

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68 527

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 21.IV.1966 (P. 114 158)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 15.XII.1973

Kl. 12p,4/01

MKP C07d 99/24

UKD

Właściciel patentu: Ciba Société Anonyme, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 7-aminocefalospo- ranowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, terapeutycznie czynnych pochodnych kwasu 7-aminocefalosporanowego o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają wodór lub ewentualnie podstawioną jednowartościową resztę węglowodorową albo związaną przez węgiel jednowartościową resztę heterocykliczną, lub oba podstawniki łącznie oznaczają ewentualnie rozdzieloną heteroatomami i/lub podstawioną dwuwartościową resztę węglowodorową, a R_3 oznacza wolną grupę wodorotlenową lub grupę wodorotlenową zestryfikowaną kwasem karboksylowym, przy czym estrowe atomy tlenu mogą być zastąpione siarką, lub ewentualnie N-podstawioną grupę karbamoiloksylową, w której atomy tlenu mogą być zastąpione siarką lub grupę guanylomerkapto- lub α -iminoalkilową lub aralkilomerkapto, drugo-, trzecio- lub czwartorzędową grupą aminową, grupę merkapto zeteryfikowaną np. związkiem alifatycznym, aromatycznym lub heterocyklicznym, grupę azydową lub tiosiarczaniową, a R_4 oznacza grupę wodorotlenową, albo R_3 i R_4 razem oznaczają tlen-O-laktonu.

Jako ewentualnie podstawione jednowartościowe reszty węglowodorowe wymienia się przede wszystkim niższe reszty alkilowe, mono- lub dwucykliczne reszty aryłowe lub reszty aryloalkilowe, zwłaszcza reszty monocykliczne (z niższym alkilem), jak ewentualnie podstawiona reszta fenylowa, toluilowa lub benzylowa; jako ewentualnie pod-

2

stawione jednowartościowe reszty heterocykliczne wymienia się przykładowo mono- lub dwucykliczne reszty heterocykliczne lub niższe heterocykloalkilowe, korzystnie o 5—6 członowym pierścieniu, zawierające do trzech heteroatomów, zwłaszcza monocykliczne 5—6 członowe pierścienie heterocykliczne o charakterze aromatycznym, zawierające atom siarki, tlenu lub azotu, takie jak tienylowa, furylowa, pirydylowa, pikolilowa, piryłowa lub odpowiednie niższe reszty heterocykloalkilowe jak tenylowa, furfuryłowa, pirydyl-2-metyłowa.

Podstawnikami tych alifatycznych reszt węglowodorowych, lub pierścieni aromatycznych, aryloalifatycznych lub heterocyklicznych są np. jedna lub kilka jednakowych, lub różnych grup funkcyjnych, jak grupy wodorotlenowe, niższe grupy alkoksylowe lub niższe grupy alkilomerkapto, wolne lub zestryfikowane grupy karboksylowe, grupy aminowe, nitrowe, cyjanowe lub karbonylowe, zwłaszcza atomy chlorowca lub grupy trójfluorometyłowe, a w przypadku pierścieni również niższe grupy alkilowe.

Ewentualnie podstawionymi dwuwartościowymi resztami węglowodorowymi są np. nasycone lub nienasycone reszty alifatyczne, cykloalifatyczne lub aryloalifatyczne, takie jak związane z tlenem dwuwartościowe reszty odpowiednich aldehydów, ketonów lub amidów kwasowych, zwłaszcza ewentualnie rozdzielone heteroatomami, jak azotem, tlenem i/lub siarką, i/lub podstawione grupami

funkcyjnymi, np. atomami chlorowca, grupą nitrową lub aminową, dwuwartościowe nasycone lub nienasycone, alifatyczne lub cykloalifatyczne reszty węglowodorowe, jak reszty alkilidenowe, alkenyloidenowe, cykloalkilidenowe lub cykloalkenylidenowe, a przede wszystkim takie, które zawierają 1—8, zwłaszcza 1—6 atomów węgla, jak metylen i metylen, podstawiony jedną lub dwoma niższymi resztami alkilowymi lub alkenyloowymi np. alliliden, etyliden, izopropyliden, butyliden, cyklopentyliden, cykloheksyliden lub podstawione resztą aryłową dwuwartościowe nasycone lub nienasycone alifatyczne reszty węglowodorowe, jak reszty fenyloalkylidenowe lub fenyloalkenylidenowe, przy czym reszty aryłowe mogą być także podstawione np. jedną lub kilkoma niższymi grupami alkilowymi, niższymi alkoksylowymi, nitrowymi, aminowymi lub atomami chlorowca, zwłaszcza wyżej wymienione, ewentualnie podstawione reszty, jak benzylidenowa lub fenyloallilidenowa.

Korzystnie R_1 i R_2 oznaczają wodór lub grupę alkilidenową o 1—6 atomach węgla, lub grupę benzylidenową, ewentualnie podstawioną zwłaszcza atomami chlorowca, niższymi grupami alkilowymi lub niższymi grupami alkoksylowymi lub grupami nitrowymi. Poza tym R_1 może oznaczać zwłaszcza wodór, a R_2 resztę niższego alkilu, fenylu, fenyloalkilu z niższym alkilem lub ewentualnie podstawioną 5—6 członową resztę heterocyklilową.

Zestryfikowana grupa wodorotlenowa R_3 , w której atomy tlenu mogą być zastąpione atomami siarki, wywodzi się z kwasu karboksylowego i stanowi ją np. niższa grupa alkilokarbonyloksy lub alkilotiokarbonylo, lub niższa grupa alkilokarbonylmerkapto lub tiokarbonylmerkapto, np. grupa propionylloksy albo propionylmerkapto, korzystnie grupa acetoksy lub np. ewentualnie podstawiona np. niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksylową lub niższą resztą alkilmerkapto, atomami chlorowca lub grupą nitrową, mono- lub dwucykliczna grupa arylokarbonyloksy, lub tiokarbonyloksy, arylokarbonylmerkapto lub tiokarbonylmerkapto, zwłaszcza grupa benzoilmerkapto. Symbol R_3 może oznaczać np.:

grupę karbamoiloksy o wzorze $—O—CO—NH—$ R_5 , w którym R_5 oznacza resztę alifatyczną, aromatyczną, aryloalifatyczną lub heterocykliczną, zwłaszcza niepodstawioną lub podstawioną szczególnie jedną, lub kilkoma niższymi grupami alkoksylowymi, lub atomami chlorowca, prostą lub rozgałęzioną resztę niższego alkilu, jak resztę metylową, etylową, przede wszystkim jednak resztę β -chloroetylową;

grupę tiokarbamoilmerkapto o wzorze 2, w którym R_5 ma znaczenie wyżej podane, a R_6 oznacza wodór lub ma znaczenie takie samo, jak R_5 ;

grupę guanilmerkapto o wzorze 3, w którym R_7 i R_8 oznaczają wodór, niższy alkil lub na przykład, jak wyżej podano dla R_1 i R_2 , podstawione reszty fenyłowe;

grupę α -aminoalkilową lub aralkilmerkapto o wzorze 4, w którym R_9 oznacza korzystnie niższą grupę alkilową lub np., jak podano wyżej, pod-

stawioną resztę fenyłową lub fenyloalkilową z niższym alkilem;

drugorzędową resztę aminową o wzorze $—NH—$ R_{10} , w którym R_{10} oznacza resztę aromatyczną lub heterocykliczną, np. niepodstawioną lub podstawioną aryłową lub pirydylową, jak na przykład resztę fenyłową lub naftylową, podstawioną chlorowcem, niższym alkilem, niższą grupą alkoksylową, grupą nitrową, karboksylową, sulfoksyłową, cyjanową lub podstawioną resztę fenyłową, lub naftylową albo pirydylową lub alkilopirydylową (z niższym alkilem) albo resztę acylową np. niższą resztę alkanoilową, aroilową lub arylosulfonyłową, jak np. acetylową, benzoilową lub toliłosulfonyłową;

trzeciorzędową resztę aminową o wzorze 5, w którym R_{11} i R_{12} oznaczają niższą resztę alkilową, np. metylową i/lub ewentualnie, jak wyżej, podstawioną resztę aryłową, jak fenyłową lub naftylową, w przypadku szczególnie korzystnym;

czwartorzędową grupę aminową, w której czwartorzędowy azot stanowi np. część pierścienia aromatycznego, jak pierścień chinoliny, izochinoliny lub pirymidyny, zwłaszcza jednak niepodstawionego lub podstawionego pierścienia pirydynowego np. o wzorze 6, w którym R_{13} oznacza wodór lub jedną, albo kilka niższych grup alkilowych, alkoksylkarbonylowych (z niższym alkilem, karbamoilowych lub karboksylowych);

zestryfikowaną grupę merkaptu o wzorze $—S—$ R_{14} , w którym R_{14} oznacza resztę aromatyczną, np. ewentualnie, jak przykładowo podano, podstawioną resztę fenyłową, jak fenyl, 2,4-dwunitrofenyl, lub resztę heterocykliczną, zawierającą zwłaszcza 1—3 heteroatomów, jak azot, tlen i/lub siarkę, 5—6 członową resztę heterocykliczną, zawierającą atom węgla z podwójnym wiązaniem, połączony z atomem siarki z grupy merkaptu, ewentualnie zawierającą resztę benzenu lub niższe grupy alkilowe i/lub aminowe, jak np. resztę odpowiedniej pirydyny, chinoliny, izochinoliny, γ -pikoliny, imidazolu, benzaimidazolu, 2-amino-6-metylo-benzaimidazolu, pirymidyny, 2-aminopirymidyny, 4,5-dwuaminopirymidyny, indolu, tiazolu, 2-aminotiazolu, 2-aminotiadiazolu lub resztę benzozksazolu lub resztę alifatyczną, np. niższego alkilu, chlorowcoalkilu lub aminoalkilu, jak np. resztę α -aminoetylową.

