



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu nr ———

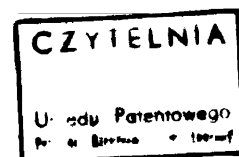
Zgłoszono: 82 07 23 (P. 248815)

Pierwszeństwo: 81 07 25 dla zastrz. 1 i 3–5
81 12 07 dla zastrz. 2
82 03 18 dla zastrz. 6
82 04 03 dla zastrz. 7
82 05 22 dla zastrz. 8
Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 85 04 09

Opis patentowy opublikowano: 89 09 30

Int. Cl.⁴ C07D 498/04
C07D 499/12
C07D 501/06



Twórca wynalazku ———

Uprawniony z patentu: BEECHAM GROUP p.l.c.,
Brentford (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych β - laktamowych o aktywności przeciwbakteryjnej

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych β -laktamowych, które mają aktywność przeciwbakteryjną i są cennymi środkami do leczenia zakażeń u zwierząt, zwłaszcza u ssaków, jak również u ludzi, wywołanych przez wiele drobnoustrojów, zwłaszcza drobnoustrojów gram-ujemnych.

Sposobem według wynalazku wytwarza się grupę przeciwbakteryjnych β -laktamów posiadających podstawnik α -formamidowy /formamidyl/ przy atomie węgla sąsiadującym z grupą karbonylową pierścienia β - laktamowego. Określenie α -formamido oznacza konfigurację przedstawioną wzorem 9.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają częściową budowę przedstawioną wzorem 10.

Sposób wytwarzania nowych pochodnych β - laktamu o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę o wzorze R^3CO- , taką jak grupę o wzorze 2, w którym n oznacza 0, 1 lub 2, m oznacza 0, 1 lub 2, A_1 oznacza grupę alkilową o 1 - 6 atomach węgla ewentualnie podstawioną grupą aralkiloksyłową, grupą aromatyczną, taką jak grupa fenyłowa ewentualnie podstawioną jedną lub dwiema grupami hydroksyłowymi, benzyloksykarbonyłowymi lub acetoksyłowymi, grupę tienylową lub aminotiazolilową, grupę alkilotiolową o 1 - 6 atomach węgla lub grupę alkoksyłową o 1 - 6 atomach węgla, X oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę o wzorze $-COO^-$ lub jej soli, grupę aminową grupę ureidową lub grupę alkilodiketopiperazynylokarbonyloaminową albo $RCO-$ oznacza grupę o wzorze 3 lub 4, w których R^4 oznacza grupę fenyłową, tienylową lub fenoksyłową, R^5 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R^6 oznacza grupę fenyłową ewentualnie podstawioną jedną lub dwiema grupami hydroksyłowymi, benzyloksykarbonyloksyłowymi lub acetoksyłowymi, a R^7 oznacza grupę hydroksyłową, grupę kwasu karboksylowego lub jej soli lub jej niższego estru alkilowego lub jej estru fenyłowego, grupę aminową, ureidową lub acyloureidową, taką jak alkilodiketopiperazynylokarbonyloaminową, a R^2 oznacza atom wodoru lub grupę soli lub łatwo odszczepialną grupę chroniącą funkcję karboksylową, taką jak III-rzęd. -butylowa, benzyłowa, p-metoksybenzyłowa, benzoilometyłowa, p-nitrobenzyłowa, 4-butyłowa, difenyłometyłowa, trife-

nylometylowa, 2-benzyloksyfenylowa i piwaloilowa, to jest trimetyloacetoksymetylowa, a Y oznacza grupę o wzorze 5, 6 lub 7 w którym Y¹ oznacza atom tlenu lub siarki, a Z oznacza grupę o wzorze -CH₂Q, w którym Q oznacza atom wodoru, grupę acetoksyłową, pirydyniową lub heterocyklotio, taką jak /1-metylo-1H/-tetrazol-5-ylo/tio, /2-metylo-1,3,4-tiadiazol-5-ylo/tio, /6-hydrokso-4-metyloketo-4H-1,2,4-triazy-3-ylo/tio, 1-difenylometoksykarbonylometylo-1H-tetrazol-5-ylo/tio, według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 8, w którym grupa aminowa jest ewentualnie podstawiona grupą ułatwiającą acylowanie, taką jak 2,2,2-trichloroetoksykarbonylową lub trimetylosililową, a Y i R² mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z N-acylującą pochodną, taką jak kwas halogenek kwasowy, pochodną N,N'-dicykloheksylokarbodiimidu lub N-hydroksysukcynimidową pochodną kwasu o wzorze R³COOH, w którym R³ ma wyżej podane znaczenie w temperaturze od -50 do +50°C w rozpuszczalniku, a następnie ewentualnie przeprowadza się R² w farmakologicznie dopuszczalną sól, stosując w razie potrzeby redukcję lub odestryfikowanie, po czym wytwarzanie soli przeprowadza się przez poddanie produktu działaniu zasady.

Reakcję związku o wzorze 8 z kwasem o wzorze R³COOH przeprowadza się korzystnie w rozpuszczalniku takim jak aceton, dichlorometan, N,N-dimetyloformamid lub mieszaninie wymienionych rozpuszczalników.

Redukcję przeprowadza się na drodze uwodornienia roztworu produktu z zastosowaniem katalizatora pallad/węgiel.

Odestryfikowanie prowadzi się korzystnie przez działanie kwasem mrówkowym lub trójfluorooctowym.

Sól wytwarza się przez działanie na produkt zasadą, taką jak wodorowęglan sodu lub etylobutanodwukarboksylian sodu.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą zawierać zarówno grupę aminową jak i karboksylową i dlatego mogą istnieć w postaci jonu dwubiegunowego lub mogą tworzyć sole z odpowiednimi kwasami lub zasadami.

Grupa formamidowa może istnieć w dwóch korzystnych konformacjach, w których atomy wodoru ugrupowania -NH-CHO są cis-lub trans-, przy czym konformacja trans- zwykle dominuje.

Korzystnymi ugrupowaniami Y w związkach o wzorze 1 są, w przypadku gdy związek o wzorze 1 jest pochodną penicyliny i cefalosporyny, -S-C/CH₃/₂ i -S-CH₂-C/CH₂Q/-. Szczególnie korzystnym ugrupowaniem Y jest -S-C/CH₃/₂-. Dalszym korzystnym ugrupowaniem Y jest -S-CH₂-CZ=, w którym Z ma wyżej podane znaczenie.

Związki antybiotyczne wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być przygotowywane do podawania dowolną drogą, dogodną do używania tych związków przez ludzi lub do stosowania ich w weterynarii, analogicznie jak inne antybiotyki. Kompozycje farmaceutyczne zawierają więc związek o wzorze 1 i farmaceutyczny nośnik lub rozpuszczalnik.

Kompozycje mogą być przygotowywane do podawania dowolną drogą, taką jak doustna, zewnętrzna lub pozajelitowa. Preparaty mogą mieć postać tabletek, kapsułek, proszków, granulek, romboidalnych kapsułek, kremów lub preparatów ciekłych, takich jak roztwory lub zawiesiny do podawania doustnego lub wyjałowione do podawania drogą pozajelitową.

Tabletki kapsułki do podawania doustnego mogą być wytwarzane w dawkach jednostkowych i mogą zawierać konwencjonalne rozczynniki, takie jak środki wiążące, na przykład syrop, akacja, żelatyna, sorbit, tragakanta lub poliwinylpirolidon, wypełniacze, na przykład laktoz, cukier, skrobia kukurydziana, fosforan wapniowy, sorbit lub glicyna, spoiwa do tabletkowania, na przykład stearynian magnezu, talk, glikol polietylenowy lub krzemionka, środki ułatwiające rozkruszanie, na przykład skrobia ziemniaczana lub dopuszczalne środki zwilżające, takie jak laurylosulfonian sodowy. Tabletki mogą być powlekane dobrze znanymi w praktyce farmaceutycznej metodami. Ciekłe preparaty doustne mogą być na przykład wytwarzane w postaci wodnych lub olejowych zawiesin, roztworów, emulsji, syropów lub eliksirów, albo mogą być w postaci suchego produktu do rozpuszczenia lub wymieszania z wodą lub z innym stosowanym vehiculum przed użyciem. Takie preparaty ciekłe mogą zawierać znane dodatki, takie jak środki suspendujące, na przykład sorbit, metyloceluloza, syrop glukozowy, żelatyna, hydroksyetyloceluloza, karboksymetyloceluloza, żel stearynianu glinu lub uwodornione tłuszcze jadalne, środki emulgujące, na przykład lecytyny, jednooleinian sorbitanu lub akacja, vehiculum nie wodne, które może zawierać oleje

jadalne, na przykład olej migdałowy, oleiste estry, takie jak gliceryna, glikol propylenowy lub alkohol etylowy, środki konserwujące, na przykład p-hydroksybenzoesan metylu lub propylu albo kwas sorbowy i, w miarę potrzeby, znane środki zapachowe lub barwiące.

Czopki zawierają znaną substancję podstawową czopków, na przykład masło kakaowe lub inny gliceryd.

Do podawania pozajelitowego wytwarza się płynne jednostki dawkowania zawierające związek wytwarzany sposobem według wynalazku i jałowe vehiculum, przy czym korzystnym vehiculum jest woda. Przy przygotowywaniu roztworów związek można rozpuścić w wodzie do wstrzykiwania i wyjałowić otrzymany roztwór podczas sączenia przed napełnieniem nim odpowiednich fiolek lub ampulek a następnie zamknąć je szczelnie. Korzystnie, w stosowanym vehiculum mogą być rozpuszczone takie środki, jak substancje miejscowo znieczulające, konserwujące i buforujące. W celu poprawienia trwałości preparat można zamrażać po napełnieniu nim fiolek i wodę usuwać pod obniżonym ciśnieniem. Suchy, liofilizowany proszek zamyka się następnie szczelnie w fiolce i dołącza się do niej wodę do wstrzykiwania w celu rozpuszczenia jej zawartości przed użyciem. Zawiesiny do podawania pozajelitowego wytwarza się zasadniczo w taki sam sposób, z tym wyjątkiem, że związek zawieszają w vehiculum zamiast rozpuszczać go oraz, że wyjaławianiu nie towarzyszy sączenie cieczy. Związek może być wyjałowiony działaniem tlenu etylu przed zawieszeniem go w jałowym vehiculum. Korzystnie, w celu poprawienia równomiernego rozmieszczenia aktywnego związku, do preparatu dodaje się środek powierzchniowo czynny lub zwilżający.

Preparat może zawierać od 0,1% wagowych, korzystnie od 10 - 60% wagowych substancji czynnej, w zależności od sposobu podawania. Jeżeli preparaty zawierają dawki jednostkowe, to każda jednostka powinna korzystnie zawierać 50 - 500 mg składnika aktywnego. Dawka podawana podczas leczenia ludzi dorosłych będzie korzystnie rzędu 100 - 1000 mg dziennie, na przykład 1500 mg dziennie, w zależności od drogi i częstotliwości podawania.

Związek o wzorze 1. może być jednym składnikiem leczniczym zawartym w preparatach farmaceutycznych albo może w nich występować w połączeniu z innymi antybiotykami i/lub inhibitorem β - laktamazy.

Korzystnie, preparaty zawierają również związki o wzorze 11 lub ich dopuszczalną farmaceutycznie sól albo ester, w którym to wzorze A oznacza grupę hydroksylową, podstawioną grupę hydroksylową, grupę tiolową, podstawioną grupę tiolową, grupę aminową, grupę jedno- lub dwuwodorokarbylopodstawioną aminową lub grupę jedno-lub dwuacyloaminową. Dalszy korzystny preparat zawiera związek antybiotyczny wytwarzany sposobem według wynalazku wraz z inhibitorem β -laktamazy o wzorze 12, jego farmaceutycznie dopuszczalną sól lub ulegający in vivo hydrolizie ester.

Dalszymi odpowiednimi inhibitorami β - laktamazy są kwas β -bromopenicylanowy, jego sole i ulegające in vivo hydrolizie estry i kwas 6 β -jodopenicylanowy, jego sole i ulegające in vivo hydrolizie estry.

Preparaty zawierające inhibitor β -laktamazy wytwarza się w znany sposób.

Sposób leczenia zakażeń bakteryjnych, zwłaszcza u ludzi lub ssaków domowych, polega na podawaniu preparatu farmaceutycznego omówionego wyżej.

Wskazania dla leczenia obejmują zakażenia dróg oddechowych i dróg moczowych u ludzi i zapalenie gruczołu sutkowego u bydła.

Związek otrzymany sposobem opisanym w przykładzie I poddano badaniom na myszach przy zwalczaniu infekcji doświadczalnej. Wyniki testów przedstawiono w tabeli 1.

T a b e l a 1

Mikroorganizm	Całkowita dawka [*] s.c. CD ₅₀ /mg/kg/
E. coli 96 R +	5,2
E. coli 96 R-	≤3,1
K. aerogenes T767	3,7

^{*} dawka po 1 i 5 godzinach po podaniu grupie 5 myszy s.c. dawka podskórna

Związek otrzymany sposobem opisanym w przykładzie I podawano podskórnie grupie myszy /5/ przez podskórne podawanie dawki 50 mg/kg i określano jego stężenie we krwi. Otrzymane wyniki przedstawiono w tabeli 2.

T a b e l a 2

Związek z przy- kładu nr	Stężenie / μ g/ml/ po minutach						A,U,C. / μ g/min/ml/
	5	10	20	30	60	120	
I	24,4	23,2	14,5	11,0	<0,9	<0,9	660,3

W przykładach podano minimalne stężenie hamujące /MIC/ w μ g/ml dla zwalczania konkretnych bakterii.

Poniższe przykłady ilustrują przedmiot wynalazku.

Przykład I. Sól sodowa kwasu 6 β - {D-2[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/3,4-diacetoksyfenilo/acetamido}-6 α -formamidopenicylanowego.

a/ Kwas D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/3,4-dihydroksyfenilo/-octowy.

W 10 ml ml N,N-dietylo-1,1,1-trimetylosililoaminy zawiesza się 1,00 g /5,46 mmola/D-3,4-dihydroksyfenyloglicyny i ogrzewa w 80-90°C w atmosferze azotu w czasie 3 h. Pod koniec tego okresu wystąpiła nierozpuszczalna substancja stała. Nadmiar reagenta usuwa się przez odparowanie pod zwiększonym ciśnieniem, a pozostałość zawiesza w 10 ml suchego tetrahydrofuranu. Mieszaninę miesza się w 0°C i dodaje w jednej porcji 1,23 g /1,1 równoważnik/ chlorku 4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-karbonylu. Mieszaninę pozostawia się do ogrzania do temperatury pokojowej i kontynuuje mieszanie w czasie 1 h. Po tym czasie mieszaninę wlewa się do wody /uzyskując wartość pH2/ i ekstrahuje mieszaninę 1:1 n-butanol/octan etylu. Fazę wodną nasycia się solanką i ekstrahuje 2 - krotnie tą samą mieszaniną rozpuszczalników. Połączone ekstrakty suszy się nad siarczanem sodu. Po odparowaniu otrzymuje się olej, który po rozcieraniu z eterem daje 1,9 g /99% pomijając rozpuszczalnik/ tytułowego kwasu w postaci stałej barwy jasno-brązowej, który zatrzymuje pewną ilość rozpuszczalnika;

Wartość R_f 0,35 w mieszaninie 4:1:1 n-butanol:kwas octowy:woda, $[\alpha]_D^{20}$ - 81,7° /c 1,0 w EtOH//; ν_{max} /KBr/ 1710, 1670, 1610, 1520 cm^{-1} ; δ / $CD_3/2SO$] 1,07/3H, t, J8Hz, CH_3CH_2N /, 3,0-3,7 /4H, m, $2CH_2N$ /, 3,7 - 4,0/2H, m, CH_2N /, 5,10/1H, d, J7Hz, $NCH/Ar/CO$ /, 6,5 - 6,9/3H, m, aryl/, 9,0/2H, szerokie, wymienne D_2O , OH fenolu/, 9,60/16, szerokie s, J7Hz, NH /.

b/ Kwas D-2[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/3,4-diacetoksyfenilo/-octowy.

