



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.03.78 (P. 205135)

Pierwszeństwo: 07.03.77 dla zastrz. 1—9
27.12.77 dla zastrz. 10
Stany Zjednoczone Ameryki

Int. Cl.⁹ C07D 501/36
A61K 31/545

Zgłoszenie ogłoszono: 04.06.79

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1984

Twórca wynalazku _____

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

Sposób wytwarzania pochodnych 3-(tiometylo) cefalosporyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 3-(tiometylo)cefalosporyn na drodze podstawiania grupy acetoksylowej w kwasie cefalosporanowym siarkowym związkiem nukleofilowym.

Podstawienie grupy acetoksylowej cefalosporyn siarkowym związkiem nukleofilowym jest reakcją znaną z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3278531. W powyższym opisie patentowym i innych publikacjach na przykład J.D. Cocker J. Chem. Soc., 1965, 5015, podano, że reakcja przebiega tylko w środowisku wodnym.

Praktycznie, w reakcjach podstawiania stosuje się sól kwasu cefalosporanowego w wodzie oraz nukleofilowy związek siarkowy lub jego sól, przy pH o wartości 5—8.

Połączenie środowiska wodnego, podwyższonej temperatury (35—70°C) i prawie obojętnego do alkalicznego pH, działa z reguły destruktywnie na wiele pierścieni cefalosporyn, a produkty otrzymywane w taki sposób wymagają często długotrwałego oczyszczania.

Próby prowadzenia reakcji podstawiania kwasów cefalosporanowych w wodzie przy niższym pH, wynoszącym 2—3, prowadzą do tworzenia się znacznych ilości laktonu w reakcji ubocznej, która w olbrzymim stopniu obniża wydajność żądanego produktu.

Z opisu patentowego RFN nr 2344451 oraz brytyjskiego opisu patentowego nr 1368716 znane jest prowadzenie reakcji podstawiania grupy acetoksylowej cefalosporyn siarkowym związkiem nukleofilowym w rozpuszczalniku organicznym, w układzie reakcyjnym zawierającym wodę.

2

Obecnie stwierdzono, że reakcję podstawiania grupy acetoksylowej jak również innych grup 3-acyloksylowych w kwasach cefalosporanowych, nukleofilowym związkiem siarkowym, można bardzo korzystnie przeprowadzić w rozpuszczalnikach organicznych, lecz w bezwodnych warunkach. Reakcja w takich warunkach nie jest komplikowana tworzeniem laktonu, wydajności są na ogół wyższe, a produkt daje się łatwiej wyodrębnić. Niektóre produkty wytrącają się nawet samorzutnie z mieszaniny reakcyjnej.

Przyjmuje się, że proces ten ma charakter ogólny i można go stosować praktycznie w przypadku każdego siarkowego związku nukleofilowego i każdego kwasu cefalosporanowego. Sposób według wynalazku jest nowym procesem, w którym wytwarza się pochodne 3-(tiometylo)cefalosporyny o ogólnym wzorze 1, w którym R¹³ oznacza grupę o wzorze 2, w którym każdy R⁴ oznacza niezależnie atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkenylową o 2—3 atomach węgla, cykloheksylową lub fenylową, albo R¹³ oznacza grupę o wzorze 3, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę o wzorze 4 lub grupę o wzorze 5, w których każdy R² oznacza niezależnie grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, alkoksylową o 1—4 atomach węgla, atom chlorowca, grupę hydroksylową, nitrową, cyjanową, metanosulfonamidową lub trójfluorometylową, q oznacza liczbę 0, 1 lub 2 a R⁶ oznacza ugrupowanie, tworzące łącznie z ugrupowaniem o wzorze 14 ewentualnie podstawiony pięcio- lub sześcioczłonowy pierścień heteroaromatyczny zawierający łącznie 1—4 heteroatomów w następujących kombinacjach:

1 atom azotu i 0 lub 1 atom tlenu lub siarki, 2 atomy azotu i 1 atom tlenu lub siarki, 3 atomy azotu i 0 lub 1 atom

