

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

89 693

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 28.10.72 (P. 158 527)

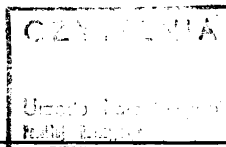
Pierwszeństwo: 05.10.72 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.73

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

MKP
C07d 99/24
C07d 99/22

Int. Cl.²
C07D 501/60
C07D 499/42



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck and Co., Inc. Rahway (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny lub penicyliny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny lub penicyliny.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku wyrażone są ogólnym wzorem 1 obejmującym pochodne cefalosporyny i penicyliny w którym R' oznacza grupę benzyłową, benzhydrolową, trójmetylosililową, trójchloroetyłową, metoksymetyłową, benzoilemetyłową lub metoksybenzyłową, Z oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, w której A oznacza atom wodoru, niższą grupę alkanoiloksylową, grupę karbomoiloksylową, tiokarbamoiloksylową, N(niższą)-alkilokarbamoiloksylową, N,N-dwu (niższą)-alkilokarbamoiloksylową, N-(niższą)-tioalkilokarbamoiloksylową, N,N-dwu (niższą)-tioalkilokarbamoiloksylową, pirydyniową, alkilopirydyniową, halopirydyniową lub aminopirydyniową, R₁ oznacza grupę chlorometyłową, jodometyłową, fluorometyłową lub azydometyłową.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 4, w którym M' i Z mają wyżej podane znaczenie i w którym każdy z symboli G, K i J oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę nitrową, metylosulfonyłową, karboksyestrową, karboksamidową lub cyjanową, poddaje się reakcji z chlorkiem p-benzenosulfononylu, chlorkiem p-toluenosulfononylu, chlorkiem metanosulfononylu lub z bezwodnikiem kwasu trójchlorometanosulfonowego w obecności zasadowego czynnika aktywującego. Otrzymuje się przy tym związek o ogólnym wzorze 5, w którym K, G, J, M' i Z mają powyżej podane znaczenie oraz R' oznacza grupę p-nitrofenylołą, p-metylofenylołą, metylołą lub trójfluorometylołą, po czym ten ostatni związek poddaje się reakcji z chlorkiem litowym, jodkiem litowym, fluorkiem czteroełyloamoniowym lub azydkiem litowym z wytworzeniem związku o ogólnym wzorze 6, w którym K, G, J, R₁ i M' mają wyżej podane znaczenie, a następnie otrzymany produkt poddaje się reakcji z aminą w obecności kwasu.

Jako aminę korzystnie stosuje się anilinę, fenylohydrazynę lub 2,4-dwunitrofenylohydrazynę, zaś jako kwas korzystnie kwas solny lub kwas p-toluenosulfonowy, a zwłaszcza 2,4-dwunitrofenylohydrazynę i kwas p-toluenosulfonowy.

Szczególnie korzystnymi produktami są takie, w których R₁ oznacza grupę chlorometyłową, jodometyłową, fluorometyłową lub azydometyłową.

Jako najkorzystniejsze znaczenia A w grupach Z można wymienić znaną grupę alkanoiloksylową, zwłaszcza acetoksylową, karbamoiloksylową lub pirydyniową.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku są związkami stosowanymi do leczenia infekcji bakteryjnych, wywołanych zarówno przez bakterie gramododatnie jak i gramujemne. Związki zawierające grupę amidową wykazują wzmożoną aktywność przeciw bakteriom gramujemnym oraz odporność na penicilinazę. Działają one skutecznie przeciw wielu bakteriom, a w tym *in vivo* przeciw *Proteus morganii*. Ponadto działają skutecznie przeciw następującym bakteriom gramujemnym: *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella schottmuelleri*, *Klebsiella pneumoniae* A19, *Klebsiella pneumoniae* B i *Paracolonobacterium arizonae*. Specyficzne działanie bakteriohójące zależy od konkretnej budowy końcowego produktu. Nie wszystkie związki wykazują aktywność przeciwko wszystkim mikro-organizmom.

Na schemacie I przedstawiono sposób uzyskiwania związków wyjściowych, Stosowanych w sposobie według wynalazku.

Jako substancje wyjściowe stosuje się tu estry kwasu 6-aminopenicylanowego lub kwasu 7-aminocefalosporynowego, o wzorze 7.

Symbol „Z” użyty w tym wzorze ogólnym oznacza grupę o wzorze 2 lub grupę o wzorze 3, reprezentującą odpowiednio budowę penicyliny lub cefalosporyny jak to powyżej określono. Wprowadzenie symbolu Z ma ważne znaczenie, gdyż bardzo dużo podstawników może zależeć od tej części pierścienia, zarówno w związkach szeregu penicyliny jak i cefalosporyny. Atom węgla sąsiadujący z grupą aminową nie podlega wpływowi podstawnika oznaczonego symbolem Z. Podane w zgłoszeniu przykładowe podstawniki ilustrują jedynie najkorzystniejszy zakres wynalazku, lecz można również stosować wiele innych podstawników. Związek o wzorze 7 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 8, który stanowi aldehyd aromatyczny, posiadający co najmniej jeden elektronujemny podstawnik orto lub para. Innymi słowy, co najmniej jeden z symboli J, G i R oznacza podstawnik taki jak grupa nitrowa, metylosulfonylowa, pochodna grupy karboksylowej, taka jak grupa estrowa lub amidowa, grupa cyjanowa, atom chlorowca itp. Pozostałe dwa z symboli J, G i R mogą oznaczać jeden z powyższych podstawników elektronujemnych albo atom wodoru. Najlepszym reagentem jest aldehyd p-nitrobenzoesowy, tj. J oznacza grupę nitrową, a G i H oznaczają atom wodoru. Można tu stosować inne związki, zawierające grupę karbonylową, np. aldehydy i ketony, takie jak aceton, sześćiofluoroaceton lub chloral, które tworzą trwałe pochodne iminowe.

Substancję wyjściową o wzorze 7 i aldehyd aromatyczny o wzorze 8 miesza się w rozpuszczalniku obojętnym w równomolowych w przybliżeniu ilościach. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są tu dioksan, acetonitryl, dwumetyloformamid, sulfotlenek dwumetylu, benzen, toluen itp. Reakcja przebiega łatwo w temperaturze od temperatury otoczenia do temperatury wrzenia rozpuszczalnika. Ponieważ reakcja kondensacji przebiega do stanu równowagi i jednym z jej produktów jest woda, przed przeprowadzeniem następnych reakcji usuwa się wodę jedną ze znanych metod, takich jak destylacja azeotropowa albo przy użyciu sit molekularnych lub estrów kwasu borowego.

Wybór konkretnej metody zależy od parametrów reakcji. Reakcję kończy się odparowaniem rozpuszczalnika. Następnie wydziela się pochodną iminową o wzorze 9 i stosuje się ją w następnym przejściu. To ostatnie przejście polega na wprowadzeniu grupy hydroksymetylowej przy atomie węgla przyległym do atomu azotu grupy iminowej. Reakcja przebiega w obecności rozpuszczalnika obojętnego, takiego jak wymienione powyżej, z dodatkiem organicznej lub nieorganicznej zasady. Korzystniejsze jest zastosowanie zasad organicznych, takich jak trzeciorzędowe aminy lub pirydyna. Specyficzną, zalecaną aminą trzeciorzędową jest dwulzopropyloetyloamina, chociaż można stosować dowolne trzeciorzędowe niższe alkiloaminy. Można również stosować nieorganiczne zasady, takie jak wodorek sodowy, wodorotlenek sodowy, wodorek potasowy, węglany, kwaśne węglany itp. Reakcję można na przykład prowadzić w miękkim szkłe, które zawiera wystarczającą ilość nieorganicznej zasady potrzebnej do skatalizowania reakcji. Odczynnikiem, który stosuje się w celu wprowadzenia grupy hydroksymetylowej do reakcji z iminą o wzorze 9, jest formaldehyd. Uzyskuje się w ten sposób związki o wzorze 10.

