
H	grupa o wzorze 53	reszta cyklo-1,4-heksadienylo-wa-(1)	H

Tablica 10

(B) grupa 7. Związki o wzorze 5, w którym B oznacza resztę fenylową, a

Grupa o wzorze 6 oznacza	T
grupę o wzorze 72	$-\text{OCOCH}_3$
grupę o wzorze 75	$-\text{OCOCH}_3$
grupę o wzorze 76	$-\text{OCOCH}_3$
grupę o wzorze 81	$-\text{OCOCH}_3$
grupę o wzorze 78	$-\text{OCOCH}_3$
grupę o wzorze 77	$-\text{OCOCH}_3$

Związki według wynalazku przy znikomej toksyczności wykazują wysoką aktywność wobec zarazków w szerokim zakresie. Właściwości te zezwa-

lają na stosowanie tych związków jako chemoterapeutycznych substancji czynnych w leczeniu ludzi, jak i do konserwowania materiałów nieorganicznych i organicznych, zwłaszcza wszelkiego rodzaju materiałów organicznych, np. polimerów, maści, farb, włókien, skóry, papierów i drzewa oraz środków żywnościowych i wody.

Substancje czynne, wytworzone sposobem według wynalazku wykazują aktywność przeciwbakteryjną wobec bardzo szerokiego widma mikroorganizmów. Za pomocą tych związków można zwalczać bakterie Gram-ujemne i Gram-dodatnie oraz bakterie podobne mikroorganizmy, jak i zwalczać, zapobiegać i/lub leczyć schorzenia wywołane przez te chorobotwórcze czynniki.

Substancje czynne, wytworzone sposobem według wynalazku wykazują szczególną aktywność wobec bakterii i zbliżonych do nich mikroorganizmów i dlatego też są one szczególnie odpowiednie dla ludzi i zwierząt dla zapobiegania i chemoterapii lokalnych i układowych zakażeń wywołanych tymi chorobotwórczymi czynnikami.

Przykładowo, związki te można stosować do leczenia miejscowych i/lub układowych schorzeń i/lub zapobiegania tym schorzeniom, które zostały wywołane przez niżej wymienione następujące czynniki chorobotwórcze lub ich mieszaniny.

Micrococcaceae, jak gronkowce, np. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aerogenes* i *Gaffkya tetragen*.

Lactobacteriaceae, jak paciorkowce, np. *Streptococcus pyogenes*, paciorkowce α - lub β -hemolizujące, niehemolizujące- γ , *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis* (paciorkowce jelitowe), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus anaerobis* i *Diplococcus pneumoniae* (pneumokoki).

Neisseriaceae, jak dwoinki *Neisseria*, np. dwoinki rzeżączki (gonokoki); *Neisseria meningitidis* (zakażenie meningokokami), *Neisseria catarrhalis* i *Neisseria flawa*;

Corynebacteriaceae, jak maczugowce, np. maczugowiec błonicy, maczugowiec ropotwórczy, *Corynebacterium diphtheroides*, *Corynebacterium acnes*, *Corynebacterium parvum*, *Corynebacterium bovis*, *Corynebacterium renale*, *Corynebacterium ovis*, *Corynebacterium murisepticum*. Pałeczki Listeri, np. *Listeria monocytogenes*, Bakterie różycy, np. *Erysipelothrix insidios*a, Bakterie Kurthia, np. *Kurthia zopfii*;

Mycobacteriaceae, jak zarazki prątkowate, np. *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium avium*, t.zw. nietypowe prątki grupy Runyon, I, II, III i IV, *Mycobacterium leprae*.

Enterobacteriaceae (bakterie jelitowe), jak *Escherichia* z grupy Coli: *Escherichia coli*; bakterie jelitowe, np. *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, Laseczki *Klebsiella*, np. *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Erwinia*, np. *Erwinia spec.*, *Serratia*, np. *Serratia marcescens*, Odmieńca z grupy odmieńca: *Proteus*, np. *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*, *Proteus rettgeri*, *Proteus mirabilis*, *Providencia*, np. *Providencia spec.*

Salmonelleae: pałeczka duru, np. *Salmonella paratyphi A* i *B*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella cholerae suis*, *Salmonella typhimurium*; Pałeczki czernwonki, np. *Shigella dysenteriae*, *Shigella ambigua*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella sonnei*.

Pseudomonadaceae, jak pałeczka ropy błękitnej, np. *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas pseudomallei*, bakterie aeromonas, np. *Aeromonas liquefaciens*, *Aeromonas hydrophila*.

Spirillaceae, jak przecinkowce, np. *Vibrio cholerae*, *Vibrio proteus*, *Vibrio fetus*, krętki, jak np. *Spirillum minus*.

Parvobacteriaceae lub Brucellaceae, jak pałeczki *Pasteurella*, np. *Pasteurella multocida*, *Pasteurella pestis* (*Yersinia*), *Pasteurella pseudotuberculosis*, *Pasteurella tularensis*, pałeczki rodzaju *Brucella*, np. *Brucella abortus*, *Brucella melifensis*, *Brucella suis*; Pałeczki hemofilne, np. *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus suis*, *Haemophilus canis*, *Haemophilus aegypticus*; bakterie *Bordetella*, np. *Bordetella pertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, dwoinki *Moraxa*, np. *Moraxella lacunata*.

Bacteroidaceae, jak bakteriiopodobne mikroorganizmy, np. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides serpens*; pałeczka wrzecionowata, np. *Fusobacterium fusiforme*, ziarenkowce, np. *Sphaerophorus necrophorus*, *Sphaerophorus necroticus*, *Sphaerophorus pyrogenes*.

Bacillaceae, jak aerobowo zarodnikujące, np. ośłkowiec, pałeczka sienna, *Bacillus cereus*.

Laseczki beztlenowo zarodnikujące, np. *Clostridium perfringens*, *Clostridium septicum*, *Clostridium oedematien*, *Clostridium histolyticum*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*;

Spirochaetaceae, jak krętek z rodzaju *Borrelia*, np. *Borrelia recurrentia*, *Borrelia vincentii*; krętki, np. *Treponema pallidum*, *Treponema partiniae*, *Treponema carateum*; Krętki leptospirozy, *Leptospira interrogans*, np. *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira pomona*, *Leptospira mitis*, *Leptospira bovis*.

Powyższe zestawienie czynników chorobotwórczych, zwalczanych przez substancję czynną wytworzoną sposobem według wynalazku podano jedynie przykładowo i nie stanowi ono ograniczenia zakresu aktywności przeciwbakteryjnej nowych związków.

Jako schorzenia, którym można zapobiec, lub w przebiegu których można uzyskać poprawę i/lub wyleczenie przez podawanie związków według wynalazku wymienia się przykładowo: schorzenia dróg oddechowych i jamy gardła; zapalenie ucha, nieżyt gardła, zapalenie płuc, zapalenie otrzewnej, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenia wsierdza, zakażenie układowe, zapalenie oskrzeli, zapalenie stawów, zakażenia miejscowe.

Nowe związki, wytworzone sposobem według wynalazku mogą być stosowane w postaci farmaceutycznych preparatów. Preparaty te zawierają nietoksyczny, farmaceutycznie dozwolony nośnik i jeden lub kilka związków wytworzonych sposobem według wynalazku. Preparaty mogą być wytwa-

rzane w postaci tabletek, drażetek, kapsułek, pigulek, czopków i ampulek, zawierających substancję czynną w ilości odpowiadającej części lub wielokrotności dawki jednostkowej.

5 Dawka pojedyncza może zawierać np. 1, 2, 3, lub 4 dawki jednostkowej lub 0,5; 0,33 lub 0,25 dawki jednostkowej. Dawka pojedyncza zawiera korzystnie taką ilość substancji czynnej, która stosowana jest przy podawaniu, zazwyczaj ilości odpowiadającej całej, połowie lub jednej trzeciej lub jednej czwartej wielkości dawki dziennej.

10 Jako nietoksyczne, obojętne, farmaceutycznie odpowiednie nośniki można stosować różnego rodzaju znane substancje stałe; półciekle lub ciekłe rozcieńczalniki, wypełniacze i substancje pomocnicze ogólnie stosowane do wytwarzania preparatów farmaceutycznych.

20 Jako korzystne postacie preparatów farmaceutycznych wymienia się tabletki, drażetki, kapsułki, pigułki, granulaty, czopki, roztwory, zawiesiny i emulsje, pasty, maście, żele, krzemy, płynne pudry i spray'e.

30 Tabletki, drażetki, kapsułki, pigułki i granulaty mogą zawierać substancję czynną razem z ogólnie znanymi nośnikami, jak: środki wypełniające i rozdzierające, np. skrobia, cukier mleczny, cukier trzcinowy, glukoza, mannit, żel krzemionkowy; środki wiążące, jak np. karboksymetyloceluloza, alginiany, żelatyna, poliwinylpirolidon; środki zatrzymujące wodę, jak np. gliceryna, środki spęczniające, np. agar-agar, węglan wapnia i węglan sodu; środki opóźniające roztworzenie, np. parafina i środki przyspieszające resorpcję, np. czwartorzędowe związki amoniowe, środki powierzchniowocenne, np. alkohol cetylowy, monostearynian gliceryny, środki adsorpcyjne, np. kaolin i bentonit i środki ułatwiające poślizg, np. talk, stearynian magnezu i stearynian wapnia i stałe glikolepolietylenowe lub z mieszaniny wszystkich środków wy-

40 żej wymienionych typów. Tabletki, drażetki, kapsułki, pigułki i granulaty można ewentualnie zaopatrzyć w otoczkę przez pokrycie ogólnie znanymi powłokami zawierającymi nieprzezroczyste substancje, tak aby substancja czynna ulegała rozpuszczeniu tylko lub w korzystnym miejscu przewodu jelitowego ewentualnie w odpowiednio przedłużonym okresie czasu, przy czym jako masę do zatapiania preparatu można stosować np. woski i polimeryczne substancje.

50 Substancja lub substancje czynne, razem z jednym lub kilkoma wyżej wymienionymi nośnikami może występować w postaci mikrokapsułek.

55 Czopki poza substancją czynną mogą zawierać ogólnie znane rozpuszczalne lub nierozpuszczalne w wodzie nośniki, np. glikole polietylenowe, tłuszcze, np. tłuszcz kakaowy i wyższe estry kwasów tłuszczowych, np. alkoholi, C_{14} z kwasami alkanokarboksyłowymi o 16 atomach węgla lub mieszaniny tych związków.

60 Maście, pasty, kremy i żele obok substancji czynnej mogą zawierać ogólnie znane nośniki, np. tłuszcze roślinne i zwierzęce, wosk, parafinę, skrobię, tragakant, pochodne celulozy, glikolepolietylenowe, silikon, bentonit, kwas krzemowy, talk i tlenek cynku, jak i mieszaniny tych substancji.

Pudry i spray'e, obok substancji czynnej mogą zawierać ogólnie znane nośniki, jak np. cukier mlekowy, talk, kwas krzemowy, wodorotlenek glinu, krzemiany wapnia i proszek poliamidu, jak i mieszaniny tych substancji.

Spray'e mogą zawierać dodatkowo ogólnie znane propelenty, np. chlorofluorowęglowodory.

Roztwory i emulsje, obok substancji czynnej mogą zawierać ogólnie znane nośniki, jak rozpuszczalniki, środki ułatwiające rozpuszczanie i emulgatory, jak np. woda, alkohol etylowy, alkohol izopropylowy, węglan etylu, octan etylu, alkohol benzylowy, benzoesan benzylu, glikol propylenowy, glikol 1,3-butylenowy, dwumetyloformamid, oleje, zwłaszcza olej bawełniany, olej z orzecha ziemnego, olej kukurydziany, olej z oliwek, olej rycynowy i olej sezamowy, glicerynę, mrówczan glicerolu, alkohol tetrahydrofurfurylowy, glikole polietylenowe i sorbitanowe, estry kwasów alkanokarboksylowych lub mieszaniny tych substancji.

Roztwory i emulsje do pozajelitowego podawania mogą występować w postaci wyjałowionego i izotonicznego preparatu.

Zawiesiny, obok substancji czynnej mogą zawierać ogólnie znane nośniki, jak ciekłe rozcieńczalniki, jak np. woda, alkohol etylowy, glikol propylenowy, środki zawieszinowe, jak np. etoksyłowane alkohole izostearylowe, estry sorbitowe polioksyetyleny i sorbitany polioksyetyleny, mikrokrystaliczną celulozę, meta wodorotlenek glinu, bentonit, agar-agar, tragakant lub mieszaniny tych substancji.

Wymienione preparaty mogą również zawierać środki barwiące, konserwujące, jak i zapachowe oraz substancje poprawiające smak, np. olejek mętowy i olejek eukaliptusowy i środki słodzące, np. sacharynę.

Wyżej wymienione preparaty korzystnie zawierają substancję czynną w stężeniu od około 0,1—99,5, a zwłaszcza 0,5—95% wagowych w przeliczeniu na ciężar wagowy całości mieszaniny.

Wymienione preparaty poza substancją czynną wytworzoną sposobem według wynalazku, mogą zawierać inne znane farmakologicznie czynne substancje.

Preparaty te wytwarza się według ogólnie znanych metod, np. przez zmieszanie substancji czynnej z jednym z wymienionych nośników. Jak wyżej wspomniano preparaty te mogą być stosowane w leczeniu ludzi i zwierząt w przypadku wyżej wymienionych schorzeń.

Substancję czynną ewentualnie w postaci farmaceutycznego preparatu można podawać domięsowo, doustnie, drogą jelitową lub pozajelitową i/lub doodbytniczo, zwłaszcza doustnie lub drogą pozajelitową, jak dożylnie lub domięśniowo.

Na ogół, jak okazało się korzystne przy leczeniu ludzi i zwierząt w celu uzyskania żądanych rezultatów, substancję czynną podaje się w ilości 5—1000, a zwłaszcza 20—200 mg/Kg wagi ciała, w okresach 24 godzinnych, ewentualnie rozdzielonej na kilka dawek jednostkowych.

Dawka jednostkowa zawiera substancję czynną korzystnie w ilości 1—250 a zwłaszcza 10—100 mg na Kg wagi ciała. Jednak jest możliwe stosowanie dawek o wielkości różniącej się od wyżej

określonej, a mianowicie w zależności od gatunku; wagi ciała leczonego pacjenta, rodzaju i stopnia schorzenia, typu preparatu, sposobu podawania preparatu, jak i długości przerw między podawanymi dawkami. W niektórych przypadkach wystarcza użycie mniejszej niż wyżej określonej ilości leku, podczas gdy w innych przypadkach konieczne jest przekroczenie powyższej granicy. Wielkość dawki w każdym przypadku może być jednak łatwo ustalona przez fachowca.

W przypadku stosowania związku według wynalazku jako dodatku do paszy, związki te można wprowadzać same do postaci preparatu w ogólnie przyjętych stężeniach lub też można je wprowadzać do wody podawanej do picia.

W ten sposób zapobiega się wszelkim zakażeniom wywołanym przez bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne, jak i umożliwia poprawę stanu zdrowia lub wyleczenie, w przypadku zakażenia wywołanego tymi bakteriami oraz zwiększa wartościowość paszy.

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe penicyliny i cefalosporyny charakteryzują się wysoką aktywnością przeciwbakteryjną, jak stwierdzono w badaniach in vivo i in vitro, oraz wysoką zdolnością resorpcji przy podawaniu doustnym.

Wytworzone sposobem według wynalazku penicyliny i cefalosporyny, w celu rozszerzenia ich zakresu działania i zwiększenia aktywności, zwłaszcza wobec bakterii odpornych na działanie penicyliny, ale wrażliwych na β -laktamowe ugrupowanie, można stosować razem z innymi czynnikami wobec mikroorganizmów substancjami, np. penicylinami. Takie połączenia są stosowane np. z oksacyliną lub Dicloxacyliną.

Wytworzone sposobem według wynalazku penicyliny i cefalosporyny, w celu rozszerzenia ich zakresu działania, jak i ich aktywności można stosować łącznie również i z aminoglikozydowymi antybiotykami, jak np. Gentamycyna, Kanamycyna, Amikacyna lub Tobramycyna.

Aktywność, wytworzonych sposobem według wynalazku, nowych β -laktamowych antybiotyków zilustrowano niżej podanymi wynikami doświadczeń przeprowadzonych in vitro i in vivo.

Badanie in vitro, związki o wzorach 84, 90 i 91 reprezentujące typowe związki o wzorze 1, rozcieńczono ciekłą pożywką Müllera-Hinton'a, przy dodaniu 0,1% glukozy, do uzyskania stężenia substancji czynnej 100 $\mu\text{g/ml}$. W 1 ml roztworu pożywki każdorazowo znajdowało się 1×10^5 do 2×10^5 bakterii. Probóweczki wypełnione tym wsadem inkubowano w ciągu 24 godzin, po czym określono stopień zmętnienia zawartej w nich cieczy.

Brak zmętnienia wskazuje na aktywność związku. Przy stężeniu 100 $\mu\text{g/l}$ uzyskano brak zmętnienia próbek z następującymi szczepami bakterii:

Klebsiella pneumoniae; *Enterobacter aerogenes* spec.; *Providencia Serratia marcescens*; *E.coli* BE; *Salmonella* spec., *Shigella* spec.; *Proteus*, indol-ujemny i indol-dodatni; *Pasteurella pseudotuberculosis*; *Brucella* spec.; *Haemophilus influenzae*; *Bordetella bronchiseptica*; *Staphylococcus aureus* 133 *Neisseria catarrhalis* spec.; *Diplococcus pneu-*

moniae spec.; Streptococcus pyogenes W.; Eterococcus spec.; Lactobacillus spec.; Corynebacterium diphtheriae gravis; Corynebacterium pyogenes M; Clostridium tetani; Pseudomonas aeruginosa spec.

Badania in vivo. Badania przeprowadzono na białych myszach szczepu CF₁. Zwierzęta każdorazowo zakażano dootrzewnowo bakteriami, określonymi w niżej podanej tablicy, a po upływie 30 minut od zakażenia myszom podawano podskórnie antybiotyk β-laktamowy o wzorze 84, 90 i 91 i po upływie 24 godzin określono dawkę ED 100 tj. dawkę antybiotyku, po której podaniu 100% zakażonych myszy przeżyło okres 24 godzin.

Tablica 10

ED 100 po upływie 24 godzin

Szczep	Dawka antybiotyku β-laktamowego o wzorze 84, 90 i 91 w mg/Kg wagi ciała, podskórnie
Escherichia coli C 165	2×150
Klebsiella 63	2×150

Sposób według wynalazku wyjaśniają niżej podane przykłady, w których:

stosowana α-aminobenzylpenicylina zawierała około 14% wody, aczkolwiek z powodzeniem można stosować bezwodną α-aminobenzylpenicylinę porównaj, opis patentowy St. Zjedn. Ameryki nr 3144445.). Stosowana α-amino-p-hydroksybenzylpenicylina zawierała 13% wody, można jednak również stosować i bezwodną α-amino-p-hydroksybenzylpenicylinę.

Stosowany kwas 6-[2-amino-2-(1,4-cyklo-1,4-heksadienyl-1)-acetamido]-penicylanowy był związkiem możliwie dokładnie odwodnionym. Stosowany kwas 7-(α-aminofenylacetamido-3-metylo-Δ³-cefemokarboksyloxy-4) zawierał około 5% wody, ale można również użyć i bezwodny kwas 7-(α-aminofenylacetamido)-3-acetoksymetylo-Δ³-cefemokarboksyloxy-4.

Stosowany kwas 7-(α-aminofenylacetamido-3-acetoksymetylo-Δ³-cefemokarboksyloxy-4) zawierał 8% wody, ale również można stosować bezwodny kwas 7-(α-aminofenylacetamido)-3-acetoksymetylo-Δ³-cefemokarboksyloxy-4.

Zawartość wody w związkach wyjściowych stosowanych w sposobie według wynalazku jest bez znaczenia dla uzyskiwanych wyników.

Określenie „Ampicylina” oznacza α-aminobenzylpenicylinę, a „Amoksycylina” oznacza α-amino-p-hydroksybenzylpenicylinę, a „Epicylina” oznacza α-amino-d-(1,4-cyklo-heksadienyl-1)-metylopenicylinę o konfiguracji D=R w łańcuchu bocznym. Określenie „Cefaleksyna” oznacza kwas 7-(α-aminofenylacetamido)-3-metylo-Δ³-cefemokarboksyloxy-4, „Cefaloglicyna” oznacza kwas 7-(α-aminofenylacetamido)-3-acetoksymetylo-Δ³-cefemokarboksyloxy-4 o konfiguracji D=R w łańcuchu bocznym.

Widma NMR związków według wynalazku, jeśli inaczej nie podano, określano w roztworze CD₃OD,

przy czym podane w nawiasach określenia oznaczające:

s = singlet; d = dublet; t = triplet;

q = kwartet, m = multiplet; AB = układ AB

Widma w podczerwieni związków według wynalazku, jeśli inaczej nie podano, określono w zawieszynie w oleju parafinowym.

Następujące, podane w przykładach, skróty oznaczają:

THF = tetrahydrofuran,

DMF = dwumetyloformamid; eter = eter dwuetylowy;

temperatura pokojowa = około 20°C;

wydajność % = % wydajności teoretycznej;

części obj. = części objętościowych;

części wag. = części wagowych.

Przykład I. Wytwarzanie związku o wzorze 82. 31,5 części wag. 2-ketoimidazolidyny rozpuszcza się w 1000 częściach obj. 2N roztworu kwasu siarkowego, roztwór oziębia do temperatury 3–6°C i do otrzymanego, oziębionego roztworu, mieszając, w ciągu 13 minut wkrapla roztwór 25,25 części wagowych azotynu sodu w 50 częściach obj. wody, po czym mieszaninę, przy dalszym chłodzeniu w łaźni lodowej, miesza jeszcze w ciągu 1,5 godziny a następnie w ciągu 1 godziny dodaje się do niej 55 części wagowych oczyszczonego pyłu cynkowego i miesza dalej jeszcze w ciągu 0,5 godziny przy chłodzeniu lodem i w ciągu 1 godziny, w temperaturze pokojowej.

Nieprzereagowany pył cynkowy odsącza się, przemywa małą ilością wody i do połączonych przesączy dodaje 35 części wag. benzaldehydu i energicznie miesza w ciągu 0,5 godziny. Wytrąconą 1-benzalimino-2-ketoimidazolidynę odsączono i po wysuszeniu otrzymano 49,2 części wagowych produktu o temperaturze topnienia 194 — 200°C, który przekrystalizowano z etanolu. Wydajność 41,4 części wag. produktu o temperaturze topnienia 202°C.

Widmo w podczerwieni: 1720 cm⁻¹ (C=O)

Analiza:

Obliczono: %C 63,5, %H 5,9, %N 22,2;

Znaleziono: %C 64,1, %H 5,7, %N 22,7.

1.2. Wytwarzanie związku o wzorze 83. Mieszaninę 11,7 części wag. 1-benzalimino-2-ketoimidazolidyny (patrz 1 część przykładu 1), 120 części obj. benzenu i 13,8 części obj. trójetyloaminy ogrzewa się do wrzenia, po czym do mieszanego roztworu wkrapla się w ciągu 1 godziny roztwór 10 części wagowych trójmetylochlorosilanu w 50 częściach wagowych benzenu.

Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 5,5 godziny, wydzielony chlorowodorek trójetyloamoniowy odsącza się na gorąco i przemywa gorącym benzenem. Do połączonych, oziębionych benzenowych przesączy dodaje się roztwór 6,2 części wagowych benzenu w 30 częściach objętościowych benzenu i mieszaninę w szczelnie zamkniętym naczyniu pozostawia na okres nocy w temperaturze pokojowej. Następnie usuwa się większą część nadmiaru fosgeny za pomocą strumienia suchego powietrza. Otrzymaną 1-chloro-

-karbonylo-2-keto-3-benzaloiminoimidazolidynę odsącza się i suszy.

Wydajność: 8,9 części wagowych produktu topniejącego w temperaturze 250–252°C (rozkład).

Widmo w podczerwieni: 1800 cm^{-1} (—CO—Cl)

Analiza:

Obliczono: %C 52,5, %H 4,0, %Cl 14,1, %N 16,7;

Znaleziono: %C 51,8, %H 5,6, %Cl 14,6, %N 16,8.

1.3. Wytwarzanie związku o wzorze 84. Wytwarza się zawiesinę 14 części wagowych ampicyliny w 140 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu i rozpuszcza się za pomocą dodania odpowiedniej ilości trójetyloaminy (roztwór doprowadzony do pH 8,0), po czym do roztworu, mieszając, dodaje się powoli 7,8 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-benzaloiminoimidazolidyny (związek o wzorze 83), przy utrzymywaniu wartości pH 7,0–7,5 za pomocą dodawania trójetyloaminy. Mieszaninę reakcyjną miesza się następnie tak długo przy dodawaniu trójetyloaminy dla utrzymania wyżej podanej wartości pH, aż pH roztworu ustali się w zakresie podanej wartości pH i nie będzie konieczne dalsze dodawanie trójetyloaminy, co trwa około 1–2 godzin. Mieszaninę rozcieńcza się 200 częściami objętościowymi wody, doprowadza pH do wartości 6,5 i odparowuje możliwie całkowicie tetrahydrofuran pod obniżonym ciśnieniem. Pozostały wodny roztwór wprowadza się do rozdzielacza, przemywa jeden raz eterem, a następnie dodaje octanu etylu i mieszając zakwasza rozcieńczonym kwasem chlorowodorowym aż do doprowadzenia roztworu do wartości pH 2.

Organiczną fazę oddziela się, przemywa nasyconym roztworem chlorku sodu, suszy siarczanem magnezu, rozcieńcza eterem w proporcji 1:1, po czym zadaje 1 molarnym roztworem soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego w eterze zawierającym metanol aż do ustania wytrącania produktu. Sól sodową kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-penicylanowego odsącza się, przemywa eterem, a następnie eterem i metanolem (5–10%) i izopropanolem i suszy.

Wydajność 6,2 części wagowych o zawartości β -laktamu 91%.

Produkt według widma NMR zawiera jeszcze 2,5 mola H_2O , 0,1 mola izopropanolu i 0,04 mola soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego. Powyższe składniki uwzględnia się przy analizie elementarnej.

Analiza:

Obliczono: %C 51,5, %H 5,3, %N 13,0, %S 5,0;

Znaleziono: %C 50,9, %H 5,2, %N 12,9, %S 5,1.

NMR (CD_3OD) sygnały przy $\tau = 2,1$ – $2,8$ (11H); 4,3–4,65 (3H); 5,8 (1H); 6,1–6,35 (4H) i 8,3–8,6 ppm (6H).

Widmo w podczerwieni (zakres karbonylowy): 1770, 1730, 1665, 1610 i 1540 cm^{-1} (w oleju parafinowym).