Nowe związki stosuje się w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli amonowych, soli metali alkalicznych, np. sodowych lub potasowych, soli metali ziem alkalicznych, np. soli wapniowych lub soli zasad organicznych np. trójetyloaminy, N-etylopiperydy, dwubenzylodwueaminy, prokainy. Jeżeli grupa R_3 jest zasadowa, wówczas mogą tworzyć się sole wewnętrzne.

Nowe związki wykazują szczególnie dobre działanie przeciwbakteryjne, wobec bakterii gram dodatnich, jednak zwłaszcza gramujemnych, a więc np. w stosunku do *Staphylococcus aureus* odpornego na penicylinę, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhosa* i *Clostridium proteus*. Własności te potwierdzono doświadczeniami przeprowadzonymi na zwierzętach, między innymi

na myszach. Z powyższego względu związki te można stosować do zwalczania infekcji, wywołanych przez wymienione mikroorganizmy, poza tym jako dodatki do pasz, do konserwacji środków spożywczych albo jako środki do dezynfekcji.

Nowe związki są mało toksyczne, np. dla myszy LD_{50} , dożylnie wprowadzonego kwasu 7-cyanoacetyloaminocefalospiranowego wynosi 3700 mg/kg, podczas gdy podskórna ED_{50} dla myszy zakażonych śmiertelną dawką *Staphylococcus aureus* odpowiada jednorazowej dawce 1 mg/kg, podanej natychmiast po zakażeniu zwierząt. Dawka skuteczna dla ludzi przy infekcjach, wywołanych mikroorganizmami, wynosi około 500 mg/dzień. Zaletą związków, otrzymanych sposobem według wynalazku jest to, że można je podawać nie tylko dożylnie lub podskórnie, ale również i doustnie.

Związki, zawierające grupę alkilidenową, można stosować również jako produkty pośrednie do wytwarzania czystych związków z niepodstawioną resztą cyanoetylową, ponieważ grupę alkilidenową można hydrolitycznie odszczepić w wodnym środowisku, zwłaszcza w podwyższonej temperaturze w środowisku alkalicznym.

Sposobem według wynalazku nowe związki otrzymuje się ze związku o wzorze 7, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, przez acylowanie w znany sposób grupy aminowej znajdującej się w pozycji 7, za pomocą kwasów halogenków kwasowych, mieszanych bezwodników kwasowych, zawierających co najmniej jedną resztę acylową grupy o wzorze 8, w której R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie i ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, poddaje się reakcji, korzystnie w obecności katalizatorów, z aldehydem, ketonem lub nitylem, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają razem dwuwartościową resztę węglowodorową, ewentualnie rozdzieloną heteroatomami i/lub podstawioną i otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają razem ewentualnie podstawioną grupę alkilidenową lub cykloalkilidenową, ewentualnie poddaje się hydrolizie w środowisku wodnym do związku o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 stanowią atomy wodoru i otrzymane związki o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, z wolną lub zestryfikowaną kwasem karboksylowym grupą wodorotlenową R_3 , ewentualnie przeprowadza się jedne w drugie, a ewentualnie, w otrzymanych związkach, w których R_3 oznacza grupę wodorotlenową, zestryfikowaną kwasem karboksylowym, w której atomy tlenu mogą być zastąpione atomami siarki, grupę tę wymienia się w znany sposób na grupę wodorotlenową lub ewentualnie na N-podstawione grupy karbamilo-ksylowe, w których atomy tlenu mogą być zastąpione atomami siarki, lub grupę guanylomerkapto lub α -iminoalkilową, lub aralkilomerkapto, drugo-, trzecio- lub czwartorzędową grupą aminową, zetyfikowaną np. alifatycznie, aromatycznie lub heterocyklicznie grupę merkapto, grupę azydową lub tiosiarczanową, albo ewentualnie, tworzy się ugrupowanie laktonowe, albo ewentualnie przeprowadza się otrzymane związki w sole z meta-

lami, jak z metalami alkalicznymi lub ziem alkalicznych, lub w sole z amoniakiem lub z organicznymi zasadami, albo z otrzymanych soli wytwarza się wolne kwasy karboksylowe lub ewentualnie sole wewnętrzne.

Acylowanie prowadzi się za pomocą halogenku kwasowego, np. chlorku kwasowego, lub mieszanego bezwodnika, np. mono- zestryfikowanego kwasu węglowego lub kwasu piwalinowego albo korzystnie kwasu tróchlorooctowego, albo samym wolnym kwasem w obecności środka kondensacyjnego, jak karbódwuimidu, np. dwucykloheksylokarbódwuimidu. Można zwłaszcza acylować mieszanym bezwodnikiem kwasu tróchlorooctowego i kwasu cyjanooctowego o wzorze 19, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, np. za pomocą mieszanego bezwodnika kwasu tróchlorooctowego i kwasu cyjanooctowego.

Acylowaniu korzystnie poddaje się związki o wzorze 7, w którym R_3 oznacza grupę acetoksyłową, a R_4 oznacza wolną grupę wodorotlenową, np. takie, jak kwas 7-aminocefalospiranowy. Kwas ten korzystnie acyluje się za pomocą związku cyanoacetylowego, zawierającego ugrupowanie o wzorze 8, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, lub R_1 oznacza atom wodoru, a R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy, monocykliczny rodnik aryłowy, rodnik aryłowy z niższym rodnikiem alkilowym lub oznacza 5—6 członowy nienasycony rodnik heterocykliczny lub rodnik heterocykliczny z niższym rodnikiem alkilowym, zawierający jeden heteroatom, zwłaszcza rodnik fenyłowy, p-chlorofenyłowy lub tienyłowy. Wyżej wymienione związki można również acylować przez wprowadzenie do nich grupy o wzorze 8, w którym R_1 i R_2 oznaczają dwuwartościową resztę aldehydu lub ketonu, np. o wzorze $(R'_1)(R'_2)C=O$, w którym R'_1 i R'_2 oznaczają atomy wodoru lub reszty jednowartościowe, takie, jak rodnik metylowy, etylowy lub propylowy, przy czym otrzymane pochodne acetylowe, zawierające grupę cyanoacetylową, która podstawiona jest resztą alkilidenową, otrzymuje się korzystnie przez acylowanie kwasu 7-aminocefalospiranowego, polegające na wprowadzeniu grupy o wzorze 8, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, a następnie poddanie otrzymanego związku reakcji z nitylem, a zwłaszcza aldehydem lub ketonem o wzorze $(R'_1)(R'_2)CO$, w którym R'_1 i R'_2 mają wyżej podane znaczenie.

Kwas 7-cyanoacetyloaminocefalospiranowy np. poddaje się reakcji ze związkiem ketonowym o dwóch niższych grupach alkilowych, albo kwas 7-aminocefalospiranowy poddaje się reakcji ze związkiem, zawierającym ugrupowanie o wzorze 8, w którym R_1 oznacza atom wodoru, a R_2 oznacza niższą grupę alkilową, jednopierścieniową grupę aryłową, niższą grupę aryloalkilową lub pięcio- albo sześcioczłonową nienasyconą grupę heterocykliczną lub niższą grupę heterocykloalkilową z jednym heteroatomem. Kwas 7-aminocefalospiranowy można również, np. poddać reakcji z halogenkiem kwasowym lub mieszanym bezwodnikiem kwasowym, zawierającym resztę acylową o wzorze 8, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru. Cenne pochodne kwasu cefalospiranowego o

wzorce 1 można również otrzymać przez poddanie reakcji kwasu 7-cyanoacetyloaminocefalosporanowego, z cykloalkanonem, albo kwasu 7-aminocefalosporanowego, z halogenkiem kwasowym lub mieszanym bezwodnikiem kwasowym, zawierającym resztę acylową o wzorze 8, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę fenyłową, p-chlorofenyłową lub grupę tienylową.

Związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane przy objaśnieniu wzoru 1, a R_3 oznacza grupę acetoksyłową, zaś R_4 oznacza grupę wodorotlenową można np. poddać działaniu acetyloesterazy w celu odszczepienia grupy acetylowej i wytworzenia związku o wzorze 1, w którym R_3 i R_4 oznaczają grupy wodorotlenowe, a R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie.

W celu otrzymania związku o wzorze 1, w którym R_3 oznacza rodnik pirydyniowy o wzorze 6, związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane dla wzoru 1, a R_3 oznacza zestryfikowaną kwasem karboksylowym grupę wodorotlenową, w której atom tlenu może być zastąpiony atomem siarki, poddaje się reakcji z pirydyną.

Związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane dla wzoru 1, a R_3 i R_4 oznaczają grupy wodorotlenowe, można poddać reakcji z izocyjanianem o wzorze $OC=N-R_5$, w którym R_5 oznacza resztę alifatyczną, aromatyczną, aralifatyczną lub heterocykliczną.

Związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, cykliczny rodnik aryłowy lub 5—6 członowy nienasycony pierścień heterocykliczny lub niższy heterocykliczno-alkilowy z jednym heteroatomem, albo R_1 i R_2 oznaczają łącznie grupę metylenową, podstawioną niższym rodnikiem alkilowym lub cykloalkilowym albo podstawioną resztę fenyłową, a R_3 i R_4 oznaczają grupy wodorotlenowe, poddaje się reakcji z izocyjanianem niższego alkilu.

Związek o wzorze 1, w którym R_3 i R_4 oznaczają grupy wodorotlenowe, a R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, cykliczny rodnik aryłowy lub 5—6 członowy nienasycony pierścień heterocykliczny lub niższy heterocykliczno-alkilowy z jednym heteroatomem, albo R_1 i R_2 oznaczają łącznie grupę metylenową, podstawioną niższym rodnikiem alkilowym lub cykloalkilowym albo podstawioną resztę fenyłową, poddaje się np. reakcji z izocyjanianem o wzorze $OC=N-R_5$, w którym R_5 oznacza niższą resztę alkilową, podstawioną jednym lub kilkoma niższymi grupami alkoksylowymi, lub atomami chlorowca.

Związek o wzorze 1, w którym R_3 i R_4 oznaczają grupy wodorotlenowe, a R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, cykliczny rodnik aryłowy lub 5—6 członowy nienasycony pierścień heterocykliczny, lub niższy heterocykliczno-alkilowy z jednym heteroatomem, albo R_1 i R_2 oznaczają łącznie grupę metylenową, podstawioną niższym rodnikiem alkilowym lub cykloalkilowym lub podstawioną resztą fenyłową, można również poddać reakcji z izocyjanianem α -chloroetylowym.

Kwas 7-aminocefalosporanowy korzystnie acyluje się kwasem cyanooctowym, fenylocyanoocto-

wym lub p-chlorofenylocyanooctowym, albo kwasem tienylo-[2]-cyanooctowym.

Można również postępować w ten sposób, że kwas 7-cyanoacetyloaminocefalosporanowy poddaje się najpierw reakcji z acetyloesterazą, a otrzymany kwas O-dezacetylo-7-cyanoacetyloaminocefalosporanowy poddaje się następnie reakcji z izocyjanianem β -chloroetylowym.

Reakcję tę można również prowadzić w ten sposób, że kwas 7-cyanoacetyloaminocefalosporanowy poddaje się reakcji z acetyloesterazą, po czym otrzymany kwas O-dezacetylo-7-cyanoacetyloaminocefalosporanowy przekształca się za pomocą acetonu w kwas O-dezacetylo-7(α -cyano- β -dwumetyloakryloamino)-cefalosporanowy, który poddaje się reakcji z izocyjanianem β -chloroetylowym, przy czym otrzymuje się kwas O-dezacetylo-0-(β -chloroetylokarbamilo)-7-(α -cyano- β -dwumetyloakryloamino)-cefalosporanowy.

Jako aldehydy, ketony lub nitryle stosuje się związki o charakterze alifatycznym, takie, jak np. formaldehyd, aldehyd octowy, aceton, metyloetyloketon, keton etylobutyłowy, cyklopentanon, cykloheksanon, cykloheptanon, acetonitryl, trójchloroacetonitryl lub trójfluoroacetonitryl albo takie pochodne związków aryloalifatycznych lub aromatycznych, które zawierają nie więcej, jak 2 pierścienie, ewentualnie podstawione w sposób, jak wyżej podano, takie, jak np. aldehyd benzoowy, aldehyd p-chlorobenzoowy, aldehyd p-nitrobenzoowy, aldehyd cynamonowy, aldehyd anizowy, wanilina, acetofenon, benzofenon, p-oksyacetofenon, fenyloacetonitryl, benzonitryl lub nitryl kwasu cynamonowego.

Jako katalizatory reakcji ze związkami karbonyłowymi lub nitrylami stosuje się zwłaszcza sole, octan amonu lub octan aminy, np. octan amyloaminy, octany piperydiny, octan trójetyloaminy, żywice Dowex 3 (w postaci soli kwasu octowego), jak i octany związków, zawierających grupy zasadowe obok grup kwaśnych, jak np. p-aminofenol.

Korzystnie stosuje się także związki wyjściowe, które umożliwiają wytworzenie szczególnie aktywnych pochodnych wyżej wymienionych związków o wzorze 1.

Cefalosporyny, stosowane jako związek wyjściowy, są znane, ewentualnie można je wytworzyć za pomocą odpowiednich znanych metod, np. związek o wzorze 7, w którym R_3 oznacza grupę wodorotlenową, wytwarza się korzystnie według sposobu, podanego w opisie patentowym Szwajcarii nr 475284. Natomiast związki o wzorze 7, w którym R_3 oznacza rodnik heterocykliczny, zwłaszcza pirydynę, można wytworzyć według sposobu, podanego w opisie patentowym W. Bryt. nr 953 695.

Wymiana grupy acetoksyłowej na grupę karbamoiloksyłową podana jest w belgijskim opisie patentowym nr 654 039. Można np. związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a R_3 i R_4 oznaczają grupy wodorotlenowe, poddać reakcji z estry kwasu izocyanooctowego, takiego jak izocyjanian p-chloroetyłowy, lub najpierw poddać reakcji z aldehydem lub ketonem i przeprowadzić w odpowiednią pochodną związku o wzorze 1, np. w przypadku reakcji z acetonem do wytworzenia

zenia związku o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają grupy dwumetylometylenowe, a który następnie poddaje się reakcji z estrem kwasu izocyjanooctowego.

Wymiana grupy acetoksylovej na grupę tiokarbamoilomerkapto jest podana w belgijskim opisie patentowym nr 637 547.

Wymianę grupy acetoksylovej na inne podstawniki można przeprowadzić według sposobu, podanego w opisie patentowym W. Bryt. nr 912 541, jak i w opisie belgijskim patentowym nr 617 687. Związek o wzorze 1, w którym R_3 oznacza grupę acetoksylovą, a R_4 oznacza grupę wodorotlenową, poddaje się np. reakcji z acetyloesterazą, np. według sposobu, znanego z opisu patentowego Szwajcarji nr 475 284, a otrzymany kwas O-dezacylosporanowy przeprowadza zwłaszcza w związek o wzorze 1, w którym R_3 oznacza pierścień pirydyny, sposobem, polegającym na tym, że kwas ten najpierw estryfikuje się kwasem tiokarboksylowym, np. tiobenzoesowym, a następnie, otrzymany tioester poddaje reakcji z pirydyną w obecności soli rtęci.

Również można otrzymać cenne pochodne cefalosporyny o wzorze 1 przez reakcję O-dezacylo-O-karbamoilocefalosporyny z izocyjanianem o wzorze $OC=N-R_5$, w którym R_5 oznacza grupę alifatyczną, aromatyczną, aryloalifatyczną lub heterocykliczną, zwłaszcza niższy rodnik alkilowy, ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma niższymi rodnikami alkoksylowymi, lub atomami chlorowca, przy czym szczególnie cenne są pochodne, wytworzone na drodze reakcji wymienionych wyżej cefalosporyn, a zwłaszcza kwasu O-dezacylo-7-cyanoacetyloaminocefalosporanowego, z izocyjanianem o wzorze $OC=N-R_5$, w którym R_5 oznacza niższy rodnik alkilowy podstawiony jednym lub kilkoma atomami chloru, zwłaszcza taki, jak rodnik β -chloroetylowy. Równie cenne związki można otrzymać przez reakcję kwasu O-dezacylo-7-cyanoacetyloaminocefalosporanowego z acetonem, prowadzoną do wytworzenia kwasu O-dezacylo-7-(α -cyano- β -dwumetyloakryloamino)-cefalosporanowego i następnie poddanie otrzymanego związku reakcji z izocyjanianem β -chloroetylu do wytworzenia kwasu (O-dezacylo-O-) β -chloroetylokarbamoilo-7-(α -cyano- β -dwumetyloakryloamino)-cefalosporanowego.

Wynalazek dotyczy również takich postaci przeprowadzenia procesu, w których związek, otrzymany jako produkt wyjściowy, stosuje się w postaci soli.

Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie jako leki, na przykład w postaci preparatów farmaceutycznych. Zawierają one związki w mieszaninie z farmaceutycznym organicznym lub nieorganicznym, stałym lub ciekłym nośnikiem, odpowiednim do aplikowania enteralnego, zewnętrznego lub pozajelitowego. Stosuje się takie substancje, które nie reagują z nowymi związkami, jak na przykład woda, żelatyna, laktoza, skrobia, alkohol stearylowy, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma, glikol propylenowy, glikole poliakilenowe, wazelina, cholesteryna i inne znane nośniki farmaceutyczne. Preparaty farma-

ceutyczne mogą być wytwarzane w postaci na przykład tabletek, drażetek, maści, kremów, kapsulek lub też w postaci ciekłej jako roztwory, zawiesiny lub emulsje. Ewentualnie sterylizuje się je i/lub dodaje do nich substancje pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, pośredniczące w rozpuszczaniu lub sole, w celu zmniejszenia ciśnienia osmotycznego lub w celu zbuforowania. Mogą one również zawierać inne terapeutyczne cenne substancje.

Preparaty otrzymuje się według normalnie przyjętych metod.