Związek o wzorze 6 oczyszcza się chromatograficznie lub na drodze konwersji grupy iminowej do amidowej / związek o wzorze 11, po której przeprowadza się reakcję z aromatycznym aldehydem w celu wprowadzenia z powrotem grupy iminowej. Korzystniejsza jest ta druga metoda, która choć wymaga drogi okężnej, pozwala jednak uzyskać wyższe wydajności.

Po otrzymaniu czystego związku o wzorze 10 stosuje się go do sposobu według wynalazku, który schematycznie zilustrowano na schemacie II, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie. Należy zwrócić uwagę, że linie przerywane wskazują tę część wzoru strukturalnego, która nie bierze udziału w omawianych tu reakcjach i dlatego została pominięta jako zbędna.

Najważniejszą reakcją z pokazanych na schemacie II jest pierwsza reakcja, tj. przejście od związku o wzorze 10 do związku o wzorze 12. Związek o wzorze 12 oznacza pochodną sulfonyloksymetylową grupy hydroksymetylowej. Najkorzystniejszymi grupami sulfonyloksymetylowymi są nosylany, tosylany, mesylany lub grupy trójfliuorometanosulfonianowe. Otrzymuje się je odpowiednio z chlorku p-toluenosulfonylu ($R' = p$ -nitrofenyl),

chlorku p-toluenosulfonylu ($R' = p\text{-metylofenyl}$), chlorku metanosulfonylu ($R' = CH_3$) lub bezwodnika kwasu trójfleurometanosulfonowego ($R' = CF_3$).

Pochodne sulfonyloksymetylowe otrzymuje się na drodze reakcji związku o wzorze 10 z wybranym reagentem w obojętnym rozpuszczalniku i w obecności aminy, takiej jak dwuizopropylaminy.

Przy użyciu odpowiednich reagentów, grupę sulfonyloksymetylową wymienia się z wytworzeniem związków o wzorach 13, 14, 15 lub 16. W celu uzyskania grupy chlorometylowej o wzorze 13, stosuje się chlorek litowy, grupy jodometylowej o wzorze 14 – jodek litowy, grupy azydometylowej o wzorze 15 – azydek litowy oraz grupy fluorometylowej o wzorze 16 – fluorku tetraetyloamoniowego.

Te ostatnie związki przeprowadza się do pochodnych z wolną grupą aminową, co nie jest przedstawione na schemacie II.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady, które nie ograniczają jego zakresu.

Przykład I. Ester benzylowy kwasu 6-hydroksymetylo-6-aminopenicylanowego.

W ampułce o zawartości 0,861 g umieszcza się 200 ng estru benzylowego kwasu 6-(p-nitrobenzylidenoamino) penicylanowego i 0,5 ml N,N-dwumetyloformamidu. Przez uzyskany, szmaragdowy roztwór w krótkim okresie czasu przepuszcza się strumień azotu, a następnie strumień gazowego formaldehydu w azocie, uzyskiwany przez ogrzewanie 50 mg paraformaldehydu w strumieniu azotu, który przepuszcza się z kolei przez zasadowy roztwór Schiffa. Zabarwienie roztworu zmienia się szybko z zielonego na pomarańczowe do żółtego. Roztwór odparowuje się pod wysoką próżnią do żywicy i dwukrotnie przeemywa się ją przez rozpuszczenie w kilku kroplach chloroformu i ponowne odparowanie do żywicy. Uzyskaną substancję oczyszcza się metodą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na płatkach z silikażelu (1000μ) przy użyciu wskaźnika fluorescencyjnego i roztworu 20% octanu etylu w benzenie. Substancję dającą żółte pasmo oraz dającą ciemne pasmo przy krótkich lub długich falach światła ultrafioletowego (a zazwyczaj przedtem wykazującą ciemnożółte pasmo w świetle widzialnym) usuwa się i eluuje octanem etylu. Analiza w podczerwieni ($CHCl_3$) wskazuje na obecność grupy OH przy $2,8\text{--}3,1\mu$, estrowej przy $5,72\mu$ i pierścienia β -laktamowego przy $5,65\mu$. Widmo NMR wskazuje ostre singlety grupy benzylidenoowej i protonów C_5 przy 532 i 339 ppm przesunięte w kierunku niższych natężeń pola w stosunku do TMS w $CDCl_3$. Ester benzylowy kwasu 6-/4-nitrobenzylidenoamino-6-hydroksymetyloopenicylanowego otrzymuje się z wydajnością około 40%.

Próbkę tego surowego estru, uzyskanego, z 2,4 g estru benzylowego kwasu 6-/p-nitrobenzylidenoamino/penicylanowego, w 10 ml absolutnego etanolu i 1 ml chlorku metylenu dodaje się do mieszaniny 1,08 g drobno rozdrobionej 2,4-dwunitrofenylohydrazyny i 1,04 g monohydratu kwasu p-toluenosulfonowego. Mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut w 10 ml absolutnego alkoholu, po czym dodaje się kolejną porcję 10 ml absolutnego etanolu i miesza się jeszcze w ciągu 30 minut. Pomarańczową papkę odsącza się kilkakrotnie przeemywa się małymi porcjami absolutnego etanolu. Połączone przesącze odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej lub niższej. Uzyskany osad rozprawdza się w eterze zawierającym kilka kropli tlenu metylenu, ciecz dekantuje się i po wysuszeniu osadu otrzymuje się 2,4 g soli nadającej się do dalszej obróbki chemicznej. W wyniku krystalizacji z etanolu i eteru uzyskuje się sól tosylową estru benzylowego kwasu 6-hydroksymetylo-6-aminopenicylanowego o temperaturze topnienia $168\text{--}169^\circ C$.

Wartości obliczone dla $C_{23}H_{29}N_2O_7S_2$: C — 54,31, H — 5,55, N — 5,51 i S — 12,61. Wartości oznaczone: C — 54,01, H — 5,59, N — 5,42 i S — 12,54. Widmo w podczerwieni (Nujol): NH, OH ($2,85, 2,99, 3,7\text{--}4,3$), β -laktam ($5,63\mu$), grupa estrowa ($5,77\mu$). Widmo NMR ($DMSO-d_6$) wskazuje sygnały przy 454, 446, 431, 422 (4H) 445 (5H) 330 (1H), 314 (2H), 274 (1H), 233 (2H), 138 (3H), 97 (3H) i 83 (3H) w jednostkach cps przesunięte w kierunku niższych natężeń pola względem TMS.

Mieszaninę 2 ml wody, 3,5 ml eteru i 0,5 ml octanu etylu dodaje się do mieszaniny 100 mg hydrotosylanu estru benzylowego kwasu 6-hydroksymetylo-6-aminopenicylanowego i 70 mg fosforanu jednowodoropotasowego. Mieszaninę wytrząsa się energicznie w ciągu kilku minut i po rozdzieleniu warstw usuwa się warstwę organiczną. Warstwę wodną ekstrahuje się 5 ml eteru, warstwy organiczne łączy się i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu. Mieszaninę przesącza się, przesącze odparowuje się pod wysoką próżnią w temperaturze otoczenia lub niższej do żywicy. Żywicę tę przeemywa się kilkakrotnie przez rozpuszczenie w małej ilości chloroformu odparowanie pod wysoką próżnią w temperaturze otoczenia lub niższej. Uzyskaną żywicę stanowi ester benzylowy kwasu 6-hydroksymetylo-6-aminopenicylanowego.