1.4. Wytwarzanie związku o wzorze 85. Penicylinę o tym wzorze wytwarza się według sposobu opisanego w ustępie 1.3. stosując 6,0 części wagowych trójwodzianu amoksyliny i 3,6 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-benzaloimi-

noimidazolidyny (patrz ustęp 1.2). Po zakwaszeniu wodnego roztworu mieszaniny reakcyjnej rozcieńczonym kwasem solnym (około 20% wagowo) do wartości pH 1,5 odsącza się tę część wydzielonego kwasu penicylinowego, która nie przechodzi do octanu etylu i kwas przemywa wodą a następnie suszy. Otrzymuje się 5,2 części wagowe produktu. Z fazy octanowej można jeszcze wytrącić 1,4 części wagowych soli sodowej penicyliny, za pomocą soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego.

Kwas 6-(D- α -[(2-keto-3-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-4-hydroksyfenyloacetamino)-penicylanowy otrzymuje się w wydajności 5,2 części wagowych.

Zawartość β -laktamu (oznaczona jodometrycznie): 81%

Zawartość β -laktamu (obliczona z widma NMR): 89%.

Według widma NMR substancja ta zawiera 3,4 mola H_2O i 0,5 mola eteru (na 1 mol związku).

Powyższe wartości uwzględniono przy obliczaniu wyników analizy elementarnej uzyskując następujące dane:

Obliczono: %C 51,2, %H 5,9, %N 12,4, %S 4,7;

Znaleziono: %C 50,7, %H 5,5, %N 12,8, %S 4,8.

NMR, (CD_3OD), sygnały przy $\tau = 2,2$ – $3,3$ (10H); 4,3–4,65 (3H); 5,7 (1H); 6,15–6,4 (4H) i 8,35–8,6 ppm (6H).

Widmo w podczerwieni (zakres karbonylowy) w oleju parafinowym: 1780, 1740 (przebiegię), 1725, 1645, 1520 cm^{-1} .

Sól sodową kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-4-hydroksyfenyloacetamido)-penicylanowego. Otrzymano w wydajności 1,4 części wagowych o zawartości β -laktamu (oznaczenie jodometryczne): 96%, a według widma NMR: 87%.

Według widma NMR 1 mol produktu zawiera 2,5 mola H_2O i 0,25 mola soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego a poza tym nieznanne zanieczyszczenia w nieokreślonej ilości pochodzące z zastosowanego amoksyliku. Powyższe dane uwzględniono przy analizie elementarnej uzyskując następujące dane: Obliczono: %C 50,6, %H 5,2, %N 12,2, %S 4,6;

Znaleziono: %C 51,2, %H 6,0, %N 11,7, %S 4,5.

NMR (CD_3OD) sygnały przy $\tau = 2,1$ – $3,3$ (10H); 4,4–4,7 (3H); 5,8 (1H); 6,1–6,4 (4H) i 8,3–8,6 ppm (6H).

Widmo w podczerwieni w oleju parafinowym (zakres karbonylowy): 1770, 1735, 1670, 1600 i 1560–1520 cm^{-1} .

1.5. Wytwarzanie związku o wzorze 86. Penicylinę o tym wzorze wytwarza się według warunków opisanych w ustępie 1.3. stosując 1,5 części wagowych epicyliny i 1,1 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-benzaloiminoimidazolidyny.

Wydajność 1,7 części wagowych soli sodowej kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-cyklo-1,4-heksadienylo-(1)-acetamido)-penicylanowego o zawartości β -laktamu (jodometryczne oznaczenie) 90%, a według widma NMR: 91%.

Według widma NMR 1 mol otrzymanego produktu zawiera 2,5 mola H_2O i 0,072 moli soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego. Powyższe

wartości uwzględniono przy analizie elementarnej i otrzymano:

Obliczono: %C 51,2, %H 5,4, %N 13,0, %S 4,9;

Znaleziono: %C 50,9, %H 5,7, %N 13,6, %S 4,6.

NMR (CDOD₃) sygnały przy $\tau = 2,0-2,65$ (5H); 4,0 (1H); 4,25 (2H); 4,45 (2H); 4,95 (1H); 5,75 (1H); 6,0-6,3 (4H); 7,1-7,4 (4H) i 8,25-8,5 ppm (6H).

Widmo w podczerwieni (w oleju parafinowym), zakres karbonylowy: 1765, 1730, 1660, 1600 i 1530 cm⁻¹.

1.6. Wytwarzanie związku o wzorze 87, w którym Q oznacza atom wodoru lub atom sodu, 2,25 części wagowych dwuwodnianu cefaloglicyny zawieszono w 50 ml 80% wodnego tetrahydrofuranu i jak opisano w ustępie 1.3 zadano 12,6 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-benzaloimidazolidyny i poddano dalszej obróbce. Po zakwaszeniu mieszaniny poreakcyjnej rozcieńczonym kwasem, korzystnie 2N kwasem solnym wytrąca się kwas 7-D-[(2-keto-3-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido-3-acetoksymetylo-3-cefemokarboksylo-4- w ilości 1,9 części wagowych co odpowiada wydajności 61,4%.

Kwas ten rozpuszcza się w 5 częściach objętościowych dwumetyloacetamidu i roztwór zadaje 3 częściami objętościowymi 1M roztworem metanolem soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego i mieszając wprowadza do 30 części objętościowych mieszaniny 10:1 eteru z metanolem, co powoduje wytrącenie się 1,7 części wagowych soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo-3-cefemo-karboksylo-4 w temperaturze topnienia 180-185°C (rozkład).

Fazę octanową poddaje się obróbce według sposobu opisanego w ustępie 1.3, uzyskując dalsze 0,9 części wagowych (co odpowiada wydajności 28,0%) soli sodowej.

Analiza dla C₂₉H₂₇N₆NaO₈S.H₂O

Obliczono: %C 52,72, %H 4,42, %N 12,71, %S 4,85;

Znaleziono: %C 52,5, %H 4,9, %N 12,2, %S 4,6.

Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1725, 1670, 1605, 1520 cm⁻¹.

NMR (CD₃OD/D₂O). 7,75 i 7,40 (m, 11H), 5,75 (d, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,87 (przemieszczenie sygnału wymiennych protonów), 3,82 (m, 4H), 2,08 (s, 3H) δ .

Sygnały protonów C-2 pochodzą z przemieszczenia pikę rozpuszczalnika CD₃OD.

Zawartość β -laktamu wynosi 80-85%.

Przykład II. Wytwarzanie związku 88.

2.1. 15,8 części wagowych 2-ketoimidazolidyny, 12,6 części wagowych azotynu sodu i 27,5 części wagowych pyłu cynkowego poddaje się obróbce według sposobu opisanego w przykładzie 1 (ustęp 1) i miesza w ciągu kilkunastu godzin z 23,2 częściami wagowymi 4-chlorobenzaldehydu. Otrzymuje się 20,5 części wagowych 1-(4-chloro)-benzaloimino-2-keto-imidazolidyny o temperaturze topnienia 233-235°C.

Analiza dla C₁₀H₁₀ClN₃O.

Obliczono: %C 53,70, %H 4,51, %N 18,79, %Cl 15,85;

Znaleziono: %C 53,9, %H 4,5, %N 18,7, %Cl 16,0.

Widmo w podczerwieni (KBr): 3250, 3130, 1735, 1705, 1595 cm⁻¹.

NMR (D₆-DMSO): 7,66 i 7,45 (AB, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,15 (s, szeroki, 1H), m, wypośrodkowany przy 3,6 (4H) δ .

2.2. Wytwarzanie związku o wzorze 89. Do wrzącego roztworu 21,4 części wagowych 1-(4-chloro)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny i 31,0 części wagowych trójetyloaminy w 240 częściach objętościowych absolutnego dioksanu, mieszając, w ciągu 1 godziny wkrapla się roztwór 31,0 części wagowych trójmetylochlorosilanu w 100 częściach objętościowych absolutnego dioksanu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu kilkunastu godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym z gorącej mieszaniny odsąca chlorowodorek trójmetyloamoniowy, osad przemywa gorącym dioksanem i po ostygnięciu przesącz zadaje roztworem 9,9 części wagowych fosgeny w 60 częściach objętościowych absolutnego dioksanu. Po 12 godzinnym utrzymywaniu mieszaniny reakcyjnej w temperaturze pokojowej usuwa się nadmiar fosgeny, za pomocą strumienia suchego powietrza. Otrzymany osad odsąca się, przesącz odparowuje i pozostałość przekrystalizowuje z absolutnego acetonitrylu. Otrzymuje się 8,9 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-chloro)-benzaloiminoimidazolidyny o temperaturze rozkładu 188-192°C. Widmo w podczerwieni (w oleju parafinowym): 1800, 1700 cm⁻¹.

2.3. Wytwarzanie soli sodowej kwasu o wzorze 90. 7,9 części wagowych trójwodnianu ampicyliny w 80 częściach objętościowych 80% obj. wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji z 2,8 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-chloro)-benzaloiminoimidazolidyny, według sposobu opisanego w przykładzie I w części 1.3. Otrzymuje się 1,4 części wagowych soli sodowej kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-(4-chloro)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-penicylanowego o temperaturze rozkładu 210-215°C, zawierającego 87% formy laktamowej. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1725, 1665, 1595 cm⁻¹.

NMR (CD₃OD): 7,6-7,2 (m, 10H), 5,60 (s, 1H), 5,45 (q, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,80 (szeroki s, 4H), 1,57 (s, 3H), 1,48 (s, 3H) δ .

2.4. Wytwarzanie soli sodowej kwasu o wzorze 91. 2,0 części wagowych soli sodowej epicyliny w 40 częściach objętościowych 80% obj. tetrahydrofuranu poddaje się reakcji z 3,5 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-chloro)-benzaloiminoimidazolidyny według sposobu opisanego w przykładzie I (ustęp 1.5). Otrzymuje się 0,4 części wagowych soli sodowej kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-(4-chloro)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-cyklo-1,4-heksadifenilo-(1)-acetamido)-penicylanowego o 92% zawartości β -laktamu. Widmo w podczerwieni: 1770, 1730, 1670, 1605 cm⁻¹.

NMR (CD₃OD): 7,78 (s, 1H), 7,76 i 7,36 (AB, 4H), 5,95 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,95 (s, szeroki, 4H), 2,75 (s, szeroki, 4H), 1,65 (s, 3H), 1,58 (s, 3H) δ .

2.5. Wytwarzanie soli związku o wzorze 92, w którym Q oznacza atom wodoru lub atom sodu.

2,25 części wagowych dwuwodnianu cefaloglicyny w 40 częściach objętościowych 80% obj. tetrahydrofuranu poddaje się reakcji z 3,5 częściami wa-

gowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-chloro)-benzaloiminoimidazolidyny, według sposobu opisanego w przykładzie I. (część 1.6.). Otrzymuje się 0,6 części wagowych soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-(4-chloro)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo- Δ^{β} -cefemokarboksyłowego-4 o 80–85% zawartości β -laktamu. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1720, 1660, 1595 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 7,7 i 7,4 (m, 10H), 5,65 (d, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,0–4,8 m (przemieszczenie sygnału wymiennych protonów) 3,88 i 3,70 (przemieszczony multiplet), 2,03 (s, 3H) δ .

Analiza dla $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{NaO}_8\text{S}$. 1,5 H_2O . 0,75 dwumetyloacetamidu.

Obliczono: %C 50,25, %H 4,22, %N 11,72, %S 4,48; Otrzymano: %C 50,1, %H 4,5, %N 11,1, %S 5,4.

2.6. Wytwarzanie soli sodowej kwasu o wzorze 93. 6,3 części wagowych trójwodzianu amoksyliny w 80 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji z 2,9 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-chloro)-benzaloiminoimidazolidyny według sposobu opisanego w przykładzie I część 1.4. Otrzymuje się 4,6 części wagowych soli sodowej kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-(4-chloro)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-4-hydroksyfenyloacetamido)-penicylanowego o temperaturze rozkładu 220–224°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 1775, 1730, 1670, 1615 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 6,7–8,0 (9H), 5,4–5,6 (3H), 4,95 (3 wymienne H), 4,15 (1H), 3,80 (4H), 1,58 (3H), 1,52 (3H) δ .

Analiza dla: $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{NaO}_7\text{S}$. 2 H_2O .

Obliczono: %C 48,18, %H 4,49, %N 12,49, %S 4,77; Otrzymano: %C 48,7, %H 5,1, %N 12,6, %S 4,50.

Przykład III. Wytwarzanie związku o wzorze 94. 15,8 części wagowych 2-ketoimidazolidyny, 12,6 części wagowych azotynu sodu i 27,5 części wagowych pyłu cynkowego poddaje się reakcji i według sposobu opisanego w pierwszej części przykładu II i zadaje 22,4 częściami wagowymi 4-metoksybenzaldehydu. Otrzymuje się 15,8 części wagowych 1-(4-metoksy)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny o temperaturze topnienia 179–181°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 3250, 3130, 1725, 1700, 1605 cm^{-1} .

NMR. (d_6 -dwumetylosulfotlenek): 7,56 i 6,92 (AB, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), m wyodróżniony przy 3,52 (4H) δ .

Analiza dla $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$:

Obliczono: %C 69,27, %H 5,97, %N 19,17; Otrzymano: %C 69,3, %H 5,9, %N 18,9.

3.2. Wytwarzanie związku o wzorze 95. Do wrzącego roztworu 13,6 części wagowych 1-(4-metoksy)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny i 27,6 części objętościowych trójetyloaminy w 120 częściach obj. absolutnego benzenu wkrapla się roztwór 20,0 części wagowych trójmetylochloresilanu w 50 częściach wagowych absolutnego benzenu i według sposobu opisanego w przykładzie II część 1.2. poddaje dalszej obróbce. Otrzymuje się 6,2 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-(4-metoksy)-benzaloiminoimidazolidyny o tempera-

turze topnienia 204–208°C. Widmo w podczerwieni (w oleju parafinowym): 1800 cm^{-1} .

3.3. Wytwarzanie soli sodowej o wzorze 96. 6,9 części wagowych trójwodzianu ampicyliny w 70 częściach objętościowych 80% obj. tetrahydrofuranu i 2,4 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-metoksy)-benzaloiminoimidazolidyny poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (część 1.3). Otrzymuje się 4,5 części wagowych soli sodowej kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-(4-metoksy)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-penicylanowego, o temperaturze rozkładu 213–223°C, o 87% zawartości β -laktamu. Widmo w podczerwieni (KBr): 1770, 1730, 1675, 1605 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 7,60 i 6,85 (AB, 4H), 7,4 (m, 5+1H), 5,60 (s, 1H), 5,45 (q, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (szeroki s, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (s, 3H) δ .

3.4. Wytwarzanie soli sodowej o wzorze 97. 2,0 części wagowe soli sodowej epicyliny w 40 częściach obj. 80% obj. tetrahydrofuranu poddaje się reakcji z 2,1 częściami objętościowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-metoksy)-benzaloiminoimidazolidyny, według sposobu opisanego w przykładzie I, części 1.5. Otrzymuje się 3,5 części wagowych soli sodowej kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-(4-metoksy)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-cyklo-1,4-heksadienylo-(1)-acetamido)-penicylanowego o 68% zawartości β -laktamu. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1720, 1655, 1600 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 7,60 i 6,85 (AB, 4H), 7,40 (s, przemieszczony z układu AB, 1H), 5,90 (szeroki s, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,77 (szeroki s, 4H), 2,72 (szeroki s, 4H), 1,65 (s, 3H), 1,57 (s, 3H) δ .

3.5. Wytwarzanie związku o wzorze 98, w którym Q oznacza atom wodoru lub atom sodu. Zawiesinę z 2,25 części wagowych dwuwodzianu cefaloglicyny w 40 częściach objętościowych 80% obj. tetrahydrofuranu poddaje się reakcji z 1,41 częściami objętościowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-metoksy)-benzaloiminoimidazolidyny według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.6).

Przy zakwaszaniu mieszaniny poreakcyjnej wytrąca się kwas 7-(D- α -[(2-keto-3-(4-metoksy)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo- Δ^{β} -cefemokarboksyłowy-4 (1,2 części wagowe), który poddaje się reakcji z 1,9 częściami objętościowymi 1M roztworu soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego, według sposobu opisanego w przykładzie I, (części 1.4) i otrzymuje 0,7 części wagowych soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-(4-metoksy)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)- Δ^{β} -acetoksymetylo-3-cefemokarboksyłowego-4. Fazy estrowe poddaje się dalszej obróbce według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3) i otrzymuje dalszą 1,6 części wagowych soli sodowej o temperaturze rozkładu 220–230°C, o 80% zawartości β -laktamu. Widmo w podczerwieni (KBr): 1770, 1730, 1660, 1610 cm^{-1} .

NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$): 7,55 i 6,85 (AB, 4H), 7,40 (s

przemieszczony z układu AB, 1H), 5,67 (d, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,15—4,85 (m, przemieszczony z sygnału wymiennych protonów), 3,76 (szeroki s, 4H), 2,05 (s, 3H) δ .

Analiza dla $C_{30}H_{29}N_6NaO_9S \cdot H_2O$ c.c.z. 690,6:
Obliczono: %C 52,18, %H 4,52, %N 12,17, %S 4,65;
Otrzymano: %C 51,9, %H 4,4, %N 11,8, %S 5,1.

Przykład IV. Wytwarzanie związku o wzorze 99. 15,8 części wagowych 2-ketoimidazolidyny, 12,6 części wagowych azotynu sodu i 27,5 części wagowych pyłu cynkowego, jak i 24,9 części wagowych 4-nitrobenzaldehydu poddaje się reakcji według sposobu opisanego w 1 części przykładu II. Otrzymaną 1-(4-nitro)-benzaloimino-2-ketoimidazolidynę oczyszcza się od zanieczyszczeń przez wygotowanie z etanolem i uzyskuje się 37,6 części wagowych związku o temperaturze topnienia 265—267°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 3430, 3260, 1720, 1595, 1570 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO): 8,20 i 7,88 (AB, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,37 (szeroki s, 1H), m, wypośrodkowany przy 3,65 (4H) δ .

Analiza:
Obliczono: %C 51,28, %H 4,31, %N 23,92.
Otrzymano: %C 51,2, %H 4,3, %N 23,9.

4.2. Wytwarzanie związku o wzorze 100. 8,8 części wagowych 1-(4-nitro)-benzaloimini-2-ketoimidazolidyny 12,1 części wagowych trójetyloaminy, 12,0 części wagowych trójmetylochlorosilanu i 3,9 części wagowych fosgeny poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie II (części 2.2).

Otrzymaną 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-nitro)-benzaloiminoimidazolidynę przekształca się z absolutnego acetonitrylu uzyskując 2,6 części wagowych produktu o temperaturze rozkładu 188—192°C. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy): 1800, 1760, 1700 cm^{-1} .

4.3. Wytwarzanie kwasu o wzorze 101. 6,8 części wagowych trójwodzianu ampicyliny w 70 częściach objętościowych 80% obj. z 2,5 części wagowych 1-chlorokarbonylowodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji z 2-keto-3-(4-nitro)-benzaloiminoimidazolidyny według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3). Otrzymuje się 3,0 części wagowe soli sodowej kwasu 6-{D- α -[(2-keto)-3-(4-nitro)-benzaloiminoimidazolidynylo-1]-karbonyloamino]-fenyloacetamido}-penicylanowego o temperaturze rozkładu 220—225°C, o 98% zawartości β -laktamu. Widmo w podczerwieni (KBr): 1765, 1730, 1670, 1600 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 8,30 i 7,96 (układ AB, 4H), 7,81 (s, 1H), m wypośrodkowany przy 7,45 (5H), 5,64 (s, 1H), 5,57 (q, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,88 (szeroki s, 4H), 1,58 (s, 3H), 1,50 (s, 3H) δ .

Analiza dla: $C_{27}H_{26}N_7NaO_8S \cdot 2,5 H_2O$.
Obliczono: %C 47,93, %H 4,62, %N 14,50, %S 4,74;
Otrzymano: %C 47,7, %H 4,3, %N 14,4, %S 4,8.

4.4. Wytwarzanie soli sodowej o wzorze 102. 6,5 części wagowych dwuwodzianu cefaloglicyny w 80 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji z 4,4 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-nitro)-benzaloiminoimidazolidyny według sposobu opisanego w przykładzie III (w części 3.5).

Otrzymuje się 9,3 części wagowych soli sodowej kwasu 7-{D- α -[(2-keto-3-(4-nitro)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido}-3-acetoksymetylo- Δ^6 -cefemokarboksylowego-4, o temperaturze rozkładu 220—225°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1730, 1660, 1605 cm^{-1} .

Analiza dla $C_{29}H_{26}N_7NaO_{10}S \cdot 2H_2O$.
Obliczono: %C 48,13, %H 4,19, %N 13,56, %S 4,42;
Otrzymano: %C 48,0, %H 4,1, %N 13,4, %S 4,4.

Przykład V. Wytwarzanie związku o wzorze 103. 12,6 części wagowych 2-ketoimidazolidyny, 10,1 części wagowych azotynu sodu i 21,8 części wagowych pyłu cynkowego poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie II (w części 1), a następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje 17,3 części wagowych 4-cyjanobenzaldehydu. Otrzymuje się 26,2 części wagowych 1-(4-cyano)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny, którą uwalnia się od zanieczyszczeń przez kolejne przemywanie wodą, etanolem i eterem. Otrzymany produkt topnieje w temperaturze 265—267°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 3210, 3120, 2220, 1720, 1590 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO): 7,88 (s, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,30 (szeroki s, 1H), m wypośrodkowany przy 3,7 (4H) δ .

Analiza:
Obliczono: %C 61,68, %H 4,71, %N 26,15;
Otrzymano: %C 59,8, %H 4,6, %N 25,9.

5.2. Wytwarzanie związku o wzorze 104. 7,5 części wagowych 1-(4-cyano)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny i 12,1 części wagowych trójetyloaminy w 60 częściach obj. absolutnego dioksanu jak i 12,0 części wagowych trójmetylochlorosilanu w 25 częściach objętościowych absolutnego dioksanu i 3,9 części wagowych fosgeny poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie II (w części 2.2). Otrzymaną 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-cyano)-benzaloiminoimidazolidynę przekształca się z absolutnego acetonitrylu i uzyskuje 4,7 części wagowych produktu o temperaturze topnienia 260—264°C. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy): 1800 cm^{-1} .

Analiza:
Obliczono: %C 52,09, %H 3,28, %N 20,25, %Cl 12,82;
Otrzymano: %C 52,0, %H 3,3, %N 20,3, %Cl 12,5.

5.3. Wytwarzanie soli sodowej o wzorze 105. 7,9 części wagowych trójwodzianu ampicyliny w 80 częściach wagowych 80% obj. wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji z 2,7 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-cyano)-benzaloiminoimidazolidyny, według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3).

Otrzymuje się 2,3 części wagowe soli sodowej kwasu 6-{D- α -[(2-keto-3-(4-cyano)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido}-penicylanowego o temperaturze rozkładu 225—230°C, o 88% zawartości β -laktamu. Widmo w podczerwieni (KBr): 2220, 1770, 1730, 1665, 1600 cm^{-1} .

KMR (CD_3OD): 7,95—7,20 (10H), 5,56 (s, 1H), 5,42 (q, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,87 (szeroki s, 4H), 1,57 (s, 3H), 1,48 (s, 3H) δ .

Analiza dla: $C_{28}H_{26}N_7NaO_6S \cdot 2,5 H_2O$.
 Obliczono: %C 51,21, %H 4,76, %N 14,93;
 Otrzymano: %C 51,6, %H 4,9, %N 14,4.

Przykład VI. Wytwarzanie związku o wzorze 106. Tę substancję wytwarza się według sposobu opisanego w 1 części przykładu I, oczywiście w mieszaninie 1:1 (obj.) wody z dwuchlorometanem złożonej z 15,8 części wagowych imidazolidonu i 31,0 części wagowych 4-metylosulfonylobenzaldehydu. Surowy produkt przekształca się z nitrometanu.

Wydajność: 9,2 części wagowych 1-(4-metylosulfonylo)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny, o temperaturze topnienia 264°C.

NMR sygnały przy $\tau = 2,0$ (4H), 2,2 (1H), 5,9—6,65 (4H) i 6,7 ppm (3H).

Analiza:

Obliczono:

%C 49,4, %H 4,9, %N 15,7, %O 18,0, %S 12,0;

Otrzymano:

%C 48,6, %H 5,0, %N 15,7, %O 18,3, %S 12,1.

6.2. Wytwarzanie związku o wzorze 107. Ten związek wytwarza się według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.2), z 9,2 części wagowych 1-(4-metylosulfonylo)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny. Surowy produkt przekształca się z nitrometanu i acetonitrylu. Otrzymuje się 5,4 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-metylosulfonylo)-benzaloiminoimidazolidyny o temperaturze topnienia 208—213°C.

Analiza:

Obliczono:

%C 43,7, %H 3,6, %Cl 10,8, %N 12,8, %S 9,7;

Otrzymano:

%C 43,8, %H 4,9, %Cl 10,2, %N 12,5, %S 9,5.

6.3. Wytwarzanie soli o wzorze 108. Tę penicylinę wytwarza się według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3), z 2,0 części wagowych trójwodzianu ampicyliny i 1,6 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-metylosulfonylo)-benzaloiminoimidazolidyny. Kwas penicylinowy otrzymuje się w ilości 1,6 części wagowych w postaci krystalicznego osadu nierozpuszczalnego w wodzie i octanie etylu. Kwas ten rozpuszcza się w niewielkiej ilości dwumetyloformamidu i do roztworu dodaje wyliczoną ilość soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego w postaci roztworu w zawierającym metanol eterze i wytrąca sól sodową penicyliny przez wlanie roztworu do dużej ilości eteru. Otrzymuje się 0,85 części wagowych soli sodowej kwasu D- α -{[2-keto-3-(4-metylosulfonylo)-benzaloiminoimidazolidynylo-1]-karbonyloamino}-benzylpenicylanowego o 90% zawartości β -laktamu.

Według NMR penicylina zawiera około 1,5 mola wody, 0,2 mola octanu etylu, 0,25 mola dwumetyloformamidu i 0,15 mola soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego. Uwzględnia się to przy analizie elementarnej:

Analiza:

Obliczono: %C 49,1, %H 5,1, %N 11,6, %S 8,5;

Otrzymano: %C 48,5, %H 4,8, %N 11,8, %S 8,4.

NMR sygnały przy $\tau = 2,05$ (4H), 2,2 (1H), 2,2—2,8 (5H), 4,3—4,65 (3H), 5,8 (1H), 5,9—6,4 (4H), 6,85 (3H) i 8,2—8,7 ppm (6H).

6.4. Wytwarzanie soli o wzorze 109. Tę penicylinę wytwarza się według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3) i części 3 przykładu VI z 1,5 części wagowych amoksycyliny i 1,8 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-metylosulfonylo)-benzaloiminoimidazolidyny i otrzymuje się najpierw 1,8 części wagowych krystalicznego kwasu penicylinowego, który przeprowadza się w sól sodową, uzyskując 2,0 części wagowe soli sodowej kwasu D- α -{[2-keto-3-(4-metylosulfonylo)-benzaloiminoimidazolidynylo-1]-karbonyloamino}-p-hydroksybenzylpenicylanowego, o 85% zawartości β -laktamu.