Wynalazek wyjaśniają niżej podane przykłady, w których temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 13,6 g (0,05 M) kwasu 7-aminocefalosporanowego wprowadza się do mieszaniny 150 ml chlorku metylenu i 19,5 ml trójbutyloaminy (0,12 M) i podczas mieszania w temperaturze 0° zadaje roztworem 8,4 g chlorku cyanoacetylowego (0,07 M) w 100 ml chlorku metylenu. Następnie miesza się w ciągu 1/2 godziny w temperaturze 0° i 1/2 godziny w temperaturze 20°. Roztwór poreakcyjny odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość zadaje 10% wodnym roztworem wodorofosforanu dwupotasowego. Fazę wodną przemycza się octanem etylu, zakwasza stężonym kwasem solnym do wartości pH = 2,0 i ekstrahuje octanem etylu. Z ekstraktu po wysuszeniu siarczanem sodowym i odparowaniu pod obniżonym ciśnieniem otrzymuje się jako stałą pozostałość 14,7 g surowego kwasu 7-cyanoacetyloaminocefalosporanowego, który oczyszcza się chromatograficznie na 30-krotnej ilości żelu krzemionkowego. Z frakcji, wydzielanych mieszaniną chloroformu i acetonu (7:3), otrzymuje się produkt, który z mieszaniny acetonu i eteru krystalizuje w postaci igieł. Temperatura topnienia 168—170° (rozkład).

Substancja ta w cienkowarstwowym chromatogramie na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol-kwas octowy lodowaty (10:1), nasyconym wodą, wykazuje wartość $R_f = 0,27$, w układzie n-butanolpirydyna-kwas octowy lodowaty — woda (30:20:6-24) $R_f = 0,56$. Widmo absorpcyjne w nadfiolecie w 0,1 N roztworze dwuwęglanu sodowego daje maksimum absorpcji przy 260 m μ ($\Sigma = 9300$). Substancja ta w stosunku do mikroorganizmów gram — ujemnych in vitro wykazuje takie samo, albo lepsze działanie, niż cefalotyna (bezpośrednie porównanie, tablica 1a).

Substancja ta w przeciwieństwie do cefalotyny w przypadku *Escherichia coli*, w teście rozcieńczonym nie wykazuje albo wykazuje minimalną zależność od wielkości inokulum (tablica 1) Wykazuje ona większą aktywność in vivo od cefalotyny, jak wskazuje tablica 1b, w której przedstawiono działanie in vivo kwasu 7-cyanoacetyloaminocefalosporanowego (I) w porównaniu z cefalotyną (II) w stosunku do myszy, zainfekowanych mikroorganizmami *Staphylococcus aureus* lub *Escherichia coli*. Na jedno doświadczenie brano 40 myszy. Myszy, którym nie podano antybiotyków, padły w ciągu 1—2 dni. Cyfry podają ilość antybiotyku w mg/kg, która przy podaniu podskórnym

spowodowała, że 40—50% myszy utrzymało się przy życiu (okres badania testowego 5 dni).

Tablica 1

Minimalne stężenie hamujące (γ /ml) kwasu 7-cyjanoacetyloamino-cefalosporanowego (I) i cefalotyliny (II) w stosunku do *Escherichia coli* (szczep 203, 205 i 209) w zależności od wielkości inokulum.

Wielkość inokulum	I			II		
	203	205	209	203	205	209
Czysta kultura	15	15	15	125	125	30
1:10 Rozcieńczenie	15	15	15	30	60	30
1:100 Rozcieńczenie	15	8	8	15	15	8

Tablica 1b

	<i>Staphylococcus</i> (CH 491)	<i>Escherichia coli</i> 205 (= CN 348)
I w mg/kg myszy s.c.	0,25	250
II w mg/kg myszy s.c.	2	1000

Tablica 1a

Minimalne stężenie hamujące (γ /ml) kwasu 7-cyjanoacetyloamino-cefalosporanowego (I) i cefalotyliny (= kwas 7-tienyloacetyloamino-cefalosporanowy, II) w stosunku do bakterii (wielkość inokulum = 1:10 — rozcieńczenie)

<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Escherichia coli</i>			<i>Salmonella</i>			<i>Klebsiella</i>		<i>Pseudomonas</i>	<i>Proteus</i>
14	2999	203	205	209	271	273	277	327	330	313	253
I 2	2	8	15	8	4	8	30	15	15	500	250
II 0,25	0,5	15	30	15	4	8	60	15	15	500	500

Numery szczepów oznaczają:

14 = *Staphylococcus aureus* Smith
2999 = *Staphylococcus aureus*, odporny na penicylinę G
271 = *Salmonella typhosa*

273 = *Salmonella typhimurium*
271 = *Salmonella typhimurium*
237 = *Klebsiella pneumoniae* Typ A
330 = *Klebsiella pneumoniae*
313 = *Pseudomonas aeruginosa*
253 = *Proteus vulgaris*

Przykład II. 5,10 g (15 mM) kwasu 7-cyjanoacetyloamino-cefalosporanowego zawieszają się 102 ml wody destylowanej i przez wprowadzenie kroplami w czasie mieszania 15 ml 1 N roztworu wodorotlenku sodowego, przeprowadza w sól sodową. Otrzymany klarowny roztwór miesza się z 2,55 g liofilizatu komórek *Bacillus subtilis* ATCC 6693, zawierającego acetyloesterę w ciągu 3 godzin, w temperaturze pokojowej i przy utrzymywaniu stałej wartości pH = 7,3. Kwas węglowy, który uwalnia się w czasie enzymatycznego zmydlenia, zobojętnia się 1 N roztworem NaOH, dodawanym z automatycznego urządzenia do miareczkowania; zużycie wynosi 14,6 ml (97,4% teorii). Pod koniec reakcji zmydlenia dodaje się 150 ml chlorku metylenu, energicznie wstrząsa i rozdziela emulsję przez odwirowanie.

Górna, klarowna warstwa wodna zawiera kwas dezacetylo-7-cyjanoacetyloamino-cefalosporanowy w postaci soli sodowej praktycznie i z ilościową wydajnością, jak to wykazuje cienkowarstwowa analiza chromatograficzna. W celu wydzielenia wolnego kwasu oddzielną fazę wodną nasycą się chlorkiem sodu, zakwaszą, po ochłodzeniu do 0°, 40% kwasem fosforowym do pH = 2,1 i wytrząsają jeszcze raz z lodowato zimnym butanolem-1.

Wyciągi odparowuje się szybko w wyparce rotacyjnej przy ciśnieniu 0,1 mm Hg. Z otrzymanej suchej pozostałości kwas dezacetylo-7-cyjanoacety-

loaminocefalosporanowy wymywa się od soli nieorganicznych za pomocą octanu etylu. W tablicy 2 podane są wartości R_f dla kwasu dezacetylo-7-cyjanoacetylo-cefalosporanowego (I) i kwasu 7-cyjanoacetylo-cefalosporanowego (II).

Tablica 2

Układ	I	II
n-butanol-kwas octowy (10:1) nasycone wodą	0,16	0,20
Ester etylowy kwasu octowego — pirydyna — kwas octowy — woda (62:21:6:11)	0,16	0,33
m-butanol — pirydyna — kwas octowy — woda (38+24:8:30)	0,61	0,65

Przykład III. 64 mg (0,2 mM) soli sodowej kwasu dezacetylo-7-cyjanoacetyloamino-cefalosporanowego zalewa się 2 ml kwasu trójfluorooctowego, pozostawia na 10 minut w temperaturze 0° do odstania i następnie usuwa się w próżni kwas trójfluorooctowy. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu, przemywa kolejno 4% roztworem dwuwęglanu sodowego, a następnie do zobojętnienia

10% roztworem chlorku sodowego, po czym roztwór octanu etylu suszy siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się lakton kwasu dezacetylo-7-cyanoacetyloamino-cefalosporanowego o wzorze 9, który po krystalizacji z acetonu topi się przy 223–234° (rozkład).

Wartość R_f w układzie n-butanol — kwas octowy (10:1), nasyconym wodą, wynosi 0,42, a w układzie ester etylowy, kwasu octowego — pirydyna — kwas octowy — woda (62:21:6:11) R_f = 0,74.

Przykład IV. 14,07 g soli trójetyloamonowej surowego kwasu dezacetylo-7-cyanoacetyloamino-cefalosporanowego (I) rozpuszcza się w 140 ml świeżo odgazowanego dwumetyloformamidu, zaddaje się 16 ml trójbutyloaminy i 108 ml 10% roztworu izocyjanianu β -chloroetylu, miesza 4 godziny przy 22° i odparowuje przy ciśnieniu 0,1 mm Hg. Pozostałość rozpuszcza się w 10% wodnym roztworze wodorofosforanu dwupotasowego i wytrząsa z octanem etylu. Fazę wodną zakwasza się stężonym kwasem solnym do wartości pH = 2,0, nasyca solą kuchenną i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt wysuszony nad siarczanem sodowym stanowi po odparowaniu prawie czysty kwas O-dezacetylo-O- β -chloroetylokarbamoylo-7-cyanoacetyloamino-cefalosporanowy (II) o wzorze 10. Produkt oczyszcza się chromatograficznie na silikazelu. Wymyta przy tym kwasem octowym substancja krystalizuje z acetonu-eter (1:2); temperatura topnienia 147–150° (rozkład).

Widmo absorpcji w nadfiolecie w 0,1 N roztworze dwuwęglanu sodu $\lambda_{\max}$ 260 m μ (Σ = 9200); chromatografia cienkowarstwowa na żelu krzemionkowym [układ 1: n-butanol—kwas octowy lodowaty (10:1), nasycony wodą; układ 2: n-butanol—pirydyna—kwas octowy lodowaty—woda (38:8:30)].