W 20 ml suchego tetrahydrofuranu miesza się 1,87 g /5,33 mola/ kwasu D-2[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/3,4-dihydroksyfenilo/octowego w atmosferze azotu w temperaturze 0°C. Następnie, kontynuując mieszanie dodaje się 1,36 g /3,2 równoważnika/ suchej pirydyny oraz 1,36 g /2,5 równoważnika/ bezwodnika octowego. Po około 0,5 h dodaje się dalsze 0,2 g bezwodnika octowego i roztwór pozostawia się do osiągnięcia temperatury pokojowej. Wlewa go do mieszaniny octanu etylu oraz wody i fazę wodną zakwasza do wartości pH 2. Fazę organiczną oddziela się. Fazę wodną ekstrahuje się 2 - krotnie octanem etylu. Zebrane ekstrakty suszy się nad siarczanem sodu. Po odparowaniu otrzymuje się gumę barwy żółtej, którą rozciera się z eterem i eterem naftowym. Otrzymany surowy produkt oczyszcza się przez rozpuszczenie w chloroformie i wkroplenie dużego nadmiaru suchego eteru. Przesączenie uzyskanej substancji stałej daje 1,78 g /77%/ żądanego kwasu diacetoksy, który zatrzymuje śladowe ilości eteru.

Wartość R_f 0,25 w mieszaninie n-butanolu: kwasu octowego: wody, 4:1:1, ν_{max} /KBr/ 1765, 1710, 1675 i 1500 cm^{-1} ; δ / $CDCl_3$ / 1,14/ 3H, t, J8Hz, CH_3CH_2N /, 2,22/6H, s, $2CH_3CO$ /, 3,25 - 3,70/4H, m, $2CH_2N$ /, 4,48-5,10 /2H, m, CH_2N /, 5,48 /1H, d, J:Hz, $NCHCO$ /, 7,05-7,35 /3H δ , m,

fenyl/, 7,42/1H, szerokie, D₂O wym., CO₂H/, 9,88/1H, d, J7Hz, NH/; Znalezione po przedłużonym suszeniu: C 51,6; H 4,9; N 9,3; obliczono dla C₁₉H₂₁N₃O₉, 0,5 H₂O: C 51,4; H 4,95; N 9,5%.

c/ Ester benzylowy kwasu 6β - {D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/3,4-diacetoksyfenylo/acetamido} - 6α - formamidopenicylanowego.

Ester benzylowy kwasu 6β [/2,2,2,-trichloroetoksy/karbonyloamina] - 6α - formamidopenicylanowego poddaje się usuwaniu grup ochronnych przez użycie buforu sproszkowany cynk-fosforan. Wytworzone 0,200 g /0,55 mmola/ estru aminowego rozpuszcza się w 3 ml suchego dichlorometanu razem z 0,110 g/1 równoważnik/ dicykloheksylokarbodiimidu. Roztwór chłodzi się do 0°C i podczas mieszania w czasie ponad 0,17 h dodaje się 0,022 g/1 równoważnik/kwasu D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo/karbonyloamino] -2-/3,4-diacetoksyfenylo/octowego w 3 ml suchego dichlorometanu. Roztwór w którym zaczyna się wytrącać osad, pozostawia się w temperaturze pokojowej, Po upływie 3 h wytrącony dicykloheksylomocznik odsącza się, a przesącz odparowuje do sucha. Po rozcieraniu z eterem otrzymuje się substancję stałą, którą poddaje się chromatografowaniu na 40 g żelu krzemionkowego z eluowaniem 5% mieszaniny chloroform-metanol. Odpowiednie frakcje zbiera się, odparowuje i powtórnie wytrąca z chloroformu-eteru. Otrzymuje się 0,140 g /33%/ zasadniczo czystej penicyliny.

Wartość R_f 0,35 w 10% metanol-chloroform; [α]_D²⁰ + 103°/c 0,57 w CDCl₃/; ν_{max} /KBr/ 1770, 1740, 1710, 1680 i 1500 cm⁻¹; δ/CDCl₃/ 0,85 i 1,18/6H, 2s, /CH₃/₂C/, 1,23/3H, t, J7Hz, CH₃CH₂N/, 2,22 i 2,24/6H, 2s, 2CH₃CO/, 3,40 - 3,60/4H, m, 2CH₂N/, 3,75 - 3,95/2H, m, CH₂N/, 4,36/1H, s, 3-H/, 5,12 /2H, s, PhCH₂O/, 5,52/1H, s, 5-H/, 5,64/1H, d, J7Hz, NCH/Ar/CO/ 7,12/1H/, d, J7Hz, aryl H/, 7,33/6H, s, fenylowe i 1 aryłowy H/, 7,45/1H, d, J7Hz, aryl H/, 8,0-8,1/2H, szerokie s, ostre s, 1H, przy D₂O wym., NHCHO/, 8,79/1H szer. D₂Owym., 6 - NH/, 10,11/1H, szer., J7Hz, NHCH/;

Znalezione: C 54,35 H 5,0 N 10,8. Obliczono dla C₃₅H₃₈C₆O₁₂S·0,5 H₂O: C 54,2, H 5,0, N 10,8%.

d/ Sól sodowa kwasu 6β - {D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/3,4-diacetoksyfenylo/acetamido} - 6α - formamidopenicylanowego.

W 10 ml mieszaniny 4:1 tetrahydrofuran:woda rozpuszcza się 0,100 g /131 mmola/ estru benzylowego kwasu 6β - {D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/-2-/3,4-diacetoksyfenylo/acetamido} - 6α - formamidopenicylanowego. Dodaje 0,050 g 10% palladu na węglu drzewnym i mieszaninę uwodarnia się w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem atmosferycznym w czasie 1h. Po tym okresie nie wykrywa się obecności substratów. Katalizator odsącza się i przemywa dokładnie wodą i tetrahydrofuranem. Do przesączu dodaje się 0,065 ml 2M roztworu soli sodowej kwasu 2-etyloheksanokarboksylowego w metyloizobutyloketonie i roztwór odparowuje do sucha. Po rozcieraniu pozostałości z eterem substancję stałą barwy białej odsącza się, dokładnie przemywa acetonem i eterem. Po suszeniu otrzymuje się 0,060 g /70%/ tytułowej soli sodowej penicyliny.

Wartość R_f 0,20 w mieszaninie n-butanolu:kwasu octowego:wody 4:1:1; ν_{max} /nujol/1775, 1710 sh, 1680, 1500 cm⁻¹; δ/D₂O/0,91 i 1,27/6H, 2s, CH₃/₂/, 1,16/3H, t, J7Hz, CH₃CH₂N/, 2,30/6H, s, 2 CH₃CO/, 3,30 - 3,80/4H, m, 2 CH₂N/, 3,80 - 4,05/2H, m, CH₂N/, 4,15/1H, s, 3-H/, 5,46/1H, s, 5-H/, 5,56/1H, s, NCHCO/, 7-15-7,55/3H, m, aryl/, 8,07/1H, s, NCHCHO/. MIC /μg/ml/. P. mirabilis 889 wynosi 0,5.

Z kwasu 6β {D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/-karbonyloamino]-2-/3,4-diacetoksyfenylo/acetamido} - 6α - formamidopenicylanowego usuwa się grupy acetoksy przez poddanie działaniu *Subtilisia Carsberg*. Otrzymuje się sól sodową kwasu 6β - {D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/-karbonyloamino] -2-/3,4-dihydroksyfenylo} - 6α - formamidopenicylanowego (dane fizykochemiczne w przykładzie III).

Przykład II. Sól sodowa kwasu 6β - {L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karboksylamino] -2-/tienylo-2/acetamido} - 6α - formamidopenicylanowego.

W 25 ml tetrahydrofuranu zawierającego 2 ml wody uwodornia się 390 mg estru benzylowego kwasu 6β - {L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/tienylo-2/acetamido} - 6α - formamidopenicylanowego nad 300 mg 10% palladu na węglu w czasie 2 h. Katalizator usuwa się przez sączenie, a przesącz uwodornia się nadal ze świeżym katalizatorem w ilości 390 mg w czasie 2 h. Katalizator wydziela się przez sączenie, przemywa dokładnie tetrahydrofuranem. Połączony przesącz i przemywki zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem i zatężoną pozostałość

zadaje się octanem etylu. Wartość pH mieszaniny doprowadza się do 7,5 za pomocą 1 M roztworu wodorowęglanu sodu i fazy rozdziela się. Fazę wodną przemywa się octanem etylu oraz eterem i zakwasza do wartości pH za pomocą 2 M kwasu solnego w obecności octanu etylu. Fazy rozdziela się. Fazę wodną ekstrahuje się nadal octanem etylu. Połączone ekstrakty przemywa się wodą przy wartości pH 2, nasyconą solanką, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 143 mg kwasu 6 β -{L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperydynylo-1/-karbonyloamino]-2/-tienylo-2/-acetamido}-6 α - formamidopenicylanowego, który zawiesza się w 30 ml wody i doprowadza zawartość pH do 6,5 za pomocą 1 M roztworu wodorowęglanu sodu. Mieszaninę sączy się i przesącz liofilizuje z uzyskaniem 155 mg związku tytułowego.

Wartość $\nu_{\max}$ /KBr/ 3800 - 2500, 1770, 1710, 1680 szer., 1610, 1505, 1465, 1395, 1370 i 1190 cm^{-1} ; δ /D₂O/ 1,15 /3H, t, J8Hz, NCH₂CH₃/, 1,22 i 1,41/6H, 2s, C/CH₃/, 3,45/2H, t, J8Hz, CH₂/, 3,50 - 3,77/2H, m, CH₂/, 3,81 - 4,05/ 2H, m, CH₂/, 4,19/1H, s, 3-H/, 5,54/1H, s, 5-H/, 5,83/1H, s, CH/. 6,92 - 7,48/3H, m, tienyl-H's/, 8,05/1H, s, CHO/. MIC/ $\mu\text{g/ml}$ / P. Mirabilis 889 wynosi 0,5.

Przykład III. Sól sodowa kwasu 6 β -{2-[4-etylo -2,3- diketopiperazynylo-1/karbonylo-amino] -2- /3,4- dihydroksyfenylo/acetamido} -6 α - formamidopenicylanowego.

Uczuloną alcalase na Mitsubishi WH-105 przemywa się wodą w celu usunięcia śladowych ilości buforu supernatantu. Do roztworu 100 mg/0,143 mmola/ soli sodowej kwasu 6 β -{2-[4-etylo -2,3- diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/3,4-diacetoksyfenylo/acetamido} -6 α -formamidopenicylanowego w 10 ml wody, podczas mieszania w temperaturze pokojowej dodaje się 2 g wilgotnego enzymu wiążącego żywice. Wartość Ph doprowadza się do 7,5 - 8. Po czasie 1 h żywice odsączają się. Przesącz nasycą chlorkiem sodu, zakwasza do wartości pH 2 za pomocą 2M kwasu solnego i ekstrahuje do mieszaniny octanu etylu:tetrahydrofuran /1:1, 3x20 ml/. Zebrane ekstrakty organiczne suszy się nad siarczanem sodu i odparowuje do sucha, po czym zawiesza w 5 ml wody. Wartość pH doprowadza się do 6,5 przez dodanie wodorowęglanu sodu, uzyskując przezroczysty roztwór. Po odparowaniu, rozcieraniu z acetonem, przesączeniu, przemywaniu acetonem oraz eterem i suszeniu otrzymuje się 40 mg /45%/ soli sodowej dihydroksypenicyliny.

Wartość R_f 0,15 w n-butanolu:kwasie octowym:wodzie, 4:1:1; $\nu_{\max}$ /KBr/ 1770, 1710, 1675, 1560 cm^{-1} ; δ /D₂O/ 0,93 i 1,32 /6H, 2s,/CH₃/, 1,20/3H, t, J7 Hz, CH₃CH₂N/, 3,30-3,80/ 4H, m, 2xCH₂N/, 3,90 - 4,10/2H, m, CH₂N/, 4,15/ 1H, s, 3-H/, 5,27/1H, s, 5-H/, 5,57/1H, s, COCHN/, 6,80-7,00/3H, m, aryl H/, 8,10/1H, s, NHCHO/. MIC/ $\mu\text{g/ml}$ / P. mirabilis 889 wynosi 0,2.

Przykład IV. Sól kwasu trójfluorooctowego kwasu 7 β [D-2-amino-2-fenyloacetamido]-7 α -formamidocefalosporanowego

a/ Ester t-butyłowy kwasu 7 β -[D-2/t-butoksykarbonyloamino/-2-fenyloacetamido]-7 α -formamidocefalosporanowego.

Roztwór 0,126 g /0,5 mmola/ kwasu D-2/t-butoksykarbonyloamino/-2-fenylooctowego w 10 ml dichlorometanu wkrapla się do mieszanego roztworu 0,186 g /0,5 mmola/ estru t-butyłowego kwasu 7 β -amino-7 α -formamidocefalosporanowego i 0,113 g /0,55 mmola/ N,N' - dicykloheksylo-kabodiimidu w 15 ml dichlorometanu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 2 dni, po czym przesącza i odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu, przesącza, przemywa rozcieńczonym kwasem solnym, rozcieńczonym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu, solanką i suszy nad siarczanem magnezu. Następnie roztwór odparowuje się do sucha i surowy produkt chromatografuje się na żelu krzemionkowym 60 /0,07 mm/ z eluowaniem octanem etylu/heksanem 1:1. Otrzymuje się 0,100 g /33%/ związku tytułowego.

Wartość $\lambda_{\max}$ /EtOH/ 261 nm / ϵ 7340/; $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 3380, 3265, 1788, 1740 sh, 1722, 1685 cm^{-1} ; δ /CDCl₃/ 1,37/9H, s, /CH₃/, 1,51/9H, s, CH₃/, 2,01/3H, s, OCOCH₃/, 2,95 i 3,21/2H, ABq, J17Hz, 2-H₂/, 4,78 i 4,95/ 2H, ABq, J 13Hz, -CH₂OCOCH₃/, 5,21/1H, s, 6-H/, 5,44/1H, d, J 8Hz, α -proton/, 7,20-7,60/6H, m, aromatyczny i α -NHCO/, 7,83/1H, szer. s, NHCHO/, 8,07/1H, s, NHCHO/ i 8,68 /1H, s, 7 β - NHCO/.

b/ Sól kwasu trójfluorooctowego kwasu 7 β -D-2-amino-2-fenyloacetamido/-7 α -formamido-cefalosporanowego.

Kwas zawieszają w wodzie i doprowadzają pH do wartości 6,5 za pomocą rozcieńczonego, wodnego roztworu wodorowęglanu sodu. Uzyskany roztwór sączy się i liofilizuje. Otrzymuje się 0,017 g /32%/ związku tytułowego.

Wartość $\nu_{\max}$ /KBr/ 1770, 1710, 1680, 1610, 1510 cm^{-1} ; δ / D_2O / 1,20/3H, t, J 7 Hz, CH_2CH_3 /, 2,09 /3H, s, OCOCH_3 /, 3,05/1H, d, J18 Hz, 2-H/, 3,52/5H, m, piperazyna $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ i 2-H/, 3,80 - 4,10/ 2H, m, piperazyna CH_2 /, 4,62 i 4,84/2H, ABq, J 13Hz, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ /, 5,28/1H, s, 6-H/, 5,52/1H, s, α -proton/, 7,35 - 7,60/5H, m, aromatyczny/ i 8,15/1H, s, NHCHO /. MIC / $\mu\text{g}/\text{ml}$ / P. Mirabilis 889 wynosi 0,2.