Widmo w podczerwieni czystego związku wskazuje pasma absorpcji dla grup NH-OH przy $2,8\text{--}3,4\mu$, dla pierścienia β -laktamowego i grupy estrowej przy $5,6\text{--}5,8\mu$. Widmo NMR wskazuje sygnały przy (wartości w Hz w stosunku do TMS) w $CDCl_3$ jako wzorca wewnętrznego) 446 (5H), 325 (1H), 313 (2H), 268 (1H), 235 (2H), 145 (szeroki, 2H), 97 (3H) i 86 (3H). Związek ten daje w zasadzie jedną plamę na chromatogramie cienkowarstwowym na płytkach z silikażelu (250μ rozwijanych 50% roztworem octanu etylu w benzenie).

Przykład II. Ester benzylový kwasu 6-hydroksymetylo-6-fenoksyacetamido penicylanowego.

Próbkę estru benzylový kwasu 6-hydroksymetylo-6-amino penicylanowego uzyskanego z 1,2 g soli toylowej wprowadza się do 5 ml chlorku metylenu i chłodzi się do temperatury 0°C. Do energicznie mieszanej mieszaniny dodaje się 820 mg K_2HPO_4 w 15 ml wody i w ciągu 1 minuty wkrapla się 440 mg chlorku fenoksyacetylu w 10 ml suchego chlorku metylenu. Mieszaninę miesza się jeszcze energicznie w ciągu 15 minut w temperaturze 0°C. Warstwy rozdziela się i warstwę wodną ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Połączone warstwy organiczne suszy się nad siarczanem magnezu, rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje się 1,16 g surowego produktu, który oczyszcza się chromatograficznie na 35 g silikażelu wypełnionego chloroformem. Odpiera się 1–12 eluatów po 20 ml chloroformu, eluaty 13 i 14 po 30 ml 1%-owego roztworu octanu etylu w chloroformie i eluaty 15–21 po 50 ml 2,5%-owego roztworu octanu etylu. Na podstawie oznaczeń metodą chromatografii cienkowarstwowej łączy się frakcje 5–17 i otrzymuje się z nich 676 mg czystego estru benzylový kwasu 6-hydroksymetylo-6-fenoksyacetamidopenicylanowego.

Widmo w podczerwieni ($CHCl_3$) wskazuje pasma absorpcji dla grup $NH-OH$ przy 2,8–3,1 μ , dla pierścienia β -laktamowego przy 5,62 μ , dla grupy estrowej grupy 5,73 μ i amidowej przy 5,96 μ . Widmo NMR wskazuje sygnały ($CDCl_3$) przy 452–408 (zespół sygnałów 1H, główne sygnały przy 442 i 421), 338 (1H), 312 (2H), 272 (2H), 268 (1H), 253 (2H), 86 (3H) i 82 (3H) wyrażone w jednostkach cps przesunięte w kierunku niższych natężeń pola w stosunku do TMS. Widmo masowe również wskazuje pożądaný jon cząsteczkowy przy 470 m/e.

Przykład III. Sól sodowa kwasu 6-hydroksymetylo-7-fenoksyacetamidopenicylanowego.

Ester benzylový kwasu 6-hydroksymetylo-6-fenoksyacetamido penicylanowego w wodnym roztworze metanolu poddaje się wodorolizie przy użyciu takiej samej wagowo ilości 10% Pd na węglu (Bohoffer) i równoważnikowej ilości kwaśnego węgla sodowego w ciągu 1 godziny pod ciśnieniem 40 psi. Po liofilizacji i odsączeniu mieszaniny reakcyjnej otrzymuje się sól sodową kwasu 6-hydroksymetylo-6-fenoksyacetamidopenicylanowego.

Widmo w podczerwieni (Nujol) wskazuje piki $NH-OH$ przy 2,8–3,2 μ , pierścienia β -laktamowego przy 5,68 μ , grupy amidowej przy 5,96 μ i grupy karboksylowej (sól) przy 6,26 μ . Widmo NMR (D_2O) wskazuje sygnały przy 452–410 (zespół sygnałów 5H, główny pik przy 422), 330 (1H), 279 (H_2O niewyraźny pik OCH_2CO), 252 (1H), 242 (2H) i 84 (6H).

Przykład IV. Ester benzylový kwasu 6-(4-nitrobenzylidenoamino)-6-acetoksymetylopenicylanowego.

Mieszaninę 270 mg estru benzylový kwasu 6-hydroksymetylo-6-(4-nitrobenzylidenoamino) penicylanowego i 0,1 ml mieszaniny (1:1) bezwodnika octowego i pirydyny pozostawia się na okres 16 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę zatęża się pod wysoką próżnią do żywicy, którą dwukrotnie przemywa się przez rozpuszczenie w małej ilości chloroformu i odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszcza się metodą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na płytkach z silikażelu (1 000 μ) przy użyciu wskaźnika fluorescencyjnego. Pożądane pasmo, o $R_f = 0,41$ w 4% roztworze octanu etylu w chloroformie, rozpoznaje się jako ciemną wiązkę zarówno przy długich jak i krótkich falach światła ultrafioletowego. Pasma to eluuje się octanem etylu.

Widmo NMR wskazuje sygnały przy (wartości w Hz przesunięte w kierunku niższych natężeń w stosunku do TMS w $CDCl_3$) 531 (1H), 504, 495, 483, 474, (kwartet AB, 4H), 446 (5H), 334 (1H), 314 (2H), 289, 278, 274, 262 (kwartet AB, 2H), 265 (1H), 124 (3H), 92 (3H) i 86 (3H). Widmo w podczerwieni ($CHCl_3$) wskazuje oczekiwaną parę wiązań karbonylowych przy 5,64 i 5,72 μ . Powyższą metodą otrzymuje się 160 mg estru benzylový kwasu 6-(4-nitrobenzylidenoamino)-6-acetoksymetylopenicylanowego.

Przykład V. Ester benzylový kwasu 6-acetoksymetylo-6-aminopenicylanowego, hydrotosylan.

Mieszaninę 62 mg sproszkowanej 2,4-dwunitrofenylohydrazyny i 59 mg monohydratu kwasu p-toluenosulfonowego miesza się w ciągu 20 minut w 1,0 ml absolutnego etanolu. Do tej mieszaniny wprowadza się roztwór 160 mg estru benzylový kwasu 6-(4-nitrobenzylidenoamino)-6-acetoksymetylopenicylanowego w 1 ml absolutnego etanolu i 0,1 ml chlorku metylenu. Mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut, przesącza się i osad 4–5 razy przemywa się absolutnym etanolem. Przesącz odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej lub niższej i uzyskany osad kilkakrotnie przemywa się eterem. Surową sól tosyłową estru benzylový kwasu 6-acetoksymetylo-6-aminopenicylanowego poddaje się analizie.

Widmo w podczerwieni (Nujol) wskazuje wiązania karbonylowe przy 5,60 i 5,72 μ . Widmo NMR wskazuje sygnały przy (wartości w Hz przesunięte w kierunku niższych natężeń pola względem TMS w $DMSO-d_6$) 458, 450, 433, 425 (kwartet AB, 4H), 447 (5H), 332 (1H), 315 (2H), 278 (1H), 271 (szeroki, 2H), 138 (3H), 122 (3H), 97 (3H) i 83 (3H).