Wartość R_f	Układ 1	Układ 2
Materiał wyjściowy (I)	0,21	0,62
Produkt (II)	0,39	0,72

W tablicy 3 podane jest minimalne stężenie hamujące (w γ /ml) kwasu O-dezacetylo-O- β -chloroetylokarbamoylo-7-cyanoacetyloamino-cefalosporanowego (II) i cefalostyny (III) w stosunku do bakterii (nierozcieńczzone, 24-o godzinne kultury).

Staphylococcus aureus		Escherichia coli			Salmonella			Klebsiella		Pseudomonas	Proteus
24	2999	203	205	209	271	273	277	327	330	313	253
II 0,25	15	4	8	4	4	15	25	125	8	500	500
III 0,06	0,5	125	125	30	4	8	—	500	15	500	500

W tablicy 4 przedstawione jest działanie in vivo powyższych związków II i III w stosunku do myszy, zainfekowanych Staphylococcus aureus lub Escherichia coli. Liczby podają ilość antybiotyku w mg/kg myszy, która przy podaniu podskórnym spowodowała, że 40–50% zwierząt przeżyło. Zwierzęta nie traktowane antybiotykami padły w ciągu

gu 1–2 dni. Każde doświadczenie przeprowadzano na 10 myszach.

Tablica 4

	Staph. aureus CN 491	Esch. coli CN 348
II w mg/kg myszy s.c.	0,7	250
III w mg/kg myszy s.c.	2	1000

Przykład V. 14,1 g soli trójetyloamoniowej surowego kwasu dezacetylo-7-cyanoacetyloamino-cefalosporanowego (I) wstrząsa się w 300 ml acetonu w ciągu 3 godzin, a następnie odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się w ten sposób sól trójetyloaminową kwasu O-dezacetylo-7- α -cyano- β -dwumetyloakryloyloamino-/cefalosporanowego (II) o wzorze 11. Cienkowarstwowy chromatogram na żelu krzemionkowym (układ, jak w przykładzie IV).

Wartość R_f	Układ 1	Układ 2
Materiał wyjściowy (I)	0,21	0,62
Produkt (II)	0,31	0,69

Przykład VI. 14,2 g soli trójetyloamoniowej surowego kwasu dezacetylo-7- α -cyano- β -dwumetyloakryloyloamino-/cefalosporanowego (I) poddaje się w reakcji z izocyjanianem β -chloroetylowym jak opisano w przykładzie IV. Otrzymuje się kwas O-dezacetylo-O- β -chloroetylokarbamoylo-7- α -cyano- β -dwumetyloakryloyloamino-/cefalosporanowy (II) o wzorze 12. Czystą substancję wymywa się z kolumny chromatograficznej, wypełnionej żelem krzemionkowym, za pomocą mieszaniny chloroform — aceton (9:1). Widmo absorpcyjne w nadfiolecie w 0,1 N roztworze sodu $\lambda_{\max}$ 224 m μ (Σ = 17000). Cienkowarstwowy chromatograf na żelu krzemionkowym (układ, jak w przykładzie IV).

Wartość R_f	Układ 1	Układ 2
Materiał wyjściowy (I)	0,31	0,69
Produkt (II)	0,46	0,77

Przykład VII. 5 g krystalicznego kwasu 7-cyanoacetyloaminocefalosporanowego (I) i 1 g oc-

Tablica 3

Staphylococcus aureus		Escherichia coli			Salmonella			Klebsiella		Pseudomonas	Proteus
24	2999	203	205	209	271	273	277	327	330	313	253
II 0,25	15	4	8	4	4	15	25	125	8	500	500
III 0,06	0,5	125	125	30	4	8	—	500	15	500	500

tanu amonu wstrząsa się w 100 ml cykloheksanonu w ciągu 16 godzin, w temperaturze pokojowej. Następnie odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, rozpuszcza w 10% wodnym roztworze wodorofosforanu dwupotasowego i przemywa octanem etylu. Fazę wodną zakwasza się do wartości pH = 2,0 i po nasyceniu solą kuchenną ekstrahuje

octanem etylowym. Po wysuszeniu wyciągu siarczanem sodowym i po odparowaniu otrzymuje się 1,18 g surowego produktu, który oczyszcza się chromatograficznie na 30-krotnej ilości żelu krzemionkowego. Frakcje, wyluowane układem chloroform-metanol (99 + 1), zawierają czysty kwas 7-cykloheksyліденосујано-асетулоаміно/-сefalosporanowy (II) o wzorze 13.

Widmo absorpcyjne w nadfiolecie w 0,1 N roztworze dwuwęglanu sodowego $\lambda_{\max}$ 230 m μ (Σ = 16900).

Chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym (układ jak w przykładzie IV).

Wartość R_f	Układ 1	Układ 2
Materiał wyjściowy (I)	0,25	0,56
Produkt (II)	0,44	0,67

Przykład VIII. 2 g kwasu O-/dezacetylo- β -chloroetylokarbamilo/-7-cyanoacetyloamino-cefalosporanowego (I), 400 mg octanu amonu i 40 ml cykloheksanonu poddaje się reakcji i postępuje, jak w przykładzie VII. Frakcje, wymyte z chromatogramu na żelu krzemionkowym za pomocą układu chloroform — metanol (99:1), dają czysty kwas O-dezacetylo-O/ β -chloroetylokarbamilo/-7-cykloheksyліденосујано-асетулоаміно/-сefalosporanowy (II) o wzorze 14.

Chromatogram na żelu krzemionkowym (układ, jak w przykładzie IV).

Wartość R_f	Układ 1	Układ 2
Materiał wyjściowy (I)	0,30	0,59
Produkt (II)	0,47	0,65

Przykład IX. 27,2 g (0,1 M) kwasu 7-amino-cefalosporanowego rozpuszcza się w 250 ml absolutnego chlorku metylenu i 71,5 ml (0,3 M) trójbutyloaminy, po czym w temperaturze 0°–10°, mieszając, dodaje się w ciągu 0,5 godziny roztwór 14,7 g (0,125 M) chlorku α -cyjanopropionylu w 100 ml chlorku metylenu, po czym całość miesza się w ciągu 0,5 godziny w temperaturze 0° i w ciągu 1 godziny w temperaturze 20°, na następnie odparowuje przy ciśnieniu 0,1 tora. Do pozostałości wprowadza się 10% wodny roztwór wodorofosforanu dwupotasowego i przemywa octanem etylu. Wodną fazę ekstrahuje się octanem etylu przy wartości pH 2,0. Surowy ekstrakt chromatografuje się na żelu krzemionkowym i eluuje produkt za pomocą mieszaniny chloroformu z acetonem w stosunku 8:2. W wyniku krystalizacji z układu aceton — eter otrzymuje się czysty kwas 7-/ α -cyjanopropionyloamino/-cefalosporanowy. Temperatura topnienia 160–164° (rozkład).

Widmo absorpcyjne w nadfiolecie 0,1 N roztworze dwuwęglanu sodowego: $\lambda_{\max}$ 260 m μ (Σ = 9300).

Przykład X. 34,8 g (102,4 mM) kwasu 7-cyanoacetyloamino-cefalosporanowego przeprowadza się, jak w przykładzie II, w sól sodową i dezacetyluje za pomocą acetyloesterazy, zawartej w 17,4 g liofilizatu z komórek *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Otrzymaną wodną zawiesinę, około 860 ml, zadaje się 800 ml chlorku metylenu, dokładnie

miesza i oddziela powstałą emulsję przez odwirowanie. Fazę chlorku metylenu i stałą pozostałość w postaci placka odrzuca się. Górną wodną warstwę roztworu, która zawiera obok octanu sodowego i rozpuszczalnych składników zastosowanego liofilizatu komórek, sól sodową kwasu dezacetylo-7-cyanoacetyloamino-cefalosporanowego, zagęszcza się w próżni do 250 ml.

Kolumnę z 2,05 l wymienniczą jonowego. Dowex 50-WX (w formie H⁺) przeprowadza się na drodze perkolacji za pomocą 7,7 l buforu z octanu trójetiloamonowego, przy wartości pH 5,7 (0,5 — molarny w odniesieniu do kwasu octowego) w formie trójetiloamonową i przemywa 3 l wody. 250 ml powyższego koncentratu perkoluje się powoli przez kolumnę i następnie przemywa wodą. Pierwsze 2 l eluatu zawierają hygroskopijną sól trójetiloamoniową kwasu dezacetylo-7-cyanoacetyloamino-cefalosporanowego. Po liofilizacji otrzymuje się 49 g pozostałości. Widmo resorpcyjne na nadfiolecie, w wodzie wykazuje maksimum przy 262 m μ , Σ = 5950.

Przykład XI. Roztwór 62,6 g (0,73 M) kwasu cyanooctowego i 185 ml (0,76 M) trójbutyloaminy w 600 ml absolutnego chlorku metylenu, mieszając, zadaje się w temperaturze — 10°, 10% roztworem chlorku piwalilu (0,72 M) w chlorku metylenu. Całość pozostawia się w ciągu 0,5 godziny w zimnym miejscu, w celu przereagowania, po czym mieszaninę reakcyjną wprowadza się powoli, w czasie mieszania, do lodowato zimnego roztworu 150 g (0,55 M) kwasu 7-aminocefalosporanowego i 393 ml (1,6 M) trójbutyloaminy w 2 l chlorku metylenu. Po 0,5 godziny mieszania w temperaturze 0° całość odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem i przerabia analogicznie, jak w przykładzie I.