Otrzymana penicylina, według widma NMR, zawiera około 2,0 mole wody, 0,25 mola octanu etylu, 0,7 mola dwumetyloformamidu i 0,08 mola soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego, co uwzględnia się przy analizie elementarnej.

Analiza:

Obliczono: %C 47,4, %H 5,1, %N 11,7, %S 8,0;

Otrzymano: %C 47,2, %H 5,0, %N 11,1, %S 7,9.

NMR, sygnały przy $\tau = 2,1$ (4H), 2,2 (1H), 2,5—3,3 (4H), 4,35—4,65 (3H), 5,8 (1H), 5,9—6,4 (4H), 6,85 (3H) i 8,2—8,7 ppm (6H).

6.5. Wytwarzanie soli sodowej o wzorze 110. Tę penicylinę wytwarza się według sposobu opisanego wyżej w przykładzie I (w części 3) oraz w przykładzie VI w części 6.3, z 1,0 części wagowych epicyliny i 0,94 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-metylosulfonylo)-benzaloiminoimidazolidyny uzyskując najpierw 1,8 części wagowych krystalicznego kwasu penicylinowego, a następnie 1,6 części wagowych soli sodowej kwasu D- α -{[2-keto-3-(4-metylosulfonylo)-benzaloiminoimidazolidynylo-1]-karbonyloamino}- α -(1,4-cykloheksadienylo-1)-metylopenicylanowego, o 81% zawartości β -laktamu.

Otrzymana penicylina, według widma NMR zawiera 3,0 mola wody, 0,3 mola octanu etylu, 0,4 mola dwumetyloformamidu i 0,12 mola soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego, co uwzględnia się przy analizie elementarnej.

Analiza:

Obliczono: %C 47,3, %H 5,5, %N 11,3, %S 8,1,

Otrzymano: %C 46,9, %H 5,5, %N 11,3, %S 8,1.

NMR, sygnały przy $\tau = 2,0$ (4H), 2,15 (1H), 4,0 (1H), 4,25 (2H), 4,45 (2H), 5,0 (1H), 5,8 (1H), 5,8—6,3 (4H), 6,8 (3H), 7,0—7,4 (4H) i 8,2—8,7 ppm (6H).

6.6. Wytwarzanie soli o wzorze 111. Tę cefalosporynę wytwarza się według uprzednio opisanego sposobu z 1,5 części wagowych cefaloglicyny i 1,0 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-metylosulfonylo)-benzaloiminoimidazolidyny uzyskując produkt częściowo w postaci krystalicznego kwasu (1,0 część wagowa), tj. ta część produktu, która jest nierozpuszczalna w wodzie i octanie etylu, a częściowo w postaci soli sodowej (część rozpuszczalna w octanie etylu, którą wytrąca się z tego roztworu) w ilości 0,75 części wagowych. Z kwasu penicylinowego wytwarza się jeszcze dal-

szą ilość soli według sposobu opisanego wyżej w punkcie 6.3.

Otrzymuje się razem 1,8 części wagowych soli sodowej kwasu 7-D- α -[(2-keto-3-(4-metylosulfonylo)-benzaloiminoimidazolidynylo-1]-karbonyloamino)-fenyloacetamido]-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksyłowego-4, o 84% zawartości β -laktamu.

Cefalosporyna, według widma NMR, zawiera około 1,7 mola wody, 0,4 mola dwumetyloformamidu, 0,4 mola octanu etylu i 0,16 mola soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego, co uwzględnia się przy analizie elementarnej.

Analiza:

Obliczono: %C 47,4, %H 4,6, %N 10,5, %S 7,5,

Otrzymano: %C 47,3, %H 4,2, %N 10,8, %S 8,1.

NMR, sygnały przy $\tau = 2,1$ (4H), 2,25 (1H), 2,5—2,9 (5H), 4,3—4,6 (2H), 5,05—5,3 (3H), 6,0—6,3 (4H), 6,7 (2H), 6,9 (3H) i 8,0 ppm (3H).

Przykład VII. Wytwarzanie związku o wzorze 112. 15,8 części wagowych 2-ketoimidazolidyny, 12,6 części wagowych azotynu sodu i 27,5 części wagowych pyłu cynkowego i 18,5 części wagowych tiofenoaldehydu-2 poddaje się reakcji według sposobu opisanego w 1 części przykładu I. Otrzymaną 1-(tiofeno-2-aldoimino)-2-ketoimidazolidynę uwalnia się od zanieczyszczeń przez wygotowanie z etanolem lub przekrystalizowanie z dwumetyloformamidu. Uzyskuje się 22,4 części wagowe produktu o temperaturze topnienia 263—265°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 3240, 1705 (szeroki) cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO): 7,88 (s, 1H), 7,3—7,0 (heteroaromatyczne protony, jak i NH, 4H), m, wypośrodkowany przy 3,6 (4H).

Analiza:

Obliczono: %C 49,22, %H 4,65, %N 21,52, %S 16,42;

Otrzymano: %C 49,4, %H 4,6, %N 21,4, %S 16,1.

7.3. Wytwarzanie związku o wzorze 113. 9,8 części wagowych 1-(tiofeno-2-aldoimino)-2-ketoimidazolidyny, 16,2 części wagowych trójetyloaminy, 16,1 części wagowych trójmetylochlorosilanu i 5,1 części wagowych fosgeny, poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.2) i otrzymuje 7,7 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(tiofeno-2-aldoimino)-imidazolidyny o temperaturze rozkładu 184—188°C. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy): 1830, 1720 cm^{-1} .

Otrzymany związek chlorokarbonyłowy zanieczyszczony jest jeszcze związkiem wyjściowym, ale produktu nie oczyszcza się ponieważ nie przeszkadza to w dalszych reakcjach.

7.3. Wytwarzanie soli o wzorze 114. 2,6 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(tiofeno-2-aldoimino)-imidazolidyny i 4,1 części wagowych trójwodzianu ampicyliny w 40 częściach objętościowych 80% obj. wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji według przykładu I (część 1.3) i uzyskuje 0,4 części wagowych soli sodowej kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-(tiofeno-2-aldoimino)-imidazolidynylo-1]-karbonyloamino)-fenyloacetamido)-penicylanowego, o temperaturze rozkładu 210—220°C, 89% zawartości β -laktamu. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1720, 1660, 1600 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 7,90 (s, 1H), 7,5—6,8 (aromatyczne i heteroaromatyczne protony, 8H), 5,51 (s, z przemieszczeniem m o 5,4 od łącznych 3H), 4,12 (s, 1H),

3,79 (szeroki s, 4H), 1,57 (s, 3H), 1,48 (s, 3H) δ .

Analiza dla $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{NaO}_6\text{S}_2 \cdot 2,5 \text{H}_2\text{O}$. 0,25 eter; c. cz. 656,1

Obliczono: %C 47,60, %H 5,00, %N 12,81, %S 9,79;

Otrzymano: %C 47,6, %H 5,5, %N 12,4, %S 10,0.

7.4. Wytwarzanie kwasu o wzorze 115. 2,6 części wagowe 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(tiofeno-2-aldoimino)-imidazolidyny i 2,0 części wagowe soli sodowej epicyliny w 40 częściach objętościowych 80% obj. wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.5) i otrzymuje 0,8 części wagowych soli sodowej kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-(tiofeno-2-aldoimino)-imidazolidynylo-1]-karbonyloamino)-cyklo-1,4-heksadienylo-(1)-acetamido)-penicylanowego, o temperaturze rozkładu 205—215°C, o 89% zawartości β -laktamu. Widmo w podczerwieni (KBr): 1770, 1730, 1665, 1605 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 8,00 (s, 1H), 7,5—7,0 (heteroaromatyczne protony 3H), 5,95 (szeroki s, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,00 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,86 (szeroki s, 4H), 2,73 (szeroki s, 4H), 1,64 (s, 3H), 1,57 (s, 3H) δ .

Analiza dla $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{NaO}_6\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, c. cz. 530,6.

Obliczono: %C 47,61, %H 4,95, %N 13,32, %S 10,16;

Otrzymano: %C 47,6, %H 5,1, %N 13,0, %S 10,2.

7.5. Wytwarzanie związku o wzorze 116, w którym Q oznacza atom wodoru lub atom sodu. 1,50 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(tiofeno-2-aldoimino)-imidazolidyny i 2,25 części wagowych dwuwodzianu cefaloglicyny w 40 częściach objętościowych 80% obj. tetrahydrofuranu poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.6).

Przy zakwaszaniu otrzymuje się 0,6 części wagowych kwasu 7-(D- α -[2-keto-3-(tiofeno-2-aldoimino)-imidazolidynylo-1]-karbonyloamino)-fenyloacetamido]-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksyłowy-4, które, według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.4) przeprowadza się za pomocą 1M roztworu soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego w sól sodową kwasu 7-(D- α -[(2-keto-tiofeno-2-aldoimino)-imidazolidynylo-1]-karbonyloamino)-fenyloacetamido]-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksyłowego-4, o 75—80% zawartości β -laktamu. Widmo w podczerwieni (KBr): 1755, 1720, 1660, 1600 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 7,95 (s, 1H), 7,5—6,8 (aromatyczne i heteroaromatyczne protony, 8H), 5,75—5,00 (m, 3H), 4,8 (przemieszczenie sygnału wymiennych protonów), 3,82 (szeroki s, 4H), 2,00 (s, 3H) δ .

Przykład VIII. Wytwarzanie związku o wzorze 117. 15,8 części wagowych 2-ketoimidazolidyny, 12,6 części wagowych azotynu sodu i 27,5 części wagowych pyłu cynkowego, jak i 15,8 części wagowych 2-aldehydofuranu poddaje się reakcji według sposobu opisanego w pierwszej części przykładu I i otrzymuje 17,5 części wagowych 1-furylidenoamino-2-ketoimidazolidyny o temperaturze topnienia 218—220°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 3200, 3110, 1715, 1585 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO): 7,70 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,15 (szeroki s, 1H), 6,50—6,75 (m, 2H), m, wypośrodkowano przy 3,55 (4H) δ .

Analiza:

Obliczono: %C 53,63, %H 5,06, %N 23,45;

Otrzymano: %C 53,7, %H 5,0, %N 23,2.

8.2. Wytwarzanie związku o wzorze 118. 11,5 części wagowych 1-furylidenoamino-2-ketoimidazolidyny, 10,0 części wagowych trójetyloaminy, 13,2 części wagowych trójmetylochlorosilanu i 6,2 części wagowych fosgeny poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.2). Otrzymuje się 3,8 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-furylidenoaminoimidazolidyny o temperaturze rozkładu 130°C.

Widmo w podczerwieni (olej parafinowy): 1800, 1700 cm^{-1} . Otrzymano związek zanieczyszczony jeszcze produktem wyjściowym nie poddaje się oczyszczeniu ponieważ zanieczyszczenie te nie przeszkadza dalszej reakcji.

8.3. Wytwarzanie soli o wzorze 119. 6,1 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(furano-2-aldoimino)-imidazolidyny i 20,4 części wagowych trójwodzianu ampicyliny w 200 częściach objętościowych 80% obj. wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3) i otrzymuje 2,3 części wagowe soli sodowej kwasu 6-{D- α [(2-keto-3-furylidenoaminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido}-penicylanowego, o temperaturze rozkładu 200–207°C, o 81% zawartości β -laktamu. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1715, 1660, 1600 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 7,60 (s, 1H), 7,5–6,35 (aromatyczne i heteroaromatyczne protony, 8H), 5,55 (s, 1H), 5,40 (q, 2H), 4,12 (s, 1H), m, wypośrodkowany przy 3,75 (4H), 1,55 (s, 3H), 1,48 (s, 3H) δ .

Analiza: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{NaO}_7\text{S} \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$, 0,25 eter
Obliczono: %C 49,22, %H 5,04, %N 13,76, %S 55,26;
Otrzymano: %C 49,5, %H 4,8, %N 13,5, %S 5,2.

8.4. Wytwarzanie związku o wzorze 120, w którym Q oznacza atom wodoru lub atom sodu. 10,0 części wagowych dwuwodzianu cefaloglicyny w 100 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu i 6,1 częściach wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-furylidenoaminoimidazolidyny poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.6). Przy powolnym zakwaszeniu za pomocą 0,1N HCl w temperaturze 5–10°C wytrąca się 13,1 części wagowych krystalicznego kwasu o wzorze 120 gdzie Q = H. Kwas ten rozpuszcza się w 500 częściach objętościowych acetonu i oczyszcza od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń przez odsączenie, a następnie przesącz odparowuje.

Otrzymaną pozostałość zawieszają w 120 częściach objętościowych wody i zawiesinę zadaje roztworem 1,5N ługu sodowego, aż do rozpuszczenia zawiesiny, przy utrzymywaniu pH w zakresie wartości 7,5–8,0. Następnie, roztwór przesącza się i zadaje najpierw 940 częściami objętościowymi acetonu, a następnie 190 częściami objętościowymi octanu etylu i wytrąca sól sodową przez wkroplenie 380 części objętościowych eteru. Otrzymuje się 7,8 części wagowych krystalicznych soli sodowej kwasu 7-{D- α [(2-keto-3-furylidenoaminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido}-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksyloвого-4, o

temperaturze rozkładu 215–220°C o 95% zawartości β -laktamu. Widmo w podczerwieni (KBr): 1765, 1730, 1670, 1615, 1530, 1480, 1390, 1265, 1230, 1020, 740, 695 cm^{-1} .

NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3$): 7,50 (s, 2H), 7,30 (s, 5H), 6,65 (1H), 6,45 (1H), 5,56 (d, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,91 (pseudo-d, przemieszczony od sygnału wymiennych protonów), 3,76 (6H), 2,03 (s, 3H) δ .

Analiza dla $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{NaO}_9\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Obliczono: %C 49,84, %H 4,18, %N 12,91, %S 4,92,
Otrzymano: %C 49,4, %H 4,6, %N 12,9, %S 4,9.

8.5. Wytwarzanie soli o wzorze 121. 9,4 części wagowych trójwodzianu amoksycyliny w 100 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji z 5,5 częściami wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(furano-2-aldoimino)-imidazolidyny według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.4). Otrzymuje się 0,1 części wagowej soli sodowej kwasu 6-{D- α [(2-keto-3-furylidenoaminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-4-hydroksyfenyloacetamido}-penicylanowego. Widmo w podczerwieni (KBr): 1775, 1730, 1670, 1615 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 7,7–6,8 (8H), 5,5 (3H), 4,18 (s, 1H), 3,90 (s, 4H), 1,58 (s, 3H), 1,50 (s, 3H) δ .

Przykład IX. Wytwarzanie związku o wzorze 122. 18,9 części wagowych 2-ketoimidazolidyny, 15,2 części wagowych azotynu sodu i 33,2 części wagowych, pyłu cynkowego poddaje się obróbce według sposobu opisanego w pierwszej części przykładu II, i reakcji z 29,1 częściami wagowymi 2-chlorotiofenoaldehydu-5. Otrzymuje się 36,0 części wagowych 1-(2-chlorotiofeno-5-aldoimino)-2-ketoimidazolidyny, którą oczyszcza się przez kolejne mycie wodą, etanolem i eterem dwuetylowym. Produkt topnieje w temperaturze 194–197°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 3280, 1700 (szeroki), 1580 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO): 7,92 i 7,78 (s, razem 1H, postaci syn- i anti-) 7,16 i 7,10 (AB z przemieszczonym NH, 3H), m, wypośrodkowane przy 3,6 (4H) δ .

Analiza:

Obliczono: %C 41,84, %H 3,51, %N 18,28, %S 13,96;
Znaleziono: %C 41,9, %H 3,8, %N 18,0, %S 14,3.

9.2. Wytwarzanie związku o wzorze 123. 8,6 części wagowych 1-(2-chlorotiofeno-5-aldoimino)-2-ketoimidazolidyny i 12,1 części wagowych trójetyloaminy w 60 częściach objętościowych absolutnego dioksanu, jak i 12,0 części wagowych trójmetylochlorosilanu w 25 częściach objętościowych absolutnego dioksanu i 3,9 części wagowych fosgeny poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie II (w części 2.2). Po usunięciu nadmiaru fosgeny według sposobu opisanego w przykładzie II (w części 2.2), odsącza się wytrącony osad i po wysuszeniu otrzymuje się 5,1 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(2-chlorotiofeno-2-aldoimino)-imidazolidyny o temperaturze rozkładu 215–220°C. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy): 1800 cm^{-1} .

9.3. Wytwarzanie związku o wzorze 124. 13,9 części wagowych trójwodzianu ampicyliny w 140 częściach objętościowych 80% obj. wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji, według sposobu

opisanego w przykładzie I (w części 1.3), z 5,0 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(2-chlorotiofeno-5-aldoimino)-imidazolidyny i otrzymuje 7,5 części wagowych soli sodowej 6-(D- α -[(2-keto-3-(2-chlorotiofeno-5-aldoimino)-imidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-penicyliny o temperaturze rozkładu 215–225°C, o 90% zawartości β -laktamu. Widmo w podczerwieni (KBr): 1765, 1730, 1670, 1605 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 7,77 (s, 1H), m, wyśrodkowany przy 7,32 (5H), 7,06 i 6,83 (AB, 2H), 5,55 (s, 1H), 5,42 (q, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,77 (szeroki s, 4H), 1,56 (s, 3H), 1,48 (s, 3H) δ .

Analiza: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{NaO}_6\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. 0,75 eter dwuetylowy.

Obliczono: %C 47,10, %H 4,33, %N 12,68, %S 9,68, %Cl 5,35;

Otrzymano: %C 47,0, %H 4,2, %N 12,5, %S 9,5, %Cl 4,9.

9.4. Wytwarzanie związku o wzorze 125. 2,5 części wagowych dwuwodzianu cefaloglicyny w 50 częściach objętościowych 80% tetrahydrofuranu, poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.6), z 1,7 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(2-chlorotiofeno-5-aldoimino)-imidazolidyny. Otrzymuje się 2,5 części wagowych soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-(2-chlorotiofeno-5-aldoimino)-imidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1730, 1670, 1600 cm^{-1} .

NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$): 7,87 (s, 1H), 7,50 (s, 5H), 7,18 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,65 (d, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,05 (przemieszczenie sygnału od wymiennych protonów), 3,83 (6H), 2,10 (s, 3H) δ .

Analiza: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{O}_8\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Obliczono: %C 46,26, %H 3,74, %N 11,99, %S 9,14, %Cl 5,07;

Otrzymano: %C 46,3, %H 3,9, %N 11,9, %S 9,5, %Cl 5,0.

Przykład X. Wytwarzanie związku o wzorze 126. 15,8 części wagowych 2-ketoimidazolidyny, 12,6 części wagowych azotynu sodu i 27,5 części wagowych pyłu cynkowego poddaje się reakcji według sposobu opisanego w pierwszej części przykładu II, a następnie do mieszaniny reakcyjnej wprowadza się 31,5 części wagowych 3-bromotiofenoaldehydu-5. Otrzymuje się 41,2 części wagowych 1-(3-bromotiofeno-5-aldehydoimino)-2-ketoimidazolidyny, którą myje się kolejno: wodą, etanolem i eterem i przekryształizowuje z dwumetylo-sulfotlenku. Produkt topnieje w temperaturze 253–255°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 3230, 1710 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO): 7,77 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), m, wyśrodkowany przy 3,6 (4H).

Analiza:

Obliczono: %C 35,04, %H 2,93, %N 15,33, %S 11,70, %Br 29,15;

Otrzymano: %C 34,7, %H 2,9, %N 15,5, %S 11,8, %Br 29,1.

10.2. Wytwarzanie związku o wzorze 127. 12,2 części wagowych 1-(3-bromotiofeno-5-aldoimino)-2-ketoimidazolidyny i 14,1 części wagowych trójetyloaminy w 120 częściach objętościowych absolutnego dioksanu, jak i 14,0 części wagowych trójmetylochlorosilanu w 50 częściach objętościowych absolutnego dioksanu i 4,8 części wagowych fosgenu, poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie II (w części 2.2). Osad otrzymany po usunięciu nadmiaru fosgenu odsacza się, przesącz odparowuje i otrzymaną pozostałość rozciera się z eterem i przesacza. Otrzymuje się 7,5 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(3-bromotiofeno-5-aldoimino)-imidazolidyny, o temperaturze topnienia 165–170, zanieczyszczony produktem wyjściowym. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy): 1780, 1690 cm^{-1} .

10.3. Wytwarzanie związku o wzorze 128. 6,5 części wagowych trójwodzianu ampicyliny w 70 częściach objętościowych 80% obj. wodnego tetrahydrofuranu i 2,7 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(3-bromotiofeno-5-aldoimino)-imidazolidynę poddaje się reakcji według przykładu I (części 1.3). Otrzymuje się 2,2 części wagowych soli sodowej kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-(3-bromotiofeno-5-aldoimino)-imidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-penicylanowego, o temperaturze rozkładu 210–220°C, o 85% zawartości β -laktamu. Widmo w podczerwieni (KBr): 1765, 1730, 1675, 1610 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 7,83–7,20 (8H), 5,53 (s, 1H), 5,42 (q, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,78 (szeroki s, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,48 (s, 3H) δ .

10.4. Wytwarzanie związku o wzorze 129. 6,5 części wagowych dwuwodzianu cefaloglicyny w 80 częściach objętościowych 80% obj. wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji z 5,0 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(3-bromotiofeno-5-aldoimino)-imidazolidyny według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.6). Otrzymuje się 4,2 części wagowe soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-(3-bromotiofeno-5-aldoimino)-imidazolidynylo-1)-karbonylamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4, o temperaturze rozkładu 190–195°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1725, 1670, 1605 cm^{-1} .

Analiza dla $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrN}_6\text{NaO}_8\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Obliczono: %C 43,50, %H 3,52, %N 11,28, %S 8,59;

Otrzymano: %C 43,8, %H 3,8, %N 10,8, %S 8,1.

10.5. Wytwarzanie związku o wzorze 130. 7,5 części wagowych trójwodzianu amoksycyliny w 100 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu, poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.4), z 6,0 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(3-bromotiofeno-5-aldoimino)-imidazolidyny. Otrzymuje się 4,3 części wagowych soli sodowej 6-(D- α -[(2-keto-3-(3-bromotiofeno-5-aldoimino)-imidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-4-hydroksyfenyloacetamido)-penicyliny. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1720, 1670, 1605 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 7,80 (s, 1H), 6,6–7,4 (6H), 5,5 (m, 3H), 4,12 (s, 1H), 3,78 (s, szeroki, 4H), 1,54 (s, 3H), 1,48 (s, 3H) δ .

Analiza dla: $C_{25}H_{24}BrN_6NaO_7S_2 \cdot H_2O$.

Obliczono: %C 41,50, %H 3,91, %S 8,84;

Otrzymano: %C 41,7, %H 4,3, %S 8,3.

Przykład XI. Wytwarzanie związku o wzorze 131. Do roztworu 21 części wagowych chlorowodoru 1-amino-2-ketoimidazolidyny w 150 częściach objętościowych 1N ługu sodowego, w temperaturze 20°C, mieszając dodaje się 18,5 części wagowych aldehydu kwasu cynamonowego, po czym miesza w ciągu 90 minut w tej samej temperaturze, a następnie odstawia mieszaninę do wykrystalizowania na okres 16 godzin. Wytrącony osad odsącza się, przemywa dokładnie wodą i suszy w eksikatorze nad P_4O_{10} . Otrzymuje się 29,9 części wagowych produktu o temperaturze topnienia 209—210°C (na stoliku Koflera). Produkt zanieczyszczony jest jeszcze 0,28 Molorównoważnikami wody, co uwzględniono przy obliczeniu wyników analizy.

Analiza:

Obliczono: %C 65,4, %H 6,1, %N 19,1;

Otrzymano: %C 65,5, %H 6,1, %N 19,1.

11.2. Wytwarzanie związku o wzorze 132. Do mieszaniny 10 części wagowych 1-(cynamylidenoamino)-2-ketoimidazolidyny, 50 części objętościowych benzonitrylu i 7,7 części objętościowych trójetyloaminy, mieszając, przy chłodzeniu lodem/wodą, wkrapla się roztwór 4,3 części objętościowych fosfenu w 15 częściach objętościowych benzonitrylu, po czym miesza dalej, przy dalszym chłodzeniu, w ciągu 4,5 godziny.

Wytworzony osad odsącza się i miesza z 30 częściami objętościowymi dwuchlorometanu w ciągu 2 godzin w temperaturze 20°C, ponownie odsącza i suszy w eksikatorze nad P_4O_{10} . Otrzymuje się 8,2 części wagowych związku o temperaturze topnienia 227—230°C (stolik Koflera). Związek ten jest jeszcze zanieczyszczony chlorowodorkiem trójetyloaminy, co nie przeszkadza w dalszej reakcji. Widmo w podczerwieni w oleju parafinowym ($-CO-Cl$): 1800 cm^{-1} .

11.3. Wytwarzanie związku o wzorze 133. Tę penicylinę wytwarza się według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3), z 2,0 części wagowych trójwodzianu ampicyliny i 2,06 części wagowych (nadmiar, ze względu na zanieczyszczenie trójetyloaminą) 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(cynamylidenoamino)-imidazolidyny. Otrzymuje się 2,1 części wagowych soli sodowej kwasu D- α -[(2-keto-3-cynamylidenoaminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-benzylpenicylanowego o 82% zawartości β -laktamu.

Według widma NMR związek zawiera jeszcze 2,6M H_2O i 0,56M soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego, co uwzględniono przy obliczeniu wyników analizy.

Analiza:

Obliczono: %C 53,6, %H 5,6, %N 11,2, %S 4,3;

Otrzymano: %C 53,6, %H 5,6, %N 10,8, %S 4,3.

NMR, sygnały przy $\tau = 2,3-3,2$ (13H), 4,45 (1H), 4,45—4,75 (AB 2H) 5,9 (1H), 6,1—6,4 (4H), 8,5 (3H) i 8,55 ppm (3H).

Widmo w podczerwieni w oleju parafinowym (zakres karbonylowy): 1770, 1730, 1670, 1610 i 1525 cm^{-1} .

11.4. Wytwarzanie związku o wzorze 134. Tę penicylinę wytwarza się, według sposobu podanego w przykładzie I (w części 1.3), z 1,5 części wagowych trójwodzianu amoksyliny i 1,49 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(cynamylidenoamino)-imidazolidyny. Otrzymuje się 1,3 części wagowych soli sodowej kwasu D- α -[(2-keto-3-cynamylidenoaminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-p-hydroksypenicylinowego o 88% zawartości β -laktamu.

Otrzymany związek zawiera jeszcze 1,5M H_2O i 0,6M soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego (według widma NMR), co uwzględniono przy obliczeniu wyników analizy.

Analiza:

Obliczono: %C 53,6, %H 5,2, %N 11,8, %S 4,5.

Otrzymano: %C 53,6, %H 5,7, %N 11,7, %S 4,6.

Widmo w podczerwieni (zakres karbonylowy) (w oleju parafinowym): 1770, 1740, 1670, 1615 i 1555—1520 cm^{-1} .