Przykład V. Ester t-butyłowy kwasu 7β - {D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-fenylacetamido}- 7α -formamidocefalospiranowego

a/ Ester t-butyłowy kwasu 7β -[D-2-/2,2,2-trichloroetoksykarbonyloamino/-2-fenylacetamido]- 7α -formamidocefalospiranowego

Roztwór 0,163 g /0,5 mmola/ kwasu D-2-/2,2,2-trichloroetoksykarbonyloamino/-2-fenylacetamido oraz 1 kroplę dimetyloformamidu w 10 ml dichlorometanu zadaje się 0,127 g /1 mmol/ chlorku oksalilu i roztwór miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 1h. Roztwór reakcyjny odparowuje się do sucha, zadaje toluenem i powtórnie odparowuje. Uzyskany chlorek kwasowy w 5 ml dichlorometanu wkrapla się do mieszanego roztworu 0,185 g /0,5 mmola/ estru t-butyłowego kwasu 7β amino- 7α formamidocefalospiranowego oraz 0,059 g/0,75 mmola/ pirydyny w 15 ml dichlorometanu w temperaturze 0°C . Roztwór miesza się w 0°C w czasie 0,25 h, po czym w temperaturze pokojowej w czasie 0,5 h. Następnie roztwór przemywa się 0,5 N kwasem solnym, rozcieńczonym, wodnym roztworem wodorowęglanu sodu i solanką. Po osuszeniu nad siarczanem magnezu, odparowaniu do sucha, a pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym 60 $<0,070$ mm/, eluując octanem etylu/heksanem 1:1. Otrzymuje się 0,167 g /50%/ związku tytułowego.

Wartość $\nu_{\max}$ / CH_2Cl_2 / 3400, 3290, 1792, 1740, 1725, sh, 1698, 1490, 1212 cm^{-1} ; δ / CDCl_3 / 1,50/9H, s, C/ CH_3 /, 2,02/ 3H, s, OCOCH_3 /, 3,02 i 3,28/ 2H, ABq, J17 Hz, 2- H_2 /, 4,67/2H/, s, CH_2CCl_3 /, 4,80 i 5,00/ 2H, ABq, J 13 Hz, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ /, 5,14/1H, s, 6-H/, 5,41/1H, d, J7Hz, α -proton/, 6,47 /1H, d, J 7Hz, α - NHCO /, 7,20 - 7,50/5H, m, aromatyczny/, 7,66/ 1H, s, 7β - NHCO /, 8,01/1H, s, NHCHO / i 8,11/1H, s, NHCHO /;

b/ Ester t-butyłowy kwasu 7β -[D-2-amino-2-fenylacetamido]- 7α -formamidocefalospiranowego

Roztwór 0,083 g /0,122 mola/ estru t-butyłowego kwasu- 7β -[D-2-/2,2,2-trichloroetoksykarbonyloamino/-2-fenylacetamido]- 7α - formamidocefalospiranowego w 6 ml tetrahydrofuranu zadaje się 1 ml 1 M diwodorofosforanu potasu, i 0,50 g sproszkowanego cynku świeżo przemytego kwasem. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 5,5 h utrzymując wartość pH 4 przez dodawanie buforu fosforanowego. Następnie suszy się ją, dodaje do przesącza octanu etylu i przemywa go solanką. Po osuszeniu nad siarczanem magnezu i odparowaniu do sucha otrzymuje się surowy produkt, który stosuje się bez dalszego oczyszczania.

c/ Ester t-butyłowy kwasu 7β -[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-fenylacetamido] 7α -formamidocefalospiranowego.

Roztwór 0,021 g /0,1 mola/ chlorku 4 - etylo-2,3-diketopiperazynylo-1-karbonylu w 5 ml dichlorometanu wkrapla się podczas mieszania do roztworu 0,050 g /0,01 mola/ estru t-butyłowego kwasu 7β -[D-2-amino-2-fenylacetamido]- 7α -formamidocefalospiranowego oraz 0,012 g /0,15 mola/ pirydyny w 5 ml dichlorometanu w 0°C . Roztwór reakcyjny miesza się w $0-5^\circ\text{C}$ w czasie 0,5 h, po czym w temperaturze pokojowej w czasie 2 h. Następnie przemywa 0,5 N kwasem solnym, rozcieńczonym wodnym roztworem węglowodorowęglanu sodu oraz solanką i suszy nad siarczanem magnezu. Po odparowaniu do sucha, chromatografowaniu pozostałości na żelu krzemionkowym 60/ $<0,070$ mm/, eluowaniu 5% etanolem w octanie etylu otrzymuje się 0,015 g /22%/ związku tytułowego $\nu_{\max}$ / CH_2Cl_2 /3270, 1790, 1740sh, 1720, 1690 cm^{-1} ; δ / CDCl_3 / 1,25/3H, t, J 7Hz, CH_2CH_3 /, 1,55/9H, s, C/ CH_3 /, 2,08/ 3H, s, OCOCH_3 /, 2,96, 3,28/ 2H, ABq, J18Hz, 2- H_2 3,52/ 4H, m, piperazyna CH_2 i - CH_2CH_3 /, 3,80-4,20/2H, m, piperazyna CH_2 /, 4,77, 4,99/2H, ABq, J 13Hz, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ /, 5,17/ 1H, s, 6-H/, 5,53/ 1H, d, J 7Hz, α -proton/, 7,30-7,50/5H, m, aromatyczny/, 7,90/ 1H, s, 7β - NHCO /, 8,16/1H, s, 7α - NHCHO /, 8,19/1H, s, NHCHO / i 10,02/ 1H, d, J 7Hz, α - NHCO /.

Przykład VI. Sól sodowa kwasu 7β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/3,4-diacetoksyfenylo/ acetamido}- 7α -formamidocefalosporanowego

a/ Ester t-butylový kwasu 7β -[D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/3,4-diacetoksyfenylo/acetamido}- 7α -formamidopenicylanowego

W 10 ml dichlorometanu rozpuszcza się 0,14 g /0,25 mmola/ kwasu D-2-/3,4-diacetotoksyfenylo/-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino] octowego i wkrapla do roztworu 0,09 g /0,24 mmola/ estru t-butylový kwasu 7β -amino- 7α -formamidocefalosporanowego i 0,55 g /0,24 mmola/ N,N'-dicykloheksylokarbodiimidu w 10 ml dichlorometanu. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 3 dni. Rozpuszczalnik odparowuje się. Pozostałość wprowadza się do octanu etylu, przemýwa 1 N kwasem solnym, nasýconym roztworem wodorowýglanu sodu, solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Po chromatografowaniu żel krzemionkowy, 5% etanol w octanie etylu, otrzymuje się 0,067 /35%/ związku tytułowego.

Wartość δ /CDCl₃/ 1,24/3H, t, J 8 Hz, CH₂CH₃/, 1,54/9 H, s, C/CH₃/₃/, 2,07/3H, s, CH₂OCOCH₃/, 2,25 i 2,27/6H, 2,s, aryl-OCOCH₃, s/, 2,87, 3,20/2H, ABq, J 16 Hz, 2-H₂, 3,4-4,2/6Hm, NCH₂CH₂NCH₂/, 4,76 5,03/2H, A13q, J 14 Hz, CH₂O/, 5,11/1H, s, 6-H/, 5,65/1H, d, J 7 Hz, CH/, 7,1-7,5/3H, m, aromatyczny H's/, 7,97/1H, szer. s, NH/, 8,11/1H, s, CHO/, 8,56 1H, szer. s, NH/, 10,08 /1H, d, J 8 Hz, NH/; $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/3270, 2930, 1715, 1690 cm⁻¹.

b/ Kwas 7β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/3,4-diacetoksyfenylo/acetamido}- 7α -formamidocefalosporanowy.

Z kwasem trifluorooctowym miesza się 0,068 g /0,086 mmola/ estru t-butylový kwasu 7β -{D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/3,4-diacetoksyfenylo/acetamido}- 7α -formamidocefalosporanowego w czasie 1 h i odparowuje do sucha. Pozostałość rozciera się z eterem i uzyskany osad wprowadza się do wody, którą ostrożnie doprowadza się do wartości pH 6,5 za pomocą rozcieńczonego wodnego roztworu wodorowýglanu sodu. Roztwór przemýwa się octanem etylu, sączy i liofilizuje. Otrzymuje się 0,048 g /78%/ związku tytułowego.

Wartość δ /D₂O/ 1,10/ 3H, t, J 6 Hz, CH₂CH₃/, 1,98/ 3H, s, OCOCH₃/, 2,23/6H, s, OCOCH₃, s/, 2,85, 3,25/ 2H, ABq, J 18 Hz, 2-H₂/, 3,25, 4,00/6H, m, NCH₂CH₂NCH₂/, 4,48/CH₂OAC pokryte HOD/, 5,16 /1H, s, 6-H/, 5,42/1H, s, CH/, 7,06-7,53/3H, m, aromatyczny H, s/, 8,05/1H, s, CHO/; $\delta_{\max}$ /KBr/ 3440, 1765, 1710, 1675, 1610 cm⁻¹. MIC / μ g/ml/ P. Mirabilis 889 0,1.

Przykład VII. Sól disodowa kwasu 7β -[2-karboksy-2-/tienylo-3/acetamido]- 7α -formamidocefalosporanowego.

Ester t-butylový kwasu 7β -formamido- 7α -[4-nitrobenzyloksykarbonylo/-2-/tienylo-3/acetamido]-cefalosporanowego.

W 5 ml chlorku tionylu 0,170 g /0,53 mmola/ kwasu 2-/4-nitrobenzylokarbonylo/-2-tienylo-3/-octowego ogrzewa się w temperaturze 70°C w czasie 2 h. Następnie roztwór odparowuje się do sucha, a pozostałość zadaje się toluenem i powtórnie odparowuje. Wytworzony chlorek kwasowy rozpuszcza się w 10 ml dichlorometanu i wkrapla, podczas mieszania do roztworu 0,186 g /0,5 mmola/ estru t-butylový kwasu 7β -amino- 7α -formamidocefalosporanowego oraz 0,059 g /0,75 mmola/ pirydyny w 10 ml dichlorometanu w 0°C. Roztwór reakcyjny miesza się w 0-5°C w czasie 0,75 h, po czym w temperaturze pokojowej w czasie 0,5 h, po czym odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu, przemýwa 0,5 N kwasem solnym, rozcieńczonym wodnym roztworem wodorowýglanu sodu oraz solanką. Roztwór suszy się, odparowuje do sucha i pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym 60/<0,070 mm/ eluując octanem etylu/-heksanem /1:1/. Otrzymuje się 0,168 g /50%/ związku tytułowego.

Wartość $\lambda_{\max}$ /EtOH/ 245 nm / ϵ 15147/, 262 nm / ϵ 16862/; $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 3390, 3305, 1790, 1740, 1700, 1525, 1350, 1212, 1160 cm⁻¹; δ /CDCl₃/₃ 1,56/ 9H, s, C/CH₃/₃/, 2,10/3H, s, OCOCH₃/, 3,12 i 3,39/2H, ABq, J 18 Hz, 2-H₂/, 4,85 i 5,08/2H, ABq, J 13 Hz, CH₂OCOCH₃/, 4,85/1H, s, α -proton/, 5,12/1H, s, 6-H/, 5,30 /2H, s, CH₂Ar/, 7,13/1H, m, tienyl-H/, 7,33-7,50/5H, m, aromatyczny i 7β -NHCO/, 7,78 i 7,86/1H, 2s, 7α -NHCHO diastereoizomery/ i 8,11-8,23/3H, m, aromatyczny i NHCHO/.

b/ Ester t-butylový kwasu 7β -[2-karboksy-2-/tienylo-3/acetamido]- 7α -formamidocefalosporanowego

W 10 ml tetrahydrofuranu i 2 ml wody 0,163 g/0,25 mmola/ estru t-butyłowego kwasu 7 α -formamido-7 β -[2-/4-nitrobenzyloksykarbonylo/-2-/tienylo-3 /acetamido] cefalosporanowego oraz 0,20 g 10% palladu na węglu drzewnym wstrząsa się w atmosferze wodoru w czasie 1 h. po dodaniu dalszych 0,20 g katalizatora procedurę powtarza się w czasie 1,5 h. Następnie katalizator odsącza się i przemywa dokładnie rozcieńczonym, wodnym roztworem wodorowęglanu sodu. Przesącz przemywa się octanem etylu, doprowadza pH do wartości 2 za pomocą 1N kwasu solnego i produkt ekstrahuje się octanem etylu. Ekstrakt przemywa się solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha. Otrzymuje się 0,072 g /53%/ związku tytułowego.

Wartość $\lambda_{\max}$ /EtOH/ 239 nm /C 10267/; $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 3275, 1790, 1740, 1725, 1695, 1500 cm⁻¹; δ /CDCl₃/1,52/9H, s, C/CH₃/3/, 2,08 i 2,09 3H, 2s, OCOCH₃, diastereoizomery/, 4,83 i 4,91/ 1H, 2s, α , 4,81 i 5,02 i 4,88 i 5,07/2H, 2ABq, J12Hz, CH₂OCOCH₃, diastereoizomery/, 5,17 i 5,20/1H, 2s, 6-H diastereoizomery/, 7,13 - 7,45/3H, m, aromatyczny/, 8,13/1H, s, NHCHO/, 8,13 i 8,22 1H, 2s, NHCHO diastereoizomery/8,36 i 8,61/1H 2s 7 β -NHCO/.

c/ Sól disodowa kwasu 7 β -[2-karboksy-2-/tienylo-3/acetamido]-7 α -formamidocefalosporanowego.

W 5 ml 98% kwasu mrówkowego 0,062 g /0,115 mmola/ estru t-butyłowego kwasu 7 β -[2-karboksy-2-tienylo-3-/acetamido] - 7 α -formamidocefalosporanowego miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 6 h. Następnie kwas mrówkowy usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się toluenem i roztwór odparowuje się. Wytworzoną substancję gumiastą rozpuszcza się w rozcieńczonym, wodnym roztworze wodorowęglanu sodu i przemywa octanem etylu. Następnie wartość pH doprowadza się do 1,5 i produkt ekstrahuje się octanem etylu/tetrahydrofuran /1:1/. Połączone ekstrakty przemywa się solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha. Wytworzony wolny kwas zawiesza się w wodzie i wartość pH doprowadza się do 6,5 za pomocą rozcieńczonego wodnego roztworu wodorowęglanu sodu. Otrzymany roztwór sączy się i liofilizuje. Uzyskuje się 0,026 g /43%/ związku tytułowego.

Wartość $\lambda_{\max}$ /H₂O/ 234 nm / ϵ 95589/; $\nu_{\max}$ /KBr/ 1765, 1670, 1600, 1505 cm⁻¹; δ /D₂O/ 2,08 i 2,09 /3H, 2s, OCOCH₃, diastereoizomery/, 3,17 i 3,56 i 3,25 i 3,58 /2H, 2ABq, j 18 Hz 2-H₂ diastereoizomery/, 4,60 - 4,90/2 ABq, HOD, CH₂ OCOCH₃ diastereoizomery/, 5,28 i 5,32 /1H, 2s, 6-H/, 7,00 - 7,50/3H, m, aromatyczny / i 8,13 i 8,17/ 1H, 2s, NHCHO diastereoizomery/. MIC/ μ g/ml/ P. Mirabilis 889 100

Przykład VIII. Sól sodowa kwasu 7 β -{ D-2-[/4-etylo-2,3- diketopiperyzynylo-1/karbonylo-amino]-2-/tieno-2-/acetamido]-7 α -formamidocefalosporanowego

a/ Ester t-butyłowy kwasu 7 β -{ DI-2-[/4-etylo-2,3-diketopiperazynylo 1/karbonyloamino/-2-/tienylo-2-/acetamido] -formamidocefalosporanowego.