Otrzymuje się 163,0 g surowego kwasu 7-cyanoacetyloamino-cefalosporanowego.

Przykład XII. 15 g kwasu 7-cyanoacetyloamino-cefalosporanowego (I) i 3 g bezwodnego octanu amonu rozpuszcza się w mieszaninie 300 ml acetonu i 200 ml dwumetyloformamidu i pozostawia do odstania na 16 godzin w temperaturze 24°. Całość odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość zaś zadaje się 10% roztworem wodorofosforanu dwupotasowego i przemywa octanem etylu.

Fazę wodną ekstrahuje się na zimno, przy wartości pH = 2,0, octanem etylu, a ekstrakt suszy się i odparowuje. Surowy produkt (15,4 g) oczyszcza się chromatograficznie na 30-krotnej ilości żelu krzemionkowego i za pomocą mieszaniny chloroform — aceton (98:2) wymywa się czysty kwas 7-/ α -cyano- β -dwumetyloakrylo-amino/-cefalosporanowy (II).

Chromatografia cienkowarstwowa na żelu krzemionkowym (układy, jak w przykładzie IV).

Wartość R_f	Układ 1	Układ 2
Materiał wyjściowy (I)	0,24	0,55
Produkt (II)	0,33	0,61

Przykład XIII. 100 mg kwasu 7-cyanoacetyloamino-cefalosporanowego i 20 mg suchego

octanu amonu rozpuszcza się w 2 ml mieszaniny zawierającej 1 część objętościową dwumetyloformamidu i 1 część objętościową oktanonu-2 i wstrząsa przez 16 godzin w temperaturze 22°, po czym zadaje 10% wodnym roztworem wodorofosforanu dwupotasowego, przemywa octanem etylu, doprowadza wartość pH do 2,0 i ekstrahuje wodny roztwór octanem etylu. Ekstrakt octanowy suszy się siarczanem sodu i następnie odparowuje. Pozostałość składa się z kwasu 7-oktylidenocynoacetyloamino-/cefalosporanowego.

Związek ten wykazuje w układzie 1 (porównaj przykład IV) wartość $R_f = 0,58$. W tym samym układzie kwas 7-cyanoacetyloamino-/cefalosporanowy wykazuje wartość $R_f = 0,28$.

Przykład XIV. W sposób analogiczny, jak w przykładzie XIII, ale z tą różnicą, że zamiast oktanonu-2 stosuje się heptanon-3 i otrzymuje się kwas 7-heptylidenocynoacetyloamino-/cefalosporanowy, wykazujący w układzie 1 (porównaj przykład IV) wartość $R_f = 0,56$.

Przykład XV. W sposób analogiczny, jak w przykładzie XIII, stosując jako związek karbonylowy aldehyd p-chlorobenzoesowy, otrzymuje się kwas 7-p-chlorobenzylidenocynoacetyloamino-/cefalosporanowy, $R_f = 0,49$ (w układzie 1, przykład IV).

Przykład XVI. W sposób analogiczny, jak w przykładzie XII, stosując aldehyd p-nitrobenzoesowy jako związek karbonylowy, otrzymuje się kwas 7-p-nitrobenzylidenocynoacetyloamino-/cefalosporanowy: $R_f = 0,45$ (układ 1, przykład IV).

Przykład XVII. W sposób analogiczny, jak w przykładzie XIII, poddaje się reakcji kwas 7-cyanoacetyloamino-/cefalosporanowy z aldehydem cynamonowym, otrzymuje się kwas 7-fenylalilidenocynoacetyloamino-/cefalosporanowy o wartości $R_f = 0,47$ układ 1, przykład IV).

Przykład XVIII. W sposób analogiczny, jak w przykładzie XIII, poddaje się reakcji kwas 7-cyanoacetyloamino-/cefalosporanowy z aldehydem octowym i otrzymuje kwas 7-etylidenocynoacetyloamino-/cefalosporanowy, $R_f = 0,36$ w układzie 1 (przykład IV).

Przykład XIX. W sposób analogiczny, jak w przykładzie XIII, w drodze reakcji kwasu 7-cyanoacetyloamino-/cefalosporanowego z trójchloroacetonitrylem, otrzymuje się kwas 7- α -amino- β -trójchloroetylidenocynoacetyloaminocefalosporanowy: $R_f = 0,48$, układ 1 (przykład IV).

Przykład XX. 9,46 g soli sodowej kwasu 7-cykloheksylidenocynoacetyloamino-/cefalosporanowego (I) rozpuszcza się w 80 ml mieszaniny, zawierającej 16,2 ml 40% roztworu tiobenzoesanu sodowego, 4,8 wodorofosforanu dwupotasowego i 90 ml wody, i doprowadza do wartości pH = 4,5 za pomocą 80% kwasu fosforowego. Całość ogrzewa się przez 15 minut do temperatury 90°, następnie rozcieńcza 500 ml 10% roztworu wodorofosforanu dwupotasowego i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt odparowuje się, pozostałość zadaje 0,1 M buforem fosforanowym (pH = 7,0) i wymywa eterem. Fazę wodną ekstrahuje się przy pH = 2,0 za pomocą octanu etylu. Otrzymuje się kwas 3-dezacetoksymetylo-/3-benzoilo-/tiometylo-/7-cykloheksy-

lidenocynoacetyloamino-/cefalosporanowy o wzorze 15.

Chromatografia cienkowarstwowa na żelu krzemionkowym (układy jak w przykładzie IV).

Wartość R_f	Układ 1	Układ 2
Materiał wyjściowy (I)	0,43	0,63
Produkt (II)	0,63	0,68

Przykład XXI. 514 mg (1 mM) kwasu 3-dezacetoksymetylo-/3-benzoilo-/tiometylo-/7-cykloheksylidenocynoacetyloamino-/cefalosporanowego (I) rozpuszcza się w 5 ml pirydyny i 9 ml wodnego roztworu 1,2 g nadchloranu rtęci dwuwartościowej (3 mM) i ogrzewa 1/2 godziny do temperatury 35°. Następnie całość odparowuje się, pozostałość zadaje 20 ml wody i przez 20 minut wprowadza siarkowodór. Dodaje się 1 g octanu potasowego, odfiltruje i odparowuje w próżni. Pozostałość z odparowania (1,84 g) chromatografuje się na 30-krotnej ilości żelu krzemionkowego. Frakcje, wyeluowane układem metanol — woda (95 : 5), zawierają kwas 3-dezacetoksymetylo-/3-pirydyniometylo-/7-cykloheksylidenocynoacetyloamino-/cefalosporanowy (II) o wzorze 16.

Chromatografia cienkowarstwowa na żelu krzemionkowym (układy jak w przykładzie IV).

Wartość R_f	Układ 1	Układ 2
Materiał wyjściowy (I)	0,65	0,82
Produkt (II)	0,13	0,55

Przykład XXII. 27,2 g (0,1 M) kwasu 7-aminocefalosporanowego (I) rozpuszcza się w mieszaninie 250 ml absolutnego chlorku metylenu i 71,5 ml (0,3 M) trójbutyloaminy, i, mieszając w temperaturze -10°, zadaje roztworem 14,7 g (0,125 M) chlorku α -cyjanopropionylu w 120 ml chlorku metylenu. Następnie całość miesza się 0,5 godziny w temperaturze -10° i jedną godzinę w temperaturze 22°C. Całość odparowuje się przy ciśnieniu 0,1 mm Hg, pozostałość rozpuszcza w 500 ml 10% wodnego roztworu wodorofosforanu dwupotasowego i przemywa octanem etylu. Wodne fazy ekstrahuje się przy wartości pH = 2,0 za pomocą octanu etylu. Po wysuszeniu wyciągu siarczanem sodu i odparowaniu pod obniżonym ciśnieniem otrzymuje się 19,18 g surowego kwasu 7- α -cyjanopropionoamido-/cefalosporanowego (II). Produkt oczyszcza się chromatograficznie na 30-krotnej ilości żelu krzemionkowego przy eluowaniu układem chloroform-aceton (8 : 2), po czym oczyszcza się drogą krystalizacji z układu aceton-eter.

Otrzymuje się związek o temperaturze topnienia 160—164° (rozkład).

Widmo absorpcyjne w nadfiolecie w 0,1 N roztworze dwuwęglanu sodowego: maksimum absorpcji przy 260 m μ $\Sigma = 9500$.

Cienkowarstwowa chromatografia na żelu krzemionkowym (układy, jak w przykładzie IV);

Wartość R_f	Układ 1	Układ 2
Materiał wyjściowy (I)	0,08	0,43
Produkt (II)	0,27	0,56

Przykład XXIII. 8,1 g (30 mM) kwasu 7-aminocefalospiranowego (I) rozpuszcza się w mieszaninie 150 ml absolutnego chlorku metylenu i 22 ml (90 mM) trójbutyloaminy i, mieszając w temperaturze -10° , acyluje roztworem 5,4 g (30 mM) chlorku fenylocyjanoacetylenu w 30 ml chlorku metylenu, postępując jak w przykładzie XXII. Surowy produkt chromatografuje się na 3-krotnej ilości żelu krzemionkowego.