11.5. Wytwarzanie związku o wzorze 135. Tę penicylinę wytwarza się według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3), z 1,5 części wagowych epicyliny i 1,77 części wagowych (nadmiar ze względu na zanieczyszczenie chlorowodorkiem trójetyloaminy) 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(cynamylidenoamino)-imidazolidyny. Otrzymuje się 1,6 części wagowych soli sodowej kwasu D- α -[(2-keto-3-cynamylidenoaminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]- α -(1,4-cykloheksadienilo-1)-metylopenicylanowego o 82% zawartości β -laktamu.

Według widma NMR, penicylina ta zawiera około 2M H_2O i 0,36M soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego, co uwzględniono przy obliczeniu wyników analizy.

Analiza:

Obliczono: %C 54,0, %H 5,6, %N 11,8, %S 4,5;

Otrzymano: %C 54,0, %H 5,7, %N 11,7, %S 4,5.

Widmo w podczerwieni (olej parafinowy) (zakres karbonylowy): 1772, 1730, 1670, 1610 i 1530 cm^{-1} .

NMR, sygnały przy $\tau = 2,25-3,15$ (8H), 4,05 (1H), 4,3 (2H), 4,5 (2H), 5,0 (1H), 5,8 (1H), 6,05—6,4 (4H), 7,15—7,45 (4H), 8,4 (3H), i 8,46 ppm (3H).

11.6. Wytwarzanie związku o wzorze 136. Tę cefalosporynę wytwarza się według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3 i 1.6), z 1,5 części wagowych dwuwodzianu, cefaloglicyny i 1,08 części wagowych (nadmiar ze względu na zawartość chlorowodoru trójetyloaminy) 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(cynamylidenoamino)-imidazolidyny, przy czym po usunięciu tetrahydrofuranu, wytrącony przy pH 7,0 nierozpuszczalny w wodzie i octanie etylu osad odsącza się i miesza z mieszaniną, octanu etylu i wody, o pH 2,0. Osad ten po odsączeniu miesza się z 10 częściami objętościowymi dwumetyloformamidu, odsącza od nierozpuszczalnych części i przez rozcieńczenie przesącza 150 częściami objętościowymi eteru wytrąca się sól sodową.

Otrzymuje się 0,5 części wagowych soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-cynamylidenoaminoimida-

zolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemo-karboksylowego-4, o 80% zawartości β -laktamu.

Według widma MNR cefalosporyna zawiera 3M H₂O i 0,65M soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego, co uwzględniono przy obliczeniu danych analitycznych.

Analiza:

Obliczono: %C 52,3, %H 5,4, %N 10,1, %S 3,9,
Otrzymano: %C 52,4, %H 5,6, %N 10,3, %S 3,8.

Widmo w podczerwieni (olej parafinowy) zakres grup, karbonylowych: 1770, 1730, 1668, 1612 i 1540 cm⁻¹.

NMR, sygnały przy $\tau = 2,1-2,9$ (13H), 3,9-4,3 (2H), 4,75-5,1 (3H), 4,0 (4H), 6,6 (2H), i 7,9 ppm (3H).

Przykład XII. Wytwarzanie związku o wzorze 137. Do roztworu 10,1 części wagowych 1-amino-2-ketoimidazolidyny w mieszaninie po 50 części metanolu i wody, dodaje się 10,7 części wagowych pirydynoaldehydu-3 i całość miesza w temperaturze 20°C, w ciągu około 20 godzin. Wytworzony osad odsącza się, myje wodą i niewielką ilością metanolu i suszy, pod obniżonym ciśnieniem, w temperaturze 60°C w eksikatorze nad P₄O₁₀. Otrzymuje się 16,5 części wagowych produktu o temperaturze 195°C (stolik Koflera).

Analiza:

Obliczono: %C 56,9, %H 5,3, %N 29,5, %O 8,4,
Otrzymano: %C 56,9, %H 5,2, %N 30,0, %O 8,0.

12.2. Wytwarzanie chlorowodoru związku o wzorze 138. Do zawiesiny 3,0 części wagowych 1-(3-pirydylo-metylidenoamino)-2-ketoimidazolidyny w mieszaninie 30 części objętościowych benzonitrylu i 2,6 części objętościowych trójetyloaminy, mieszając i chłodząc wodą lodową wprowadza się roztwór 1,35 części objętościowych fosgeny w 10 częściach objętościowych tetrahydrofuranu i po upływie 20 minut od wprowadzenia fosgeny pozwala się na ogrzanie mieszaniny do temperatury 20°C i miesza w tej temperaturze w ciągu kilkunastu godzin. Powstały osad odsącza się, myje eterem i następnie dwuchlorometanem i suszy. Otrzymuje się 4,2 części wagowe produktu o temperaturze topnienia 252°C (stolik Koflera). Widmo w podczerwieni (CO-Cl): 1800 cm⁻¹ (w oleju parafinowym).

12.3. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 139. Penicylinę wytwarza się według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3), z 1,0 części wagowej trójwodzianu ampicyliny i 0,63 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(3-pirydylo-metylidenoamino)-imidazolidyny, przy czym po usunięciu tetrahydrofuranu z roztworu poreakcyjnego zakwaszanego po przykryciu mieszaniny warstwą octanu etylu, część penicyliny w ilości 0,20 części wagowych wytrąca się w postaci wolnego kwasu nierozpuszczalnego w octanie etylu, kwas ten w widmie w podczerwieni w oleju parafinowym wykazuje zakres karbonylowy przy 17,75 1725, 1670 i 1520 cm⁻¹. Z organicznej fazy po wytrąceniu roztworem soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego otrzymuje się sól penicylinową. Wydajność całko-

wita: 0,70 części wagowych soli sodowej kwasu D- α -[[2-keto-3-(3-pirydylo-metylidenoamino)-imidazolidynylo-1]-karbonyloamino]-benzylo-penicylinowego o 90% zawartości β -laktamu.

5 Według widma MNR penicylina ta zawiera około 3,3M H₂O i 0,13M soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego, co uwzględniono przy obliczaniu wyników analizy:

Analiza:

10 Obliczono: %C 48,6, %H 5,3, %N 14,7, %S 4,8;
Otrzymano: %C 48,5, %H 5,8, %N 14,5, %S 4,8.

Widmo w podczerwieni (olej parafinowy) zakres karbonylowy: 1768, 1722, 1667, 1625, 1600, 1550 i 1525 cm⁻¹.

15 NMR, sygnały przy $\tau = 1,0-1,2$ (1H), 1,35-1,55 (1H), 1,6-1,85 (1H), 2,15 (1H), 2,3-2,8 (6H), 4,3 (1H), 4,3-4,6 (AB; 2H), 5,8 (1H), 5,9-6,2 (4H), 8,4 (3H) i 8,45 ppm (3H).

20 Przykład XIII. Wytwarzanie związku o wzorze 140. Do mieszaniny 14,0 części wagowych chlorowodoru 1-amino-2-ketoimidazolidyny i 100 części objętościowych 1N ługu sodowego dodaje się 3-metylobenzaldehyd i miesza jeszcze w ciągu 5 godzin w temperaturze 20°C. Wytworzony osad odsącza się, myje wodą i suszy. Otrzymuje się 20,3 części wagowych produktu o temperaturze topnienia 205-207°C (stolik Koflera).

30 13.2. Wytwarzanie związku o wzorze 141. Do utrzymywanej w stanie łagodnego wrzenia mieszaniny 12,1 części wagowych 1-(3-metylobenzylidenoamino)-2-ketoimidazolidyny, 150 części wagowych benzenu i 13,4 części objętościowych trójetyloaminy, wkrapla się, w ciągu 1 godziny, roztwór 9,65 części wagowych trójmetylochlorosilanu w 50 częściach objętościowych benzenu, po czym mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. W ciągu 20 godzin i z gorącego roztworu odsącza chlorowodorek trójetyloaminy i przemywa gorącym benzenem. Do połączonych przesączów ochłodzonych do temperatury 10°C wprowadza się roztwór 4,7 części objętościowych fosgeny w 30 częściach objętościowych benzenu i pozostawia mieszaninę w temperaturze 20°C na okres 48 godzin. Wytrącony osad odsącza się, myje benzenem, rozciera z 40 częściami objętościowymi dwuchlorometanu i suszy. Otrzymuje się 3,2 części wagowe produktu o temperaturze topnienia 209-210°C (stolik Koflera).

Analiza:

50 Obliczono: %C 54,3, %H 4,5, %Cl 13,4, %N 15,8,
Otrzymano: %C 54,5, %H 4,6, %Cl 13,5, %N 15,4.

Widmo w podczerwieni (w oleju parafinowym) (CO-Cl): 1810 cm⁻¹.

60 13.3. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 142. Tę penicylinę wytwarza się według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3) z 2,0 części wagowych trójwodzianu ampicyliny i 1,6 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(3-metylobenzylidenoamino)-imidazolidyny. Otrzymuje się 2,55 części wagowych soli sodowej D- α -[[2-keto-3-(3-metylobenzylidenoamino)-imidazolidynylo-1]-karbonyloamino]-benzylo-penicyliny o 90% zawartości β -laktamu.

Według widma NMR penicylina zawiera nieco (około 0,06M) soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego i 3M wody, co uwzględniono przy obliczeniu wyników analizy.

Obliczono: %C 51,9, %H 5,4, %N 12,6, %S 4,8,
Otrzymano: %C 51,9, %H 6,3, %N 12,4, %S 4,9.

Widmo w podczerwieni (olej parafinowy), zakres karbonylowy: 1770, 1730, 1675, 1612 i 1530 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD), sygnały przy $\tau = 2,25-2,9$ (10H), 4,35 (1H), 4,35-4,65 (AB, 2H), 5,85 (1H), 6,1-6,4 (4H), 7,7 (3H), 8,4 (3H), i 8,5 ppm (3H).

13.4. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 143. Tę penicylinę wytwarza się według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3), przez poddanie reakcji 1,0 części wagowej trójwodzianu amoksyliny z 0,73 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(3-metylobenzylidenoamino)-imidazolidyny.

Otrzymuje się 1,1 część wagową krystalicznej soli sodowej kwasu D- α -{[2-keto-3-(3-metylobenzylidenoamino)-imidazolidynylo-1]-karbonyloamino}-p-hydroksybenzylpenicylanowego o 90% zawartości β -laktamu.

Według widma NMR penicylina zawiera nieco (około 0,16M) soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego i 2,9M H_2O , co uwzględniono przy obliczaniu wyników analizy:

Analiza:

Obliczono: %C 50,5, %H 5,3, %N 12,1, %S 4,6,
Otrzymano: %C 50,5, %H 5,4, %N 11,9, %S 4,6.

Widmo w podczerwieni (olej parafinowy), zakres karbonylowy: 1790, 1765, 1720, 1690, 1660, 1612, 1590, 1550 i 1510 cm^{-1} .

NMR, (CD_3OD), sygnały przy $\tau = 2,2-3,3$ (9H), 4,4-4,65 (3H), 5,85 (1H), 6,0-6,3 (4H), 7,65 (3H), 8,4 (3H), i 8,5 ppm (3H).

13.5. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 144. Tę penicylinę otrzymuje się według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3), jeśli 1,0 część wagową epicyliny poddaje się reakcji z 0,91 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(3-metylobenzylidenoamino)-imidazolidyny. Przy wytrącaniu soli sodowej otrzymuje się najpierw 0,8 części wagowych bezpostaciowej soli penicyliny, a przez dalsze wytrącanie z ługów macierzystych otrzymuje się 0,9 części wagowych krystalicznej soli sodowej kwasu D- α -{[2-keto-3-(3-metylobenzylidenoamino)-imidazolidynylo-1]-karbonyloamino}- α -(1,4-cykloheksadienylo-1)-metylopenicylanowego.

Widmo w podczerwieni bezpostaciowej soli (w oleju parafinowym), zakres karbonylowy: 1770, 1730, 1670, 1610 i 1525 cm^{-1} . Widmo w podczerwieni krystalicznej soli (w oleju parafinowym) zakres karbonylowy: 1790 (1775), 1740, 1712, 1660, 1600, 1575 i 1520 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD) sygnały przy $\tau = 2,1-2,8$ (5H), 4,05 (1H), 4,3 (2H), 4,5 (2H), 5,0 (1H), 5,8 (1H), 6,1 (4H), 7,25 (4H), 7,65 (3H), 8,35 (3H) i 8,45 ppm (3H).

13.6. Wytwarzanie cefalosporyny o wzorze 145. Tę cefalosporynę wytwarza się według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3. i 1.6.), przez poddanie reakcji 1,0 części wagowej dwuwodzianu cefaloglicyny, z 0,69 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(3-metylobenzylidenoamino)-imidazolidyny. Sól sodowa wytrąca się w

postaci żelowatego nie dającego się sączyć osadu i z tego względu usuwa się z niej możliwie dokładnie wszystkie lotne zanieczyszczenia i otrzymany osad zadaje suchym eterem, co umożliwia przeksztalcenie tej penicyliny w sypki biały proszek. Otrzymuje się 1,2 części wagowe soli sodowej kwasu 7-{D- α -[(2-keto-3-m-metylobenzylidenoaminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido}-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4 o 90% zawartości β -laktamu.

Cefalosporyna zawiera około 2,9M H_2O , co uwzględniono przy obliczaniu wyników analizy.

Analiza:

Obliczono: %C 51,2, %H 4,9, %N 11,9, %S 4,6,
Otrzymano: %C 51,4, %H 5,5, %N 11,7, %S 4,7.

Widmo w podczerwieni (w oleju parafinowym), zakres karbonylowy: 1765 (przebiecie), 1740, 1660, 1610 i 1535 cm^{-1} .

NMR (d_7 -DMF), sygnały przy $\tau = 1,85-2,8$ (10H), 3,9-4,3 (2H), 4,7-5,0 (3H), 5,8-6,1 (4H), 6,4-6,7 (2H), 7,5 (3H) i 7,8 ppm (3H).

Przykład XIV. Wytwarzanie związku o wzorze 146. Związek ten wytwarza się według sposobu opisanego w pierwszej części przykładu XIII, z 14,0 części wagowych chlorowodoru 1-amino-2-ketoimidazolidyny i 12,8 części wagowych 4-fluorobenzaldehydu uzyskuje się 20,4 części wagowe produktu o temperaturze topnienia 229-230°C (stolik Koflera).

14.2. Wytwarzanie związku o wzorze 147. Do mieszaniny 6,0 części wagowych 1-(4-fluorobenzylidenoamino)-2-ketoimidazolidyny, 50 części objętościowych benzonitrylu i 8 części objętościowych trójetyloaminy, mieszając, przy chłodzeniu mieszaniną lodu z wodą, wkrapla się roztwór 4,2 części objętościowych fosgeny w 10 częściach objętościowych benzonitrylu i miesza dalej w ciągu 3 godzin w temperaturze 20°C, po czym przesącza się, osad zawieszca w 240 częściach objętościowych dwuchlorometanu, ponownie odsacza i suszy.

Otrzymuje się 0,9 części wagowych produktu (w ługu macierzystym substancja ta zawarta jest jeszcze w nieco większej ilości). Związek ten nie jest całkowicie uwolniony od chlorowodoru trójetyloaminy, nie przeszkadza to jednak w dalszych reakcjach. Widmo w podczerwieni (w oleju parafinowym), (CO-Cl): 1820-1810 cm^{-1} . Temperatura topnienia 240-247 (z rozkładem) (stolik Koflera).

14.3. Wytwarzanie związku o wzorze 148. Tę penicylinę wytwarza się według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3.) przez poddanie reakcji 1,0 części wagowej wodzianu ampicyliny z 0,8 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-fluorobenzylidenoamino)-imidazolidyny.

Otrzymuje się 1,2 części wagowych krystalicznej soli sodowej kwasu D- α -{[2-keto-3-(4-fluorobenzylidenoamino)-imidazolidynylo-1]-karbonyloamino}-benzylpenicylanowego o 93% zawartości β -laktamu.

Według widma MNR penicylina ta zawiera 1,7M wody, co uwzględniono przy obliczaniu wyników analizy.

Analiza:

Obliczono: %C 51,1, %H 4,6, %N 13,2, %S 5,0,
Otrzymano: %C 51,1, %H 5,4, %N 13,2, %S 5,1.

Widmo w podczerwieni (w oleju parafinowym) zakres karbonylowy: 1790 (1767), 1730, 1702, 1670 (przebiegię), 1660 i 1602 cm^{-1} . NMR (CD_3OD), sygnały przy $\tau = 2,1-3,1$ (10H), 4,4 (1H), 4,4-4,65 (AB, 2H), 5,85 (1H), 6,0-6,3 (4H), 8,45 (3H) i 8,55 ppm (3H).

14.4. Wytwarzanie cefalosporyny o wzorze 149. Cefalosporynę wytwarza się według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3. i 1.6.), jeśli reakcji poddaje się 1,0 część wagową dwuwodzianu cefaloglicyny, z 0,7 częściami wagowymi 1-chloro-karbonylo-2-keto-3-(4-fluorobenzylidenoamino)-imidazolidyny.

Otrzymuje się sól sodową, której nie można wyodrębnić przez odsączenie, ponieważ występuje ona w postaci żelu i dlatego z żelu odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem substancje lotne a otrzymaną pozostałość poddaje obróbce mieszaniną eteru z metanolem 10:1, co powoduje przekształcenie soli sodowej w sypki biały proszek. Otrzymuje się 0,5 części wagowych soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-p-fluorobenzylidenoaminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4, o 91% zawartości β -laktamu.

Według widma NMR cefalosporyna zawiera około 0,13M soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego i 1,7M H_2O , co uwzględniono przy obliczaniu wyników analizy.

Analiza:

Obliczono: %C 50,7, %H 4,4, %N 11,8, %S 4,5,
Znaleziono: %C 50,7, %H 4,4, %N 11,8, %S 4,6.

Widmo w podczerwieni (w oleju parafinowym), zakres karbonylowy: 1775 (przebiegię), 1735, 1680, 1610 i 1550-1520 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD), sygnały przy $\tau = 2,1-2,9$ (10H), 4,2-4,35 (1H), 4,4 (1H), 5,0-5,2 (3H), 6,1 (4H), 6,5-6,7 (2H) i 8,0 ppm (3H).

Przykład XV. Wytwarzanie związku o wzorze 150. Związek wytwarza się według sposobu opisanego w pierwszej części przykładu XIII, przez poddanie reakcji 14,0 części wagowych chlorowodoru 1-amino-2-ketoimidazolidyny z 12,7 częściami wagowymi 2-fluorobenzaldehydu. Otrzymuje się 17,6 części wagowych produktu o temperaturze topnienia 214-216°C (stolik Koflera).

Wytwarzanie związku o wzorze 151.

15.2. Do mieszaniny 6,0 części wagowych 1-(2-fluorobenzylidenoamino)-2-ketoimidazolidyny, 50 części objętościowych benzonitrylu i 8,0 części objętościowych trójetyloaminy, mieszając, przy chłodzeniu lodową wodą, wkrapla się roztwór 4,2 części objętościowych fosgeny w 10 częściach objętościowych benzonitrylu, po czym miesza jeszcze w ciągu 3 godzin w temperaturze 20°C. Osad odsącza się, myje eterem i zawieszka w 120 częściach objętościowych dwuchlorometanu i ponownie odsącza i suszy. Otrzymuje się 5,6 części wagowych produktu o temperaturze topnienia 230°C (stolik Koflera). Widmo w podczerwieni ($\text{CO}-\text{Cl}$): 1800 (z przebiegiem przy około 1815 $\text{cm}^{-1}/\text{cm}^{-1}$).

Związek zawiera niewielką ilość chlorowodoru trójetyloaminy, który nie przeszkadza w dalszej reakcji.

15.3. Wytwarzanie związku o wzorze 152. Penicylinę wytwarza się według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3) przez poddanie reakcji 1,0 części wagowej trójwodzianu ampicyliny z 0,8 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(2-fluorobenzylidenoamino)-imidazolidyny. Otrzymuje się 0,55 części wagowych krystalicznej soli sodowej kwasu D- α -{[2-keto-3-(2-fluorobenzylidenoamino)-imidazolidynylo-1]-karbonyloamino}-benzylopenicylanowego o 90% zawartości β -laktamu.

Według widma NMR, penicylina ta zawiera około 2,9M H_2O , co uwzględnia się przy obliczaniu wyników analizy.

Analiza:

Obliczono: %C 49,4, %H 4,9, %N 12,8, %S 4,9,
Znaleziono: %C 49,4, %H 4,9, %N 12,6, %S 5,3.

Widmo w podczerwieni (olej parafinowy), zakres karbonylowy: 1793 (1775), 1740, (1700), 1680 (oba przebiegię), 1660, 1610, 1560 i 1520 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD), sygnały przy $\tau = 1,8-3,1$ (1H), 4,4 (1H), 4,4-4,65 (2H), 5,8 (1H), 6,0-6,3 (4H), 8,45 (3H) i 8,55 ppm (3H).

15.4. Wytwarzanie cefalosporyny o wzorze 153. Cefalosporynę wytwarza się według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 3 i 6) przez poddanie reakcji 1,5 części wagowych dwuwodzianu cefaloglicyny, z 1,07 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(2-fluorobenzylidenoamino)-imidazolidyny. Przy obróbce mieszaniny preakcyjnej przy zakwaszeniu do pH2 otrzymuje się część cefalosporyny (0,2 części wagowych) w postaci wolnego kwasu, nierozpuszczalnego w wodzie i octanie etylu o widmie w podczerwieni (w oleju parafinowym), zakres karbonylowy: 1780, 1745, 1670, 1540 cm^{-1} . Jeśli wytworzona cefalosporyna rozpuszcza się w organicznej fazie, to można ją wyodrębnić w ilości około 0,8 części wagowych w postaci soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-o-fluorobenzylidenoaminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4. Przytoczone dane odnoszą się do soli sodowej o zawartości β -laktamu 91%.

Według widma NMR cefalosporyna zawiera około 2,8M H_2O i 0,05M soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego, co uwzględniono przy obliczaniu wyników analizy.

Analiza:

Obliczono: %C 49,2, %H 4,5, %N 11,7, %S 4,5,
Otrzymano: %C 49,1, %H 4,3, %N 11,7, %S 4,9.

Widmo w podczerwieni (olej parafinowy), zakres karbonylowy 1780, 1730, 1670, 1610 i 1530 cm^{-1} .

NMR, (d_7 -DMF), sygnały przy $\tau = 1,8-2,9$ (10H), 4,0-4,4 (2H), 4,8-5,1 (3H), 5,8-6,2 (4H), 6,5-6,75 (2H) i 7,95 ppm (3H).

Przykład XVI. Wytwarzanie związku o wzorze 154. 47,5 części wagowych 2-ketoimidazolidyny, 38,0 części wagowych azotynu sodu i 82,5 części wagowych pyłu cynkowego poddaje się obróbce według sposobu opisanego w pierwszej części przy-

kładu II, a następnie reakcji z 64,0 częściami wagowymi 2-chlorobenzaldehydu. Otrzymuje się 65,0 części wagowych 1-(2-chloro)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny, którą przekształca się z etanolu. Otrzymany związek topnieje w temperaturze 216—217°C.

16.2. Wytwarzanie związku o wzorze 155. 50,0 części wagowych 1-(2-chloro)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny i 73,0 części wagowych trójetyloaminy w 400 częściach objętościowych absolutnego dioksanu, jak 72,7 części wagowych trójmetylochlorosilanu w 150 częściach wagowych absolutnego dioksanu i 44,5 części wagowych fosgeny poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie II (w części 2.2).

Otrzymuje się 37,2 części wagowych 1-chloro-karbonylo-2-keto-3-(2-chloro)-benzaloiminoimidazolidyny, którą przekształca się z acetonitrylu. Produkt topnieje w temperaturze 233—237°C. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy): 1800 cm^{-1} .

Analiza:

Obliczono: %C 46,18, %H 3,17, %N 14,68, %Cl 24,78, Otrzymano: %C 46,1, %H 3,2, %N 14,6, %Cl 24,7.

16.3. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 156. 14,1 części wagowych trójwodzianu ampicyliny w 150 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji z 5,0 częściami wagowymi 1-chloro-karbonylo-2-keto-3-(2-chloro)-benzaloiminoimidazolidyny, według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3.). Otrzymuje się 11,3 części wagowych soli sodowej kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-(2-chloro)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-penicylanowego, o temperaturze rozkładu 215—220°C i 83% zawartości β -laktamu. Widmo w podczerwieni (KBr): 1765, 1730, 1675, 1605 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 7,92 (s z przemieszczonym m, 2H), m wypośrodkowany przy 7,3 (8H), 5,55 (s, 1H), 5,42 (układ AB, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,83 (s, szeroki, 4H), 1,58 (s, 3H), 1,50 (s, 3H) δ .

Analiza dla $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{NaO}_8\text{S}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

Obliczono: %C 49,36, %H 4,60, %N 12,79, Otrzymano: %C 49,4, %H 4,6, %N 12,7.

16.4. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 157. 6,3 części wagowych trójwodzianu amoksycyliny w 80 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji z 2,9 częściami wagowymi 1-chloro-karbonylo-2-keto-3-(2-chloro)-benzaloiminoimidazolidyny według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 6.4.). Otrzymuje się 8,5 części wagowych soli sodowej kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-(2-chloro)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-4-hydroksyfenyloacetamido)-penicylanowego. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1720, 1655, 1600 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 7,95 (s, 1H), 7,5—6,8 (8H), 5,5 (m, 3H), 4,20 (s, 1H), 3,92 (s, szeroki, 4H), 1,60 (s, 3H), 1,50 (s, 3H) δ .

16.5. Wytwarzanie soli o wzorze 158. 10,5 części wagowych cefradyny w 100 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji z 5,7 częściami wagowymi 1-chloro-karbonylo-

lo-2-keto-3-(2-chloro)-benzaloiminoimidazolidyny, według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3.). Otrzymuje się 10,9 części wagowych soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-(2-chloro)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-cyklo-1,4-heksadienylo-(1)-acetamido)-3-metylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4, o temperaturze rozkładu 222°C.

Widmo w podczerwieni (KBr): 1770, 1735, 1665, 1590 cm^{-1} .

Analiza dla $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{NaO}_8\text{S}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Obliczono: %C 49,36, %H 4,66, %N 12,79, %S 4,88, %Cl 5,39,

Otrzymano: %C 48,9, %H 4,5, %N 12,4, %S 4,4, %Cl 5,3.

16.6. Wytwarzanie związku o wzorze 195. 5,0 części wagowych dwuwodzianu cefaloglicyny w 100 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji z 3,3 częściami wagowymi 1-chloro-karbonylo-2-keto-3-(2-chloro)-benzaloiminoimidazolidyny, według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.6.). Otrzymuje się 6,7 części wagowych soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-(2-chloro)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4 o temperaturze rozkładu 195—200°C.

Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1725, 1670 i 1600 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD) D_2O : 7,2—8,0 (protony aromatyczne i $-\text{CH}=\text{N}-$), 5,65 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,05 (d, przemieszczony od sygnału wymiennych protonów), 3,8 (6H), 2,10 (s, 3H) δ .