3

tłenu albo 4 atomy azotu, przy czym wszystkie pozostałe atomy w pierścieniu są atomami węgla,

lub też R⁶ oznacza ugrupowanie, które łącznie z ugrupowaniem o wzorze 14 tworzy rodnik 2-benzimidazolidowy, 2-benzotiazolidowy, 2-benzoksazolidowy lub rodnik o wzorze 15, R¹ oznacza atom wodoru lub grupę metoksylową, R² oznacza grupę ftalimidową, sukcydimidową, grupę o wzorze 6, w którym L oznacza atom wodoru lub grupę nitrozową,

albo R² oznacza grupę o wzorze R³—C(=O)—NH—, w którym R³ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, grupę —CH₂—chloroalkilową o 1—3 atomach węgla w części alkilowej, grupę —CH₂—fluoroalkilową o 1—3 atomach węgla w części alkilowej grupę cyjanoalkilową o 1—4 atomach węgla, grupę hydroksyalkilową o 1—4 atomach węgla, p-nitrobenzylową, III-rz.-butoksylową, 2,2,2-trójkloroetoksylową,

lub R³ oznacza grupę 4-keto-4-karboksybutylową, grupę 3-karboksypropylową, grupę o wzorze 7, w którym każdy a i a' oznacza niezależnie atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, alkoksylową o 1—4 atomach węgla, atom chlorowca lub grupę hydroksylową.

Z oznacza atom tlenu lub siarki a m oznacza liczbę 0 lub 1,

albo R³ oznacza grupę o wzorze P—CH(Q)—, w którym P oznacza grupę 2-tienylową, 3-tienylową lub grupę fenylową o wzorze 8, w którym a i a' mają wyżej podane znaczenie, a Q oznacza grupę hydroksylową, formyloksylową, acetoksylową, karboksylową o wzorze —C(=O)—O—A², w którym A² oznacza grupę dwufenylometylową, p-nitrobenzylową, benzylową, 2,2,2-trójklorocetylową, III-rz.-butylową lub p-metoksybenzylową lub Q oznacza grupę sulfonową lub grupę o wzorze Me-O-SO₂-, w którym Me oznacza atom metalu alkalicznego, lub Q oznacza grupę acyloaminową o wzorze —NH—C(=O)—T, w którym T oznacza grupę aminową, grupę o wzorze —NH—C(=NH)—NH₂, —N(R⁷)—C(=O)—R⁸, —N(R⁷)—(—C)=O)—CH=CHR⁹, grupę o wzorze 9, 10, 11 lub 12, w których R⁷ oznacza atom wodoru, lub grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, R⁸ oznacza grupę fenylową, chlorowcofenylową, furylową, metylaminową, dwumetyloaminową, propyloaminową, dwupropyloaminową, dwuizopropyloaminową, fenylaminową lub dwufenyloaminową, R⁹ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub fenylową, R¹⁰ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—3 atomach węgla lub metylosulfonylową, R¹¹ oznacza grupę etylenową, trójmetylenową lub winylenową a p oznacza liczbę 2 lub 3,

albo R³ oznacza grupę o wzorze 13 lub grupę o wzorze 13, w której grupa OH jest zastąpiona grupą —OCH₃ lub —O—C(=O)CH₃, przy czym P' we wzorze 13 ma znaczenie podane wyżej dla P lub oznacza grupę 2-furylową;

albo R³ oznacza grupę o wzorze V—S(O)_n—CH₂—, w którym V oznacza grupę o wzorze —CF₃ lub o wzorze —CH₂—X, w którym X oznacza atom wodoru, grupę metylową, grupę o wzorze —CH₃, grupę —CN lub —N₃, a n oznacza liczbę 0, 1 lub 2,

lub też R³ oznacza grupę o wzorze Y—CH₂—, w którym Y oznacza grupę 2-tienylową, 3-tienylową, 2-furylową, 2-okszazolidową, 2-tiazolidową, 1-tetrazolidową, 1-benzotiazolidową, 2-okszazolidotio, 2-tiazolidotio, 1,2,3-triazolilo-5-tio, 1,3,4-triazolilo-2-tio, 1,3,4-tiadiazolilo-2-tio-, grupę 5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2-tio, 1,2,4-tiadiazolilo-5-tio, 3-metylo-1,2,4-tiadiazolilo-5-tio, 1,2,5-tiadiazolilo-3-tio, 1,3,4-oksadiazolilo-2-tio, 5-metylo-1,3,4-oksadiazolilo -2-

4

-tio, 1-metylo-5-tetrazolilotio, pirydylotio, 4-cyano-1,2,3-triazolilową-1 lub 3-cyano-1,2,4-triazolilową-1.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 16, w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie a R oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, cykloalkilową o 4—6 atomach węgla, aminową, jedno- lub dwu(alkilo)aminową o 1—3 atomach węgla w rodniku alkilowym, grupę o wzorze 17, 18 lub 19, poddaje się w obecności rozpuszczalnika organicznego reakcji z siarkowym związkiem nukleofilowym o wzorze R¹³—S—R¹⁴, w którym R¹³ ma wyżej podane znaczenie a R¹⁴ oznacza atom wodoru, lub w przypadku gdy R¹³ oznacza grupę metylenoaminową, i tylko wtedy, R¹⁴ łącznie z R¹³ tworzy tiomocznik, a cechą sposobu według wynalazku jest to, że reakcję prowadzi się w bezwodnych warunkach.