Przykład VI. Ester benzylový kwasu 6-acetoksymetylo-6-aminopenicylanowego.

Do mieszaniny 75 mg fosforanu jednowodoropotasowego, 2 ml wody, 3,5 ml eteru i 0,5 ml octanu etylu dodaje się 120 mg soli tosylowej estru benzyłowego kwasu 6-acetoksymetylo-6-aminopenicylanowego i mieszaninę wytrząsa się energicznie. Po rozdzieleniu faz, warstwę wodną ekstrahuje się 2 ml eteru i warstwy organiczne łączy się i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu. Mieszaninę przesącza się, przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskaną żywicę dwukrotnie przemywa się przez rozpuszczenie w małej ilości chloroformu i odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszcza się metodą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na płytkach z silikażelu (1 000 μ) przy użyciu wskaźnika fluorescencyjnego. Pożądane pasmo określa się przy pomocy długich i krótkich fal światła ultrafioletowego, po czym eluuje się je octanem etylu.

Widmo w podczerwieni czystego związku wskazuje grupę NH_2 przy 2,95–3,05 μ pierścienia β -laktamowy przy 5,61 μ i grupę estrową przy 5,72 μ . Widmo w podczerwieni wskazuje sygnały przy (wartości w Hz w stosunku do TMS jako wzorca wewnętrznego w CDCl_3) 446 (5H), 324 (5H), 314 (2H), 269 (1H), 264 (szeroki, 2H), 124 (3H), 122 (v. szeroki, 2H), 96 (3H) i 86 (3H). Chromatogram cienkowarstwowy na płytkach z silikażelu (250 μ) rozwijanych 50% roztworem octanu etylu w benzenie pokazuje w zasadzie jedną plamę o $R_f = 0,45$. Substancję dającą tę plamę eluuje się octanem etylu. Widmo masowe tego związku wykazuje silny jon cząsteczkowy przy 378 m/e. Na podstawie tych oznaczeń stwierdza się, że jest to ester benzyłowy kwasu 6-acetoksymetylo-6-aminopenicylanowego.

Przykład VII. Ester benzyłowy kwasu 6 α -hydroksymetylo-6-acetamidopenicylanowego.

Uzyskany powyższym sposobem ester benzyłowy kwasu 6 α -acetoksymetylo-6-aminopenicylanowego pozostawia się w temperaturze pokojowej. Powoli zachodzi migracja grupy acylowej od tlenu do azotu. Po pewnym okresie czasu na jednorodnym początkowo chromatogramie cienkowarstwowym estru benzyłowego kwasu 6-acetoksymetylo-6-aminopenicylanowego obserwuje się rozwijanie drugiej, bardziej polarnej plamy o $R_f = 0,15$ w 50%-owym roztworze octanu etylu w benzenie. Gdy reakcja zajdzie w wystarczającej mierze, tj. po upływie około 2–8 godzin, bardziej polarną substancję wydziela się metodą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej.

Widmo w podczerwieni czystej substancji wykazuje pasma dla grupy NH , OH przy 2,8–3,2 μ , pierścienia β -laktamowego i grupy estrowej przy 5,6–5,8 μ i grupy amidowej przy 5,99 μ . Widmo NMR wskazuje następujące sygnały (wartości w Hz przesunięte w kierunku niższych natężeń pola względem TMS w CDCl_3) 446 (5H), 365 (szeroki, 1H), 339 (1H), 314 (2H), 268 (1H), 250 (2H), 125 (3H), 96 (3H) i 84 (3H). Na podstawie tych oznaczeń produkt zidentyfikowano jako ester benzyłowy kwasu 6 α -hydroksymetylo-6-acetamidopenicylanowego.

Ogólnymi sposobami podanymi w przykładach V, VI i VII, na drodze reakcji tosyłanu estru benzyłowego kwasu 6-fenylacetoksymetylo-6-aminopenicylanowego z fosforanem jednowodoropotasowym otrzymuje się ester benzyłowy kwasu 6-fenylacetoksymetylo-6-aminopenicylanowego. Reagenty miesza się tak jak to opisano w przykładzie VI. Po upływie kilku minut, na chromatogramie cienkowarstwowym, na którym początkowo jest pojedyncza plama jednej substancji, powstaje nowa, główna plama. Na płytkach z silikażelu (250 μ) eluowanych mieszaniną octanu etylu i benzeniu (1:1) wykazuje ona znacznie niższą wartość R_f . Wydzielenie substancji dającej tę nową plamę wskazuje, że jest to ester benzyłowy kwasu N-fenylacetylo-6-hydroksymetylo-6-aminopenicylanowego, którego widmo NMR i w podczerwieni zgodne jest z przypisaną budową.

Przykład VIII. Otrzymywanie pochodnych 6-sulfonyłoksymetyłowych estru benzyłowego kwasu 6-/4-nitrobenzylidenoamino/penicylanowego.

A. Nosylan (p-nitrobenzenosulfonian).

Mieszaninę 2,94 g estru benzyłowego kwasu 6-/4-nitrobenzylidenoamino/-6-hydroksymetylopenicylanowego i 1,57 g chlorku p-nitrobenzenosulfonylu w 20 ml suchego chlorku metylenu miesza się i działa się na nią 915 mg dwuizopropyletyloaminy w 5 ml suchego chlorku metylenu. Mieszaninę miesza się jeszcze w ciągu 4,5 godziny, następnie roztwór przemywa się wodą, roztworem 1,24 g K_2HPO_4 w wodzie i ponownie wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu i zatężeniu otrzymuje się 4,1 g pianki. Produkt rozdziela się na 120 g silikażelu wypełnionego benzenem. Po odebraniu i usunięciu 1,7–1,8 litra eluatu benzenowego, z następnych 300–400 ml (oznaczenie pożądanej substancji na chromatogramie cienkowarstwowym) otrzymuje się ca 1,3 g produktu.

Widmo w podczerwieni (CHCl_3) nie wskazuje w zasadzie grupy OH , a pasma dla pierścienia β -laktamowego przy 5,62 μ i dla grupy estrowej przy 5,71 μ . Widmo NMR (CDCl_3) wskazuje sygnały przy 518 (1H), 500–465 (zespolona para kwartetów, 8H), 442 (5H), 327 (1H), 312 (2H), 277 (2H), 260 (1H), 89 (3H) i 82 (3H) wyrażone w jednostkach cps przesunięte w kierunku niższych natężeń pola w stosunku do TMS. Produktem jest zatem ester benzyłowy kwasu 6-(pp-nitrofenylo)-sulfonyłoksymetylo-6-/4-nitrobenzylidenoamino) penicylanowego.

B. Tosylan (p-toluenosulfonian).

Przeprowadzając opisaną powyżej reakcję przy użyciu chlorku p-toluenosulfonylu zamiast chlorku p-nitrobenzenosulfonylu otrzymuje się tosyłan.

Widmo w podczerwieni (CHCl_3): β -laktam przy $5,61\mu$ i grupa estrowa przy $5,71\mu$. Widmo NMR (CDCl_3) przy 518 (1H), 498, 489, 474, 466 (4H), 466, 458, 436, 427 (4H), 442 (5H), 326 (1H), 311 (2H), 267 (2H), 259 (1H), 141 (3H), 86 (3H) i 80 (3H) wyrażone w jednostkach cps przesunięte w kierunku niższych natężeń pola względem TMS. Produktem jest ester benzyłowy kwasu 6-/p-metylofenilo/-sulfonyloksymetylo-6-/4-nitrobenzylidenoamino/penicylanowego.