Analiza dla $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{NaO}_8\text{S}\cdot \text{H}_2\text{O}$.

Obliczono: %C 50,11, %H 4,21, %N 12,09, %S 4,63, Otrzymano: %C 50,1, %H 4,1, %N 12,1, %S 4,8.

Przykład XVII. Wytwarzanie związku o wzorze 160. 47,6 części wagowych 2-ketoimidazolidyny, 34,5 części wagowych azotynu sodu i 78,4 części wagowych pyłu cynkowego poddaje się reakcji według sposobu opisanego w pierwszej części przykładu I i otrzymany produkt zadaje się 77,0 częściami wagowymi 3-chlorobenzaldehydu i miesza w ciągu kilkunastu godzin. Otrzymuje się 65,7 części wagowych 1-(3-chloro)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny o temperaturze topnienia 210—212°C. Widmo w podczerwieni (KBr) 3230, 3120, 1715, 1475, 1405 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO): m, wypośrodkowany przy 7,5 (aromatyczne protony, $-\text{CH}=\text{N}-$ i NH; 6H), 3,65 (m, 4H) δ .

Analiza:

Obliczono: %C 53,70, %H 4,51, %N 18,79, %Cl 15,85, Otrzymano: %C 54,0, %H 4,7, %N 18,4, %Cl 16,2.

17.2. Wytwarzanie związku o wzorze 161. Do wrzącego roztworu 30,0 części wagowych 1-(3-chloro)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny i 43,4 części wagowych trójetyloaminy w 250 częściach objętościowych absolutnego dioksanu wkrapla się roztwór 43,3 części wagowych trójmetylochlorosilanu w 80 częściach objętościowych absolutnego dioksanu i jak opisano w przykładzie II (w części 2.2.) poddaje reakcji z 26,4 częściami wagowymi fosgeny. Otrzymuje się 16,2 części wagowych 1-chloro-karbonylo-2-keto-3-(3-chloro)-benzaloiminoimidazolidyny

o temperaturze rozkładu 190°C, która zawiera niewielką ilość produktu wyjściowego. Widmo w podczerwieni (w oleju parafinowym): 1800 cm⁻¹.

17.3. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 162. 9,3 części wagowych trójwodzianu ampicyliny w 100 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji, według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3), z 8,7 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(3-chloro)-benzaloiminoimidazolidyny. Otrzymuje się 5,0 części wagowych soli sodowej kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-(3-chloro)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-penicylanowego. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1720, 1660 i 1600 cm⁻¹.

17.4. Wytwarzanie cefalosporyny o wzorze 163. 3,3 części wagowe dwuwodzianu cefaloglicyny w 100 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji, według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.6), poddaje się reakcji z 2,5 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(3-chloro)-benzaloiminoimidazolidyny. Otrzymuje się 2,1 części wagowych soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-(3-chloro)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4 o temperaturze topnienia 212—218°C (rozkład).

Widmo w podczerwieni (KBr): 1765, 1735, 1665 i 1610 cm⁻¹.

Analiza dla: C₂₉H₂₆ClN₆NaO₈S. 3H₂O.

Obliczono: %C 47,65, %H 4,42, %N 11,49,

Otrzymano: %C 47,6, %H 4,8, %N 11,5.

Przykład XVIII. Wytwarzanie związku o wzorze 164. 47,6 części wagowych 2-ketoimidazolidyny, 34,5 części wagowych azotynu sodu i 78,4 części wagowych pyłu cynkowego jak i 87,5 części wagowych 3,4-dwuchlorobenzaldehydu poddaje się reakcji, według sposobu opisanego w pierwszej części przykładu I i otrzymuje 50,4 części wagowych 1-(3,4-dwuchloro)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny o temperaturze topnienia 178—181°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 3240, 1710 (szeroki), 1470, 1400, 1260 cm⁻¹.

NMR (d₆-DMSO): 7,95 (s, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,37 (s, szeroki, 1H), m, wypośredkowany przy 3,7 (4H).

Analiza:

Obliczono: %C 46,46, %H 3,52, %N 16,28, %Cl 27,47,

Otrzymano: %C 46,4, %H 3,6, %N 16,1, %Cl 27,4.

18.2. Wytwarzanie związku o wzorze 165. 30,0 części wagowych 1-(3,4-dwuchloro)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny i 37,8 części wagowych trójetyloaminy w 250 częściach objętościowych absolutnego dioksanu, jak i 37,7 części wagowych trójmetylochlorosilanu w 80 częściach objętościowych absolutnego dioksanu oraz 23,1 części wagowych fosgeny poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie II (w części 2.2.). Otrzymuje się 11,2 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(3,4-dwuchloro)-benzaloiminoimidazolidyny o temperaturze rozkładu 224—230°C. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy): 1800 cm⁻¹.

Analiza:

Obliczono: %C 41,80, %H 2,82, %N 13,07, %Cl 33,07,

Otrzymano: %C 41,9, %H 2,8, %N 12,9, %Cl 32,8.

18.3. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 166. 9,4 części wagowych trójwodzianu ampicyliny w 100 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji, według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3.), z 5,0 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(3,4-dwuchloro)-benzaloiminoimidazolidyny. Otrzymuje się 5,3 części wagowych soli sodowej kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-(3,4-dwuchloro)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-penicylanowego. Widmo w podczerwieni (KBr): 1765, 1725, 1660 i 1605 cm⁻¹.

NMR (CD₃OD): 7,3—7,7 (protony aromatyczne i —CH=N—), 5,61 (s, 1H), 5,50 (q, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,85 (s, szeroki, 4H), 1,58 (s, 3H), 1,50 (s, 3H) δ .

18.4. Wytwarzanie cefalosporyny o wzorze 167. 7,0 części wagowych dwuwodzianu cefaloglicyny w 100 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu, poddaje się reakcji, według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.6), z 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(3,4-dwuchloro)-benzaloiminoimidazolidyny. Otrzymuje się 7,7 części wagowych soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-(3,4-dwuchloro)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4, o temperaturze rozkładu 190—195°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 1765, 1740, 1665, 1615 cm⁻¹.

Analiza:

Obliczono: %C 48,95, %N 11,80, %O 17,99,

Otrzymano: %C 49,0, %N 11,7, %O 18,1.

Przykład XIX. Wytwarzanie związku o wzorze 168. 27,8 części wagowych 2-ketoimidazolidyny, 20,0 części wagowych azotynu sodu i 38,0 części wagowych pyłu cynkowego, jak 54,0 części wagowych 4-bromobenzaldehydu poddaje się reakcji według sposobu opisanego w pierwszej części przykładu I i otrzymuje 22,4 części wagowych 1-(4-bromo)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny o temperaturze topnienia 250—252°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 3240, 3120, 1740, 1705, 1595, 1475, 1415, 1270 cm⁻¹.

NMR (d₆-DMSO): 7,67 (protony aromatyczne i —CH=N—), 7,30 (s, szeroki, 1H), m, wypośredkowany przy 3,6 (4H) δ .

Analiza:

Obliczono: %C 44,8, %H 3,76, %N 15,67,

Znaleziono: %C 44,9, %H 3,7, %N 15,3.

19.2. Wytwarzanie związku o wzorze 169. 21,7 części wagowych 1-(4-bromo)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny i 26,3 części wagowych trójetyloaminy w 250 częściach wagowych absolutnego dioksanu, jak i 26,2 części wagowych chlorotrójmetylochlorosilanu w 80 częściach objętościowych absolutnego dioksanu, poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie II (w części 2.2.), z 16,0 częściami wagowymi fosgeny. Otrzymuje się 4,2 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-bromo)-benzaloiminoimidazolidyny o temperaturze topnienia 177—180°C. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy): 1800 cm⁻¹.

19.3. Wytwarzanie cefalosporyny o wzorze 170. 5,7 części wagowych dwuwodzianu cefaloglicyny i

4,2 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-bromo)-benzaloiminoimidazolidyny poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie XVIII (w części 18.3) i otrzymuje 3,5 części wagowych soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-(4-bromo)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4 o temperaturze rozkładu 190—193°C.

Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1725, 1655, 1600 cm^{-1} .

Przykład XX. Wytwarzanie związku o wzorze 171. 47,6 części wagowych 2-ketoimidazolidyny, 34,5 części wagowych azotynu sodu i 78,4 części wagowych pyłu cynkowego, jak i 60,1 części wagowych 4-metylobenzaldehydu poddaje się reakcji według sposobu opisanego w pierwszej części przykładu I i otrzymuje 52,2 części wagowych 1-(4-metylo)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny o temperaturze topnienia 235—236°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 3230, 3110, 1710 (szeroki), 1475, 1410, 1270 (szeroki) cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO): 7,2—7,8 (protony aromatyczne, —CH=N—; NH; 6H) m, wypośrodkowany przy 3,7 (4H), 2,40 (s, 3H) δ .

Analiza:

Obliczono: %C 65,00, %H 6,45, %N 20,68,

Otrzymano: %C 65,0, %H 6,3, %N 20,8.

20.2. Wytwarzanie związku o wzorze 172. 20,3 części wagowych 1-(4-metylo)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny, 33,3 części wagowych trójetyloaminy i 32,1 części wagowych chlorotrójmetylosilanu poddaje się reakcji z 19,8 częściami wagowymi fosgeny, według sposobu opisanego w przykładzie XIX (w części 19.2) i otrzymuje 19,6 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-metylo)-benzaloiminoimidazolidyny o temperaturze topnienia 265—268°C. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy): 1800 cm^{-1} .

Analiza:

Obliczono: %C 54,24, %H 4,55, %N 15,82, %Cl 13,34,

Otrzymano: %C 54,2, %H 4,5, %N 15,8, %Cl 13,6.

20.3. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 173. 8,1 części wagowych trójwodzianu ampicyliny i 2,7 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-metylo)-benzaloiminoimidazolidyny poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie II (w części 2.3) i otrzymuje sól sodową kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-(4-chloro)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-penicylanowego o temperaturze rozkładu 220—225°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1725, 1660, 1600 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 7,1—7,8 (protony aromatyczne i —CH=N—), 5,60 (s, 1H), 5,45 (q, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,60 (s, szeroki, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,50 (s, 3H) δ .

Analiza dla: $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{NaO}_6\text{S}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Obliczono: %C 52,82, %H 5,22, %N 13,20, %S 5,03.

Otrzymano: %C 52,8, %H 5,3, %N 12,8, %S 5,2.

20.4. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 174. 5,0 części wagowych trójwodzianu amoksycyliny i 3,2 części wagowe 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-metylo)-benzaloiminoimidazolidyny poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie X

(w części 10.5) i otrzymuje 6,8 części wagowych soli sodowej kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-(4-metylo)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-4-hydroksyfenyloacetamido)-penicylanowego o temperaturze rozkładu 230—235°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 1765, 1730, 1665, 1610 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 7,6—8,7 (protony aromatyczne i —CH=N—), 5,5 (m, 3H), 4,18 (s, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (s, 3H) δ .

Analiza dla $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{NaO}_7\text{S}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Obliczono: %C 51,53, %H 5,09, %N 12,87, %S 4,91,

Otrzymano: %C 51,2, %H 5,2, %N 12,7, %S 5,1.

20.5. Wytwarzanie cefalosporyny o wzorze 175. 5,0 części wagowych dwuwodzianu cefaloglicyny w 50 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji z 3,0 częściami wagowymi. 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-metylo)-benzaloiminoimidazolidyny według sposobu opisanego w przykładzie 1,6 i otrzymuje 5,5 części wagowych soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-(4-metylo)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4, o temperaturze rozkładu 178—180°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1725, 1660, 1615 cm^{-1} .

Analiza dla $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{NaO}_6\text{S}\cdot \text{H}_2\text{O}$.

Obliczono: %C 53,41, %N 12,47,

Otrzymano: %C 53,4, %N 12,5.

Przykład XXI. Wytwarzanie związku o wzorze 176. 47,6 części wagowych 2-ketoimidazolidonu, 34,5 części wagowych azotynu sodu i 78,4 części wagowych pyłu cynkowego, jak i 77,1 części wagowych poddaje się reakcji z 4-karboksybenzaldehydem, według sposobu opisanego w pierwszej części przykładu I i otrzymuje 82,8 części wagowych 1-(4-karboksy)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny, którą zawieszają się w 200 częściach objętościowych metanolu, a następnie zadaje eterowym roztworem dwuazometanu, aż do wystąpienia nie zanikającego żółtego zabarwienia mieszaniny, reakcyjnej. Wkrótce po sklarowaniu się roztworu wykrystalizowuje krystaliczna 1-(4-metoksykarbonylo)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyna o temperaturze topnienia 245—246°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 2240, 1700 (z przegięciem przy 1720 cm^{-1}).

NMR (d_6 -DMSO): 7,6—8,1 (układ AB i s przy 7,63, 5H), 7,20 (s, szeroki, 1H), 3,88 (s, 3H), m, wypośrodkowany przy 3,7 (4H) δ .

Analiza:

Obliczono: %C 58,29, %H 5,30, %N 17,00, %O 19,41,

Otrzymano: %C 58,7, %H 5,2, %N 17,3, %O 19,6.

21.2. Wytwarzanie związku o wzorze 177. 17,4 części wagowych 1-(4-metoksykarbonylo)-benzaloimino-2-ketoimidazolidyny, 22,8 części wagowych trójetyloaminy, 22,7 części wagowych chlorotrójmetylosilanu poddaje się reakcji z 13,9 częściami wagowymi fosgeny, według sposobu opisanego w przykładzie XIX (w części 19.2) i otrzymuje 21,0 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-metoksykarbonylo)-benzaloiminoimidazolidyny o temperaturze rozkładu 210—215°C. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy): 1800 cm^{-1} .

21.3. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 178. 6,2 części wagowych trójwodzianu ampicyliny i 4,6 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-metoksykarbonylo)-benzaloiminoimidazolidyny, poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie II (w części 2.3.), i otrzymuje 5,4 części wagowych soli sodowej kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-(4-metoksykarbonylo)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-penicylanowego o temperaturze rozkładu 215–220°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1720, 1665, 1595 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 8,0–7,1 (protony aromatyczne i $-\text{CH}=\text{N}-$, 10H), 5,58 (s, 1H), 5,45 (q, 2H), 4,15 (s, 1H), m o 3,8 (4H), 2,30 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,50 (s, 3H) δ .

Analiza dla $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{NaO}_9\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Obliczono: %C 49,86, %H 5,05, %N 12,02, %S 4,58, Otrzymano: %C 49,7, %H 5,2, %N 11,9, %S 4,4.

21.4. Wytwarzanie cefalosporyny o wzorze 179. 2,3 części wagowych dwuwodzianu cefaloglicyny w 40 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu, poddaje się reakcji z 2,2 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-metoksykarbonylo)-benzaloiminoimidazolidyny, według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.6) i otrzymuje 1,0 część wagową soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-(4-metoksykarbonylo)-benzaloiminoimidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4. Widmo w podczerwieni (KBr): 1755, 1725, 1665 i 1600 cm^{-1} .

Analiza dla $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{NaO}_{10}\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Obliczono: %C 49,34, %H 4,87, %N 11,14, %S 4,25, Otrzymano: %C 49,1, %H 4,5, %N 11,1, %S 4,4.

Przykład XXII. Wytwarzanie związku o wzorze 180. Do zawiesiny 5,0 części wagowych 5-acetoksymetylofuranoaldehydu-2 w 50 częściach objętościowych wody, mieszając i chłodząc wodą lodową, dodaje się w ciągu 30 minut roztwór 3 części wagowych 1-amino-2-ketoimidazolidyny w 30 częściach objętościowych wody, po czym miesza dalej w ciągu 20 godzin w temperaturze 20°C. Wytrącony osad odsącza się i przemywa izopropanolem. Związek suszy się w temperaturze 70°C nad P_4O_{10} , pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 6,6 części wagowych związku o temperaturze topnienia 146°C.

Analiza:

Obliczono: %C 52,6, %H 5,2, %N 16,7, %O 25,5, Otrzymano: %C 52,6, %H 5,3, %N 16,8, %O 25,8.

22.2. Wytwarzanie związku o wzorze 181. Do utrzymywanej w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaniny 6,6 części wagowych 1-(5-acetoksymetylofururylidenoamino)-2-ketoimidazolidyny, 60 części objętościowych benzenu i 4,1 części objętościowych trójetyloaminy, wkrapla się roztwór 3,2 części wagowych trójmetylochlorosilanu w benzenie i mieszaninę reakcyjną utrzymuje w stanie wrzenia jeszcze w ciągu 20 godzin. Z gorącej mieszaniny poreakcyjnej odsącza się chlorowodorek trójetyloaminy, przemywa go benzenem, a do oziębionych połączonych przesączy przy chłodzeniu, do-

daje się roztwór 1,6 części objętościowych fosgenu w 10 częściach objętościowych benzenu i mieszaninę pozostawia na okres 20 godzin w temperaturze 20°C, a następnie odsącza się wydzielony produkt. Otrzymuje się 4,3 części wagowe związku o temperaturze topnienia 184–185°C. Widmo w podczerwieni (w oleju parafinowym) (zakres karbonylowy): 1810 i 1745 cm^{-1} .

Analiza:

Obliczono: %C 45,9, %H 3,8, %Cl 11,3, %N 13,4, %O 25,5, Otrzymano: %C 46,4, %H 3,9, %Cl 11,1, %N 13,4, %O 25,3.

22.3. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 182. 2,0 części trójwodzianu ampicyliny poddaje się reakcji, według sposobu opisanego w przykładzie I, (w części 1.3.), z 1,75 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(5-acetoksymetylofururylidenoamino)-imidazolidyny i otrzymuje 2,8 części wagowych soli sodowej D- α -{[2-keto-3-(5-acetoksymetylofururylidenoamino)-imidazolidynylo-]-karbonyloamino}-benzylopenicyliny. Związek ten w temperaturze nieco powyżej 190°C ulega sklejanemu się a następnie postępującemu rozkładowi.

NMR, sygnały przy $\tau = 2,37$ (1H), 2,5–2,85 (5H), 3,15–3,30 (d, 1H), 3,40–3,55 (d, 1H), 4,43 (1H), 4,43–4,70 (AB, 2H), 4,93 (2H), 5,87 (1H), 5,98–6,30 (4H), 7,94 (3H), 8,45 (3H) i 8,52 ppm (3H). Widmo w podczerwieni w oleju parafinowym (zakres karbonylowy): 1767 (przebiecie), 1734, 1660, 1600 i 1530–1510 cm^{-1} .

Zawartość β -laktamu: 92%.

22.4. Wytwarzanie cefalosporyny o wzorze 183. 2,0 części wagowe dwuwodzianu cefaloglicyny poddaje się reakcji z 1,5 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(5-acetoksymetylofururylidenoamino)-imidazolidyny, według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3. i 1.6.) dla wytwarzania penicyliny i po zakwaszeniu otrzymuje część cefalosporyny w postaci osadu nierozpuszczalnego w wodzie i w fazie organicznej (w octanie etylu). Otrzymuje się 0,1 części wagowej produktu, który w temperaturze 205°C staje się kleisty i ulega wzrastającemu rozkładowi w temperaturze do 260°C, bez wytworzenia klarownego stopu. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy), zakres karbonylowy: 1770, 1726, 1678, 1600, 1528 cm^{-1} .

Z fazy organicznej według podanego uprzednio sposobu, można następnie wytrącić cefalosporynę. Otrzymuje się 2,7 części wagowych soli sodowej kwasu 7-D- α -{[2-keto-3-(5-acetoksymetylofururylidenoamino)-imidazolidynylo-1]-karbonyloamino}-fenyloacetamido-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4, o 86% zawartości β -laktamu. Widmo w podczerwieni (zakres karbonylowy): 1770 (przebiecie), 1760 (przebiecie), 1730, 1668, 1610, 1550 (przebiecie) i 1530 cm^{-1} .

NMR, sygnały przy $\tau = 2,33$ (1H), 2,45–2,85 (5H), 3,15–3,25 (1H), 3,4–3,52 (1H), 4,24–4,48 (2H), 4,92 (2H), 5,0–5,22 (3H), 6,0–6,27 (4H), 6,55–6,75 (2H), 7,96 (3H) i 8,02 ppm (3H).

Temperatura topnienia: od powyższej temperatury 220°C związek ulega rozkładowi.

Przykład XXIII. Wytwarzanie związku o wzorze 184. 2-chlorofuranoaldehyd-5 poddaje się reakcji z 1-amino-2-keto-imidazolidyny według sposobu opisanego w pierwszej części przykładu I i otrzymuje 1-(5-chlorofurylidenoamino)-2-ketoimidazolidynę o temperaturze topnienia 173—175°C.

NMR (d_6 -DMSO): 1,45 (s, 1H), 7,26 (s, szeroki, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 3,55 (m, 4H) δ .

Analiza:

Obliczono: %C 45,0, %H 3,7, %N 19,7, %Cl 16,6, Otrzymano: %C 45,5, %H 3,8, %N 20,0, %Cl 16,2.

23.2. Wytwarzanie związku o wzorze 185. 20,0 części wagowych 1-(5-chlorofurylidenoamino)-2-ketoimidazolidyny, 31,8 części wagowych trójetyloaminy i 31,8 części wagowych chlorotrójmetylosilanu poddaje się reakcji z 18,6 częściami wagowymi fosgeny, według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.2.). Po przekrystalizowaniu z acetonitrylu otrzymuje się 16,5 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(5-chlorofurylidenoamino)-imidazolidyny o temperaturze rozkładu 192—196°C.

Analiza:

Obliczono: %Cl 25,68,

Otrzymano: %Cl 25,7.

23.3. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 186. 3,9 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(5-chlorofurylidenoamino)-imidazolidyny i 5,0 części wagowych trójwodzianu ampicyliny w 100 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3.) i otrzymuje 4,7 części wagowych soli sodowej kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-(5-chlorofurylidenoamino)-imidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-penicylanowego o temperaturze rozkładu 210—220°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1720, 1660, 1600, 1525, 1470, 1405, 1270, 1225 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 7,55 (s, 1H), 7,3 (m, 5H), 6,82 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,43 (pseudo-q, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,82 (s, szeroki, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,48 (s, 3H) δ .

Analiza: $C_{25}H_{24}ClH_6NaO_7S \cdot 1,5H_2O$.

Obliczono: %C 47,06, %H 4,27, %N 13,18, %S 5,04, Otrzymano: %C 47,1, %H 4,7, %N 13,2, %S 5,2.

23.4. Wytwarzanie związku o wzorze 187. 5,0 części wagowych dwuwodzianu cefaloglicyny w 100 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu i 3,5 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(5-chlorofurylidenoamino)-imidazolidyny poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.6.) i otrzymuje 4,3 części wagowych soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-(5-chlorofurylidenoamino)-imidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4 o temperaturze rozkładu 185—190°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 1765, 1720, 1660, 1595, 1520, 1405, 1225 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD/D_2O): 7,48 (s) i 7,37 (m, łącznie 6H), 6,78 (1H), 6,34 (1H), 5,65 (1H), 5,43 (1H), 4,95 (przemieszczenie od sygnału wymiennych protonów), 3,8 (s, szeroki, 4H), 3,6 (przemieszczenie od pikę rozpuszczalnika), 2,06 (s, 3H) δ .

Przykład XXIV. Wytwarzanie związku o wzorze 188. 33,5 części wagowych 2-bromofuranoal-

dehydy-5, w 100 częściach objętościowych tetrahydrofuranu dodaje się do roztworu chlorowodoru 1-amino-2-ketoimidazolidyny w 350 częściach objętościowych wody, nastawionego na wartość pH 5, za pomocą ługu sodowego i mieszaninę miesza w ciągu kilkunastu godzin. Powstały osad odsącza się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z metanolu. Otrzymuje się 30,0 części wagowych 1-(5-bromofurylidenoamino)-2-ketoimidazolidyny rozkładającej się w temperaturze 153—158°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 1720, 1580, 1410, 1265, 1245 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO): 7,55 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,80 (AB, 2H), m o 3,6 (4H) δ .

24.2. Wytwarzanie związku o wzorze 189. 30,0 części wagowych 1-(5-bromofurylidenoamino)-2-ketoimidazolidyny, 37,8 części wagowych trójetyloaminy, 36,8 części wagowych chlorotrójmetylosilanu, jak i 23,0 części wagowych fosgeny poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.2.) i po przekrystalizowaniu otrzymanego produktu z acetonitrylu uzyskuje się 21,6 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(5-bromofurylidenoamino)-imidazolidyny, rozkładającej się w temperaturze 190—194°C. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy): 1815 cm^{-1} .

24.3. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 190. 6,1 części wagowych trójwodzianu ampicyliny i 3,2 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(5-bromofurylidenoamino)-imidazolidyny w 80 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3.) i otrzymuje 3,7 części wagowych soli sodowej kwasu 6-(D- α -[(2-keto-3-(5-bromofurylidenoamino)-imidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-penicylanowego o temperaturze rozkładu 220—228°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1725, 1660, 1600, 1400, 1225 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 5H), 6,83 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,50 (AB, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,85 (s, szeroki, 4H), 1,57 (s, 3H), 1,50 (s, 3H) δ .

24.4. Wytwarzanie cefalosporyny o wzorze 191. 4,5 części wagowych dwuwodzianu cefaloglicyny i 3,3 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(5-bromofurylidenoamino)-imidazolidyny w 100 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.6.) i otrzymuje 3,3 części wagowe soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-(5-bromofurylidenoamino)-imidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4, o temperaturze rozkładu 187—196°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 1775, 1715, 1655, 1450, 1275 cm^{-1} .

NMR (CD_3OD/D_2O): 7,55 (s, 1H), 7,4 (m, 5H), 6,80 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,68 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,92 (przemieszczenie sygnału wymiennych protonów), 3,80 (s, szeroki, 4H), 3,4 (przemieszczenie od pikę rozpuszczalnika), 2,08 (s, 3H) δ .

Przykład XXV. Wytwarzanie związku o wzorze 192. 98,3 części wagowe 2-metylofuranoaldehydu 5 dodaje się do roztworu chlorowodoru 1-ami-

no-2-ketoimidazolidyny w 1000 częściach objętościowych wody, doprowadzonego do wartości pH 4,5 za pomocą ługu sodowego i mieszaniny reakcyjną miesza w ciągu kilkunastu godzin.

Powstały osad odsącza się, myje wodą i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się 126 części wagowych 1-(5-metylofurylidenoamino)-2-ketoimidazolidyny o temperaturze topnienia 194—196°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 3320, 1735, 1710, 1480, 1420, 1395, 1245 cm⁻¹.

NMR (d₆DMSO): 7,57 (s, 1H), 7,22 (s, szeroki, 1H), 6,67 i 6,25 (układ AB, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,38 (s, 3H) δ.

Analiza:

Obliczono: %C 55,95, %H 5,74, %N 21,75,

Otrzymano: %C 56,0, %H 5,8, %N 21,3.

25.2. Wytwarzanie związku o wzorze 193. 50,0 części wagowych 1-(5-metylofurylidenoamino)-2-ketoimidazolidyny, 84,3 części wagowych trójetyloaminy, 84,0 części wagowych chlorotrójmetylosilanu poddaje się reakcji z 51,4 częściami wagowymi fosgeny, według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.2.).