W 5 ml dichlorometanu 0,49 g /1,5 mmola/ kwasu α [/4-etylo-2,3-diketopiperazynowego-1/karbonyloamino] -tiofeno -2-octowego zadaje się 0,20 ml/2,5 mmola/ chlorku oksalilu oraz 2 kroplami dimetyloformamidu i miesza w temperaturze pokojowej w czasie 1h. Rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość w 5 ml dichlorometanu dodaje się do ochłodzonego lodem roztworu 0,45 g /1,2 mmola/ estru t-butyłowego kwasu 7 β -amino-7 α -formamidocefalosporanowego oraz 0,18 ml pirydyny w 10 ml dichlorometanu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 3 h i rozpuszczalnik odparowuje się. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu, przemywa 1 N kwasem solnym, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Po chromatografowaniu /żel krzemionkowy, octan etylu/ otrzymuje się oddzielnie diastereoizomery. D-izomer /0,14 g, 17%/ wykazał wartość δ /CDCl₃/1,25/3H, t, J Hz, NCH₂CH₃/, 1,50/9H, s, C/CH₃/3, 3,0-4,3/8H, m, 2-H₂ i NCH₂CH₂NCH₂/, 4,71, 4,97/ 2H, ABq, J 13Hz, CH₂O/, 5,18/1H, s, 6-H/, 6,00/1H, d, ArCH/, 6,7-7,4 /3H, m, tiofen-H's/, 8,0 - 8,4/2H, m, CHO i NH/, 8,4 - 8,8/ 1H, m, NH/, 9,2 -10,2/1H, m, NH/; $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/3260, 1790, 1710, 1690, i 1500 cm⁻¹. L-izomer /0,079 g, 10%/ wykazał δ /CDCl₃/ 1,20/3H, t, NHCH₂CH₃, 1,51/9H, s, C/CH₃/3/, 2,05/ 3H, s, OCOCH₃/, 3,16 /2H, s, 2-H₂/, 3,3 - 4,5/6H, m, NCH₂CH₂NCH₂/, 4,84, 5,10/2H, ABq, J13 Hz, CH₂O/, 4,96/1H, s, 6 - H/, 6,10/1H, d, ArCH/, 6,7 - 7,4/3H, m, tiofen- H's/, 8,04/2H, M, CHO i NH/, 9,30/1H, s, NH/, 9,87/ 1H, d, NH/; $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 3260 szer., 1770, 1740sh, 1690 i 1520 cm⁻¹.

b/ Sól sodowa kwasu 7 β { D-2-[/4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/karbonyloamino]-2-/tieno-2-/acetamido] -7 α -formamidocefalosporanowego.

Z 2,5 ml kwasu trifluorooctowego 0,14 g /0,21 mmola/ estru t-butyłowego kwasu 7β -[D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo -1/karbonyloamino -2/-] tienylo-2/ acetamido } - 7α -formamidocefalosporanowego miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 0,5 h. Kwas trifluorooctowy odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym roztworze wodorowęglanu sodu, przemywa octanem etylu, zakwasza 1 N kwasem solnym do wartości pH 1,5 i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakty przemywa się solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Pozostałość zawiesza się w wodzie i doprowadza do wartości pH 6,5 rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodu. Pozostały roztwór przesącza się i liofilizuje. Otrzymuje się 0,054 g /41%/ związku tytułowego. Wartość δ /D₂O/ 1,15 /3H, t, J 6Hz, NCH₂CH₃/, 2,05 /3H, s, OCOCH₃/, 3,05-4,10/ 10H, m, 2-H₂, CH₂O i N₂CH₂CH₂NCH₂/, 5,24/1H, s, ArCH/, 5,78 1H, s, 6-H/, 6,9 - 7,5 /3H, m, tiofen-H's/, 8,10/1H, s, CHO/; $\nu_{\max}$ /KBr/ 3440, 2980, 1770, 1680 i 1610 cm⁻¹. MIC / μ g/ml/ P. Mirabilis 889 wynosi 0,1.

Przykład IX. Sól sodowa kwasu 7β -{L-2-[4 etylo-2,3- diketopiperazynylo-1/ karbonyloamino]-2/-tienylo-2/acetamido } - 7α - formamidocefalosporanowego.

W 2 ml kwasu trifluorooctowego 0,079 g /,12 mmola/ estru t-butyłowego kwasu 7β -{L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazynylo-1/ karbonyloamino/-2/-tienylo-2/-acetamido } - 7α - formamidocefalosporanowego miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 0,5 h. Kwas trifluorooctowy odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym roztworze wodorowęglanu sodu. Roztwór przemywa się octanem etylu, zakwasza do wartości pH 1,5 za pomocą 1N kwasu solnego i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakty przemywa się solanką, suszy i odparowuje. Pozostałość zawiesza się w wodzie i rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodu doprowadza się do pH 6,5. Wytworzony roztwór przesącza się i liofilizuje. Otrzymuje się 0,024 g /32%/ związku tytułowego. Wartość δ /D₂O/ 1,20 /3H, t, NCH₂CH₃/, 2,09 /3H, s, OCOCH₃/, 3,00 - 4,15 /10 H, m, 2-H₂, CH₂O i NCH₂CH₂NCH₂/, 5,22/1H, s, ArCH/, 5,84/1H, s, 6-H/, 6,97 - 7,52/3H, m, tiofen-H'S/ i 8,08/1H, s, CHO/; $\nu_{\max}$ /KBr/ 3400, 2970, 2920, 1730, 1710, 1650 i 1610 cm⁻¹. MIC / μ g/ml/ P. Mirabilis 889 wynosi 0,25.

Przykład X. Sól kwasu trifluorooctowego kwasu 7β -[2-/-aminotiazolilo-4/ acetamido]- 7α -formamidocefalosporanowego.

a/ Ester t-butyłowy kwasu 7α -formamido- 7β -{2- [2- /trifenyłometyloamino/trazolilo-4] acetamido } cefalosporanowego.

Roztwór 0,200 g /0,5 mmola/ kwasu 2-[2-/trifenyłometyloamino/tiazolilo-4] octowego w 10 ml tetrahydrofuranu wkrapla się powoli do roztworu 0,227 g /1,1 mmola/ N,N'-dicykloheksylokarbodiimidu w 5 ml tetrahydrofuranu w temperaturze 0°C. Po dodaniu, wkrapla się roztwór 0,185 g /0,5 mmola/ estru t-butyłowego kwasu 7β -amino - 7α - formamidocefalosporanowego w 5 ml tetrahydrofuranu i mieszaninę reakcyjną miesza się w czasie 16 h w temperaturze pokojowej. Następnie roztwór przesącza się, odparowuje do sucha, a pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i przemywa 0,5 N kwasem solnym, rozcieńczonym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu oraz solanką. Po osuszeniu nad siarczanem magnezu, odparowaniu do sucha, chromatografuje się surowy produkt na żelu krzemionkowym 60 /<0,070 mm/ z eluowaniem octanem etylu/ heksan /4:1/. Otrzymuje się 0,23 g /61%/ związku tytułowego.

Wartość $\lambda_{\max}$ /EtOH/262 nm/ ϵ 13928/; $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/3400, 3200, 1792, 1740, 1725, 1700, 1680, 1520, 1225 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 1,52/9H, s, C/CH₃/₃ 2,01/ 3H, s, OCOCH₃/, 3,28 /2H, szer. s, 2-H₂/, 3,51/2H, szer. s, ArCH₂CO/, 4,83 i 5,06 /2H, ABq, J 14Hz, CH₂OCOCH₃/, 5,18/1H, s, 6-H/, 6,07/ 1H, s, tiazolil-H/, 7,05/1H, szer. s, wymienny z D₂O, NHCPH₃/, 7,28/15H, s, CPh₃/, 8,15/1H, s, NHCHO/, 8,28/ 1H, szer. s, wymienny z D₂O, NHCHO/ oraz 9,23 /1H, szer. s, wymienny z D₂O, 7β -NHCO/.

b/ Sól kwasu trifluorooctowego kwasu 7β [2-/2-aminotiazolilo-4/acetamido]- 7α -formamidocefalosporanowego.

Roztwór 0,150 g /0,20 mmola/ estru t-butyłowego kwasu 7α -formamido- 7β -{2-[2-/trifenyłometyloamino/tiazolilo-4]- acetamido} cefalosporanowego w 5 ml kwasu trifluorooctowego miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 2 h. Następnie roztwór odparowuje się do sucha, a pozostałość zadaje się toluenem i powtórnie odparowuje. Uzyskaną substancję gumiastą zadaje się octanem etylu, wytrącony osad odsącza się i przemywa dokładnie octanem etylu i eterem. Po osuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymuje się 0,078 g /69%/ związku tytułowego. War-

tość $\mu_{\max}$ /KBr/ 1775, 1725, 1670, 1630 sh, 1525 cm^{-1} ; δ / $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ / 2,25 /3H, s, OCOCH_3 , 3,48 i 3,65 /2H, ABq, J 17 Hz, 2 - H_2 /, 3,98 /2H, s, ArCH_2CO /, 5,26 i 5,42 /2H, ABq, J 14 Hz, $\text{CH}_2\text{OCHCH}_3$ /, 5,42 /1H, s, 6-H/ 6,69 /1H, s, tiazolil - H/ i 8,40 /1H, s, NHCHO /. MIC $\mu\text{g/ml}$ P. Mirabilis 889 wynosi 100.

Przykład XI. Sól sodowa kwasu 7β -[2-/cyjanometyloctio/ acetamido]- 7α -formamidocefalosporanowego.

a/ Ester t-butyloowy kwasu 7β -[2-/cyjanometyloctio/ acetamido]- 7α -formamidocefalosporanowego.

W 10 ml dichlorometanu zawierającego 1 kroplę dimetyloformamidu 0,144 g /1,1 mmola/ kwasu 2-/cyjanometyloctio/octowego przekształca się w jego chlorek kwasowy przez działanie 0,279 g /2,2 mmola/ chlorku oksalilu. Po mieszanii w temperaturze pokojowej w czasie 0,75 h, roztwór odparowuje się do sucha, zadaje toluenem i powtórnie odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 5 ml dichlorometanu i wkrapla do roztworu 0,371 g /1,0 mmol/ estru t-butyloowego kwasu 7β -amino- 7α -formamidocefalosporanowego oraz 0,119 g /1,5 mmola/ w 25 ml dichlorometanu w 0°C . Mieszaninę reakcyjną miesza się w $0-5^\circ\text{C}$ w czasie 0,5 h następnie w temperaturze pokojowej w czasie 2 h, po czym przemywa 0,5 N kwasem solnym, rozcieńczonym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu oraz solanką. Po osuszeniu nad siarczanem magnezu, przesącza się i odparowuje. Surowy produkt chromatografuje się na żelu krzemionkowym 60 /<0,070 mm/, eluując octanem etylu/heksanem 2:1. Otrzymuje się 0,207 g /43%/ związku tytułowego.

Wartość $\nu_{\max}$ / CH_2Cl_2 / 3285, 2240, 1790, 1742, 1730, 1695, 1495, 1215 cm^{-1} ; δ / CDCl_3 / 1,54 /9H, s, C/ CH_3 /, 2,08 /3H, s, OCOCH_3 /, 3,27 i 3,51 /2H, ABq, J 17Hz, 2- H_2 /, 3,50 /4H, s, CH_2SCH_2 /, 4,82 i 5,06 /2H, ABq, J 13 Hz, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ /, 5,21 /1H, s, 6-H/, 8,00 i 8,33 /2H, 2s po wymianie D_2O , NHCO's / i 8,20 /1H, s, CHO /.

b/ Sól sodowa kwasu 7β -[2-/ cyjanometyloctio/acetamido]- 7α -formamidocefalosporanowego.

W 5 ml chłodzonego lodem kwasu trifluorooctowego rozpuszcza się 0,157 g /0,32 mmola/ estru t-butyloowego kwasu 7β -[2-/cyjanometyloctio/acetamido]- 7α -formamidocefalosporanowego. Wytworzony roztwór miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 0,5 h. Po odparowaniu do sucha, pozostałość zadaje się toluenem i powtórnie odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym, wodnym roztworze wodorowęglanu sodu i przemywa octanem etylu. Wodny roztwór nasyci się chlorkiem sodu i doprowadza się pH za pomocą kwasu solnego do wartości 1,5. Produkt ekstrahuje się do tetrahydrofuranu/ octanu etylu 1:1. Ekstrakty przemywa się solanką suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha. Wytworzony wolny kwas zawiesza się w wodzie i wartość pH doprowadza się do 6,5 za pomocą rozcieńczonego wodnego roztworu wodorowęglanu sodu. Uzyskany roztwór sący się i liofilizuje. Otrzymuje się 0,091 g /62%/ związku tytułowego. Wartość $\nu_{\max}$ /KBr/ 2240, 1765, 1675, 1610 cm^{-1} ; δ / D_2O / 2,04 /3H, s, OCOCH_3 /, 3,15 - 3,75, /6H, m, CH_2SCH_2 i 2- H_2 /, 4,50 - 4,95 /m, HOD i $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ /, 5,29 /1H, s, 6-H/ i 8,10 /1H, s, CHO /. MIC $\mu\text{g/ml}$ P. Mirabilis 889 wynosi 25.

Przykład XII. Sól sodowa kwasu 7β -{2-/aminokarbonylo/amino]-2-/tienylo-2-/acetamido}- 7α -formamidocefalosporanowego.

a/ Ester t-butyloowy kwasu 7β -{2-/aminokarbonylo/-amino]-2-/tienylo-2-/acetamido}- 7α -formamidocefalosporanowego.

Do zawiesiny 0,60 g / 3 mmole/ kwasu 2-/aminokarbonylo/amino]-2-/tienylo-2/ octowego w 17 ml suchego acetonitrylu w temperaturze 0°C w atmosferze azotu dodaje się 0,70 g / 7,3 mmola/ chlorku tienyłu. Po 5 minutach dodaje się 29 ml suchego eteru i wytworzoną zawiesinę miesza się w czasie 10 minut. Osad odsącza się w atmosferze azotu i przemywa dokładnie eterem. Produkt suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 0,60 g /92%/ chlorowodorku 2-amino-4-/tienylo-2/-4H-oksazolonu-5-w postaci proszku barwy łososioworóżowej. $\nu_{\max}$ /nujol/ 1878, 1745, 1725 cm^{-1} .

W 10 ml dichlorometanu 0,557 g /1,5 mmola/ estru t-butyloowego kwasu 7β -amino- 7α -formamidocefalosporanowego w atmosferze azotu chłodzi się do -60°C . Następnie dodaje się 10 ml suchego dimetyloformamidu oraz 1,3 ml /1,08 g, 18,6 mmola/ tlenku propylenu i mieszaninę chłodzi się powtórnie do -60°C . Następnie w jednej porcji dodaje się 0,60 g powyższego chlorowodorku oksazolonu i wytworzony roztwór miesza się w temperaturze -60°C do -20°C w czasie

ponad 3 h. Lotne składniki wydziela się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostały roztwór rozcieńcza octanem etylu i przemywa wodą, rozcieńczonym, wodnym roztworem wodorowęglanu sodu, 0,5 N kwasem solnym oraz solanką. Roztwór organiczny suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha. Uzyskany surowy produkt chromatografuje się na żelu krzemionkowym 60/<0,070 mm/, eluując octanem etylu/heksanem 4:1 do 5% etanolu w octanie etylu. Otrzymuje się 2 izomery. Izomer 1 jest mniej polarnym z dwóch izomerów.

Izomer 1: Wartość $\nu_{\max}$ /tetrahydrofuran/ 3460, 3350, 3200, 1790, 1745, 1695 szer., 1670 sh cm^{-1} ; δ / $\text{CD}_3/2\text{CO}$], 1,51/9H, s, C/ $\text{CH}_3/3$ /, 2,01/3H, s, OCOCH_3 /, 3,28 i 3,56/2H, ABq, J17 Hz, 2- H_2 /, 4,71 i 5,03/2H, ABq, J13 Hz, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ /, 5,21/1H, s, 6-H/, 5,50/2H, szer. s, CONH_2 /, 6,14/1H, d, J8 Hz, α -proton, /, 6,69/1H, d, J 8Hz, α - NHCO /, 6,85-7,40/ 3H, m, aromatyczny/, 8,16/1H, s, CHO/ i 8,40 oraz 9,12/ 2H, 2s, 7 β - NHCO i NHCHO ./.