Produkty procesu prowadzonego sposobem według wynalazku wykazują aktywność przeciwbakteryjną, a ponadto wiele z nich stanowi półprodukty do wytwarzania innych cefalosporyn posiadających również aktywność przeciwbakteryjną, jak przedstawiono, na przykład w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3932393.

W powyższych określeniach, termin grupa alkilowa oznacza różne grupy alkilowe o łańcuchu prostym i rozgałęzionym. Określenie podstawnika R³, jako grupy alkilowej o 1—6 atomach węgla, dotyczy takich grup jak metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa, II-rz.-butylowa, amylowa, izoamylowa, heksylowa, 2,3-dwumetylobutylowa i podobne.

Określenie grupa —CH₂—chloroalkilowa o 1—3 atomach węgla w części alkilowej i grupa —CH₂—fluoroalkilowa o 1—3 atomach węgla w części alkilowej odnosi się do takich grup jak chloroetylowa, fluoroetylowa, 2-chlorocetylowa, 2-chloropropylowa, 3-fluoropropylowa i 4-chlorobutylowa.

Określenie grupa cyjanoalkilowa o 1—4 atomach węgla oznacza takie grupy jak cyjanometylowa, 2-cyjanocetylowa, 3-cyjanopropylowa i 2-cyjanopropylowa. Określenie grupa hydroksyalkilowa o 1—4 atomach węgla oznacza takie grupy jak hydroksymetylowa, 2-hydroksyetylowa, 3-hydroksypropylowa i 2-hydroksypropylowa. Jest pożądane, aby grupy aminowe w 3-(acyloksymetylo)cefalosporynie o wzorze 161, jak również w siarkowym związku nukleofilowym, były chronione.

Sposoby ochrony grup aminowych są znane na przykład z „Protective Groups in Organic Chemistry”, wydawca J. T. W. McOmie, Plenum Press, London i New York, 1973. Na ogół, grupa ochraniająca grupę aminową powinna się dawać usuwać, ale nie jest to konieczne.

Określenie atom chlorowca oznacza atom fluoru, chloru, bromu lub jodu.

Określenie grupa alkoksylowa o 1—4 atomach węgla oznacza grupę metoksylową, etoksylową, izopropoksylową, n-butoksylową i podobne.

Określenie atom metalu alkalicznego oznacza korzystnie atom sodu, potasu i litu.

Przykładami grup o wzorze R³—C(=O)—NH—, są takie grupy jak: formamidowa, acetylamidowa, propionamidowa, butyramidowa, α-metylopropionamidowa, waleramidowa, α-metylobutyramidowa, trójmetylacetylamidowa, pentanokarbonylamidowa, heksanokarbonylamidowa, 3-chloropropionamidowa, 3-chlorobutyramidowa, 4-fluorobutyramidowa, 5-chlorowaleramidowa, cyjanacetamidowa, 2-cyjanopropionamidowa, 3-cyjanopropionamidowa, 4-cyjanobutyramidowa, hydroksyacetylamidowa, 2-hydroksypropionamidowa, 3-hydroksybutyramidowa, p-nitrobenzylksykarbonylamidowa, III-rz.-butyloksykarbonylamid-

5

nowa, (2,2,2-trójchloroetoksy (karbonyloaminowa, 5-(2,5-dwuchlorobenzamido) -5- karboksywaleramidowa, 5-acetamido -5- karboksywaleramidowa, 5-karbometoksy-5-(2,4-dwuchlorobenzamido)waleramidowa, 5-karbo-
-butoksy-5-(2,4-dwuchlorobenzamido)waleramidowa, 5-
-karboksy -5- (2,4- dwuchlorobenzamido)waleramidowa, 5-
-propionamido -5- karboksywaleramidowa, 5-(3-chloro-
propionamido)-5- karboksywaleramidowa, 5-benzamido-
-5-karboksywaleramidowa, 5-keto-5-karboksywalerami-
dowa i 4-karboksybutyramidowa.