Po przekrystalizowaniu otrzymanego produktu z acetonitrylu otrzymuje się 50,7 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(5-metylofurylidenoamino)-imidazolidyny o temperaturze rozkładu 180—186°C. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy): 1815 cm⁻¹.

25.3. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 194. 6,1 części wagowych trójwodzianu ampicyliny i 2,6 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(5-metylofurylidenoamino)-imidazolidyny w 80 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3.) i otrzymuje sól sodową kwasu 6-(D-α-[(2-keto-3-(5-metylofurylidenoamino)-imidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-penicylanowego o temperaturze rozkładu 210—220°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1720, 1660, 1600, 1525, 1410 cm⁻¹.

NMR (CD₃OD): 7,62 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 6,75 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,45 (AB, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,83 (s, szeroki, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

25.4. Wytwarzanie związku o wzorze 195. 4,4 części wagowe dwuwodzianu cefaloglicyny i 2,6 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(5-metylofurylidenoamino)-imidazolidyny w 80 częściach objętościowych wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.6.) i otrzymuje 4,4 części wagowe soli sodowej kwasu 7-(D-α-[(2-keto-3-(5-metylofurylidenoamino)-imidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo-4³-cefemokarboksylowego-4. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1725, 1660, 1525, 1405, 1225 cm⁻¹.

NMR (CD₃OD): 7,70 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 6,80 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,95 (m, przemieszczenie od sygnału wymiennych protonów), 3,88 (s, szeroki 4H), 3,45 (przemieszczenie od pików rozpuszczalnika), 2,35 (s, 3H), 2,04 (s, 3H) δ.

Przykład XXVI. Wytwarzanie związku o wzorze 196. 14,0 części wagowych 5-metylo-3-formyloizoksazolu poddaje się reakcji, według sposobu opisanego w pierwszej części przykładu XXV, z 25,6 częściami wagowymi chlorowodoru 1-amino-2-ketoimidazolidyny w 100 częściach objętościowych wody.

Po upływie 90 minut odsącza się osad, przemywa go wodą, suszy, i przekrystalizowuje z absolutnego acetonitrylu. Otrzymuje się 12,5 części wagowych 1-(5-metyloizoksazolilo)-3-(metylenoamino)-2-ketoimidazolidyny o temperaturze topnienia 195—197°C. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy): 3220, 1695, 1610 cm⁻¹.

NMR (CD₃OD): 7,65 (s, 1H), 7,47 (s, szeroki, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,7 (m, 4H), 2,50 (s, 3H) δ.

Analiza:

Obliczono: %C 49,48, %H 5,19, %N 28,85,

Otrzymano: %C 49,6, %H 5,2, %N 29,2.

26.2. Wytwarzanie związku o wzorze 197. 12,0 części wagowych 1-(5-metyloizoksazolilo)-3-(metylenoamino)-2-ketoimidazolidyny, 21,0 części wagowych trójetyloaminy, 20,8 części wagowych chlorotrójmetylosilanu, jak i 12,3 części wagowych fosgeny poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.2.) i otrzymuje 19,8 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(5-metyloizoksazolilo)-3-(metylenoamino)-imidazolidyny o temperaturze topnienia 199—203°C. Związek ten zawiera jeszcze nieznaczny ilość chlorowodoru trójetyloaminy, ale zanieczyszczenia tego nie usuwa się, ponieważ nie przeszkadza ono w dalszych reakcjach. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy): 1790 cm⁻¹.

26.3. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 198. 16,5 części wagowych trójwodzianu ampicyliny poddaje się reakcji z 9,5 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(5-metyloizoksazolilo-3)-metylenoamino)-imidazolidyny w 100 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu, według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.6.) i otrzymuje 1,0 część wagową soli sodowej kwasu 6-(D-α-[(2-keto-3-(5-metyloizoksazolilo-3)-metylenoamino)-imidazolidynylo-3)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-penicylanowego. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1730, 1660, 1600, 1525, 1395, 1225 cm⁻¹.

NMR (CD₃OD/D₂O): 7,72 (s, 1H), 7,38 (s, 5H), 6,62 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,43 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,90 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,48 (s, 3H) δ.

26.4. Wytwarzanie związku o wzorze 199. 18,1 części wagowych dwuwodzianu cefaloglicyny i 9,5 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(metyloizoksazolilo-3)-metylenoamino)-imidazolidyny w 150 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.6.). Otrzymuje się 2,2 części wagowe soli sodowej kwasu 7-(D-α-[(2-keto-3-(5-metyloizoksazolilo-3)-metylenoamino)-imidazolidynylo-1)-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo-4²-cefemokarboksylowego-4 o temperaturze rozkładu 215—220°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1730 (przebiecie), 1670, 1595, 1395 cm⁻¹.

NMR (CD₃OD/D₂O): 7,74 (s, 1H), 7,38 (s, 5H), 6,63 (s, 1H), 5,65 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,95 (przemieszczenie od sygnału wymiennych protonów), 3,90 (s, szeroki, 4H), 3,4 (przemieszczenie od sygnału pików rozpuszczalnika), 2,45 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) δ.

Przykład XXVII. Wytwarzanie związku o wzorze 200. 48,6 części wagowych 1-(dwuacetoksymetylo)-5-nitrofuranu, w mieszaninie 216 części objętościowych wody i 108 części wagowych H₂SO₄, w atmosferze azotu, utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 15 minut, po czym mieszaninę oziębia się wytworzony 5-nitrofurfurol przenosi się do eteru dwuetylowego i po oddestylowaniu eteru rozpuszcza się w 100 częściach objętościowych metanolu. Do roztworu metanolowego dodaje się roztwór 27,5 części wagowych chlorowodoru 1-amino-2-ketoimidazolidyny w 100 częściach objętościowych wody i po upływie 4,5 godzin wydzielony produkt odsąca się, myje wodą i suszy. Otrzymuje się 42,1 części wagowych związku o temperaturze topnienia 259–260°C (oznaczonej na przyrządzie Koflera).

Analiza:

Obliczono: %C 42,9, %H 3,6, %N 25,0, %O 28,6,
Otrzymano: %C 42,8, %H 3,7, %N 25,2, %O 29,1.

27.2. Wytwarzanie związku o wzorze 201. 8,0 części wagowych produktu otrzymanego według przykładu 27.1 poddaje się siliowaniu i reakcji z 2,6 częściami objętościowymi fosgeny, według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.2.) i otrzymuje 5,2 części wagowych związku o temperaturze topnienia 188–190°C (stolik Koflera). Związek ten zawiera niewielką ilość chlorowodoru trójetyloaminy. Przeważającą ilość chlorowodoru trójetyloaminy usuwa się przez wymycie dwuchlorometanem, co nie zakłóca przebiegu dalszych reakcji.

27.3. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 202. Według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3.) poddaje się reakcji 1,5 części wagowych trójwodzianu ampicyliny, z 1,1 częściami wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(5-nitrofurylidenoamino)-imidazolidyny i po obróbce mieszaniny poreakcyjnej otrzymuje 0,7 części wagowych surowej soli sodowej. Sól, w celu oczyszczenia, zawieszają w niewielkiej ilości wody, odsącają części nierozpuszczalne i suszy, uzyskując 0,3 części wagowe produktu. Wodny przesącz nawarstwia się octanem etylu i zakwasza aż do wartości pH 1,5 a następnie, według opisanego uprzednio sposobu, wytrąca z roztworu sól sodową, uzyskując 0,2 części wagowe produktu.

Całkowita wydajność wynosi 0,5 części wagowych soli sodowej D-α-[[2-keto-3-(5-nitro-furylidenoamino)-imidazolidynylo-1]-karbonyloamino]-benzylpenicyliny, o 44% zawartości β-laktamu (według widma NMR i analizy elementarnej). Produkt ten zawiera ponadto 44% związku o otwartym β-laktamowym pierścieniu (mieszanina reakcyjna, po zakwaszeniu była utrzymywana przez dłuższy okres czasu, w temperaturze 20°C).

Według widma NMR i danych analitycznych substancja zawiera jeszcze 4,8M wody (łącznie z wodą zużytą przy otwarciu pierścienia β-lakta-

mowego, co uwzględniono przy obliczeniu następujących wyników analizy:

Obliczono: %C 42,4, %H 4,8, %N 13,8, %S 4,5,
Znaleziono: %C 42,1, %H 4,8, %N 13,8, %S 4,3.

5 Związek ulega rozkładowi w temperaturze powyżej 260°C. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy), zakres karbonylowy: 1775 (przebiegię), 1745, 1665, 1590 i 1515 cm⁻¹.

27.4. Wytwarzanie cefalosporyny o wzorze 203. Tę cefalosporynę otrzymuje się przez poddanie reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3. i 1.6.), 4,0 części wagowych dwuwodzianu cefaloglicyny, z 2,5 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(5-nitrofurylidenoamino)-imidazolidyny. Przy zakwaszeniu mieszaniny poreakcyjnej uwolnionej od tetrahydrofuranu część wytworzonego kwasu cefalosporynowego ulega rozpuszczeniu w octanie etylu, natomiast druga część wytworzonego związku wytrąca się z roztworu. Z obu tych frakcji uzyskuje się sól sodową według uprzednio opisanego sposobu. Łącznie uzyskuje się 2,8 części wagowych soli sodowej kwasu 7-(D-α-[(2-keto-3-(5-nitrofurylidenoamino)-imidazolidynylo-1]-karbonyloamino]-fenyloacetamido)-3-acetoksymetylo-β-cefemokarbonylowego-4. Związek ten w temperaturze od 230 do 260°C ulega rozkładowi bez przejścia w klarowny stop (temperaturę oznaczono w przyrządzie Koflera). Zawartość oznaczonego jodometrycznie β-laktamu wynosi 84%.

30 NMR (d₆-DMF) sygnały przy τ = 1,95–2,9 (8H), 4,1–4,5 (2H), 4,9–5,2 (3H), 6,0 (4H), 6,6–6,85 (2H) i 8,0 ppm (3H). Widmo w podczerwieni (olej parafinowy), zakres karbonylowy: 1765 (przebiegię), 1725, 1670, 1600, 1510 cm⁻¹.

Przykład XXVIII. Wytwarzanie związku o wzorze 204. Związek ten wytwarza się przez poddanie reakcji 1,2 części wagowych 1-amino-2-ketoimidazolidyny z 1,8 częściami wagowymi 5-metoksykarbonylofurfuralu w 12 częściach objętościowych wodnego metanolu (1:1), w temperaturze 20°C, w ciągu 60 minut. Otrzymuje się 2,7 części wagowych produktu, który powyżej temperatury 88°C ulega sklejaniu (pomiar temperatury topnienia w przyrządzie Koflera).

28.2. Wytwarzanie związku o wzorze 205. 2,6 części wagowych uprzednio wytworzonego związku o wzorze 204 poddaje się siliowaniu, a następnie reakcji z 0,8 częściami fosgeny według reakcji opisanej w przykładzie I (w części 1.2.). Otrzymuje się 1,5 części wagowych związku, zanieczyszczonego niewielką ilością chlorowodoru trójetyloaminy, który (w postaci surowej) ulega rozkładowi w temperaturze powyżej 220°C (oznaczonej w przyrządzie Koflera).

28.3. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 206. Reakcji poddaje się 0,87 części wagowych trójwodzianu ampicyliny, z 0,65 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(5-metoksykarbonylofurylidenoamino)-imidazolidyny według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3.). Otrzymuje się 0,5 części wagowych soli sodowej kwasu D-α-[[2-keto-3-(5-metoksykarbonylofurylidenoamino)-imidazolidynylo-1]-karbonyloamino]-benzylpenicy-

lanowego o 80% zawartości β -laktamu (oznaczonego jodometrycznie) i temperaturze topnienia 185—210 (rozkład) oznaczonej w przyrządzie Koflera. Widmo w podczerwieni w oleju parafinowym, (zakres karbonylowy): 1770, 1730, 1670, 1605 i 1530 cm^{-1} .

Przykład XXIX. Wytwarzanie związku o wzorze 207. Związek ten wytwarza się przez poddanie reakcji 1,3 części wagowych 1-amino-2-ketoimidazolidyny, 2,6 częściami 5-etoksykarbonylofururalu w wodnym metanolu. Otrzymuje się 3,1 części wagowych produktu o temperaturze topnienia (produkt surowy), oznaczonej w przyrządzie Koflera, 135—138°C.

29.2. Wytwarzanie związku o wzorze 208. 2,85 części wagowych wyżej otrzymanego związku poddaje się siliowaniu, według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3.), (ale z tą różnicą, że reakcję prowadzi się w dioksanie, jako rozpuszczalniku), a następnie z 0,9 częściami objętościowymi fosgeny. Produkt (surowy) topnieje w temperaturze 230—233°C (przyrząd Koflera).

29.3. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 209. Według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3.) reakcji poddaje się 1,3 części wagowych trójwodzianu ampicyliny z 1,0 częścią wagową 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(5-etoksykarbonylofurylide-noamino)-imidazolidyny i otrzymuje sól sodową kwasu D- α -[2-keto-3-(5-etoksykarbonylofurylide-noamino)-imidazolidynylo-1]-karbonyloamino}-benzylpenicylanowego. Zawartość β -laktamu (oznaczona jodometrycznie) wynosi 92% (substancja zawiera około 6% produktu o otwartym pierścieniu β -laktamowym). Związek ten w temperaturze około 220°C (przyrząd Koflera) ulega rozkładowi. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy), zakres karbonylowy: 1775—1790, 1740, 1675, 1610 i 1520—1540 cm^{-1} .

Według danych NMR penicylina ta zawiera około 4,3M wody i 0,16M soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego, co uwzględniono przy obliczaniu niżej podanych wyników analizy.

Obliczono: %C 46,7, %H 5,3, %N 11,2, %S 4,3,
Otrzymano: %C 46,7, %H 5,6, %N 11,2, %S 4,5.

Przykład XXX. Wytwarzanie związku o wzorze 210. Ten produkt wyjściowy otrzymuje się przez rozpuszczenie 6,9 części wagowych chlorowodoru 1-amino-2-ketoimidazolidyny w 50 częściach objętościowych 1N ługu sodowego i zadanie roztworu 8,0 częściami wagowymi 4-III-rzęd-butylbenzaldehydu i następne utrzymywanie mieszaniny reakcyjnej w temperaturze 20°C, przy mieszaniu, w ciągu 24 godzin. Wytrącający się z roztworu produkt przekształca się z acetonitrylu. Uzyskuje się 5,9 części wagowych związku o temperaturze topnienia 208°C (przyrząd Koflera).

30.2. Wytwarzanie związku o wzorze 211. Związek ten wytwarza się według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.2.) z 5,5 części wagowych związku opisanego w pierwszej części przykładu XXX, przez poddanie siliowaniu 4,4 częściami wagowymi trójetylochlorosilanu i następną reakcję z 2,1 częściami objętościowymi fosgeny, przy użyciu

dioksanu jako rozpuszczalnika. Otrzymany produkt zawiera jeszcze nieco chlorowodoru trójetyloaminy. Widmo w podczerwieni w oleju parafinowym (CO—Cl): 1808 cm^{-1} .

30.3. Wytwarzanie penicyliny o wzorze 212. Reakcji poddaje się 2,2 części wagowych trójwodzianu ampicyliny, według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3.), z 2,0 częściami wagowymi 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(4-III-rzęd-butylbenzaloimino)-imidazolidyny (patrz — uprzednio). Otrzymuje się 2,7 części wagowych soli sodowej kwasu 6-{D- α -[2-keto-3-(4-III-rzęd-butylbenzaloimino)-imidazolidynylo-1]-karbonyloamino}-fenyloacetamido}-penicylanowego. Produkt zawiera w 83% β -laktamu (oznaczono jodometrycznie) i około 10% związku o otwartym pierścieniu β -laktamowym. Penicylina ta topnieje kleisto począwszy od temperatury 240°C a w temperaturze 259°C tworzy ciemny stop, który na skutek rozkładu ulega szybkiemu zestaleniu.

NMR (w CD_3OD), sygnały przy $\tau = 215$ —2,8 (10H), 4,4 (1H), 4,4—4,65 (2H), 5,85 (1H), 6,3 (szeroki, 4H), 8,45 (3H), 8,52 (3H) i 8,75 ppm (9H). Z widma NMR wynika, że związek zawiera około 1,8M wody. Fakt ten uwzględniono w niżej podanych obliczeniach danych analitycznych:

Obliczono: %C 55,1, %H 5,8, %N 12,4, %S 4,7,
Otrzymano: %C 55,1, %H 5,9, %N 12,4, %S 4,8,

Widmo w podczerwieni (olej parafinowy/Zakres karbonylowy): 1772, 1730, 1672, 1610 i 1515—1530 cm^{-1} .

Przykład XXXI. Wytwarzanie cefalosporyny o wzorze 213. 1,5 części wagowych dwuwodzianu cefaloglicyny i 0,8 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-(3-pirydylo-metylidenoamino)-imidazolidyny poddaje się reakcji według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.3. i 1.6.). Po oddestylowaniu tetrahydrofuranu i zakwaszeniu do wartości pH 1,5, z zakwaszonej mieszaniny wydziela się 0,8 części wagowych osadu nierozpuszczalnego w wodzie i octanie etylu. Produkt ten nie wykazuje określonej temperatury topnienia, tylko ulega rozkładowi w temperaturze od około 200 do 260°C (oznaczenie na stoliku Koflera).

Widmo w podczerwieni (olej parafinowy): 1770, 1745, 1675 i 1550—1520 cm^{-1} . Otrzymany kwas rozpuszcza się w niewielkiej ilości dwumetyloformamidu i roztwór zadaje 1M roztworem soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego w zawierającym metanol eterze i wytrąca sól sodową cefalosporyny, za pomocą eteru. Uzyskuje się 0,6 części wagowych soli sodowej kwasu 7-{D- α -[2-keto-3-(3-pirydylo-metylidenoamino)-imidazolidynylo-1]-karbonyloamino}-fenyloacetamido}-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksyloowego-4.

Temperatura topnienia: subtelnie sproszkowany produkt, naprószone na stolik ogrzewczy Koflera, ulega w temperaturze 242°C szybkiemu klarownemu stopnieniu, a następnie natychmiastowemu rozkładowi i zestaleniu nie ulegając już stopnieniu w temperaturze do 260°C. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy), zakres karbonylowy: 1770 (przebiegię), 1760, 1730, 1670, 1605 i 1550—1530 cm^{-1} .

Według widma NMR produkt zawiera około 5,5M wody i 0,26M soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego, co uwzględniono przy obliczaniu wyników analitycznych:

Obliczono: %C 45,9, %H 5,2, %N 12,5,
Otrzymano: %C 45,9, %H 5,3, %N 12,4.

Zawartość β -laktamu (oznaczona jodometrycznie) wynosi 82%.

Przykład XXXII. Wytwarzanie związku o wzorze 214. 11,0 części wagowych kwasu 7-(D- α -aminofenylacetamido)-3-hydroksymetylo-3-cefemokarboksylowego-4 w 100 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu i 6,1 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-furylidenoaminoimidazolidyny poddaje się reakcji i dalszej obróbce według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.6.). Otrzymuje się 6,9 części wagowych soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-furylidenoaminoimidazolidyno-1)-karbonyloamino]-fenylacetamido)-3-hydroksymetylo- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4, o temperaturze rozkładu 215—220°C.

NMR (CD₃OD): 7,80 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,97 (q, 1H), 5,75 (d, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,37 (przemieszczenie od sygnału wymiennych protonów), 4,40 (s, 2H), 3,95 (s, szeroki, 4H), protony C-2 są przemieszczone od pików rozpuszczalnika (w δ).

Przykład XXXIII. Wytwarzanie związku o wzorze 215. 7,5 części wagowych kwasu 7-(D- α -aminofenylacetamido)-3-[(3-metylotiadiazolilo-5)-tiometylo]- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4, w 100 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu i 6,1 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-furylidenoaminoimidazolidyny poddaje się reakcji i obróbce według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.6.). Otrzymuje się 5,2 części wagowych soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-furylidenoaminoimidazolidyno-1)-karbonyloamino]-fenylacetamido)-3-[(3-metylotiadiazolilo-5)-tiometylo]- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4, w temperaturze rozkładu 210—215°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1720, 1660, 1595, 1525, 1475, 1410, 1275, 1230 cm⁻¹.

NMR (CD₃OD): 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,33 (m, 5H), 6,86 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,65 (d, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,02 (pseudo-q-2H), 3,85 (s, szeroki 4H), 3,4 (przemieszczenie od pików rozpuszczalnika), 2,52 (s, 3H) δ .

Przykład XXXIV. Wytwarzanie związku o wzorze 216. W którym Q oznacza atom wodoru lub atom sodu, 5,0 części wagowych kwasu 7-(D- α -aminofenylacetamido)-3-[(1-metylotetrazolilo-5)-tiometylo]- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4 w 100 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu i 6,1 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-furylidenoaminoimidazolidyny poddaje się reakcji i dalszej obróbce według sposobu opisanego w przykładzie I (w części 1.6.). Otrzymuje się 3,2 części wagowych soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-furylidenoaminoimidazolidyno-1)-karbonyloamino]-fenylacetamido)-3-[(1-metylotetrazolilo-5)-tiometylo]- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4, o temperaturze rozkładu 210—220°C. Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1720, 1660, 1610, 1520, 1475, 1410, 1230 cm⁻¹.

NMR (CD₃OD): 7,73 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,38 (m, 5H), 6,88 (d, 1H), 6,54 (q, 1H), 5,67 (d, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,9 (przemieszczenie od wymiennych protonów), 4,32 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, szeroki, 4H), 3,45 (przemieszczenie od pików rozpuszczalnika) δ .

Przykład XXXV. Wytwarzanie związku o wzorze 217, w którym Q oznacza atom wodoru lub atom sodu 8,0 części wagowych kwasu 7-(D- α -aminofenylacetamido)-3-[(5-trójfluorometylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)-tiometylo]- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4 w 100 częściach objętościowych 80% wodnego tetrahydrofuranu i 6,1 części wagowych 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-furylidenoaminoimidazolidyny poddaje się reakcji i obróbce według sposobu opisanego w przykładzie. Otrzymuje się 7,8 części wagowych soli sodowej kwasu 7-(D- α -[(2-keto-3-furylidenoaminoimidazolidyno-1)-karbonyloamino]-fenylacetamido)-3-[(5-trójfluorometylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)-tiometylo]- Δ^3 -cefemokarboksylowego-4, o temperaturze rozkładu 220°C. i 76% zawartości β -laktamu. Widmo w podczerwieni (olej parafinowy), zakres karbonylowy: 1765, 1720, 1660, 1600, 1530 cm⁻¹.

Zastrzeżenia patentowe

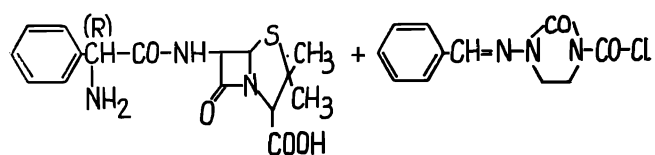
1. Sposób wytwarzania nowego β -laktamowego antybiotyku o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę metoksylową, Z oznacza grupę o wzorze 6 lub o wzorze 7, w których to wzorach R¹ i R² oznaczają takie same lub różne podstawniki, jak atom wodoru, ewentualnie podstawioną grupę alkilową lub alkenylową, ewentualnie podstawioną grupą cykloalkilową, cykloalkenylową i cykloalkanodienylową, ewentualnie podstawioną resztę aryloalkilową, ewentualnie podstawioną resztę arylową, ewentualnie podstawioną resztę heterocykliczną, przy czym R¹ i R² razem ze związanym z nimi atomem węgla, mogą tworzyć ewentualnie podstawiony 3—7 członowy, nasycony lub nienasycony pierścień karbocykliczny lub heterocykliczny, symbol A oznacza grupę o wzorze —CH₂—CH₂—, —CH₂—CH₂—CH₂— lub o wzorze 8, symbol B oznacza ewentualnie podstawioną resztę fenylową, cykloheksenylową lub cykloheksadienylową, X oznacza S, Y oznacza grupę o wzorze 9 lub o wzorze 10, w których to wzorach atom węgla związany z grupą karboksylową połączony jest z atomem azotu pierścienia β -laktamowego, a T oznacza atom wodoru, grupę alkilo-CO—O; resztę pirydyny, aminopirydyny, resztę karbamoiloksylową, azydkil, grupę cyjanową, ewentualnie podstawioną grupę —S-fenylową lub grupę —S-Het, w której Het oznacza ewentualnie podstawiony 5—6 członowy pierścień heterocykliczny, w obu możliwych konfiguracjach R i S, jak i w postaci mieszaniny diastereomerów, oraz postaci syn- i anti- związku o wzorze 1, w przypadku gdy symbol Z oznacza grupę o wzorze 6, w którym R¹ i R² są różne jak i różnych wdzianów związku o wzorze 1 i ich nietoksycznych farmakologicznie dozwolonych soli, znamieny tym,

że poddaje się reakcji związek o wzorze 2, w którym symbole R, B, X i Y mają wyżej podane znaczenie, lub ich sole, ze związkiem o wzorze 3, w którym Z i A mają wyżej podane znaczenie, a W oznacza atom chlorowca, grupę azydku lub inną nukleofilowo odszczepianą, usuwalną grupę, w obecności rozpuszczalnika i ewentualnie środka wiążącego kwas, w temperaturze od -20° do $+50^{\circ}\text{C}$ i otrzymany β -laktamowy antybiotyk ewentualnie przekształca się w jego nietoksyczne, fizjologicznie dozwolone sole lub otrzymaną sól ewentualnie przekształca się w wolny kwas.

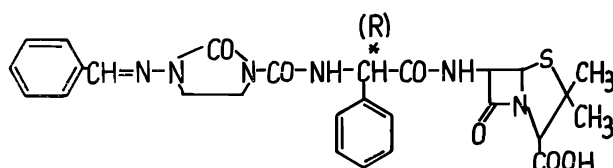
2. Sposób wytwarzania nowego β -laktamowego antybiotyku o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę metoksyłową, Z oznacza grupę o wzorze 6 lub o wzorze 7, w których to wzorach R^1 i R^2 oznaczają takie same lub różne podstawniki jak grupę karboksylową, metoksykarbonyłową, etoksykarbonyłową, grupę cyjanową, nitrową, niskoalkilokarbonyłową, grupę o wzorze $-\text{CONH}_2$, CONHCH_3 , $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ lub $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, a symbol A oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ lub o wzorze 8, symbol B oznacza ewentualnie podstawioną resztę fenyłową, cykloheksenylową lub cykloheksadienylową, X oznacza S, Y oznacza grupę o wzorze 9 lub o wzorze 10, w których to wzorach atom węgla związany z grupą karboksylową połączony jest z atomem azotu pierścienia β -laktamowego, a T oznacza atom wodoru, grupę alkilo $-\text{CO}-\text{O}$, resztę piry-

dyny, aminopirydyny, resztę karbamoiloksyłową, azydku, grupę cyjanową, hydroksylową, ewentualnie podstawioną grupę $-\text{S}$ -fenyłową lub grupę $-\text{S}$ -Het, w której Het oznacza ewentualnie podstawiony 5-6 członowy pierścień heterocykliczny, w obu możliwych konfiguracjach R i S, jak i w postaci mieszaniny diastereomerów, oraz postaci syn- i anti- związku o wzorze 1, w przypadku gdy symbol Z oznacza grupę o wzorze 6, w którym R^1 i R^2 są różne jak i różnych wodzionów związku o wzorze 1 i ich nietoksycznych farmakologicznie dozwolonych soli, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek o wzorze 2, w którym symbole R, B, X i Y mają wyżej podane znaczenie, lub ich sole, ze związkiem o wzorze 3, w którym Z i A mają wyżej podane znaczenie, a W oznacza atom chlorowca, grupę azydku lub inną nukleofilowo-odszczepioną, usuwalną grupę, w obecności rozpuszczalnika i ewentualnie środka wiążącego kwas, w temperaturze od -20° do 50°C i otrzymany β -laktamowy antybiotyk ewentualnie przekształca się w jego nietoksyczne, fizjologicznie dozwolone sole lub otrzymaną sól ewentualnie przekształca się w wolny kwas.