Izomer 2 temperatura topnienia 194°C /rozkład/ /z acetonu/; Wartość $\nu_{\max}$ /tetrahydrofuran/ 3460 3350, 3190, 1785, 1740, 2695, szer. 1660 cm^{-1} ; δ / $\text{CD}_3/2\text{NCDO}$] 1,52 /9H, s, C/ $\text{CH}_3/3$ /, 2,05 /3H, s, OCOCH_3 /, 3,31 i 3,62/2H, ABq, J, 18 Hz, 2 - H_2 /, 4,68 i 4,95/2H, ABq, J 12H, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ /, 5,29/1H, s, 6 - H/, 5,92/3H, m, α -proton i NHCONH_2 /, 6,85/1H, d, J 8Hz, NHCONH_2 /, 6,95/1H, dd, j 5 i 3 Hz, tienyl 4 - H/, 7,21/1H, d, J3 Hz, tienyl-3H/, 7,43/1H, d, J5 Hz, tienyl 5-H/, 8,22/1H, s, CHO/, 9,29 i 9,61 / 2H, 2s, NHCHO i 7 β -NH/. Znaleziono: C 47,9, H 4,8, N 12,7. Obliczono dla $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_2$: C 47,7, H 4,9 N 12,65.

b/ Sól sodowa kwasu 7 β -{2-[/aminokarbonylo/amino]-2-/tien-2-ylo/ acetamido} -7 α -formamidopenicylanowego /izomer 1/.

W 5 ml chłodzonego lodem kwasu trifluorooctowego rozpuszcza się 0,216 g /0,036 mmola/ estru t-butyłowego kwasu 7 β -{2-[/aminkokarbonylo/amino] -2-/tien -2-ylo/acetamido} -7 α -formamidopenicylanowego /izomer 1/ i miesza w temperaturze pokojowej w czasie 0,75 h. Roztwór odparowuje się do sucha, dodaje toluen i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym wodnym roztworze wodorowęglanu sodu i wytworzony roztwór przemywa octanem etylu. Następnie nasycza chlorkiem sodu, pH doprowadza 1N kwasem solnym do wartości pH 1,5. Produkt ekstrahuje się do tetrahydrofuranu/ octanu etylu. Ekstrakty przemywa się solanką, suszy nad siarczanem magnezu, po czym odparowuje. Otrzymany wolny kwas zawiesza się w wodzie, pH doprowadza rozcieńczonym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu do wartości 6,5 i wytworzony roztwór przesącza się i liofilizuje. Otrzymuje się 0,181 g /89%/ tytułowej soli sodowej. Wartość $\nu_{\max}$ /KBr/ 1760, 1680, 1615, 1530, 1380 cm^{-1} ; δ / D_2O / 2,01/ 3H, s, OCOCH_3 /, 3,11 i 3,49/2H, ABg, J 17 Hz, 2- H_2 /, 4,40 - 4,80/m, HOD oraz $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ /, 5,18/1H, s, 6- H/, 5,58/1H, s, α - proton/, 6,90 - 7,50/3H, m aromatyczny/i 8,03/ 1H, s, CHO/. MIC / $\mu\text{g}/\text{ml}$ / P. Mirabilis 889 wynosi 125.

c/ Sól sodowa kwasu 7 β -{2-[/aminokarbonylo/amino] -2- /tien-2-ylo/ acetamido} -7 α -formamidocefalosporanowego /izomer 2/

W 5 ml chłodzonego lodem kwasu trifluorooctowego rozpuszcza się 0,080 g /0,14 mmola/ estru t-butyłowego kwasu 7 β -{ 2-[/aminokarbonylo/amino]-2-/tien -2-ylo/acetamido} -7 α -formamidocefalosporanowego /izomer 2/ i miesza w temperaturze pokojowej w czasie 0,5 h. Roztwór odparowuje się do sucha, dodaje toluen i odparowuje. Pozostałość suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem z uzyskaniem wolnego kwasu w postaci stałej barwy białej. Wolny kwas zawiesza się w wodzie, doprowadza pH przez dodawanie rozcieńczonego wodnego roztworu wodorowęglanu sodu do wartości 6,5. Wytworzony roztwór przemywa się octanem etylu i liofilizuje, uzyskując związek tytułowy. Wartość $\nu_{\max}$ /KBr/ 1760, 1675, 1620, 1530 cm^{-1} ; δ / DO / 2,01/3H, s, OCOCH_3 /, 3,06 i 3,46/2H, ABq, J, 17 Hz, 2- H_2 /, 4,50 - 4,85/m, HOD i $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ /, 5,22/1H, s, 6-H/, 5,55/1H, s, α proton/, 6,90-7,50/ 3H, m, aromatyczny/ i 8,10 oraz 8,41/ 1H, 2s, CHO rotamery/. MIC / $\mu\text{g}/\text{ml}$ / P. Mirabilis 889 wynosi 25.

Przykład XIII. Ester difenyłometylowy kwasu 7 β -amino-7 α -formamido-3-[/1-metylo-1H-tetrazol-5-ylo/tiometylo] cefamo-3-karboksyłowego-4.

a/ Ester t-butyłowy kwasu 7 α -formamido-7 β -[/4-nitrobenzylo/oksykarbonyloamino]cefalosporanowego.

Roztwór 3,24 g /15 mmoli/ chloromrówczanu 4-nitrobenzyłu w 20 ml tetrahydrofuranu wkrapla się, podczas mieszania do roztworu 1,11 g /3 mmole/ estru t-butyłowego kwasu 7 β -amino-7 α -formamido cefalosporanowego oraz 1,19 g /15 mmoli/pirydyny w 30 ml tetrahydrofuranu w 0°C. Mieszanie reakcyjną miesza się w temperaturze 0 - 5°C w czasie 0,5 h, po czym w temperatu-

rze pokojowej w czasie 6 h. Następnie odparowuje do sucha, pozostałość rozpuszcza w octanie etylu, a wytworzony roztwór przemywa się rozcieńczonym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu, 0,5 N kwasem solnym oraz solanką. po osuszeniu nad siarczanem magnezu, surowy produkt chromatografuje się na żelu krzemionkowym 60/< 0,070 mm/, eluując octanem etylu/heksanem 1:2 do 3:2. Otrzymuje się 1,06 g /64%/ związku tytułowego. Wartość $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 3395, 3300, 1795, 1740, 1725, 1700, 1525, 1495, 1350, 1230 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 1,51 /9H, s, C/CH₃/₃/, 2,06/ 3H, s, OCOCH₃/, 3,21 i 3,45/ 2H, ABq, J 17 Hz, 2-H₂/, 4,82 i 5,07/2H, ABq, J 13 Hz, CH₂OCOCH₃/, 5,15/ 1H, s, 6-H/, 5,21/ 2H, s, CH₂Ar/, 6,60/ 1H, s, NHCOO/, 7,49 i 8,18/4H, J 8Hz, aromatyczny/, 7,61/1H, szer. s, NHCHO/ i 8,20/1H, s, CHO/.

b/ Kwas 7 α -formamido-7 β -[4-nitrobenzylo/oksykarbonyloamino] cefalosporanowy.

W 10 ml chłodzonego lodem kwasu trifluorooctowego rozpuszcza się 0,94 g /1,7 mmola/ estru t-butyłowego kwasu 7 α -formamido-7 β -[4-nitrobenzylo/oksykarbonyloamino] cefalosporanowego i miesza w temperaturze pokojowej w czasie 0,75 h. Roztwór odparowuje się do sucha, a pozostałość rozpuszcza się w 30 ml octanu etylu. Po zatężeniu roztworu do 5 ml dodaje się eter i osad produktu odsącza się. Po dokładnym przemyciu eterem i osuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 0,66 g /78%/ związku tytułowego. Wartość $\nu_{\max}$ /KBr/ 3420 szer. 1780, 1720 szer., 1680 sh, 1520, 1350 cm⁻¹; δ /CF₃CO₂H/ 2,26/3H/, s, OCOCH₃/, 3,39 i 3,62/ 2H, ABq, J 17 Hz, 2-H₂/, 5,20 - 5,60 /5H, m, CH₂OCOCH₃, CH₂Ar i 6-H/, 7,64/2H, d, J 8Hz, aromatyczny/, 8,33 / 2H, d, J 8Hz, aromatyczny/ i 8,42/ 1H, s, CHO/.

c/ Ester difenylometylowy kwasu 7 α -formamido-7 β -[4-nitrobenzylo/oksykarbonyloamino]-3-[1-metylo-1H-tetrazol-5-ylo/tiometylo]cefamo-3-karboksylowego-4.

W czasie 6 h pod chłodnicą zwrotną utrzymuje się w stanie wrzenia 0,60 g /1,21 mmola/ kwasu 7 α -formamido-7 β -[4-nitrobenzylo/oksykarbonyloamino] cefalosporanowego oraz 0,16 g /1,34 mmola/ 1-metylo-1H-tetrazolo-5-tiolu w 50 ml 1,2-dichloroetanu. Wytworzony roztwór dekantuje się z nierozpuszczalnej substancji i, po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, zadaje 14 ml roztworu difenylodiazometanu w dichlorometanie. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 0,5 h, po czym dodaje 1 kroplę lodowatego kwasu octowego i kontynuuje mieszanie w ciągu 10 minut. Po odparowaniu do sucha, surowy produkt chromatografuje się na żelu krzemionkowym 60 /<0,070 mm/ eluując octanem etylu/heksanem 1:1 do 2:1. Otrzymuje się 0,198 g /23%/ związku tytułowego. Wartość $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 3395, 1795, 1725, 1700, 1525, 1495, 1350, 1230 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 3,47/ 2H, szer. s, 2-H₂/, 3,79/ 3H, s, NCH₃/, 4,27 i 4,51/ 2H, ABq, J 13 Hz, CH₂S/, 5,14/2H, s, CH₂Ar/, 5,24/1H, s, 6-H/, 6,61/ 1H, s, NHCOO/, 6,88/ 1H, s, CHPh₂/, 7,10-7,60/13 H, m, aromatyczny i NHCHO/, 8,05 - 8,25/3H, m, aromatyczny i CHO/.

d/ Ester difenylometylowy kwasu 7 β -amino-7 α formamido-3-[1-metylo-1H-tetrazol-5-ylo/tiometylo] cefemo-3-karboksylowego-4.

Zawiesinę 0,100 g 10% palladu na węglu drzewnym w 10 ml tetrahydrofuranu i 1 ml wody poddaje się wstępnemu uwodornieniu w czasie 0,5 h. Następnie dodaje się 0,100 g /0,14 mmola/ estru difenylometylowego kwasu 7 α -formamido-7 β -[4-nitrobenzylo/oksykarbonyloamino]-3-[1-metylo-1H-tetrazol-5-ylo/triometylo]cefamo-3-karboksylowego-4 i kontynuuje uwodornienie w czasie 0,5 h. Katalizator odsącza się i przemywa dokładnie tetrahydrofuranem oraz octanem etylu. Przesącz odparowuje się do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml tetrahydrofuranu i 1 ml wody i dodaje 0,100 g 10 % palladu na węglu. Uwodornienie kontynuuje się w czasie dalszych 0,75 h. Następnie katalizator odsącza się i przemywa octanem etylu. Przesącz przemywa się solanką. Po osuszeniu nad siarczanem magnezu roztwór odparowuje się do sucha, a pozostałość chromatografuje na żelu krzemionkowym 60 /<0,070mm/. Otrzymuje się 0,006 g /8%/ związku tytułowego. Wartość $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/3395, 1782, 1720 sh, 1695, 1380 cm⁻¹; δ /CDCl₃/2,43 /2H, szer. s, NH₂/, 3,60 i 3,67/ 2H, ABq, J 16Hz, 2-H₂/, 3,86/3H, s, NCH₃/, 4,31 i 4,45/2H, ABq, J 13Hz, CH₂S/, 5,17/1H, s, 6-H/, 6,48/1H, s, NHCHO/, 6,97/1H, s, CHPh₂/, 7,20-7,55/10H, m, aromatyczny/ i 8,23/1H, s, CHO/.

e/ Ester difenylometylowy kwasu 7 β -amino-7 α -formamido-3-[1-metylo-1H-tetrazol-5-ylo/tiometylo] cefamo-3-karboksylowego-4.

W 25 ml wody i 10 ml acetonu 1,2 g /2,8 mmola/ trifluorooctanu kwasu 7 β -amino-7 α -formamidocefalosporanowego doprowadza się roztworem wodorowęglanu sodu do wartości pH

6,5. Następnie dodaje się 0,4 g /3,4 mmola/ 1-metylo-1H-tetrazolo-5-tiolu i mieszaninę reakcyjną miesza się w 60°C w czasie 6 h. Następnie chłodzi, zakwasza do wartości pH 2 i odparowuje do sucha. Pozostałość wprowadza się do 60 ml dimetyloformamidu i zadaje 30 ml difenyldiazometanu w dichlorometanie. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w czasie 2,5 h zalewa 0,5 ml lodowatego kwasu octowego, rozcieńcza octanem etylu, przemywa dokładnie wodą, solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się /żel krzemionkowy 60, heksan/octan etylu 1:3/. Otrzymuje się 0,47 g /26%/ związku tytułowego.

Przykład XIV. Sól sodowa kwasu 7β -{2-/3,4-diacetoksyfenilo/-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino]-acetamido}- 7α -formamido-3-[1-metylo-1H-tetrazol-5-ylo/tiometylo/cefemo-3-karboksylowego-4.

a/ Ester difenylo-metylowy kwasu 7β -{D,L-2-/3,4-diacetoksyfenilo/-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino]-acetamido]- 7α -formamido-3-[metylo-1H-tetrazol-5-ylo/-tiometylo] cefemo-3-karboksylowego-4.

Roztwór 0,31 g /0,71 mmola/ kwasu D,L-2-/3,4-diacetoksyfenilo/-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino]-octowego w 15 ml dichlorometanu wkrapla się powoli do roztworu 0,47 g /0,88 mmola/ estru difenyloowego kwasu 7β -amino- 7α -formamido-3-[1-metylo-1H-tetrazol-5-ylo/tiometylo] cefemo-3-karboksylowego-4 i 0,16 g /0,78 mmola/ N,N'-dicykloheksylokarbodiimidu w 25 ml dichlorometanu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 3 dni i odparowuje. Pozostałość wprowadza się do octanu etylu, przemywa 1 N kwasem solnym, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu, solanką, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Po chromatografowaniu /żel krzemionkowy, octan etylu/ otrzymuje się tylko częściowo wydzielenie dwóch izomerów.

Izomer 1 zanieczyszczony 20% izomer 2 otrzymuje się w ilości 0,06 g /10%/. Wykazał on wartość δ /CDCl₃ 1,19/3H, t, J 7Hz, CH₂CH₃/, 2,22, 2,23/6H, 2s, CH₃CO'/, 2,78 3,04/2H, ABq, J 17,5Hz, 2-H/, 3,4-3,7/4H, m, piperazyna CH₂ i CH₂CH₃/, 3,84/3H, s, NCH₃/, 3,8 - 4,1 /2H, m, piperazyna CH₂/, 4,26, 4,56/ 2H, ABq, J 12,5 Hz, CH₂S/, 5,18/ 1H, s, 6-H/, 5,65/ 1H, d, J 7Hz, ArCH/, 6,88/1H, s, Ar₂CH/, 7,05 - 7,60 /13H, m, aromatyczne - H's/, 8,02/1H, s, NH/, 8,10/1H, s, CHO/, 8,51/1H, m, NH/, 10,10/1H, d, J 7Hz, NH/; $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/1779, 1718, 1692 cm⁻¹.

Izomer 2 /zanieczyszczony około 30% izomeru 1/ /0,12 g, 20%/ wykazał wartość δ /CDCl₃/ 1,21/3H, t, J 7Hz, CH₂CH₃/, 2,26, 2,28/6H, 2s, CH₃CO/, 2,74, 3,14/2H, ABq, J 17,5 Hz, 2-H/, 3,4-3,7/ 4H, m, piperazyna CH₂ i CH₂CH₃/, 3,8-4,2/ 3H, m, piperazyna CH₂ + 1H z CH₂S/, 4,77/1H, d, J 12,5 Hz, CH₂S/, 5,07/1H, s, 6-H/, 5,76/1H, d, J 7Hz, ArCH/, 6,84/1H, s, ArCH/7,1-7,6/ /13H, m, aromatyczne protony/, 7,94/1H, s, NH/ , 8,02/1H, s, CHO/, 8,48/1H, m, NH/, 9,91/1H, d, J 7Hz, NH/; $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 1779, 1718, 1692 cm⁻¹.

b/ Sól sodowa kwasu 7β {2-/3,4-diacetoksyfenilo/-2-[4, etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/-karbonyloamino] acetamido} - 7α -formamido-3-[1-metylo-1H-tetrazol-5-ylo/tiometylo] cefemo-3-karboksylowego-4- izomeru 1.