C. Mesylan (metanosulfonian).

Przeprowadzając opisaną powyżej reakcję przy użyciu chlorku metanosulfonylu zamiast chlorku p-nitrobenzenosulfonylu otrzymuje się mesylan.

Widmo w podczerwieni (CHCl_3): β -laktam przy $5,62\mu$ i grupa estrowa przy $5,71\mu$. Widmo NMR (CDCl_3): 532 (1H), 505, 499, 483, 476 (4H), 447 (5H), 328 (1H), 314 (2H), 282 (2H), 266 (1H), 182 (3H), 92 (3H) i 86 (3H). Produktem jest ester benzyłowy kwasu 6-metylosulfonyloksymetylo-6-/4-nitrobenzylidenoamino/penicylanowego.

D. Trójfluorometanosulfonian.

Przeprowadzając opisaną powyżej reakcję przy użyciu bezwodnika kwasu trójfluorometanosulfonowego otrzymuje się trójfluorometanosulfonian.

Widmo w podczerwieni (CHCl_3): β -laktam przy $5,61\mu$ i grupa estrowa przy $5,71\mu$. Widmo NMR (CDCl_3) wskazuje sygnały przy 525 (1H), 500, 492, 480, 471 (4H), 441 (5H), 331 (1H), 311 (2H), 295 (2H), 265 (1H), 90 (3H) i 84 (3H) wyrażone w jednostkach cps przesunięte w kierunku niższych natężeń pola względem TMS. Produktem jest ester benzyłowy kwasu 6-trójfluorometylosulfonyloksymetylo-6-/4-nitrobenzylidenoamino/penicylanowego.

Przykład IX. Reakcje podstawienia związków 6-sulfonyloksymetylowych.

A. Ester benzyłowy kwasu 6-azydometylo-6-/4-nitrobenzylidenoamino/penicylanowego.

Mieszaninę 575 mg chlorku litowego, 883 mg azydku sodowego i 13,6 ml wyekstrahowanego na sitach DMSO miesza się w ciągu nocy. Zawiesinę odwirowuje się i w 8,2 ml zdekantowanej z nad osadu cieczy rozpuszcza się 500 mg estru benzyłowego kwasu 6-/4-nitrobenzenosulfonyloksymetylo-6-/4-nitrobenzylidenoamino/penicylanowego. Mieszaninę pozostawia się na okres 2,8 godziny w temperaturze pokojowej, po czym wylewa się ją do mieszaniny 30 ml wody z lodem i 30 ml octanu etylu. Mieszaninę wstrząsa się warstwy rozdzielają się i warstwę wodną ekstrahuje się octanem etylu. Połączone warstwy organiczne suszy się nad słuzczaniem magnezem i roztwór zatęcza się do 397 mg oleju. Substancję oczyszcza się metodą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na 5 płytkach z silikażelu (1000μ , 8 cala x 8 cala) rozwijanych 5% roztworem octanu etylu w chloroformie i otrzymuje się 340 mg produktu.

Widmo w podczerwieni (CHCl_3) wskazuje pasma grupy azydowej przy $4,7\mu$, pierścienia β -laktamowego przy $5,66\mu$ i grupy estrowej przy $5,71\mu$. Widmo NMR (CDCl_3) wskazuje sygnały przy 517 (1H), 492, 483, 472, 464 (4H), 435 (5H), 325 (1H), 308 (2H), 261 (1H), 229 (2H), 89 (3H) i 83 (3H) wyrażone w jednostkach cps przesunięte w kierunku niższych natężeń pola względem TMS. Produktem jest ester benzyłowy kwasu 6-azydometylo-6-/4-nitrobenzylidenoamino/penicylanowego.

Tę samą substancję można uzyskać przy użyciu pochodnej tosyłowej zamiast nosylowej. W tym przypadku mieszaninę reakcyjną pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej, a następnie ogrzewa się w ciągu 9 godzin w temperaturze 50°C .

B. Ester benzyłowy kwasu 6-jodometylo-6-/4-nitrobenzylidenoamino/penicylanowego.

Do roztworu 591 mg jodku litowego w 4,3 ml wysuszonego na sitach DMSO dodaje się 300 mg estru benzyłowego kwasu 6-/4-nitrobenzenosulfonyloksymetylo-6-/4-nitrobenzylidenoamino/penicylanowego. Roztwór miesza się w ciągu 48 godzin w temperaturze pokojowej i poddaje się próbie i oczyszczaniu tak jak pochodną azydometylową. Otrzymuje się 189 mg żółtej pianki.

Widmo w podczerwieni (CHCl_3) wskazuje piki: β -laktam przy $5,64\mu$ i grupa estrowa przy $5,71\mu$. Widmo NMR (CDCl_3) wskazuje sygnały przy 523 (1H), 502, 493, 473, 474 (4H), 444 (5H), 329 (1H), 314 (2H), 264 (1H), 226 (2H), 91 (3H) i 85 (3H) wyrażone w jednostkach cps przesunięte w kierunku niższych natężeń pola w stosunku do TMS. Produktem jest ester benzyłowy kwasu 6-jodometylo-6-/4-nitrobenzylidenoamino/penicylanowego.

Tę samą substancję można otrzymać wychodząc z mesylanu zamiast nosylanu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się wówczas w ciągu 24 godzin w temperaturze 50°C , przy czym zachodzi prawie całkowita konwersja do pochodnej jodometylowej.

C. Ester benzyłowy kwasu 6-chlorometylo-6-/4-nitrobenzylidenoamino/penicylanowego.

W 0,5 ml 1 M roztworu chlorku litowego w wysuszonym na sitach DMSO rozpuszcza się 50 mg estru benzyłowego kwasu 6-/4-nitrobenzenosulfonyloksymetylo-/6-/4-nitrobenzylidenoamino/ penicylanowego. Mieszaninę pozostawia się na okres 17 godzin w temperaturze pokojowej, poddaje się obróbce opisanej w poprzednich przykładach i otrzymuje się 25 mg produktu.

Widmo NMR (CDCl_3) wykazuje sygnały przy 513 (1H), 488, 480, 469, 461 (4H), 433 (5H), 325 (1H), 306 (2H), 259 (1H), 238 (2H), 89 (3H) i 83 (3H) wyrażone w jednostkach cps przesunięte w kierunku niższych natężeń pola względem TMS. Produktem jest ester benzyłowy kwasu 6-chlorometylo-6-/4-nitrobenzylidenoamino/penicylanowego.

D. Ester benzyłowy kwasu 6-fluorometylo-6-/4-nitrobenzylidenoamino/ penicylanowego.

Do 855 mg estru benzyłowego kwasu 6-trójsulfonyloksymetylo-/6-/4-nitrobenzylidenoamino/ penicylanowego dodaje się roztwór 444 mg suchego $\text{Et}_4\text{N}^+\text{F}^-$ w 5 ml acetonitrylu. Po upływie 2,3 godziny mieszaninę poddaje się obróbce opisanej w poprzednich przykładach i otrzymuje się 134 mg produktu.

Widmo w podczerwieni: β -laktam przy $5,65\mu$ i grupa estrowa przy $5,72\mu$. Widmo NMR (CDCl_3) daje sygnały przy 524 (1H), 496, 488, 477, 468 (4H), 439 (5H), 331 (1H), 311 (2H), 264 (1H), 90 (3H) i 84 (3H) wyrażone w jednostkach cps przesunięte w kierunku niższych natężeń pola względem TMS. Produktem jest ester benzyłowy kwasu 6-fluorometylo-6-/4-nitrobenzylidenoamino/penicylanowego.