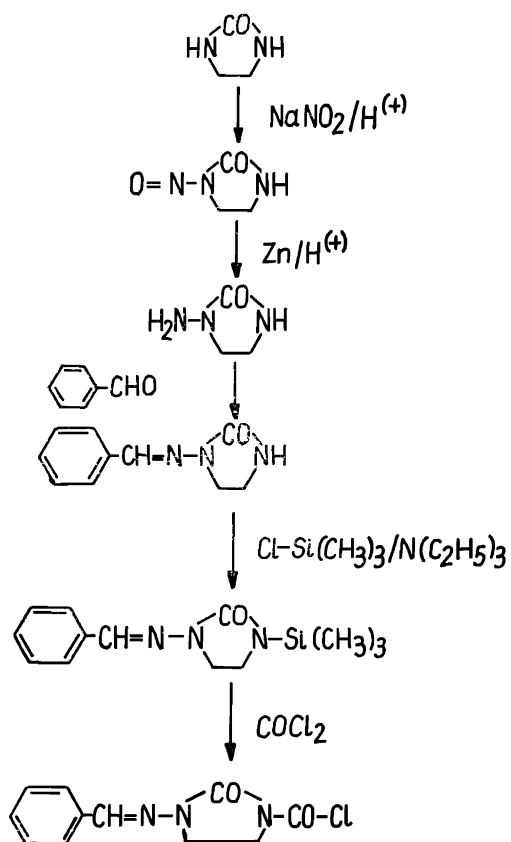
3. Sposób wytwarzania nowego β -laktamowego antybiotyku o wzorze 120, w którym Q oznacza atom wodoru lub atom sodu, **znamienny tym**, że reakcji poddaje się dwuwodzion cefaloglicyny z 1-chlorokarbonylo-2-keto-3-furylidenoaminoimidazolidyną i otrzymany kwas ewentualnie przeprowadza się w jego sól sodową.



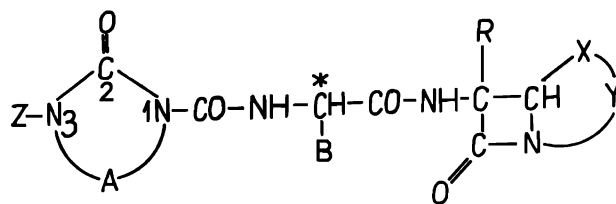
↓ czterowodorofuran / H₂O
 0-20°C
 ↓ pH = 6,5-7,5