W 5 ml kwasu trifluorooctowego miesza się 0,06 g /0,07 mmola/ estru difenylo-metylowego kwasu 7β -{2-/3,4-diacetoksyfenilo/-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino]-acetamido}- 7α -formamido-3-[1-metylo-1H-tetrazol-5-ylo/tiometylo/cefemo-3-karboksylowego-4-izomeru 1 /zawierającego około 20% izomeru 2/ w temperaturze pokojowej w czasie 0,5 h i odparowuje do sucha. Pozostałość rozciera się z eterem i wprowadza do wody, którą rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodu doprowadza do wartości pH 6,5. Roztwór przemywa się octanem etylu i liofilizuje. Otrzymuje się izomer 2 związku tytułowego /zawierający około 30% izomeru 1/. Wartość δ /D₂O/ 1,21/ 3H, t, J 7Hz, CH₂CH₃/, 2,47/6H, m, CH₃CO/, 3,12/1H, d, J 17 Hz, 1H z 2-H/, 3,45-3,64/3H/, m, 1H z 2-H i CH₂CH₃/, 3,65-3,83/2H, m, piperazyna CH₂/, 3,9-4,2/ 6H, m, NCH₃, piperazyna CH₂ i 1H z CH₂S/, 4,36/1H, d, J 13 Hz, 1H z CH₂S/, 5,17/1H, s, 6 - H/, 5,60/1H, s, ArCH/, 7,3-7,6/3H, m, aromatyczne-H's/, 8,13/1H, m, CHO/; $\delta_{\max}$ /KBr/ 3440, 1770, 1680, 1630 cm⁻¹. MIC / μ g/ml/ P. Mirabilis 889 wynosi 0,1.

Przykład XV. Sól sodowa kwasu 6β -[L-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino]-2-/3,4-dihydroksyfenilo/-acetamido]- 6α -formamidopenicylanowego.

a/ Kwas DL-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn -1-ylo/karbonyloamino]-2-/3,4-dihydroksyfenilo/octowego.

Związek ten w ilości 27,3 mmola wytwarza się w dwóch etapach z DL-3,4- dihydroksyfenyloglicyny w sposób analogiczny do opisanego dla D-enancjomeru w przykładzie I. Całkowita wydajność wynosiła 70% i produkt wykazywał właściwości spektroskopowe i chromatograficzne identyczne do przedstawionych przez D-enancjomer za wyjątkiem skracalności optycznej.

b/ Ester benzylový kwasu 6 β -[L-2-[/ 4-etylo-2,3-diketopiperazyn-2-ylo/karbonyloamiono]-2-/3,4--diacetoksyfenylo/acetamido]-6- α -formamidopenicylanowego.

Ester benzylový kwasu 6 β -amino-6 α -formamidopenicylanowego otrzymuje się w ilości 4 mmoli na drodze redukcji jego pochodnej N-2,2,2- trichloroetoksykarbonylowej za pomocą cynku. Związek nie wydziela się w postaci stałej lecz w dalszej kolejności jego roztwór w octanie etylu suszy się i zatęża do 10 ml po czym dodaje 0,80 g /3,91 mmola/ dicykloheksylokarbodiimidu. Wytworzony roztwór chłodzi się do 0°C i podczas mieszania w czasie 0,5 h wkrapla roztwór 1,70 g /3,91 mmola/ kwasu DL-2-[/4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino]-2-/3,4-dihydroksyfenylo/octowego w 15 ml suchego dichlorometanu. Mieszaninę pozostawia się do osiągnięcia temperatury pokojowej i kontynuuje mieszanie w czasie 2,5 h. Po tym czasie analiza tlc nie wykazała obecności skadnika kwasowego tak, że wytrącony dicykloheksyloamocznik odsącza się i pozostałość odparowuje do sucha. Surowy produkt rozpuszcza się w małej ilości 5% metanolu w chloroformie i podaje na kolumnę z żelu krzemionkowego /350 g/ w tym samym rozpuszczalniku. Po pierwszym eluowaniu otrzymano zabarwienie, mało polarne zanieczyszczenia, a następnie 0,91 g /30%/ żądanego estru benzylový. Po dalszym eluowaniu otrzymano 0,97 g /32%/ uprzednio opisanego estru D-benzylový. L-enancjomer wykazał wartość $\nu_{\max}$ /KBr/ 1780, 1745, 1710, 1685 cm^{-1} ; δ /CdCl₂/ 1,02 i 1,27 /6H, 2s, CH₃/2C9, 1,20/3H, t, J7Hz, CH₃CH₂N/, 2,26 i 2,28/6H, 2s, 2xCH₃CO/, 3,35 - 3,65/4H, m, 2xCH₂N/, 3,95 - 4,15/2H, m, CH₂N/, 4,38/1H, s, 3-H/, 5,16/2H, Ph, CH₂O/, 5,55/1H, s, 5-H/, 5,64/1H, d, J7 Hz, ArCHCO/, 7,15-7,45/8H, m, aryl-H/, 7,59/1H, s, D₂O wym., NH/, 7,96/2H, szer. s 1H, s przy D₂O wym., NHCHO/, 9,99/1H, d, D₂O wym., CHNH R_f 0,41 w 10% metanol-chloroform; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} + 57,3$ /c, 0,4 CHCl₃/. Znaleziono C 53,35, H 5,1, N 10,75. Obliczono dla C₃₅H₃₈N₆O₁₂S, H₂O: C 53,6, H 5,1, N 10,7%.

c/ Sól sodowa kwasu 6 β -[L-2-[/4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino]-2-/3,4-dihydroksyfenylo/acetamido]-6 α -formamidopenicylanowego.

W 15 ml mieszaniny 4:1 tetrahydrofuranu i wody rozpuszcza się 0,3 g /0,39 mmola/ estru benzylový kwasu 6 β -[L-2-[/4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino]-2-/3,4-diacetoksyfenylo/acetamido]-6 α -formamidopenicylanowego. Następnie dodaje się 250 mg 10% palladu na węglu drzewnym i mieszaninę uwodornia się w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem atmosferycznym w czasie 1h. Po tym czasie analiza tlc nie wykazała pozostałości substancji wyjściowej. Katalizator odsącza się i dokładnie przemywa wodą oraz tetrahydrofuranem. Roztwór zatęża się w celu usunięcia większości rozpuszczalnika organicznego. Wodną pozostałość w ilości 10 ml miesza się z przemytą, wiążącą żywicą subtilizyną /6g/. Po tym czasie enzym odsącza się i przemywa. Przesącz przemywa się dwukrotnie octanem etylu. Fazę wodną nasycy chlorem sodu, zakwasza 2 M kwasem solnym i ekstrahuje do mieszaniny octan etylu /tetrahydrofuran 1:1 /2x20 ml/. Do ekstraktów organicznych, po osuszeniu nad siarczanem sodu, dodaje się 1,89 M 2-etyloheksanokarboksyalanu sodu /1 równoważnik w stosunku do wziętego estru benzylový/, po czym suszy. Osad soli sodowej zbiera się przez sączenie, przemywa acetonem, eterem i suszy. Otrzymuje się 0,15 g /63%/ soli sodowej. Analizy tlc i nmr wykazują tylko częściową deacetylację. W 3 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu rozpuszcza się 0,060 g /0,85 mmola/ produktu przejściowego i doprowadza pH do wartości 9, po czym pozostawia roztwór w temperaturze pokojowej w czasie 0,5 h. Po tym czasie roztwór rozcieńcza się wodą i przemywa dwukrotnie octanem etylu. Następnie nasycy chlorem sodu, zakwasza 2 M kwasem solnym do wartości pH 2 i ekstrahuje do mieszaniny tetrahydrofuran: octan etylu/2x25ml/. Połączone ekstrakty organiczne suszy się nad siarczanem sodu, odparowuje do sucha i zawiesza w wodzie.

Wodną zawiesinę alkalinizuje się nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu do wartości pH 6,5 po czym odparowuje do sucha. Po rozcieraniu z eterem uzyskana substancja stała daje 0,40 g /75%/ soli sodowej dihydroksypenicyliny. Wartość $\nu_{\max}$ /KBr/ 1770, 1715, 1680, 1610 cm^{-1} ; δ /D₂O/ 1,03 i 1,38 /6H, 2s, /CH₃/2C/, 1,16/3H, t, J7 Hz, CH₃CH₂N/, 3,30-3,80/4H, m,

2xCH₂N/, 3,80-4,10/2H, m, CH₂N/, 4,19/1H, s, 3-H/, 5,30/1H, s, 5-H/, 5,40/1H, s, ArCH-CO/, 6,93/3H szer. s, aryl-H/ 8,16/1H, s, NH CHO/; R_f 0,14 /n-butanol÷kwas octowy: woda, 4:1:1/. MIC /μg/ml/ P. Mirabilis 889 wynosi 100.

Przykład XVI. Kwas 6β-fenoksyacetamido-6α-formamidopenamokarboksylowy-3.

a/ Ester benzylový kwasu 6β-/4-nitrobenzylidenoamino/-penamokarboksylowego-3.

Ester benzylový kwasu 6β-aminopenamokarboksylowego-3 w ilości 1,11 g /4 mmole/ w 4 ml suchego dichlorometanu z 0,42 g /0,44 ml, 4 mmole/ ortomrówczanu trimetylu zadaje się 0,61 g /0,4 mmola/ 4-nitrobenzaldehydu w 10 ml suchego metanolu w temperaturze pokojowej w czasie 1,5 h. Następnie mieszaninę odparowuje się do sucha, rozciera z etanolem i osad zbiera się przez sączenie. Po rekrystalizacji z etanolu/octanu etylu otrzymuje się 1,2 g /74%/ bezbarwnych igieł. Wartość ν_{max} /CH₂Cl₂/ 1795, 1750, 1530, 1360 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 8,68/1H, d, J 2Hz, CH=N/, 8,27 i 7,94 /4H, 2d, J 9Hz, nirtofenyl/, 7,38/5H, s, fenyl/, 5,51/1H, d, J 4Hz, 5-H/, 5,45/1H, dd, J 2Hz i 4Hz, 6-H/, 5,23/2H, s, CH₂Ph/, 4,93/1H, t, J 5,5 Hz, 3-H/ oraz 3,45 /2H, d, J 5,5 Hz, 2-H/.

b/ Ester benzylový kwasu β-amino-6α-/metylotio/penamokarboksylowego-3.

W 30 ml suchego octanu etylu chłodzi się 1,05 g /2,55 mmola/ estru benzylový kwasu 6β-/4-nitrobenzylidenoamino/-penamokarboksylowego-6 do 0°C i dodaje 0,32 g /0,26 ml, 2,55 mmola/ metanotiosulfonianu metylu, po czym 0,16 g /2,55 mmola/ wodorotlenku potasu w 5 ml etanolu. Po dodaniu, mieszaninę miesza się w czasie 0,5 h, wlewa do 25 ml wody i oddziela fazę organiczną, którą przemywa się 2x25 ml wody, 2x25 ml solanki, po czym suszy /MgSO₄/ i zateża do około 10 ml. Roztwór zadaje się 0,48 g /2,55 mmola/ monowodzianu kwasu tolueno-p-sulfonowego i miesza w temperaturze pokojowej w czasie 3h. Następnie roztwór przemywa się rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodu, solanką, suszy i odparowuje. Otrzymaną gumę barwy pomarańczowej chromatografuje się na żelu krzemionkowym 60 /<0,070 mm/. Uzyskuje się 0,41 g /49%/ związku tytułowego w postaci gumy barwy żółtej. Wartość ν_{max}/CH₂Cl₂/ 1795, 1750 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 7,45/5H, s, fenyl/, 5,27/3H, s, 5-H i CH₂Ph/, 5,15/1H, m, 3-H/, 3,45-3,25/2H, m, 2-H₂/, 2,31/3H, s, SCH₃/ i 2,18/2H, szer. s, NH₂.

c/ Ester benzylový kwasu 6β-fenoksyacetamido-6α-/metylotio/penamokarboksylowego-3.

W temperaturze 0°C 0,11 g /0,34 mmola/ estru benzylový kwasu 6β-amino-6α-/metylotio/-penamokarboksylowego-3 w 5 ml suchego dichlorometanu zadaje się 0,035 g /0,036 ml, 1,3 równoważ./pirydiny, a następnie 0,058 g /0,038 ml, 0,34 mmola/ chlorku pentoksyacetylu. Mieszaninę pozostawia się do ogrzania do temperatury pokojowej i miesza w czasie 2 h. Następnie przemywa 10 ml rozcieńczonego kwasu solnego, 10 ml rozcieńczonego roztworu wodorowęglanu sodu, 10 ml solanki, suszy /MgSO₄/ i odparowuje z otrzymaniem gumy barwy pomarańczowej. Surowy produkt chromatografuje się na żelu krzemionkowym 60 /<230 0,070 mm mesh ASTM/. Otrzymuje się 0,062 g /54%/ związku tytułowego w postaci piany barwy jasnożółtej. Wartość ν_{max} /CH₂Cl₂/ 1800, 1755, 1700, 1500 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ 7,41-6,92/11H, m, aryl-H's i NH/, 5,32/1H, s, 5-H/, 5,20/2H, ABq, CH₂Ph/, 5,08 /1H, dd, J 6 i 2 Hz, 3-H/, 4,57/2H, s, PhOCH₂/, 3,42/2H, m, 2-H₂/ oraz 2,32 /3H, s, SCH₃/.

d/ Ester benzylový kwasu 6β-fenoksyacetamido-6α-aminopenamokarboksylowego-3.

W -50°C w atmosferze azotu 0,048 g /0,105 mmola/ estru benzylový kwasu 6β-fenoksyacetamido-6α-/metylotio/ penamokarboksylowego-3 w 1 ml suchego dimetyloformamidu zadaje się 0,033 g /0,105 mmola/ octanu rtęciowego w 1 ml dimetyloformamidu, po czym nasyconym roztworem amoniaku w dimetyloformamidzie /0,002 g w 0,1 ml/. Mieszaninę miesza się w czasie 1 h, który jest potrzebny do osiągnięcia temperatury -10°C. Następnie mieszaninę rozcieńcza się 30 ml octanu etylu, przemywa 3x10ml wody, 20 ml solanki, suszy /MgSO₄/ i odparowuje. Otrzymuje się 0,044 g /98%/ związku tytułowego w postaci pół-stalej. Wartość ν_{max} /CH₂Cl₂/ 1795, 1750, 1690 cm⁻¹; δ [CDCl₃ + /CD₃/₂CO] 7,42 - 6,85/11H, m, aryl-H's i NH/, 5,18/4H, m, 3-H, 5-H i CH₂Ph/, 4,58/2H, s, OCH₂/, 3,33/2H, m, 2-H₂/ i 2,60/2H, szer. s, NH₂/.

e/ Ester benzylový kwasu 6β-fenoksyacetamido-6α formamidopenamokarboksylowego-3.

W 0°C w atmosferze azotu 0,042 g /0,103 mmola/ estru benzylový kwasu 6β-fenoksyacetamido-6α-aminopenamokarboksylowego-3 w 5 ml suchego dichlorometanu zadaje się 0,08 g /0,084 ml, 1,03 mmola/ pirydiny, po czym 0,045 g /0,52 mmola/ bezwodnika mrówkowo-octowego. Mieszaninę pozostawia się do ogrzania do temperatury pokojowej i miesza w czasie 3 h. Następnie przemywa rozcieńczonym kwasem solnym, rozcieńczonym wodorowęglanem sodu,

solanką, suszy /MgSO₄/ i odparowuje. Surowy produkt chromatografuje się na żelu krzemionkowym 60/0,070 mm/. Otrzymuje się 0,01 g /20%/ związku tytułowego w postaci bezbarwnej gumy. Wartość $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/ 1795, 1745, 1690 i 1260 cm⁻¹ δ /CDCl₃/ 8,21/1H, d, J 1Hz, NH CHO/, 7,89/1H, d, J 1Hz, NH CHO/, 7,45 - 6,86/ 11H, m, aryl-H's i NH/, 5,48/1H, s, 5-H/, 5,17/2H, m, CH₂Ph/, 5,04/1H, d, J 7Hz, 3-H/, 4-52/2H, m, PhOCH₂/, 3,27/1H, d, J 11Hz, 2-H/ i 2,84/1H, dd, J 11 i 7Hz, 2 - H/.