Przykład X. A. ester benzyłowy kwasu 6-azydometylo-/6-fenoksyacetamidopenicylanowego.

Mieszaninę 132 mg monohydratu kwasu p-toluenosulfonowego i 137 mg drobno rozdrobnionej 2,4-dwinitrofenylhydrazyny w 3 ml absolutnego etanolu miesza się w ciągu 0,5 godziny. Do tej papki dodaje się 340 mg estru benzyłowego kwasu 6-azydometylo-/6-/4-nitrobenzylidenoamino/ penicylanowego (przykład IXA) w 3 ml absolutnego etanolu i 2 ml chlorku metylenu. Mieszaninę przemywa się drugą porcją 3 ml etanolu i miesza się w ciągu 0,8 godziny. Mieszaninę przesącza się i przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej lub niższej. Pozostałość przemywa się eterem i otrzymuje się 328 mg żółtego, krystalicznego osadu. Do tego osadu, mieszając na łaźni lodowej, dodaje się 132 mg chlorku fenoksyacetylenu w 3 ml chlorku metylenu i 335 mg K_2HPO_4 w 3 ml wody oraz przemywa się 2 ml wody i 2 ml chlorku metylenu. Mieszaninę miesza się energicznie w ciągu 20 minut w temperaturze 0°C , dodaje się 62 μl pirydyny, miesza się jeszcze w ciągu 5 minut i pozostawia się do rozdzielenia faz. Warstwę wodną ekstrahuje się 2 ml chlorku metylenu i 2 ml eteru. Warstwy organiczne łączy się, suszy nad siarczanem magnezu i pod zmniejszonym ciśnieniem zależa się do żywic. Otrzymuje się 347 mg surowego produktu, który oczyszcza się chromatograficznie na 4 płytkach z silikażelu (1000 μ , 8 cala x 8 cala) rozwijanych 5% roztworem octanu etylu w chloroformie. Tym sposobem otrzymuje się 282 mg zidentyfikowanego jako ester benzyłowy kwasu 6-azydometylo-/6-fenoksyacetamidopenicylanowego.

Widmo w podczerwieni (CHCl_3): grupa NH przy $2,9-3,1\mu$, grupa azydowa przy $4,74\mu$, pierścień β -laktamowy przy $5,60\mu$, grupa estrowa przy $5,72\mu$, i amidowa przy $5,92\mu$. Widmo NMR (CDCl_3) wskazuje sygnały przy 444-403 (zespół sygnałów 1H, główne sygnały przy 436 i 415), 327 (1H), 308 (2H), 269 (2H), 266 (1H), 241 (2H), 84 (3H) i 81 (3H).

B. Ester benzyłowy kwasu 6-jodometylo-6-fenoksyacetamidopenicylanowego.

Sposobem analogicznym do właśnie opisanego, ester benzyłowy kwasu 6-jodometylo-6-/4-nitrobenzylidenoamino/ penicylanowego przeprowadza się w ester benzyłowy kwasu 6-jodometylo-6-fenoksyacetamidopenicylanowego.

Widmo NMR (CDCl_3) wskazuje sygnały przy 443-401 (zespół sygnałów 1H, główne sygnały przy 435 i 414), 322 (1H), 307 (2H), 268 (2H), 265 (1H), 258, 248, 229, 218 (2H) i 82 (6H).

C. Ester benzyłowy kwasu 6-chlorometylo-6-fenoksyacetamidopenicylanowego.

Sposobem analogicznym do uprzednio opisanego, ester benzyłowy kwasu 6-chlorometylo-/6-/4-nitrobenzylidenoamino/penicylanowego przeprowadza się w ester benzyłowy kwasu 6-chlorometylo-6-fenoksyacetamidopenicylanowego.

Widmo NMR (CDCl_3) wskazuje sygnały przy 437-397 (zespół sygnałów 1H, główne sygnały przy 430 i 408), 326 (1H), 303 (3H), 265 (2H), 262 (1H), 262, 250, 243, 231 (2H), 82 (3H) i 80 (3H) wyrażone w jednostkach cps przesunięte w kierunku niższych natężeń pola względem TMS.

D. Ester benzyłowy kwasu 6-fluorometylo-6-fenoksyacetamidopenicylanowego.

Sposobem analogicznym do uprzednio opisanego, ester benzyłowy kwasu 6-fluorometylo-/6-/4-nitrobenzylidenoamino/penicylanowego przeprowadza się w ester benzyłowy kwasu 6-fluorometylo-6-fenoksyacetamidopenicylanowego.

Widmo w podczerwieni (CHCl_3): β -laktam przy $5,60\mu$, grupa estrowa przy $5,72\mu$ i grupa amidowa przy $5,91\mu$. Widmo NMR (CDCl_3) wskazuje sygnały przy 448-392 (zespół sygnałów 1H, główne sygnały przy 439

i 415), 337 (1H), 318, 316 (1H), 310 (2H), 270 (4H), 86 (3H) i 82 (3H) wyrażone w jednostkach cps przesunięte w kierunku pół o niższym natężeniu względem TMS.

Przykład XI. Ester benzylhydrołowy kwasu 7-azydometylo-7-/4-nitrobenzylidenoamino/ cefalosporanowego i ester benzylhydrołowy kwasu 7-azydometylo-7-/4-nitrobenzylidenoamino/-3-acetoksymetylocefemo-2-karboksylowego-4.

W DMSO przy użyciu chlorku litowego i azydku sodowego przygotowuje się 1 m roztwór azydku litowego. W 0,5 ml tego roztworu rozpuszcza się 26 mg estru benzylhydrołowego kwasu 7-trójsulfonometanosulfonyloksymetylo-7-/4-nitrobenzylidenoamino/ cefalosporanowego. Roztwór pozostawia się na okres 20 minut, po czym mieszaninę wylewa się do chlorku metylenu i wody oraz wytrząsa się i rozdziela fazy. Warstwę wodną ponownie ekstrahuje się chlorkiem metylenu, warstwy organiczne łączy się, jednokrotnie przemywa się wodą i suszy nad siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pożądane składniki wydzielają się metodą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na płytkach z silikazelu (8 cala x 8 cala, 250) eluując 2% roztworem octanu etylu w chloroformie. Substancję, której odpowiada połowa szybciej przemieszczającego się pasma głównego, wydziela się i otrzymuje się 8 mg surowego estru benzylhydrołowego kwasu 7-azydometylo-7-/4-nitrobenzylidenoamino/-3-acetoksymetylocefemo-2-karboksylowego-4.