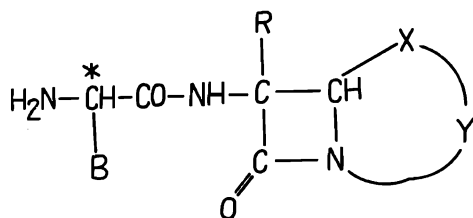
Schemat 1



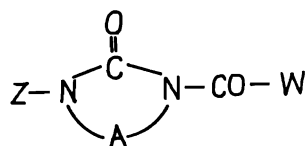
Schemat 2



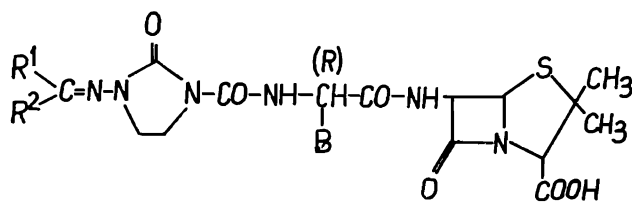
Wzór 1



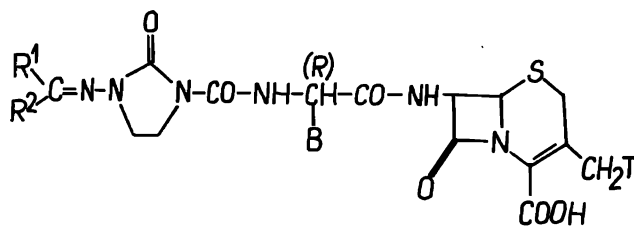
Wzór 2



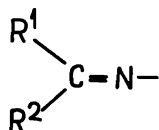
Wzór 3



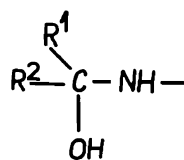
Wzór 4



Wzór 5



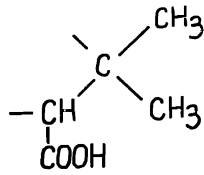
Wzór 6



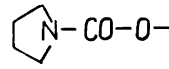
Wzór 7



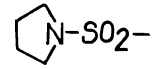
Wzór 8



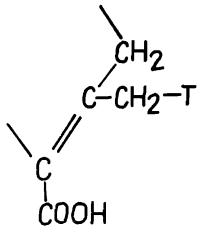
Wzór 9



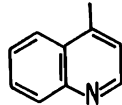
Wzór 14



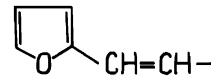
Wzór 15



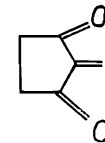
Wzór 10



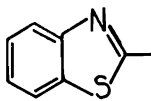
Wzór 11



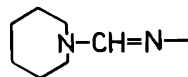
Wzór 16



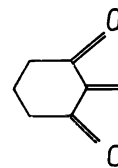
Wzór 17



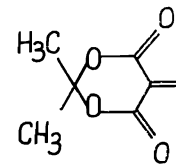
Wzór 12



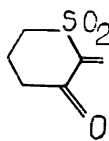
Wzór 13



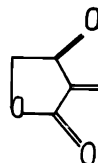
Wzór 18



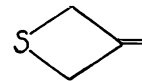
Wzór 19



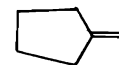
Wzór 20



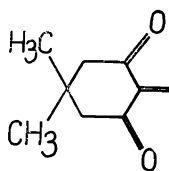
Wzór 21



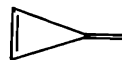
Wzór 26



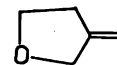
Wzór 27



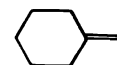
Wzór 22



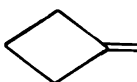
Wzór 23



Wzór 28



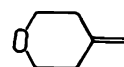
Wzór 29



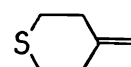
Wzór 24



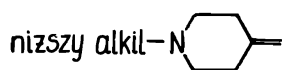
Wzór 25



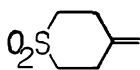
Wzór 30



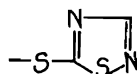
Wzór 31



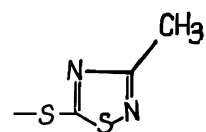
Wzór 32



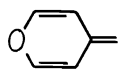
Wzór 33



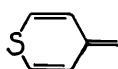
Wzór 38



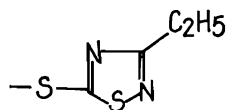
Wzór 39



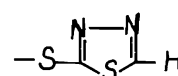
Wzór 34



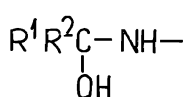
Wzór 35



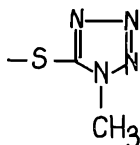
Wzór 40



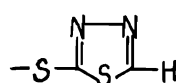
Wzór 41



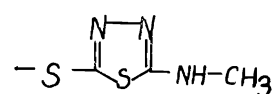
Wzór 36



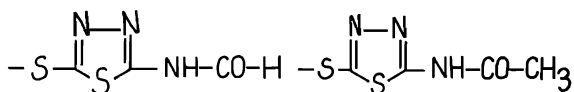
Wzór 37



Wzór 42

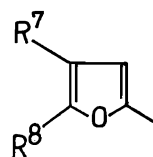


Wzór 43

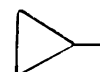


Wzór 44

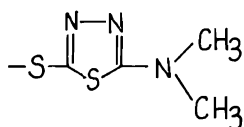
Wzór 45



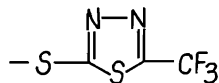
Wzór 50



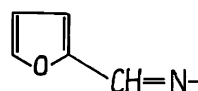
Wzór 51



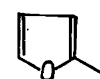
Wzór 46



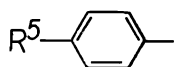
Wzór 47



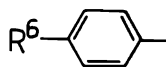
Wzór 52



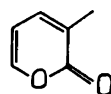
Wzór 53



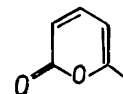
Wzór 48



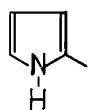
Wzór 49



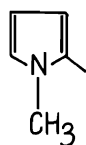
Wzór 54



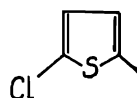
Wzór 55



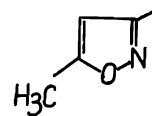
Wzór 56



Wzór 57



Wzór 62



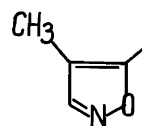
Wzór 63



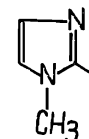
Wzór 58



Wzór 59



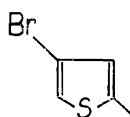
Wzór 64



Wzór 65



Wzór 60



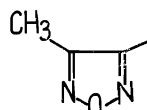
Wzór 61



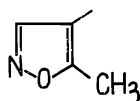
Wzór 67



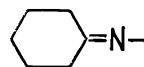
Wzór 68



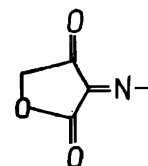
Wzór 68



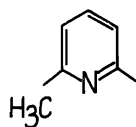
Wzór 69



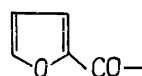
Wzór 74



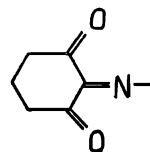
Wzór 75



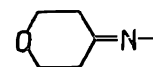
Wzór 70



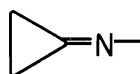
Wzór 71



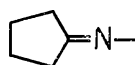
Wzór 76



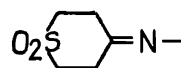
Wzór 77



Wzór 72



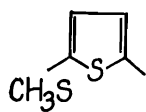
Wzór 73



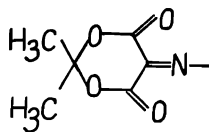
Wzór 78



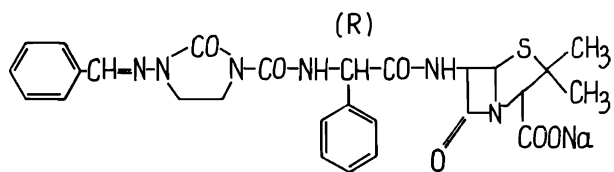
Wzór 79



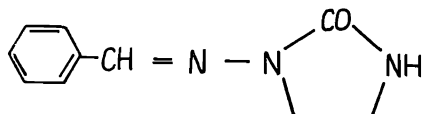
Wzór 80



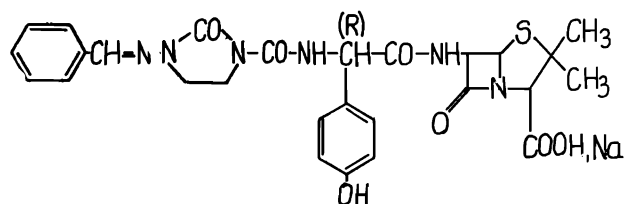
Wzór 81



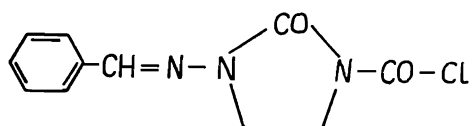
Wzór 84



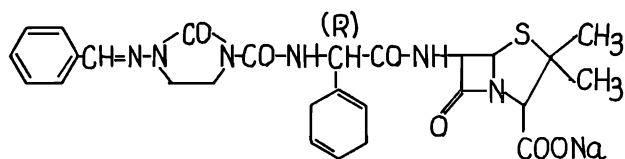
Wzór 82



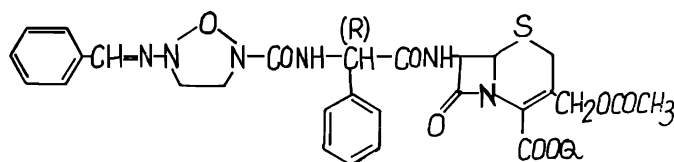
Wzór 85



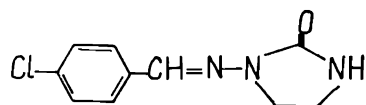
Wzór 83



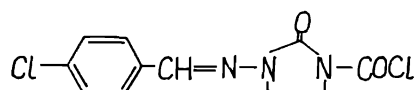
Wzór 86



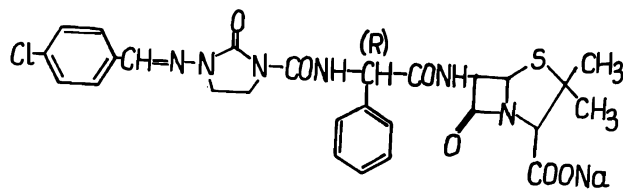
Wzór 87



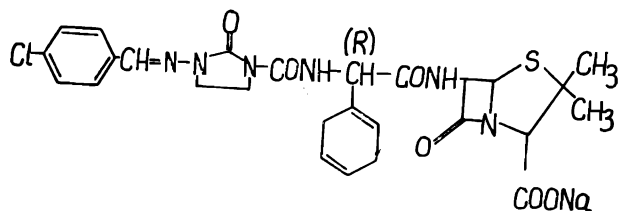
Wzór 88



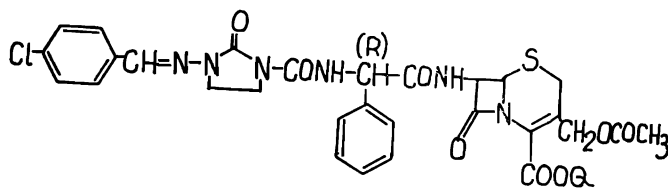
Wzór 89



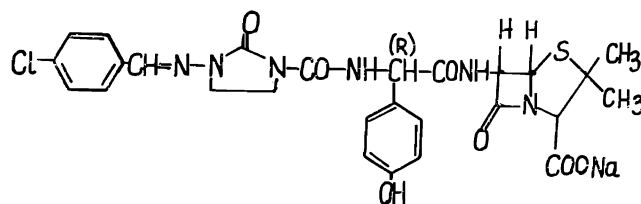
Wzór 90



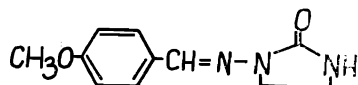
Wzór 91



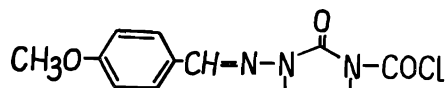
Wzór 92



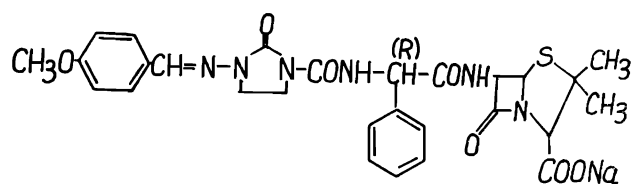
Wzór 93



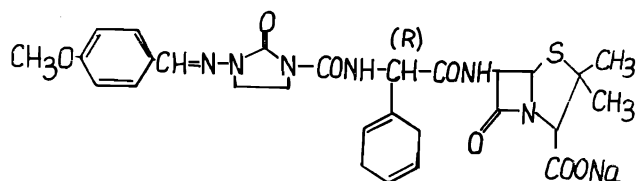
Wzór 94



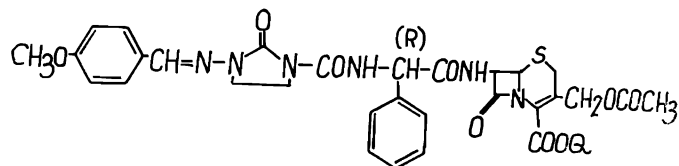
Wzór 95



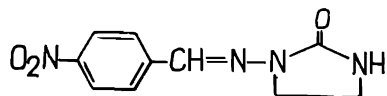
Wzór 96



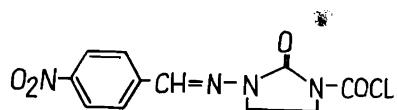
Wzór 97



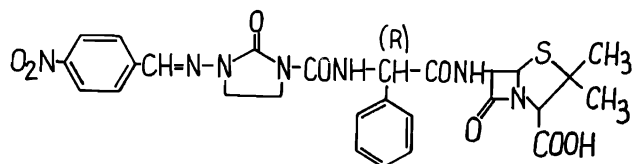
Wzór 98



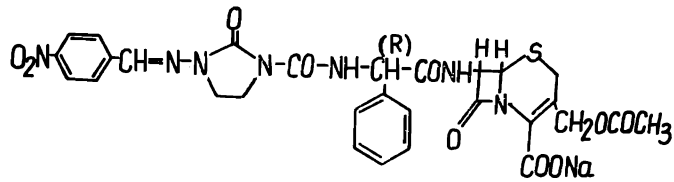
Wzór 99



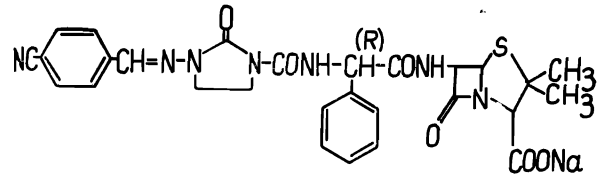
Wzór 100



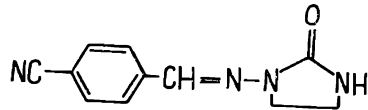
Wzór 101



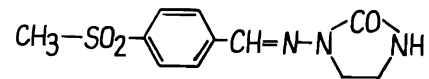
Wzór 102



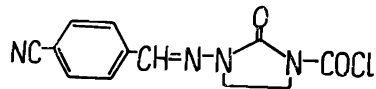
Wzór 105



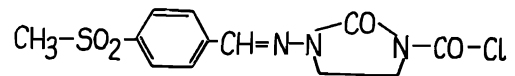
Wzór 103



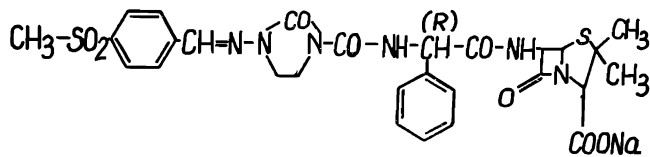
Wzór 106



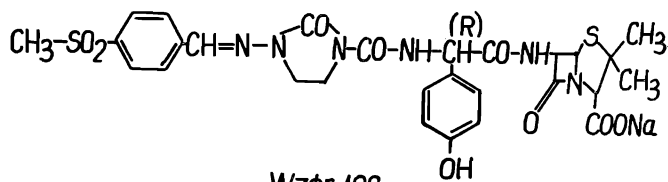
Wzór 104



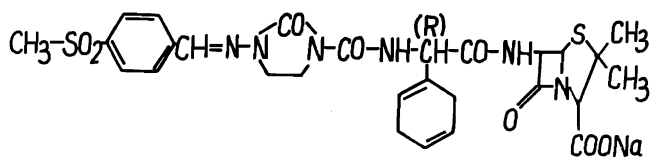
Wzór 107



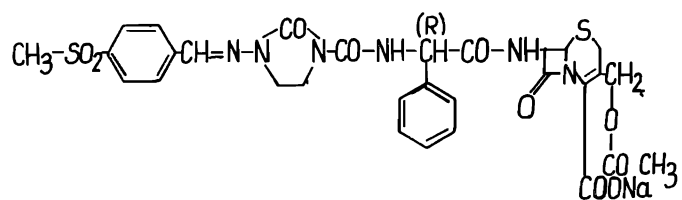
Wzór 108



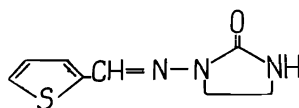
Wzór 109



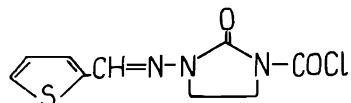
Wzór 110



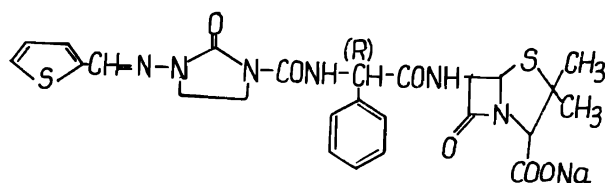
Wzór 111



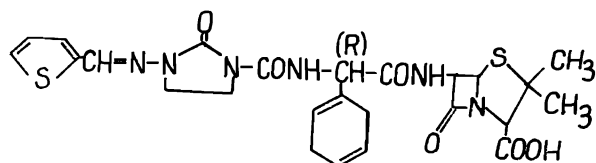
Wzór 112



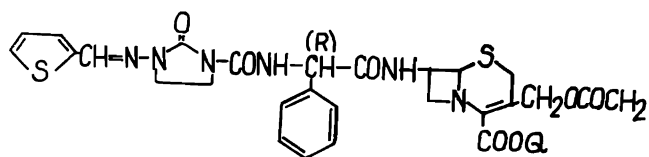
Wzór 113



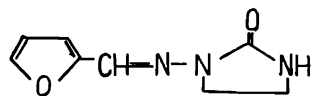
Wzór 114



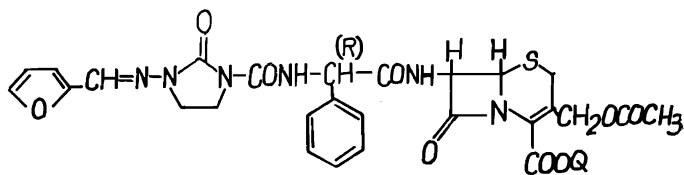
Wzór 115



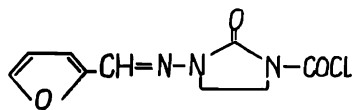
Wzór 116



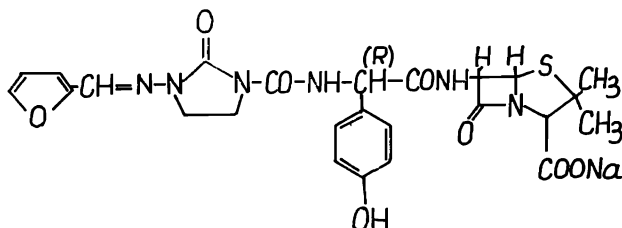
Wzór 117



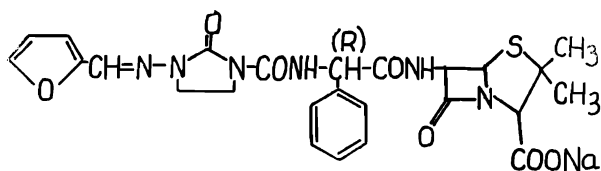
Wzór 120



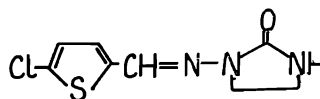
Wzór 118



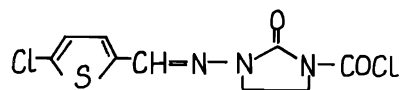
Wzór 121



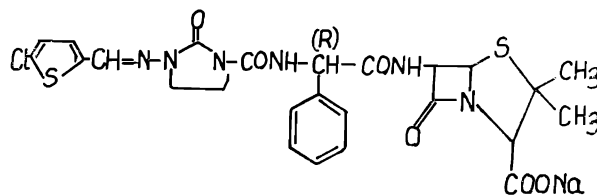
Wzór 119



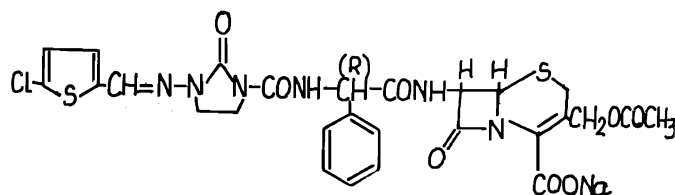
Wzór 122



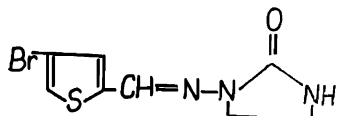
Wzór 123



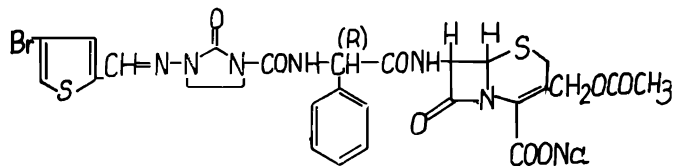
Wzór 124



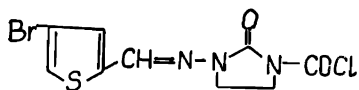
Wzór 125



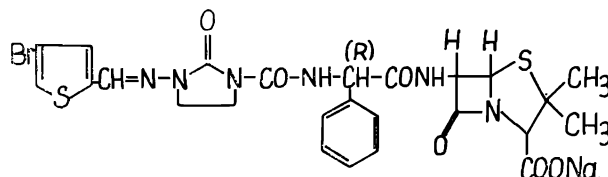
Wzór 126



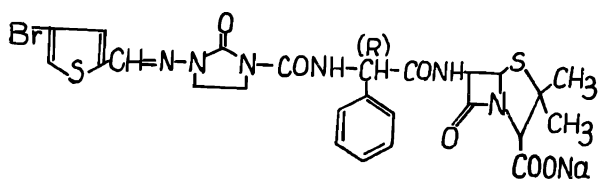
Wzór 129



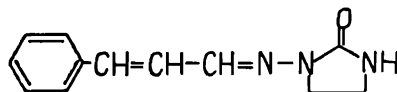
Wzór 127



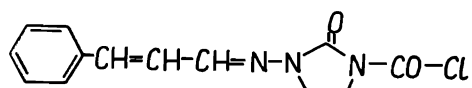
Wzór 130



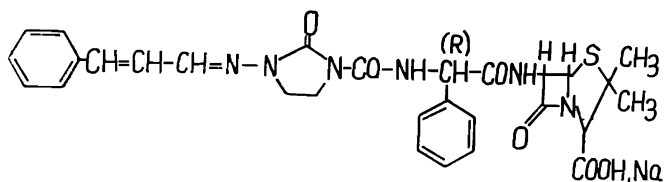
Wzór 128



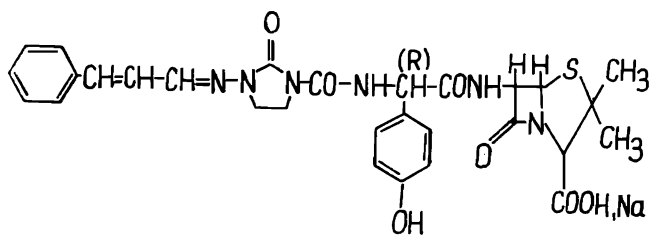
Wzór 131



Wzór 132

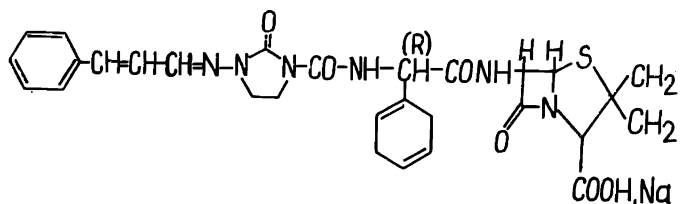


Wzór 133

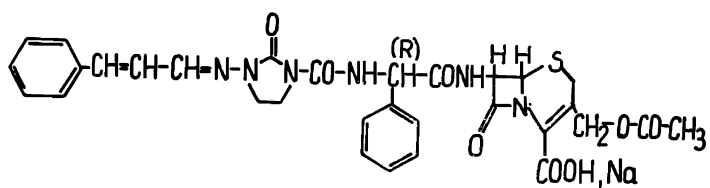


Wzór 134

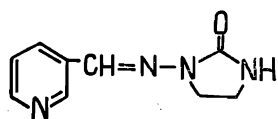
98 550



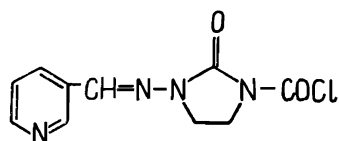
Wzór 135



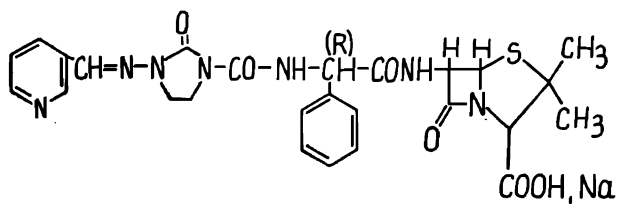
Wzór 136



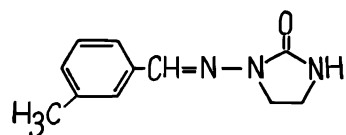
Wzór 137



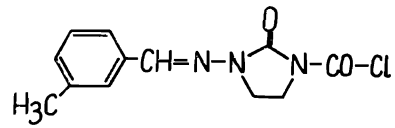
Wzór 138



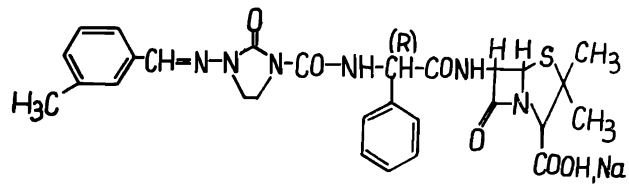
Wzór 139



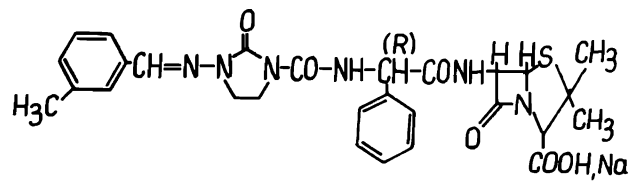
Wzór 140



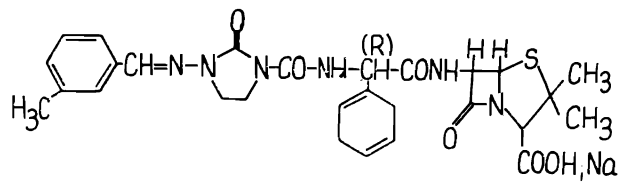
Wzór 141



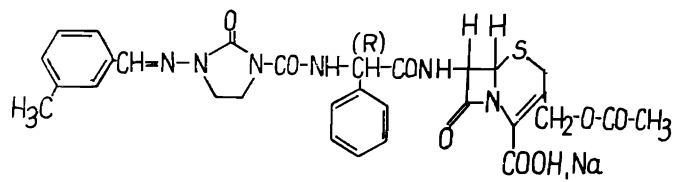
Wzór 142



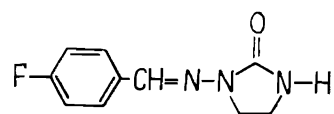
Wzór 143



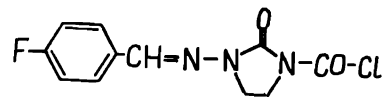
Wzór 144



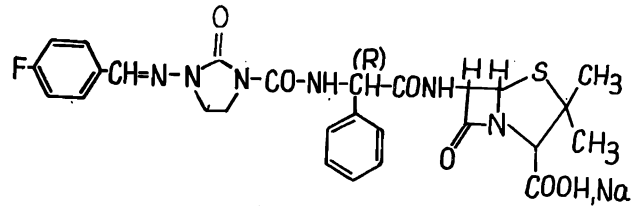
Wzór 145



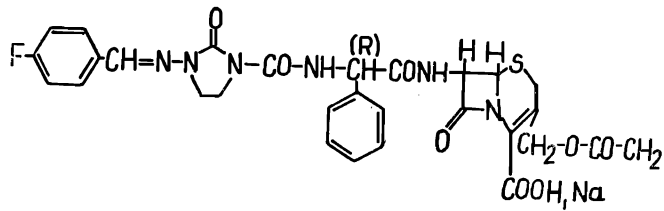
Wzór 146



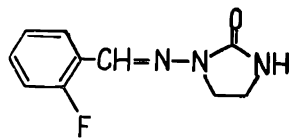
Wzór 147



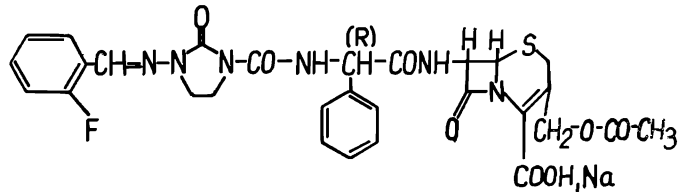
Wzór 148



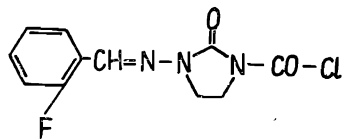
Wzór 149



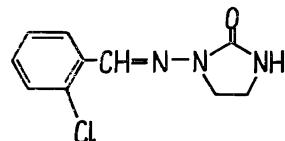
Wzór 150



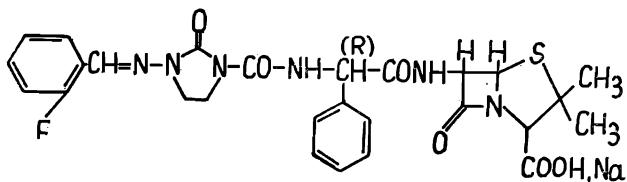
Wzór 153



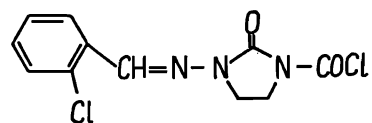
Wzór 151



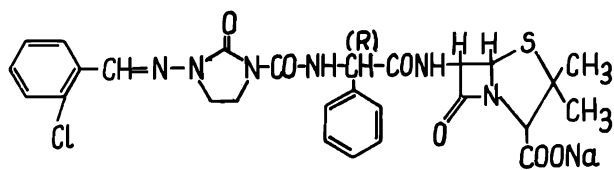
Wzór 154



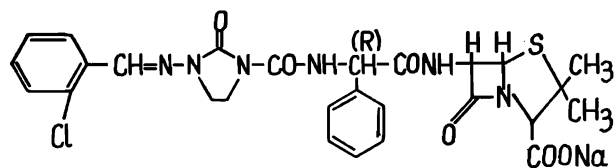
Wzór 152



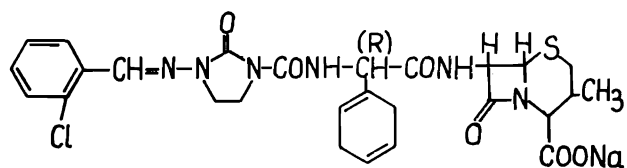
Wzór 155



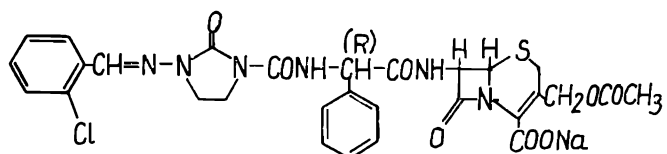
Wzór 156



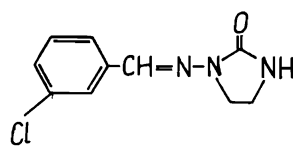
Wzór 157



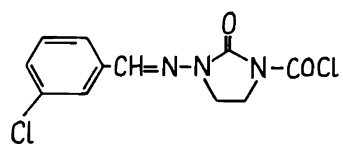
Wzór 158



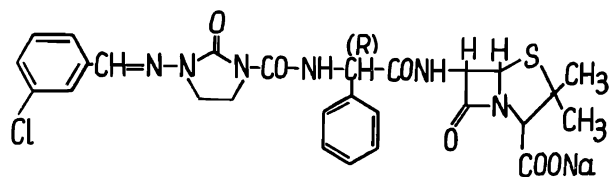
Wzór 159



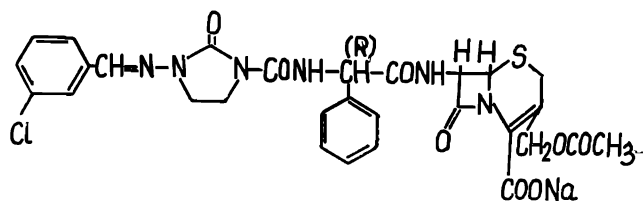
Wzór 160



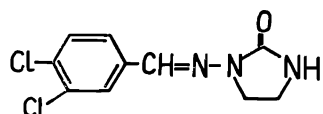
Wzór 161



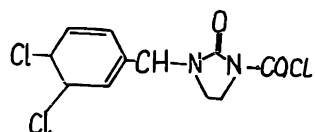
Wzór 162



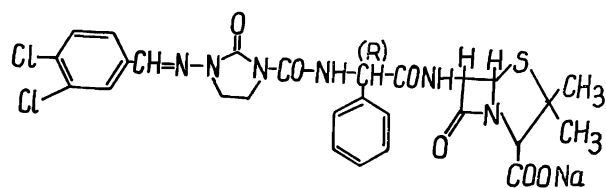
Wzór 163



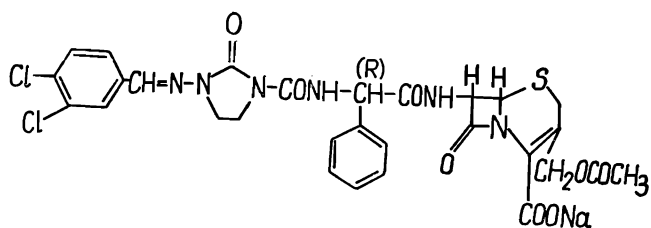
Wzór 164



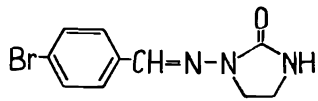
Wzór 165



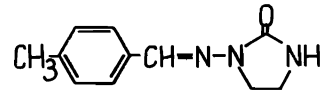
Wzór 166



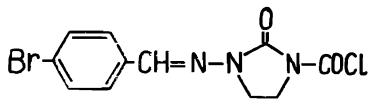
Wzór 167



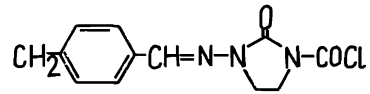
Wzór 168



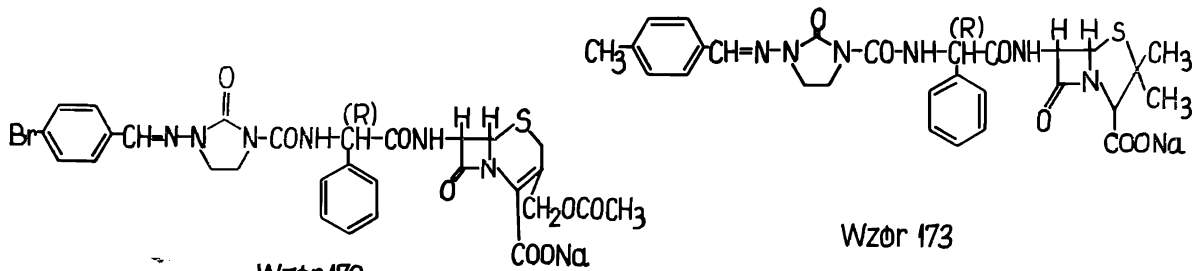
Wzór 171



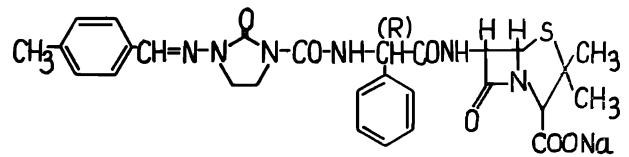
Wzór 169



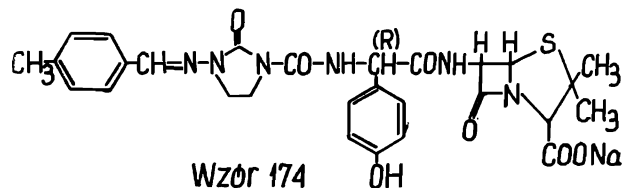
Wzór 172



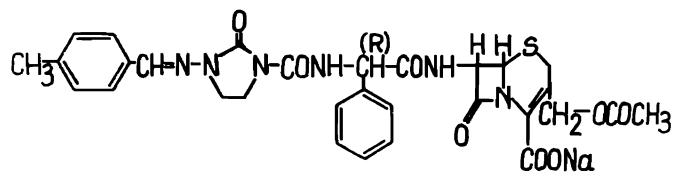
Wzór 170



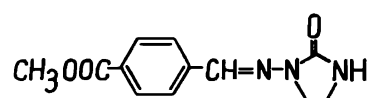
Wzór 173



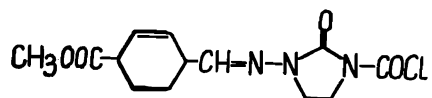
Wzór 174



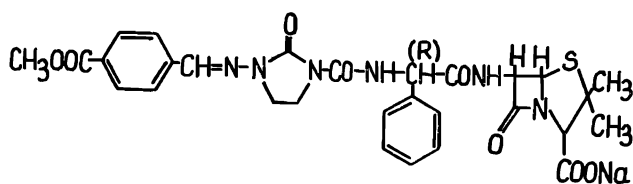
Wzór 175



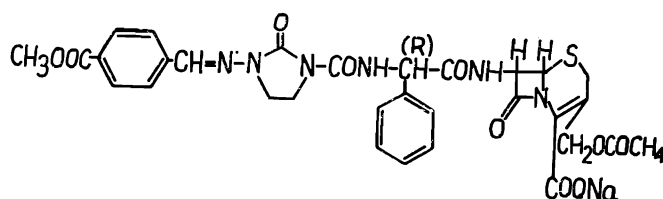
Wzór 176



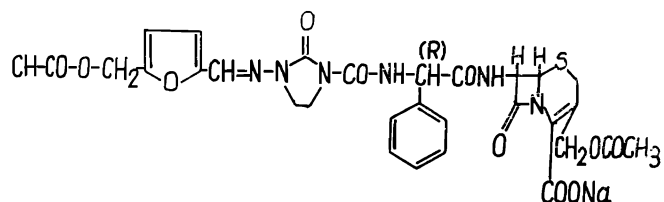
Wzór 177



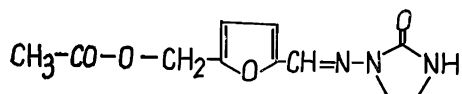
Wzór 178



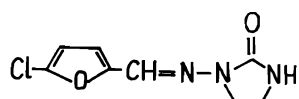
Wzór 179



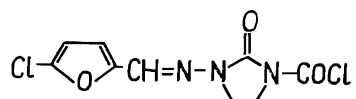
Wzór 183



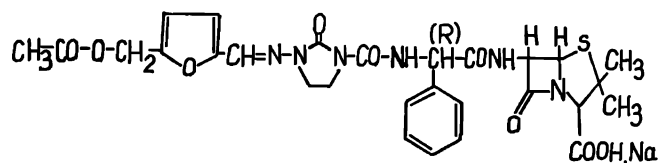
Wzór 180



Wzór 181

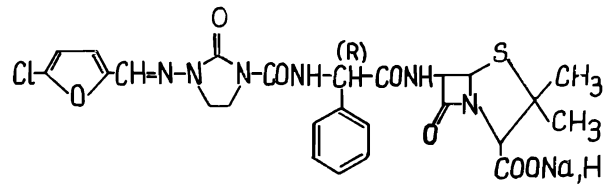


Wzór 184

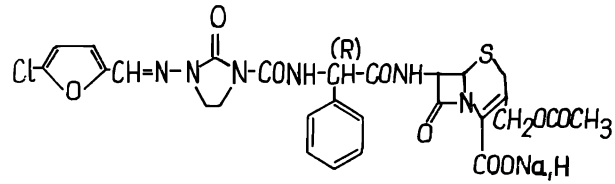


Wzór 182

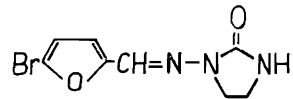
Wzór 185



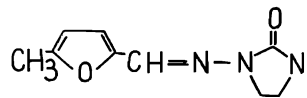
Wzór 186



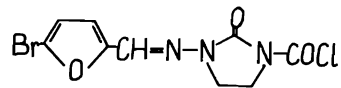
Wzór 187



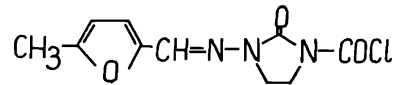
Wzór 188



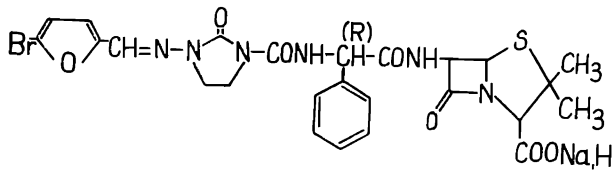
Wzór 192



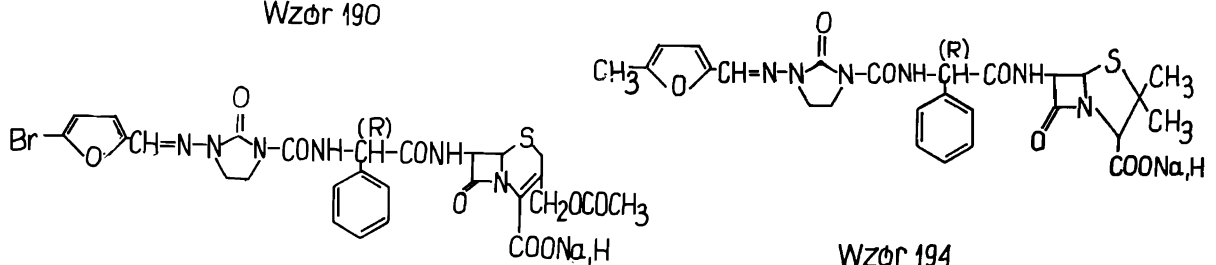
Wzór 189



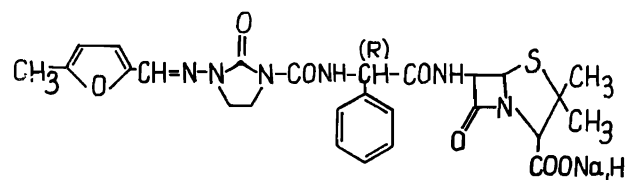
Wzór 193



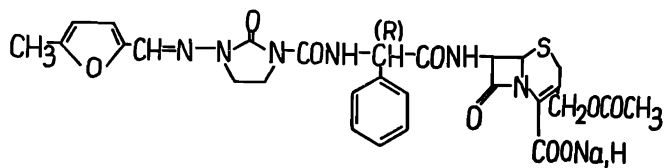
Wzór 190



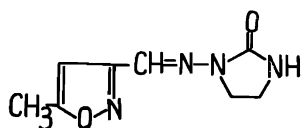
Wzór 191



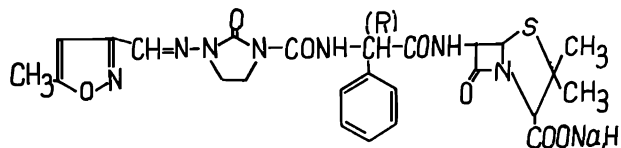
Wzór 194



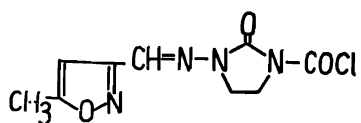
Wzór 195



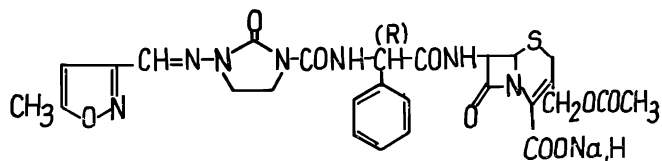
Wzór 196



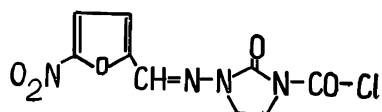
Wzór 198



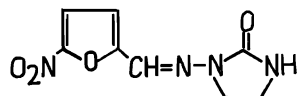
Wzór 197



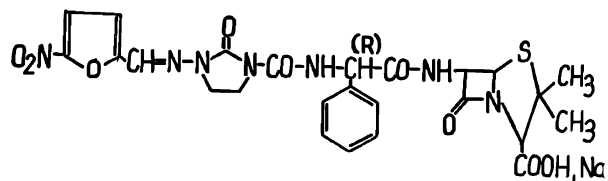
Wzór 199



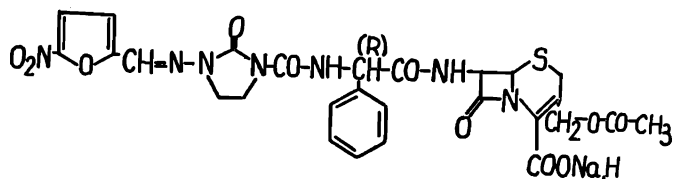
Wzór 201



Wzór 200

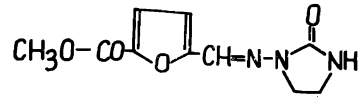


Wzór 202

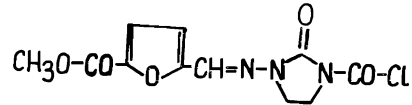


Wzór 203

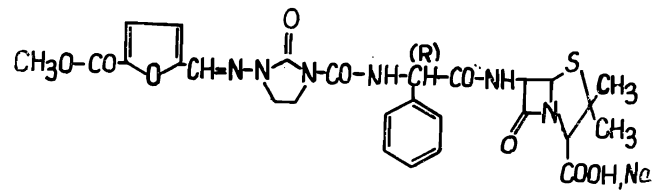
98 550



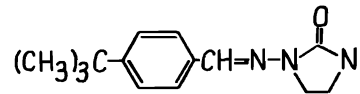
Wzór 204



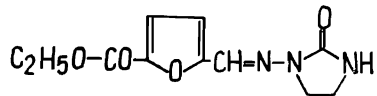
Wzór 205



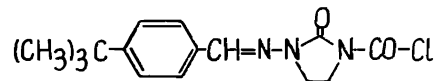
Wzór 206



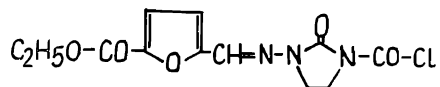
Wzór 210



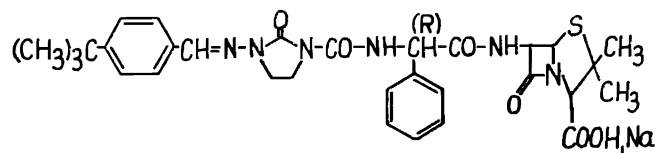
Wzór 207



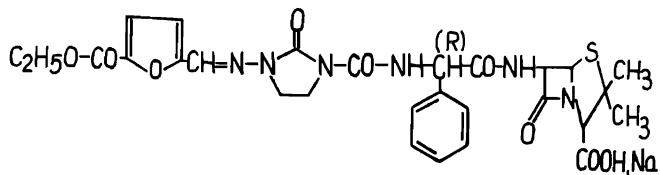
Wzór 211



Wzór 208

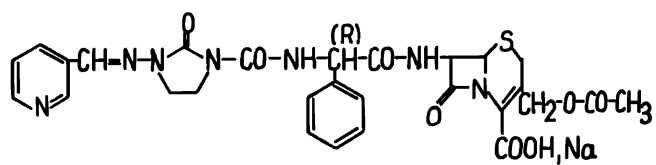


Wzór 212

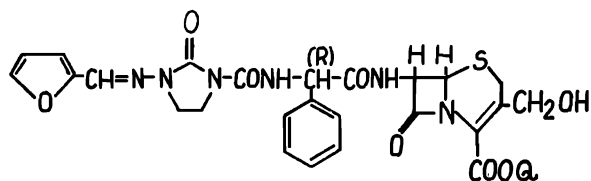


Wzór 209

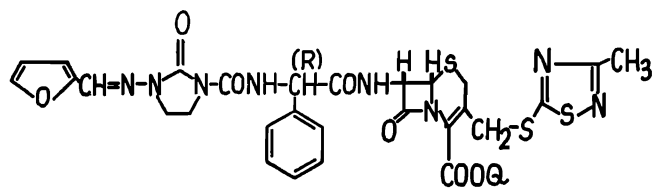
98 550



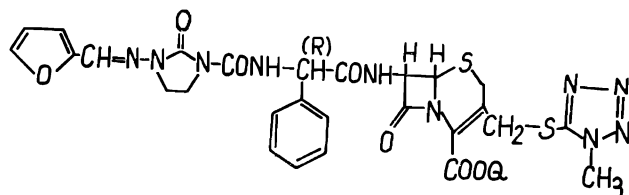
Wzór 213



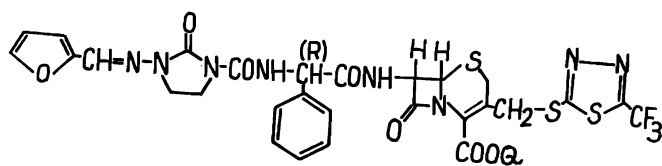
Wzór 214



Wzór 215



Wzór 216



Wzór 217