Grupę benzylową wydziela się na drodze hydrogenolizy w znany sposób, otrzymując kwas 6 β -fenoksyacetamido-6 α -formamidopenamokarboksylowy-3.

Przykład XVII. Kwas 6 β -[D-2-amino-/3,4-diacetoksyfenylo/acetamido]-6 α -formamidopenicylanowego.

a/ Kwas DL-2-/4-nitrobenzylotoksykarbonyloamino/-2-/3,4-dihydroksyfenylo/octowy.

W atmosferze azotu 2,0 g /10,9 mmola/ DL-3,4-dihydroksyfenyloglicyny w 8 ml N,N-dietylo-1,1,1-trimetylosililaminy ogrzewa się w temperaturze 60°C. W czasie 0,5 h otrzymuje się kompletny roztwór. Nadmiar reagenta wydziela się przez odparowanie /pompa olejowa <1,33·10² Pa, a pozostałość rozpuszcza w 20 ml suchego tetrahydrofuranu. Roztwór chłodzi się do 0°C i podczas mieszania dodaje roztwór 2,58 g /1,1 równoważnik/ chloromrówczanu 4-nitrobenzylu w 5 ml tetrahydrofuranu. Wytworzoną mieszaninę pozostawia się do ogrzania do temperatury pokojowej, przy czym kontynuuje mieszanie w czasie 1 h. Następnie wlewa się ją do wody i miesza w czasie 0,5 h, po czym nasycza chlorkiem sodu i ekstrahuje 2x50 ml mieszaniny octan etylu/tetrahydrofuran 1:1. Połączone ekstrakty suszy się nad siarczanem sodu i odparowuje. Otrzymany surowy produkt oczyszcza się przez rozdzielanie między roztwór wodorowęglanu sodu i 3x30 ml octanu etylu, oddzielając przemywki organiczne. Fazę wodną zakwasza się 2 M kwasem solnym do wartości pH 2 i ekstrahuje 2x50 ml octanu etylu. Połączone ekstrakty organiczne przemywa się małą ilością wody, solanką i suszy nad siarczanem sodu. Odparowanie pozostałości przez odstanie z eterem naftowym /60-80°/ zawierającym małą ilość estru etylowego daje produkt w postaci gumy, która stopniowo zestala się. Po odsączeniu, przemyciu eterem naftowym 60-80° i po osuszeniu, otrzymuje się 2,12 g /54%/ produktu o temperaturze topnienia 154-157°C. Wartość δ [C₃/₂CO] 5,17/1H, d, j, 7Hz, s, przy D₂O wymiennym, NCHCO//, 5,22/2H, s, ArCH₂O/, 6,75 - 7,05/4H, m, 3H przy D₂O wym., aryl-H₃ + NH/, 7,60 i 8,20/ 4H, 2d, aryl H/, 7,0 - 9,0 /3H szer. s, D₂O wymienny 3xOH/; R_f 0,80 w n-butanolu: kwasie octowym: wodzie 4:1:1.

b/Kwas DL-2-/4-nitrobenzylotoksykarbonyloamino/-2-3,4-diacetoksyfenylo/octowy.

W 19 ml suchego tetrahydrofuranu rozpuszcza się 1,81 g /5 mmoli/ kwasu DL-2-/4-nitrobenzylotoksykarbonyloamino-2-/3,4-dihydroksyfenylo/octowego. Roztwór chłodzi się do 0°C i podczas mieszania dodaje 1,30 ml /3 równoważniki/ suchej pirydyny oraz 1,18 ml/2,5 równoważnika/ bezwodnika octowego. Po osiągnięciu temperatury pokojowej roztwór miesza się w czasie 3 h, po upływie 1 h dodaje dalszą ilość /0,5 ml/ bezwodnika octowego. Następnie tetrahydrofuran odparowuje się, pozostałość rozdziela między octan etylu i wodę, a wartość pH doprowadza się do 7,5. Fazę wodną oddziela się i przemywa powtórnie octanem etylu, fazy organiczne oddziela się, a następnie zakwasza do wartości pH 2 za pomocą 2 M kwasu solnego i ekstrahuje /2x/ octanem etylu. Wszystkie ekstrakty organiczne przemywa się wodą i solanką, po czym suszy nad siarczanem sodu i odparowuje. Otrzymany surowy produkt wytrąca się powtórnie przez wkraplanie roztworu surowego produktu w dichlorometanie do nadmiaru nafty, podczas intensywnego mieszania. Uzyskuje się tytułowy kwas w postaci amorficznego proszku, który odsącza się, przemywa naftą i suszy, a który zatrzymuje pewną ilość rozpuszczalnika. Wydajność wynosi 1,46 g produktu/65%/; δ /CDCl₃/ 8,24 i 8,26 /6H, 2s, 2xCH₃CO/, 7,0 - 7,6/ 7H, m 5H przy D₂O wym., aryl-H + NH + OH/, 8,13/2H, d, J 9 Hz, aryl-H/; R_f 0,50 w chloroformie: metanolu: kwasie octowym, 17:2:1.

c/ Ester benzylowy kwasu 6 β -[DL-2-/4-nitrobenzylotoksykarbonyloamino/-2-/3,4-diacetoksyfenylo/acetamido]-6 α -formamidopenicylanowego.

Za pomocą cynku 1,51, g /3 mmole/ estru benzylowego kwasu 6 β -/2,2,2-trichloroetoksykarbonyloamino/-6 α -formamidopenicylanowego poddaje się redukcji. Finalny ekstrakt octanu etylu zawierający ester benzylowy kwasu 6 β -amino-6 α -formamidopenicylanowego zatęża się do 10 ml i miesza w 0°C z 0,62 g /1 równoważnik/ dicykloheksylokarbodiimidu. Do roztworu wkrapla się w czasie ponad 0,4 h roztwór 1,34 g /1 równoważnik/ kwasu DL-2-/4-nitrobenzylotoksykarbo

nyloamino/-2-/3,4-diacetoksyfenilo/ octowego w 10 ml suchego dichlorometanu. Mieszaninę pozostawia się do osiągnięcia temperatury pokojowej i kontynuuje mieszanie w czasie 3 h. Po tym czasie wytrącony dicykloheksylomocznik odsąca się i przemywa octanem etylu. Przesącz przemywa się kolejno wodą, /2x/ 0,5 M kwasem solnym, wodą, /2x/ nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu, wodą, solanką. Po osuszeniu nad siarczanem sodu i odparowaniu otrzymuje się 2,27 g surowego produktu w postaci mieszaniny diastereoizomerów. Po chromatografowaniu na żelu krzemionkowego z eluowaniem 2,5% metanolem w chloroformie otrzymuje się najpierw mało polarne zanieczyszczenia, a następnie 0,62 g L-izomeru / R_f 0,46 w 10% metanolu w chloroformie/, po czym 0,58 gżądanego estru.

Wartość $\nu_{\max}$ /CHCl₃/ 1780, 1750, 1690 i 1610 cm⁻¹; δ /CDCl₃/ D-izomer/ 0,95 i 1,20 /6H, 2s, /CH₃/ ₂C/, 2,15 i 2,22 /6H, 2s, OCOCH₃'s/, 4,35/ 1H, s, 3-H/, 5,10/ 4H, szer. s, 2xArCH₂O/, 5,30 - 5,65/2H, m, NCHCO i 5-H/, 6,50/1H, szer. s. D₂O wym., NH/, 6,95- 7,50/11H, m, 10 aryl-H + NH/, 8,10/ 3H, m, aryl-H₂ i CHO/, 8,75 /1H, szer. s, D₂O wym., NH/ R_f 0,53 w 10% MeOH-CHCl₃.

d/ Kwas 6 β -[D-2-amino-2-/3,4-diacetoksyfenilo/acetamido]-6 α -formamidopenicylanowy.

W 20 ml tetrahydrofuranu/wody 4:1 rozpuszcza się 0,55 g /0,7 mmola/ estru benzyłowego kwasu 6 β -[D-2-/4-nitrobenzyloksykarbonyloamino/-2-/3,4-diacetoksyfenilo/acetamido]-6 α -formamidopenicylanowego. Następnie dodaje się 0,55 10% palladu na węglu drzewnym i mieszaninę uwodornia się w czasie 3 h. Po tym czasie tlc nie wykazuje obecności substancji wyjściowych i dokładnie wskazuje na konwersję pojedynczego bardzo polarnego produktu. Katalizator odsąca się i przesącz przemywa dwukrotnie octanem etylu, a za każdym razem małą ilością wody. Fazy wodne sączy się powtórnie, po czym odparowuje. Otrzymuje się 0,33 g /92%/ amorficznej penicyliny w postaci płatków barwy jasnożółtej. Wartość $\nu_{\max}$ /KBr/ 1770 szer., 1685, 1600 i 1505 cm⁻¹; δ [D₂O : /CD₃/ ₃SO, 1:1] 0,75 i 1,14/ 6H, 2s, /CH₃/ ₂C/, 2,17 /6H, s, OCOCH₃'s/, 3,88/1H, s, 3-H/, 4,93/ 1H, s, NCHCO/, 5,39 /1H, s, 5-H/, 7,15-7,50 /3H, m, aryl-H₃, 7,96/ 1H, s, CHO/; R_f 0,15 w n- butanolu, kwasie octowym, 4:1:1. MIC / μ g/lm/ P. Mirabilis 889 100.

Przykład XVIII. Sól disodowa kwasu 7 β -[/Z/-2-/2-aminotiazol-4-ylo/-2-/1-karboksy-1-metyloetoksyimino/acetamido]-7 α -formamidocefalosporanowego.

a/ Ester t-butyłowy kwasu 7 β -[/Z/-2-/1-t-butoksykaronylo-1-metyloetoksyimino/-2-[2-/trifenylometyloamino/tiazol-4-ylo] acetamido]-7 α -formamidocefalosporanowego.

Roztwór 2,53 g /5,0 mmoli/ kwasu /Z/-2-/1-t-butoksykarbonylo-1-metyloetoksyimino/-2-[2-/trifenylometyloamino/tiazol-4-ylo] octowego w 15 ml dichlorometanu dodaje się powoli do roztworu 1,9 g /5,0 mmoli/ estru t-butyłowego kwasu 7 β -amino-7 α -formamidocefalosporanowego oraz 1,1 g /5,5 mmola/ N,N'-dicykloheksylokarbodiimidu w dichlorometanie. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 4 dni i odparowuje. Pozostałość w octanie etylu przemywa się 1N kwasem solnym, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu, solanką, suszy i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się /żel krzemionkowy, heksan/ octan etylu 2:1/ i odparowuje. Otrzymuje się 0,50 g /11%/ związku tytułowego. Wartość δ /CDCl₃/ 1,45/9H, s, C/CH₃/ ₃/, 1,57/9H, s, C/ CH₃/ ₃/, 1,55 /3H, s, OCCH₃/, 1,64/3H, s, OCCH₃/, 2,08/3H, s, OCOCH₃/, 3,23, 3,53/ 2H, ABq, J 18,5 Hz, 2-H₂/, 4,79, 4,98 /2H, ABq, J 13 Hz, CH₂O/, 5,39/1H, s, 6-H/, 6,92/2H, m, tiazol-H i NH/, 7,28/15H, s, trityl/, 7,57/1H, s, NH/, 8,13/1H, s, NH/, 8,27/1H, s, CHO/.

b/ Kwas 7 β -[/Z/-2-/1-karboksy-1-metyloetoksyimino/-2-[2-/trifenylometyloamino/tiazol-4-ylo] acetamido]-7 α -formamidocefalosporanowy.

W 15 ml kwasu trifluorooctowego miesza się 0,05 g /0,055 mmola/ estru t-butyłowego kwasu 7 β -[/Z/-2-/1-t-butoksykarbonylo-1-metyloetoksyimino/-2-[2-/trifenylometyloamino/tiazol-4-ylo]acetamido]-7 α -formamidocefalosporanowego w temperaturze pokojowej w czasie 0,5 h. Po odparowaniu do sucha, rozcieraniu z eterem i suszeniu, otrzymuje się związek tytułowy; δ /CF₃CO H/ 1,83/6H, s, C/CH₃/ ₂/, 2,24/ 3H, s, OCH₃/, 3,49, 3,58/ 2H, ABq, J 16 Hz, 2-H₂/, 5,32, 5,48/ 2H, ABq, J 14 Hz, CH₂O/, 5,47/1H, s, 6-H/, 7,49/1H, s, triazol-H₉, 7,64 - 8,50 /15 H, m, trityl/.

c/ Sól disodowa kwasu 7 β [/Z/-2-/2-aminotiazol-4-ylo/-2-/1-karboksy-1-metyloetoksyimino/acetamido]-7 α -formamidocefalosporanowego.

W temperaturze pokojowej kwas 7 β -[/Z/-2-/1-karboksy-1-metyloetoksyimino/-2-[2-/trifenylometyloamino/tiazol-4-ylo]acetamido]-7 α -formamidocefalosporanowy miesza się z 4 ml

70% wodnego roztworu kwasu mrówkowego w czasie 1,5 h i odparowuje. Pozostałość rozciera się z eterem, wprowadza do wody przy wartości pH 6,5, sączy i liofilizuje. Otrzymuje się 0,011 g /33%/ związku tytułowego. Wartość δ /D₂O/ 1,48/ 3H, s, CH₃/, 1,50 / 3H, s, CH₃/, 2,11/ 3H, s, OCOCH₃/, 3,38, 3,69/2H, ABq, J17 Hz, 2-H₂/, 4,69, 4,87/2H, ABq, J 13,5Hz, CH₂O/, 5,37/ 1H, 6-H/, 7,08/1H, s, tiazol-H/, 8,45/1H, s, CHO/; $\nu_{\max}$ /KBr/ 3400, 2980, 1765, 1720 sh, 1670, 1590 cm⁻¹.

Przykład XIX. Sól sodowa kwasu 7 β -{2-/3,4-diacetoksyfenilo/-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino] - acetamido}-7 α -formamido-3-[2-metylo-1,3,4-tiadiazol-5-ylo/-tiometylo/ cefamo-3-karboksylowego-4

a/ Ester difenylometylowy kwasu 7 β -{2-/3,4-diacetoksyfenilo/-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino]-acetamido}-7 α -formamido-3-[2-metylo-1,3,4-tiadiazol-5-ylo/-tiometylo] cefamo -3-karboksylowego-4.

Roztworem 0,22 g /0,51 mmola/ kwasu 2-/3,4-diacetoksyfenilo/-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino]octowego w 10 ml dichlorometanu zadaje się powoli 0,35 g /0,63 mmola/ estru difenylometylowego kwasu 7 β -amino-7 α formamido-3-[2-metylo-1,3,4-tiadiazol-5-ylo/tiometylo] cefamo-3-karboksylowego-4-z 0,11 g /0,53 mmola/N,N'-dicykloheksylokarbodiimidu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w czasie 24 h i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się /żel krzemionkowy, octan etylu/. Otrzymuje się 0,23 g /42%/ estru cefalosporyny, który obejmuje dwa diastereoizomery.

Izomer 1 wykazał wartość δ /CDCl₃/ 1,19 /3H, t, CH₂CH₃/, 2,22, 2,25/6H, 2s, OCOCH₃'s/, 2,58/3H, s, CH₃/, 2,77, 3,12/2H, ABq, J17 Hz, 2-H₂/, 3,4-3,6/4H, m, NCH₂ i piperazyna CH₂/, 3,9-4,1/2H, m, piperazyna CH₂/, 4,21, 4,58/2H, ABq, J 13Hz, CH₂S/, 5,23/1H, s, 6-H/, 5,64/ 1H, d, J 7Hz, CH/, 6,87/ 1H, s, Ar₂CH/, 7,1 - 7,6 /13H, m, aromatyczny -H's/, 8,09 /1H, s, NH/, 8,16/1H, s, CHO/, 8,81 /1H, s, NH/, 10,0-10,2/ 1H, m, NH/.