Przykładami grup o wzorze $R^3-C(=O)-NH-$, w którym R^3 oznacza grupę o wzorze 7, a m oznacza liczbę 0 są takie grupy jak fenyloacetamidowa, 2-(p-metylofenylo)acetamidowa, 2-(m-etylofenylo)acetamidowa, 2-(p-izo-
propylofenylo)acetamidowa, 2-(o-metylofenylo)acetamido-
wa, 2-(p-chlorofenylo)acetamidowa, 2-(p-bromofenylo)
acetamidowa, 2-(2,4-dwuchlorofenylo)acetamidowa, 2-
-(m-bromofenylo)acetamidowa, 2-(p-fluorofenylo)ace-
tamidowa, 2-(o-fluorofenylo)acetamidowa, 2-(3,4-dwu-
hydroksyfenylo)acetamidowa, 2-(p-hydroksyfenylo)ace-
tamidowa, 2-(m-hydroksyfenylo)acetamidowa, 2-(2,6-
dwumetoksyfenylo)acetamidowa, 2-(m-metoksyfenylo)
acetamidowa, 2-(p-izopropoksyfenylo)acetamidowa, 2-
-(m-etoksyfenylo)acetamidowa, 2-(p-metoksyfenylo)aceta-
midowa, 2-(3,4-dwumetoksyfenylo)acetamidowa, 2-
-(p-III-rz.-butoksyfenylo)acetamidowa, 2-[p-(acetamido-
metylo)fenylo]acetamidowa, 2-[p-(III-rz.-butoksykarbo-
nyloaminometylo)fenylo]acetamidowa, 2-[o-(III-rz.- buto-
ksykarbonyloaminometylo)fenylo]acetamidowa, 2-(m-
-butoksyfenylo)acetamidowa i 2-(3-chloro-4-metylofeny-
lo)acetamidowa.

Jeśli w powyższym wzorze $m=1$ a Z oznacza atom tlenu —O— przykładem takiej grupy jest grupa fenoksyaceta-
midowa, 2-(p-metylofenoksy)acetamidowa, 2-(m-etylo-
fenoksy)acetamidowa, 2-(p-izopropylfenoksy)acetamido-
wa, 2-(o-metylofenoksy)acetamidowa, 2-(p-chlorofe-
noksy)acetamidowa, 2-(p-bromofenoksy)acetamidowa,
2-(2,4-dwuchlorofenoksy)acetamidowa, 2-(m-bromofe-
noksy)acetamidowa, 2-(p-fluorofenoksy)acetamidowa,
2-(o-fluorofenoksy)acetamidowa, 2-(2,6-dwumetoksy-
fenoksy)acetamidowa, 2-(m-etoksyfenoksy)acetamidowa,
2-(p-metoksyfenoksy)acetamidowa, 2-(3,4-dwumetoksy-
fenoksy)acetamidowa, 2-(p-III-rz.-butoksyfenoksy)aceta-
midowa, 2-(o-butoksyfenoksy)acetamidowa, 2-(3-chloro-
-4-metylofenoksy)acetamidowa, 2-(3-hydroksy-4-metylo-
fenoksy)acetamidowa, 2-(o-chlorofenoksy)acetamidowa,
2-(3-hydroksy -4- metylofenoksy)acetamidowa, 2-(o-
-chlorofenoksy)acetamidowa, 2-(p-izopropoksyfenoksy)
acetamidowa, 2-[o-(acetamidometylo)fenoksy]acetamido-
wa i 2-[p-(III-rz.-butoksykarbonyloaminometylo)fenoksy]
acetamidowa.

W przypadku, gdy w powyższym wzorze $m=1$ a Z o-
znacza atom siarki —S—, przykładem takich grup jest
grupa 2-(fenylo)acetamidowa, 2-(p-metylofenylo)acetamidowa,
2-(m-etylofenylo)acetamidowa, 2-(p-
-izopropylofenylo)acetamidowa, 2-(o-metylofenylo)
acetamidowa, 2-(p-chlorofenylo)acetamidowa, 2-(p-
-bromofenylo)acetamidowa, 2-(2,4-dwuchlorofenylo)
acetamidowa, 2-(m-bromofenylo)acetamidowa, 2-(p-
-fluorofenylo)acetamidowa, 2-(o-fluorofenylo)aceta-
midowa, 2-(3,4-dwuhydroksyfenylo)acetamidowa, 2-
-(p-hydroksyfenylo)acetamidowa, 2-(m-hydroksyfeny-
lo)acetamidowa, 2-(2,6-dwumetoksyfenylo)acetami-
dowa, 2-(m-etoksyfenylo)acetamidowa, 2-(p-metoksy-