Czysty kwas 7-fenylocyjanoacetyloamino-cefalospiranowy (II) eluuje się mieszaniną chloroform — aceton w stosunku 98:2.

Chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym (układy, jak podano w przykładzie IV).

Wartość R_f	Układ 1	Układ 2
Materiał wyjściowy (I)	0,09	0,42
Produkt (II)	0,48	0,80

Przykład XXIV. 100 mg kwasu 7-cykloheksylenocyjanoacetyloamino-cefalospiranowego rozpuszcza się w 3 ml mieszaniny pirydyny i wody (1:4), i hydrolizuje przez 16 godzin w temperaturze 37° . Następnie odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem i otrzymuje 75 mg kwasu 7-cyjanoacetyloamino-cefalospiranowego.

Przykład XXV. 0,5% roztwór kwasu 0-dezacytylo-0-/-chloroetylokarbamoylo/-7-/-cyjano- β -dwumetyloakryloamino/-cefalospiranowego w 0,1 M buforze fosforowym o wartości pH = 7, ogrzewa się 16 godzin w temperaturze 37° . Otrzymuje się kwas 0-dezacytylo-0-/- β -chloroetylokarbamoylo/-7-cyjanoacetyloamino-cefalospiranowy, który wykazuje wartość $R_f = 0,31$ w układzie 1 (przykład IV). W tym samym układzie materiał wyjściowy wykazuje wartość $R_f = 0,40$.

Przykład XXVI. 75 g kwasu cyjanooctowego i 112 ml trójetyloaminy rozpuszcza się w 500 ml czterowodorofuranu i w temperaturze około -40° zadaje 272 ml 50% roztworu chlorku trójchloroacetylenu w czterowodorofuranie i pozostawia na okres 20 minut w niskiej temperaturze do prze-reagowania, po czym w temperaturze -40° zadaje się roztworem 109 g kwasu 7-aminocefalospiranowego i 196 ml trójetyloaminy w 1,6 l chlorku metylenu. Całość miesza się 45 minut w temperaturze -20° , a następnie wylewa do buforu fosforanowego. Rozpuszczalniki organiczne oddestylowuje się pod obniżonym ciśnieniem i pozostałą wodną fazę przemywa octanem etylu. W końcu fazę wodną ekstrahuje się octanem etylu przy wartości pH = 2,0, a otrzymany ekstrakt suszy siarczanem sodu i odparowuje. Surową pozostałość po odparowaniu chromatografuje się, jak w przykładzie I, i krystalizuje czysty produkt. Otrzymuje się kwas 7-cyjanoacetoamino-cefalospiranowy z wydajnością prawie ilościową.

Przykład XXVII. W sposób analogiczny, jak w przykładzie XXVI, wytwarza się mieszaną bezwodnik z 3,7 g kwasu tienylocyjanoocetowego, 3,4 g chlorku trójchloroacetylenu i 2,8 ml trójetyloaminy w 25 ml czterowodorofuranu, po czym poddaje się go reakcji z roztworem 2,7 g kwasu 7-amino-

cefalospiranowego i 3,5 ml trójetyloaminy w 50 ml chlorku metylenu. Po analogicznej przeróbce otrzymuje się kwas 7-tienylo-2/-cyjanoacetyloamino-cefalospiranowy o wzorze 17.

Przykład XXVIII. W sposób analogiczny, jak w przykładzie XXVII, 2,7 g kwasu 7-amino-cefalospiranowego (w 50 ml chlorku metylenu i 3,5 ml trójetyloaminy (acyluje się bezwodnikiem z 4,0 g kwasu p-chlorofenylocyjanoocetowego, 3,4 g chlorku trójchloroacetylenu i 2,8 ml trójetyloaminy (w 25 ml czterowodorofuranu) i przerabia. Otrzymuje się prawie jednolity kwas 7-/p-chlorofenylo-cyjanoacetyloamino/-cefalospiranowy o wzorze 18.

Przykład XXIX. Roztwór 2 g krystalicznego 7-/-cyjanopropionoamido/-cefalospiranowego (I) w 60 ml mieszaniny pirydyny — woda (1:4) ogrzewa się 16 godzin w temperaturze 45° , a następnie odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość po odparowaniu chromatografuje się na 60 g żelu krzemionkowego. Acetonem można przy tym wymyć najpierw nieprzereagowany materiał wyjściowy. Frakcje wymyte metanolem — wodą (9:1) zawierają kwas 7-/-cyjanopropionoamino/-3-dezacytoksymetylo-3-pirydyniometylocefalospiranowy (II). Chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym wykazuje następujące wartości R_f (układy, jak w przykładzie IV).

Wartość R_f	Układ 1	Układ 2
Materiał wyjściowy (I)	0,31	0,61
Produkt (II)	0,02	0,20

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 7-amino cefalospiranowego, o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają wodór lub ewentualnie podstawioną jednowartościową resztę węglowodorową, lub związaną poprzez węgiel resztę heterocykliczną, lub oba podstawniki łącznie, oznaczają ewentualnie rozdzieloną heteroatomami i/lub podstawioną dwuwartościową resztę węglowodorową, a R_3 oznacza wolną lub zestryfikowaną kwasem karboksylowym grupę wodorotlenową, w której atomy tlenu mogą być zastąpione atomami siarki lub ewentualnie N — podstawioną grupę karbamoyloksylową, w której atomy tlenu mogą być zastąpione atomami siarki, grupę guanylomerkaptu lub α -iminoalkilową, lub aralkilomerkapto, drugo-, trzecio- lub czwartorzędową grupę aminową, grupę merkaptu, zestryfikowaną np. związkiem alifatycznym, aromatycznym lub heterocyklicznym, grupę azydową lub tiosiarczynową, a R_4 oznacza grupę wodorotlenową, albo R_3 i R_4 razem oznaczają tlen-0-laktonu oraz ewentualnie ich wewnętrznych soli, **znamienny tym**, że w związkach o wzorze 7, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się acylowaniu grupę aminową, znajdującą się w pozycji 7, za pomocą kwasów, halogenków kwasowych, mieszanym bezwodników kwasowych, za-

wierających co najmniej jedną resztę acylową o wzorze 8, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie i ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, poddaje się reakcji, korzystnie w obecności katalizatora, z aldehydem, ketonem lub nitylem, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 łącznie oznaczają dwuwartościową resztę węglowodorową, ewentualnie rozdzieloną heteroatomami i/lub podstawioną, i otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 łącznie oznaczają grupę alkilidenową lub cykloalkilidenową, ewentualnie poddaje się hydrolizie w środowisku wodnym do związku o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, i otrzymane związki o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, z wolną lub zestryfikowaną kwasem karboksylowym grupą wodorotlenową R_3 ewentualnie przeprowadza się jedno w drugie, po czym ewentualnie, w otrzymanych związkach, w których R_3 oznacza zestryfikowaną kwasem karboksylowym grupę wodorotlenową, w której atomy tlenu mogą być zastąpione atomami siarki, grupę tę przeprowadza się w znany sposób w grupę wodorotlenową, lub ewentualnie w N-podstawioną grupę karbamoiloksyloową, w której atomy tlenu mogą być zastąpione siarką, lub grupę guanilomerkapto, albo α -iminoalkilową albo aralkilomerkapto, lub drugo-, trzecio- lub czwartorzędową grupę aminową, zetyfikowaną grupę merkapto np. alifatycznie aromatycznie lub heterocyklicznie, grupę azydową lub tiościarczynową, lub wytwarza się ugrupowanie laktonowe i ewentualnie, przeprowadza się otrzymane związki w sole z metalami, jak sole z metalami alkalicznymi lub ziem alkalicznych, lub w sole z zasadami organicznymi albo z otrzymanych soli wytwarza się wolne kwasy karboksylowe, albo ewentualnie sole wewnętrzne.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że acylowanie prowadzi się za pomocą mieszanego bezwodnika kwasu tróchlorooctowego i kwasu cyjanooctowego o wzorze 19, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie.

3. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 7, w którym R_3 oznacza grupę acetoksyloową, a R_4 oznacza grupę wodorotlenową.

4. sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że kwas 7-cyanoacetyloaminocefalosporanowy poddaje się reakcji ze związkiem ketonowym o dwóch niższych grupach alkilowych.

5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że kwas 7-aminocefalosporanowy poddaje się reakcji ze związkiem, zawierającym ugrupowanie o wzorze 8, w którym R_1 oznacza atom wodoru, a R_2 oznacza niższą grupę alkilową, jednopierścieniową grupę aryloową, niższą grupę aryloalkilową lub pięcio- albo sześcioczłonową nienasyconą grupę heterocykliczną, lub niższą grupę heterocykloalkilową z jednym heteroatomem.

6. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że kwas 7-aminocefalosporanowy poddaje się reakcji z halogenkiem kwasowym lub mieszanym bezwodnikiem kwasowym, zawierającym resztę

acylową o wzorze 8, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru.

7. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że kwas 7-cyanoacetyloaminocefalosporanowy poddaje się reakcji z cykloalkanonem.

8. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że kwas 7-aminocefalosporanowy poddaje się reakcji z halogenkiem kwasowym lub mieszanym bezwodnikiem kwasowym, zawierającym resztę acylową o wzorze 8, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę fenyloową, p-chlorofenyloową lub grupę tienyloową.