Widmo w podczerwieni (CHCl_3) wskazuje grupę azydową przy $4,75\mu$, pierścień β -laktamowy przy $5,65\mu$ i grupę estrową przy $5,75\mu$ natomiast w pasmach $7,0$ – $7,1\mu$ i $8,75\mu$ nie występuje wiązanie. Widmo NMR (CDCl_3) wykazuje sygnały przy 520 (1H), 494, 486, 475, 466 (4H), 436 (10H), 410 (1H), 379 (1H), 310 (1H), 303, 270, 217 (5H), 112 (3H) wyrażone w jednostkach cps przesunięte w kierunku niższych natężeń pola w stosunku do TMS. Eluując substancję, która wolniej przemieszcza się na chromatogramie uzyskuje się 6 mg surowego estru benzylhydrołowego kwasu 7-azydometylo-7-/4-nitrobenzylidenoamino/ cefalosporanowego, którego widmo w podczerwieni (CHCl_3) wykazuje wiązanie azydowe przy $4,75\mu$ pierścień β -laktamowy przy $5,63\mu$ i wiązanie estrowe przy $5,77\mu$ podczas gdy w paśmie $7,0$ – $7,1\mu$ nie obserwuje się wiązania. Widmo NMR (CDCl_3) wskazuje sygnały przy 516 (1H), 496, 487, 475, 466 (2H), 436 (10H), 414 (1H), 304 (1H), 304, 293, 287, 273 (2H), 212 (2H), 207, 201 (2H) i 119 (3H) wyrażone w jednostkach cps przesunięte w kierunku niższych natężeń pola względem TMS. Spektrogram masowy wykazuje jon cząsteczkowy przy $625\mu/\text{c}$ i jony odpowiadające zanikowi $\text{CH}_2/459/$ oraz $\text{CO}_2\text{CH}_2/415/$ dla obu substancji.

Przykład XII. Ester benzylhydrołowy kwasu 7-fluorometylo-7-/4-nitrobenzylidenoamino/-3-acetoksymetylocefemo-2-karboksylowego-4.

Roztwór 33 mg estru benzylhydrołowego kwasu 7-trójsulfonometanosulfonyloksymetylo-7-/4-nitrobenzylidenoamino/ cefalosporanowego w 0,5 ml suchego acetonitrylu zawierającego ca 10% molowo nadmiar suchego fluorku czteroetyloamoniowego pozostawia się na okres 1 godziny, a następnie poddaje się opisanej powyżej obróbce. Substancję uzyskaną metodą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej z szybciej przemieszczającego się pasma poddaje się analizie.

Widmo w podczerwieni (CHCl_3) wskazuje pierścień β -laktamowy przy $5,62\mu$ wiązania estrowe przy $5,72\mu$ oraz tylko słabe pasma przy $7,0$ – $7,1\mu$, $8,75$ i $10,30\mu$ w porównaniu z substancją wyjściową. Widmo NMR (CDCl_3) wskazuje sygnały przy 530 (1H), 501 493, 481, 473 (4H), 440 (10H), 416 (1H), 287 (1H), 322 (1H), 307, 297, 275, 260 (5H), i 117 (3H) wyrażone w jednostkach cps przesunięte w kierunku niższych natężeń pola względem TMS. Widmo masowe wskazuje pik przy $603/\mu^\oplus$ H^+ , $436/\mu^\oplus$ $\text{CH}_2/$ i $392/\mu^\oplus$ $\text{CO}_2\text{CH}_2/\mu/\text{c}$.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych cefalosporyny o ogólnym wzorze I, w którym M' oznacza grupę benzylową, benzylhydrołową trójmetylosililową, trójsulfonometanosulfonyloksymetylo-7-/4-nitrobenzylidenoamino/ cefalosporanową, metoksymetylową, benzoilometylową lub metoksybenzylową, Z oznacza grupę o wzorze 3 w której A oznacza atom wodoru, niższą grupę alkaniloiloksyloową, grupę karbomoiloksyloową, tiokarbamoiloksyloową, N-(niższą) alkilokarbamoiloksyloową, N,N-dwu-(niższą) alkilokarbamoiloksyloową, N-(niższą)-tioalkilokarbamoiloksyloową, N,N-dwu-(niższą) tioalkilokarbamoiloksyloową, pirydyniową, alkilopirydyniową, halo-pirydyniową lub aminopirydyniową, i R₁ oznacza grupę chlorometylową, jodometylową, fluorometylową lub azydometyloową, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 4, w którym M' i Z mają powyżej podane znaczenie i w którym każdy z symboli G, K i J oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę nitrową, metylosulfonyloową, karboksyestrową, karboksyamidową lub cyjanową, poddaje się reakcji z chlorkiem p-nitrobenzenosulfonylu, chlorkiem p-toluenosulfonylu, chlorkiem metanosulfonylu lub z bezwodnikiem kwasu trójsulfonometanosulfonowego w obecności zasadowego czynnika aktywującego z wytworzeniem związku o ogólnym wzorze 5, w którym K, G, J, M i Z mają powyżej podane znaczenie oraz R' oznacza grupę p-nitrofenyloową, p-metylofenyloową, metyloową lub trójsulfonometanosulfonyloową, po czym ten ostatni związek pod-

daje się reakcji z chlorkiem litowym, jodkiem litowym, fluorkiem czteroetyloamoniowym lub azydkiem litowym z wytworzeniem związku o ogólnym wzorze 6, w którym K, G, J, R₁ i M' mają uprzednio podane znaczenie, a następnie produkt ten poddaje się reakcji z aminą w obecności kwasu.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako aminę stosuje się anilinę, fenylohydrazynę lub 2,4-dwunitrofenylohydrazynę.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako kwas stosuje się kwas solny lub kwas p-toluenosulfonowy.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako aminę stosuje się 2,4-dwunitrofenylohydrazynę i jako kwas stosuje się kwas p-toluenosulfonowy.

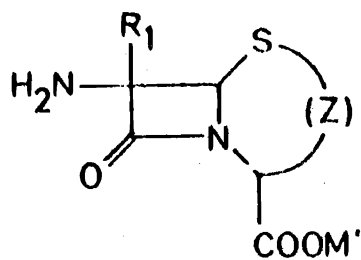
5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek o wzorze 4, w którym A oznacza grupę acetoksyłową.

6. Sposób wytwarzania nowych pochodnych penicyliny o ogólnym wzorze 1, w którym M' oznacza grupę benzylową, benzhydriłową, trójmetylosililową, trójchloroetyłową, metoksymetyłową, benzoilometyłową lub metoksybenzylową, Z oznacza grupę o wzorze 2 i R₁, oznacza grupę chlorometyłową, jodometyłową, fluorometyłową lub azydometyłową, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 4, w którym M' i Z mają wyżej podane znaczenie i w którym każdy z symboli G, X i Y oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę nitrową, metylosulfonową, karboksyestrową, karboksymidową lub cyjanową, poddaje się reakcji z chlorkiem p-nitrobenzenosulfonylu, chlorkiem p-toluenosulfonylu, chlorkiem metanosulfonylu lub z bezwodnikiem kwasu trójchlorometanosulfonowego w obecności zasadowego czynnika aktywowującego z wytworzeniem związku o ogólnym wzorze 5, w którym K, G, J, M' i Z mają wyżej podane znaczenie oraz R' oznacza grupę p-nitrofenylową, p-metylofenylową, metylową lub trójfluorometyłową, po czym ten ostatni związek poddaje się reakcji z chlorkiem litowym, jodkiem litowym, fluorkiem czteroetyloamoniowym lub azydkiem litowym z wytworzeniem związku o ogólnym wzorze 6, w którym K, G, J, R₁ i M' mają uprzednio podane znaczenie, a następnie produkt ten poddaje się reakcji z aminą w obecności kwasu.

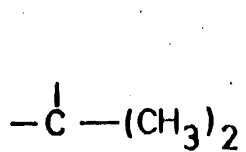
7. Sposób według zastrz. 6, z n a m i e n n y t y m, że jako aminę stosuje się anilinę, fenylohydrazynę lub 2,4-dwunitrofenylohydrazynę.