Izomer 2 wykazał wartość δ /CDCl₃/ 1,18 /3H, t, CH₂CH₃/, 2,25, 2,26/ 6H, 2s, OCOCH₃'s/, 2,77, 3,22/2H, ABq, J17 Hz, 2-H₂/, 3,4-3,6/4H, m, MCH₂ i piperazyna CH₂/ 3,9-4,1/2H, m, piperazyna CH₂, 4,16, 4,76/2H, ABq, J13 Hz, CH₂S/, 5,11/1H, s, 6-H/, 5,77/1H, d, J 7 Hz, CH/, 6,86/ 1H, s, Ar₂CH/, 7,1 - 7,6/ 13H, m, aromatyczny -H's/, 7,87/ 1H, s, NH/, 8,11/ 1H, s, CHO/, 8,51/1H, s, NH/, 10,0-10,2/1H, m, NH/; $\nu_{\max}$ /CH₂Cl₂/1775, 1730, 1690 cm⁻¹.

b/ Sól sodowa kwasu 7 β -{2-/3,4-diacetoksyfenilo/-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/-karbonyloamino] acetamido}-7 α -formamido-3-[2-metylo-1,3,4-tiadiazol-5-ylo/tiometylo] cefamo-3-karboksylowego-4.

W temperaturze pokojowej 0,23 g /0,42 mmola/ estru difenylometylowego kwasu 7 β -{2-/3,4-diacetoksyfenilo/-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino] acetamido} -7 α -formamido -3-[2-metylo-1,3,4-tiadiazol-5-ylo/tiometylo] cefamo-3-karboksylowego-4-miesza się w 5 ml kwasu trifluorooctowego w czasie 0,5 h i odparowuje do sucha. Pozostałość rozciera się z eterem, wprowadza do wody doprowadzonej rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodu do wartości pH 6,5 przemywa octanem etylu, sączy i liofilizuje. Otrzymuje się 0,15 g /69%/ związku tytułowego w postaci mieszaniny 2 diastereoizomerów.

Izomer 1 wykazał wartość δ /D₂O/ 1,19 /3H, t, J7,5 Hz, NCH₂CH₃/, 2,31, 2,34 /6H, 2s, OCOCH₃'s/, 2,93, 3,36/2H, ABq, J17Hz, 2-H₂/, 3,50 /2H, ABq, J7,5 Hz, NCH₂/, 3,6-3,8/2H, m, piperazyna CH₂/, 3,9 - 4,1/ 2H, m, piperazyna CH₂/4,21, 4,32/ 2H, ABq, J12Hz, CH₂S/, 5,25/1H, s, 6-H/, 5,54/1H, s, CH/, 7,1-7,6/ 3H, m, aromatyczny-H's/, 8,13/1H, s, CHO/.

Izomer 2 wykazał δ /D₂O/ 1,19/ 3H, t, J7,5 Hz, CH₂CH₃/, 2,32, 2,35/ 6H, 2s, OCOCH₃'s/, 3,07/ 1H, d, J 17 Hz, 2-H/, 3,4-3,6/ 3H, m, NCH₂ i 2-H/ , 3,6-3,8/ 2H, m, piperazyna CH₂/, 3,85-4,15/3H, m, piperazyna CH₂ i 1H z CH₂S/, 4,41/1H, d, 1H z CH₂S/, 5,14 /1H, s, 6-H/, 5,58/1H, s, CH/, 7,1 - 7,6/ 3H, m, aromatyczny-H's/, 8,11/ 1H, s, CHO/; $\nu_{\max}$ /KBr/ 3400, 1770, 1680 cm⁻¹. MIC / μ g/ml/ P. Mirabilis 889 wynosi 0,1.

Przykład XX. Sól sodowa kwasu 7 β -{D-2[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino]-2-/3,4-dihydroksyfenilo/-acetamido}-7 α -formamidocefalosporanowego.

W 5 ml wody 0,03 g /0,04 mmola/ soli sodowej kwasu 7 β -{D-2[3,4-diacetoksyfenilo/-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino]-7 α formamidocefalosporanowego sprowadza się rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodu do wartości pH 8,5. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperturze pokojowej w czasie 0,5 h, zakwasza 1 N kwasem solnym do wartości pH

1,5 i nasyca chlorkiem sodu. Fazę wodną ekstrahuje się tetrahydrofuranem/ octanem etylu/1:1/. Ekstrakty przemywa się solanką, suszy i odparowuje. Pozostałość wprowadza się do wody przy wartości pH 6,5 sączy i liofilizuje. Otrzymuje się 0,01 g /38%/ związku tytułowego; δ /D₂O/ 1,17 /3H, t, J 7 Hz, NCH₂CH₃/, 2,06/ 3H, s, OCOCH₃/, 3,15/ 1H, d, J 18 Hz, 2-H/ , 3,3-3,6 /3H, m, N-CH₂CH₃ i 2-H/, 3,6-3,8/2H, m, piperazyna CH₂/, 3,9-4,1/2H, m, piperazyna-CH₂/, 5,2-5,4/2H, m, CH i 6-H/, 6,8-7,1/3H, m, aromatyczny, H's/, 8,12 s, /1H CHO/; $\nu_{\max}$ /KBr/ 3420, 2670, 1765, 1710, 1675 cm⁻¹. MIC / μ g/mJ P. Mirabilis 889 wynosi 0,1.

Przykład XXI. Ester piwaloiloksymetylowy kwasu 6 β - {D-2[/4-2,3-diketo-4-etylopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino]-2-/4-hydroksyfenylo/acetamido}-6 α -formamidopenicylanowego.

W 20 ml suchego acetonu zawiesza się 238 mg soli sodowej kwasu 6 β -[2,3-diketo-4-etylopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino]-2-/4-hydroksyfenylo/acetamido]-6 α -formamidopenicylanowego i mieszaninę zadaje się 5 ml N,N-dimetyloformamidu, który wywołuje klarowność roztworu. Mieszaninę zadaje się 73 g piwalanu bromometylu, po czym miesza w temperaturze pokojowej w czasie 24 h. Po zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się pozostałość, którą rozcieńcza się 100 ml octanu etylu i przemywa 6-krotnie wodą, a następnie nasyconą solanką. Po suszeniu nad bezwodnym siarczanem magnezu i zatężaniu pod zmniejszonym ciśnieniem do małej objętościowo pozostałości dodaje się 100 ml eteru. Wytrącony biały osad zbiera się przez sączenie, przemywa eterem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 137 mg /50%/ związku tytułowego. Wartość $\nu_{\max}$ /KBr/ 3300 szer., 1788, 1763, 1715, 1680 szer., 1613, 1515, 1270 szer., 1183 szer., 1110 i 937 cm⁻¹; δ /CD₃/₂CO/ 0,92-1,37/ 18 H, m, CH₃'s/, 3,48/ 2H, q, J 8 Hz, NCH₂CH₃/, 3,60-4,13/4H, m, N/CH₂/₂H/, 4,38/1H, s, 3 - H/, 5,53/1H, s, 5-H/5,57/1H, d, J 7 Hz, CH/, 5,77 i 5,83/ 2H, ABq J 6 Hz, CO₂CH₂O/, 6,80/2H, d, J 9 Hz, fenyl/, 7,38/ 2H, d, J 9 Hz, fenyl/, 8,11 - 8,69 /4H, m, NHCHO, CONH i CH/, 9,90 /1H, d, J 7 Hz, NHCH/.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych β - laktamowych o wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę o wzorze R³CO-, taką jak grupę o wzorze 2, w którym n oznacza 0,1 lub 2, m oznacza 0,1 lub 2, A₁ oznacza grupę alkilową o 1 - 6 atomach węgla, ewentualnie podstawioną grupą aralkiloksyłową, grupę aromatyczną, taką jak grupa fenylowa, ewentualnie podstawioną jedną lub dwiema grupami hydroksylowymi, benzyloksykarbonyłowymi lub acetoksyłowymi, grupę tienylową lub aminotiazolilową, grupę alkilotiolową o 1-6 atomach węgla lub grupę alkoksylową o 1-6 atomach węgla, X oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę o wzorze -COO⁻ lub jej soli, grupę aminową, grupę ureidową lub grupę alkilodiketopiperazynylokarbonyloaminową albo R³CO -oznacza grupę o wzorze 3 lub 4, w których R⁴ oznacza grupę fenylową, tienylową lub fenoksyłową, R⁵ oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R⁶ oznacza grupę fenylową ewentualnie podstawioną jedną lub dwiema grupami hydroksylowymi, benzyloksykarbonyloksylowymi lub acetoksyłowymi, R⁷ oznacza grupę hydroksylową, grupę kwasu karboksylowego lub jej soli lub jej niższego estru alkilowego lub jej estru fenylowego, grupę aminową, ureidową lub acyloureidową, taką jak alkilodiketopiperazynylokarbonyloaminową, a R² oznacza atom wodoru lub grupę soli lub łatwo odszczepialną grupę chroniącą funkcję karboksylową, taką jak III - rzęd. -butylowa, benzylova, p-metoksybenzylova, benzoilometylowa, p-nitrobenzylova, 4-butylowa, difenylometylowa, trifenylometylowa, 2-benzyloksyfenylowa i piwaloilowa, a Y oznacza grupę o wzorze 5, 6 lub 7, w którym Y¹ oznacza atom tlenu lub siarki, a Z oznacza grupę o wzorze -CH₂Q, w którym Q oznacza atom wodoru, grupę acetoksyłową, pirydyniową lub heterocyklotio, taką jak /1-metylo-1H-tetrazol-5-ylo/tio, /2-metylo-1,3,4-tiadiazol-5-ylo/tio/, 6-hydroksy-4-metyloketo-4H-1,2,4-tirazyn-3-ylo/tio, 1-difenylometoksykarbonylo-metylo-1H-tetrazol-5-ylo/tio, **znamienny tym**, że związek o wzorze 8, w którym grupa aminowa jest ewentualnie podstawioną grupą ułatwiającą acylowanie, taką jak 2,2,2-trichloroetoksykarbonyłową lub trimetylosililową, a Y i R² mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z N-acylującą pochodną, taką jak kwas, halogenek kwasowy, pochodną N,N'-dicykloheksylokarbodiimidu lub N-hydroksysukcynimidową pochodną kwasu o wzorze R³COOH, w którym R³ ma wyżej podane znaczenie w temperaturze od -50 do +50°C w rozpuszczalniku a następnie ewentualnie przeprowadza się R² w farmaceutycznie dopuszczalną sól, stosując ewentualnie redukcję lub odestryfinkowanie, po czym wytwarzanie soli przeprowadza się przez poddanie produktu działaniu zasady.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję związku o wzorze 8 z kwasem o wzorze R^3COOH , w których to wzorach wszystkie symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, przeprowadza się w rozpuszczalniku, takim jak aceton, dichlorometan, N,N-dimetyloformamid lub mieszaninie wymienionych rozpuszczalników.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję przeprowadza się na drodze uwodornienia roztworu produktu z zastosowaniem katalizatora pallad/węgiel.

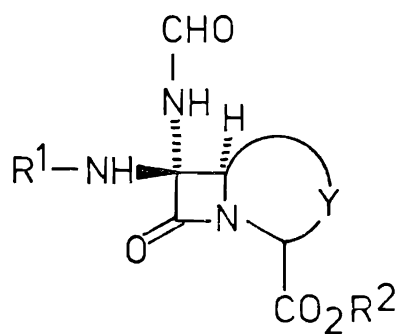
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że odestryfikowanie prowadzi się przez działanie kwasem mrówkowym lub kwasem trójfluorooctowym.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wytwarzanie soli przeprowadza się przez działanie zasadą, taką jak wodorowęglan sodu lub etylobutanodwukarboksylanu sodu.

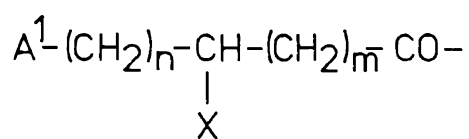
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester benzyłowy kwasu 6 β -amino-6 α -formamidopenicylanowego poddaje się reakcji z kwasem D-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino]-2-/3,4-diacetyloksyfenylo/octowym, przy czym wydziela się grupę estrową i grupy ochronne grupy karboksylowej z wytworzeniem kwasu 6 α -formamido-6 β -[D-2-/4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino]-2-/3,4-dihydroksyfenylo/-acetamidopenicylanowego.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester benzyłowy kwasu 6 β -amino-6 α -formamidopenicylanowego poddaje się reakcji z kwasem DL-2-/4-nitrobenzyloksylaronyloamino/-2-/3,4-diacetoksyfenylo/octowym, po czym wydziela grupę ochronną grupy aminowej i grupę estrową z otrzymaniem kwasu 6 β -[D-2-amino-/3,4-diacetoksyfenylo/acetamido]-6 α -formamidopenicylanowego.

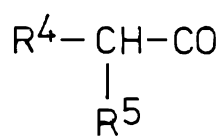
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester difenylometyłowy kwasu 7 β -amino-7 α -formamido-3-[1-metylo-1H-tetrazol-5-ylo/tiometylo]-cefemo-3-karboksylowego-4 poddaje się reakcji z kwasem D.L.-2-/3,4-diacetoksyfenylo/-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino] octowym, po czym wydziela grupę estrową z otrzymaniem kwasu 7 β -[2-/3,4-diacetoksyfenylo/-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/-karbonyloamino/acetamido-7 α -formamido-3-[1-metylo-1H-tetrazol-5-ylo/tiometylo]-cefemo-3-karboksylowego-4 i wytwarza sól sodową kwasu 7 β -[2-/3,4-diacetoksyfenylo/-2-[4-etylo-2,3-diketopiperazyn-1-ylo/karbonyloamino]-7 α -formamido-3-[1-metylo-1H-tetrazol-5-ylo/tiometylo] cefemo-3-karboksylowego-4.



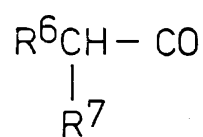
WZÓR 1



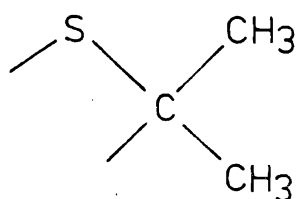
WZÓR 2



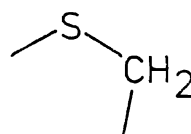
WZÓR 3



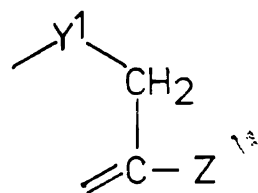
WZÓR 4



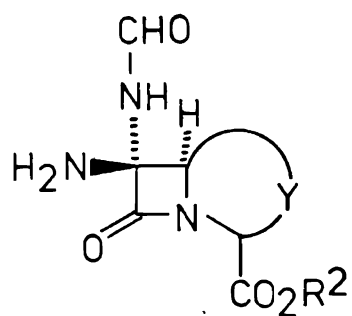
WZÓR 5



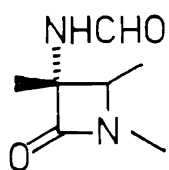
WZÓR 6



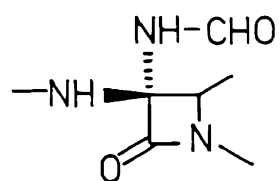
WZOR 7



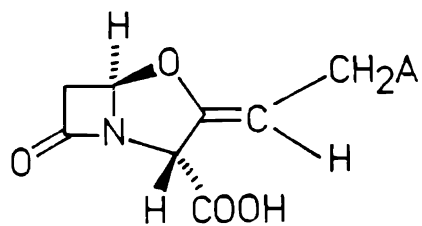
WZOR 8



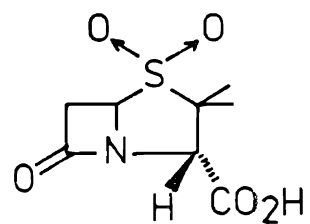
WZOR 9



WZOR 10



WZOR 11



WZOR 12