9. Sposób według zastrz. 1—8, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1 a R_3 oznacza grupę acetoksyloową, a R_4 oznacza grupę wodorotlenową, poddaje się działaniu acetyloesterazy w celu otrzymania związku o wzorze 1, w którym R_3 i R_4 oznaczają grupy wodorotlenowe, a R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1.

10. Sposób według zastrz. 1—9, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R_3 oznacza zestryfikowaną kwasem karboksylowym grupę wodorotlenową, w której atom tlenu może być zastąpiony atomem siarki, poddaje się reakcji z pirydyną w celu otrzymania związku o wzorze 1, w którym R_3 oznacza rodnik pirydyniowy o wzorze 6.

11. Sposób według zastrz. 1—9, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R_3 i R_4 oznaczają grupy wodorotlenowe, poddaje się reakcji z izocyjanianem o wzorze $OC=N-R_5$, w którym R_5 oznacza resztę alifatyczną, aromatyczną, aralifatyczną lub heterocykliczną.

12. Sposób według zastrz. 1—9, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, cykliczny rodnik aryłowy lub 5—6 członowy nienasycony pierścień heterocykliczny, lub niższy heterocykliczno-alkilowy z jednym heteroatomem, albo R_1 i R_2 oznaczają łącznie grupę metylidenową, podstawioną niższym rodnikiem alkilowym lub cykloalkilowym albo podstawioną resztę fenyloową, a R_3 i R_4 oznaczają grupy wodorotlenowe, poddaje się reakcji z izocyjanianem niższego alkilu.

13. Sposób według zastrz. 1—9 i 12, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1, w którym R_3 i R_4 oznaczają grupy wodorotlenowe, a R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, cykliczny rodnik aryłowy lub 5—6 członowy nienasycony pierścień heterocykliczny, lub niższy heterocykliczno-alkilowy z jednym heteroatomem, albo R_1 i R_2 oznaczają łącznie grupę metylidenową, podstawioną niższym rodnikiem alkilowym lub cykloalkilowym, albo podstawioną resztę fenyloową, poddaje się reakcji z izocyjanianem o wzorze $OC=NR_5$, w którym R_5 oznacza niższą resztę alkilową, podstawioną jedną lub kilkoma niższymi grupami alkoksylowymi lub atomami chlorowca.

14. Sposób według zastrz. 1—9, **znamienny tym**, że związki o wzorze 1, w którym R_3 i R_4 oznaczają grupy wodorotlenowe, a R_1 i R_2 mają zna-

czenie, jak w zastrz. 12 i 13, poddaje się reakcji z izocyjanianem α -chloroetylowym.

15. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że kwas 7-aminocefalosporanowy acyluje się kwasem cyjanooctowym.

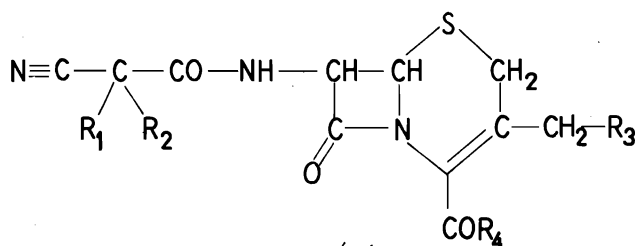
16. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że kwas 7-aminocefalosporanowy acyluje się kwasem fenylocyjanooctowym lub p-chlorofenylocyjanooctowym.

17. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że kwas 7-aminocefalosporanowy acyluje się kwasem tienylo-(2)-cyjanooctowym.

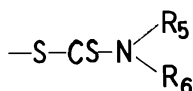
18. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że kwas 7-cyanoacetyloaminocefalosporanowy pod-

daje się reakcji z acetyloesterazą, o otrzymany kwas 0-dezacytylo-7-cyanoacetyloaminocefalosporanowy poddaje się reakcji z izocyjanianem β -chloroetylowym.

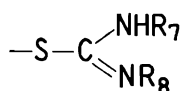
19. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że kwas 7-cyanoacetyloaminocefalosporanowy poddaje się reakcji z acetyloesterazą, otrzymany kwas 0-dezacytylo-7-cyanoacetyloaminocefalosporanowy przekształca się za pomocą acetonu w kwas 0-dezacytylo-7(α -cyjano- β -dwumetyloakryloamino)-cefalosporanowy, który poddaje się reakcji z izocyjanianem β -chloroetylowym, przy czym otrzymuje się kwas 0-dezacytylo-0-(β -chloroetylokarbamilo)-7-(α -cyjano- β -dwumetyloakryloamino)-cefalosporanowy.



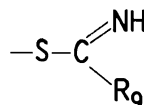
Wzór 1



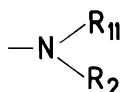
Wzór 2



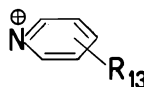
Wzór 3



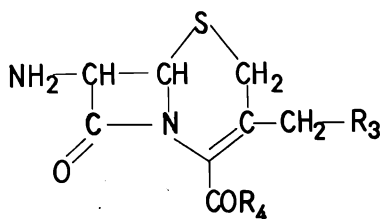
Wzór 4



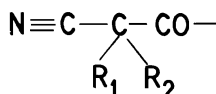
Wzór 5



Wzór 6



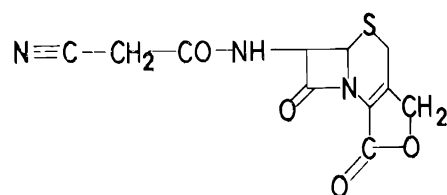
Wzór 7



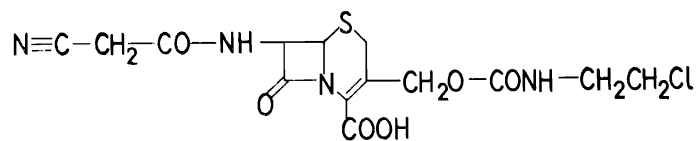
Wzór 8

ERRATA

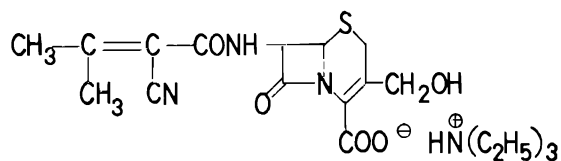
- Łam 4, wiersz 41
 jest: 143—143°C
 powinno być: 143—145°C
 Łam 5 i 6 — tablica, rubryka 4, wiersz 16
 jest: C₇H₅ClF₃NO₂S
 powinno być: C₇H₅ClF₃NO₂S
 Łam 11 i 12 — tablica, rubryka 4, wiersz 13
 jest: C₈H₈F₃NO₂S₂
 powinno być: C₈H₈F₃NO₂S₂
 Łam 13 i 14 — tablica, rubryka 3, wiersz 30
 jest: rozkład 162—163°C
 powinno być: rozkład 162—165°C



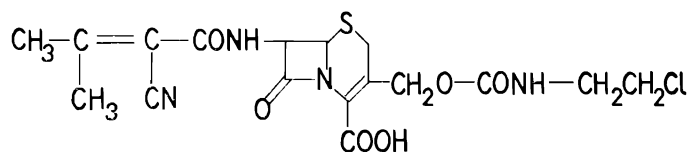
Wzór 9



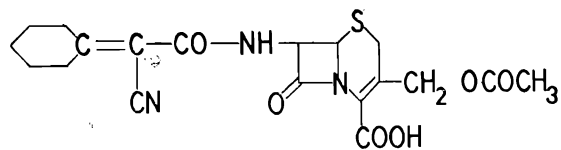
Wzór 10



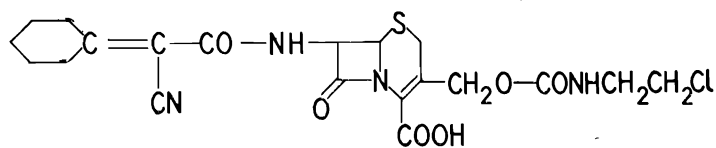
Wzór 11



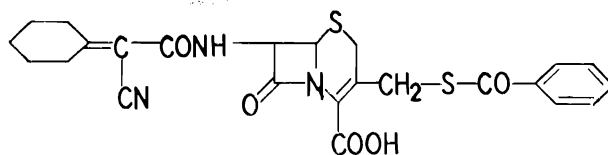
Wzór 12



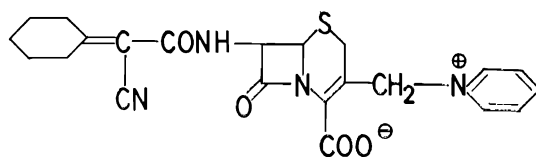
Wzór 13



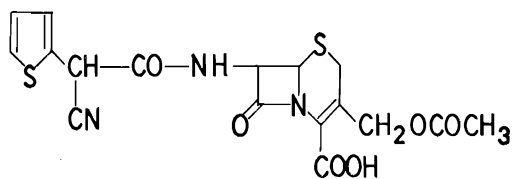
Wzór 14



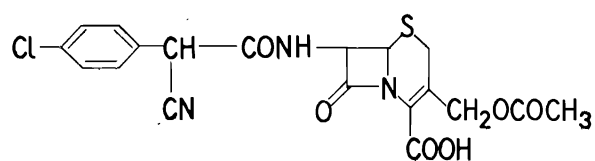
Wzór 15



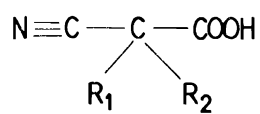
Wzór 16



Wzór 17



Wzór 18



Wzór 19