8. Sposób według zastrz. 6, z n a m i e n n y t y m, że jako kwas stosuje się kwas solny lub kwas p-toluenosulfonowy.

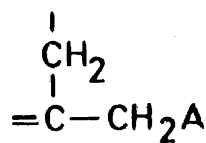
9. Sposób według zastrz. 6, z n a m i e n n y t y m, że jako aminę stosuje się 2,4-dwunitrofenylohydrazynę i jako kwas stosuje się kwas p-toluenosulfonowy.



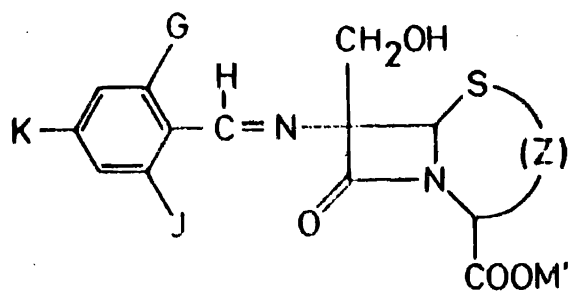
Wzór 1



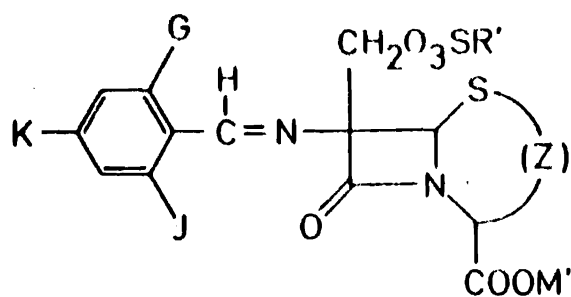
Wzór 2



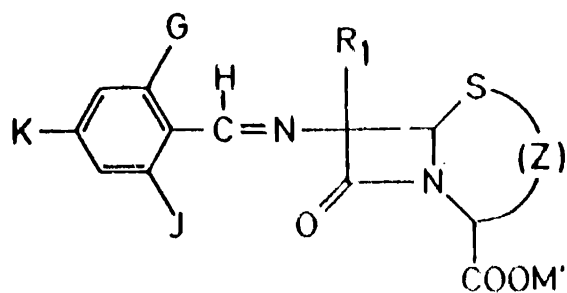
Wzór 3



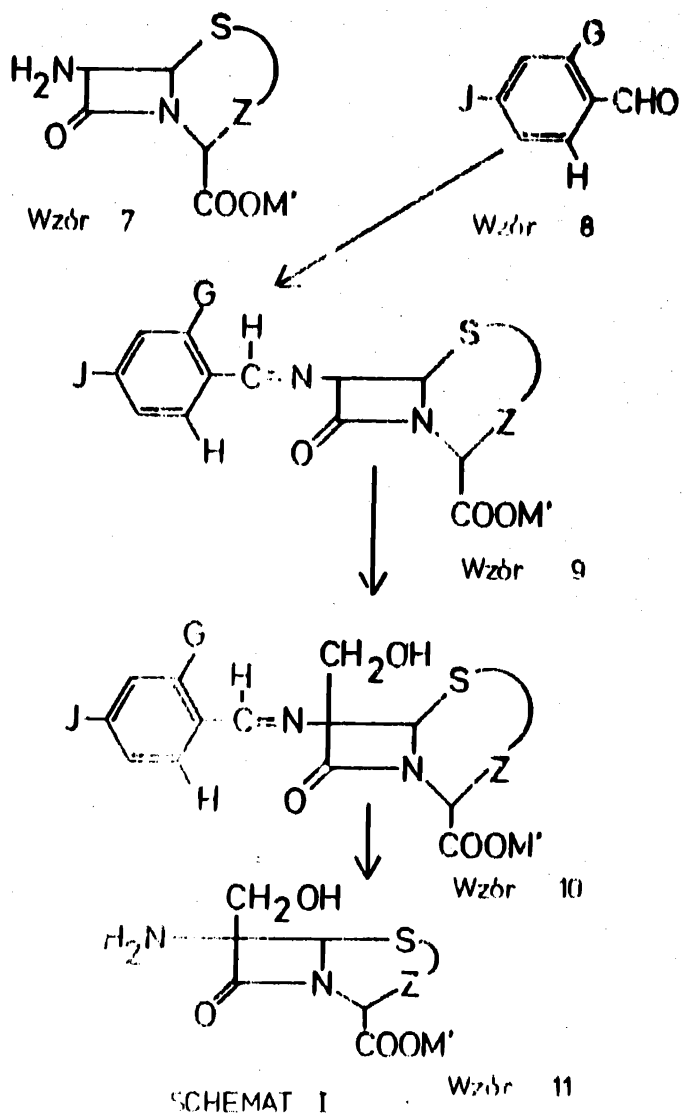
Wzór 4

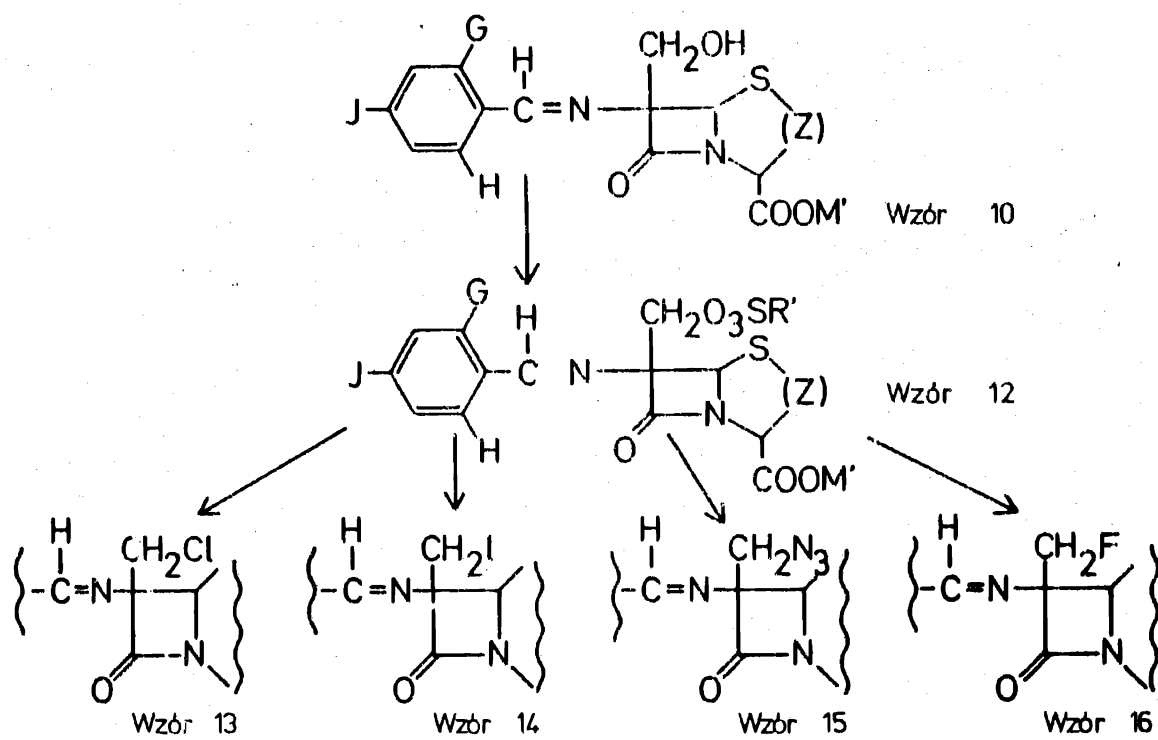


Wzór 5



Wzór 6





SCHEMAT II