6

fenylo)acetamidowa, 2-(3,4-dwumetylofenylo)ace-
tamidowa, 2-(p-III-rz.-butoksyfenylo)aceta-
midowa, 2-(m-butoksyfenylo)acetamidowa, 2-(3-chloro-4-mety-
lofenylo)acetamidowa, 2-(3,4-dwumetylofenylo)ace-
tamidowa, 2-(3,4-dwuchlorofenylo)acetamidowa, 2-
-(2,5-dwuchlorofenylo)acetamidowa, 2-(3-fluoro-4-
-chlorofenylo)acetamidowa, 2-(3-chloro-4-fluorofeny-
lo)acetamidowa, 2-(2,6-dwufluorofenylo)acetamido-
wa, 2-(m-fluorofenylo)acetamidowa, 2-[o-(acetamido-
metylo)fenylo]acetamidowa i 2-[p-(III-rz.-butoksy-
karbonyloaminometylo)fenylo]acetamidowa.

W przypadku, gdy R^3 oznacza grupę o wzorze $P-CH(Q)-$, przykładem grupy o wzorze $R^3-C(=O)-NH-$ jest grupa mandelamidowa (fenylohydroksyaceta-
midowa), jej pochodna o-formylova i o-acetylova,
grupa 2-karboksy-2-fenyloacetamidowa, grupa 2-sulfo-
-2-fenyloacetamidowa, ochroniona 2-amino-2- fenylo-
acetamidowa, w której ochronioną grupą aminową jest
na przykład grupa karbonyloaminowa, III-rz.-butoksy-
karbonyloaminowa, trójchloroetoksykarbonyloaminowa
lub p-nitrobenzylksykarbonyloaminowa oraz grupa 2-
-acyloamino-2-fenyloacetamidowa. Do grup tych należą
także podstawione w pozycji 2 grupy 2-tienyloacetamidowa
i 3-tienyloacetamidowa, to znaczy powyższe grupy, w któ-
rych grupa fenylova jest wymieniona na grupę 2-tienylo-
va lub 3-tienylova.

Przykładem powyższych grup acetamidowych jest grupa
mandelamidowa (2- hydroksy -2- fenyloacetamidowa),
2-hydroksy -2- (p-metylofenylo)acetamidowa, 2-hydroksy-
-2- (p-hydroksyfenylo)acetamidowa, 2-hydroksy-2(m-
-hydroksyfenylo)acetamidowa, 2-hydroksy-2-(p-metoksy-
fenylo)acetamidowa, 2-hydroksy-2- (m-bromofenylo)ace-
tamidowa, 2-hydroksy-2-(p-chlorofenylo)acetamidowa, 2-
-hydroksy -2- (3- metylo-4-fluorofenylo)acetamidowa,
2-hydroksy-2-(o- fluorofenylo)acetamidowa, 2-hydroksy-
-2-(p-fluorofenylo)acetamidowa, 2-hydroksy-2-(p-izo-
propylofenylo)acetamidowa, 2-o-formylo-2-(3,4-dwumetylo-
fenylo)acetamidowa, 2-o-formylo-2-(p-chlorofenylo)ace-
tamidowa, 2-o-formylo-2-(m-izopropoksyfenylo)aceta-
midowa, 2-o-formylo-2-(m-bromofenylo)acetamidowa, 2-o-
-formylo-2-fenyloacetamidowa, 2-o-formylo-2-(3,4-dwu-
metoksyfenylo)acetamidowa, 2-o-acetylo-2-fenyloaceta-
midowa, 2-o-acetylo-2-(p-hydroksyfenylo)acetamidowa,
2-hydroksy -2- [(p-acetamidometylo)fenylo]acetamidowa,
2-o-formylo-2-(p- hydroksyfenylo)acetamidowa, 2-hy-
droksy-2-(tienylo-2)acetamidowa, 2-hydroksy-2-(tienylo-
-3)acetamidowa, 2-formyloksy-2-(tienylo -2)acetamido-
wa, 2-acetoksy-2-(tienylo-2)acetamidowa, 2-formyloksy-
-2-(tienylo-3)acetamidowa, 2-acetoksy-2-(tienylo-3)aceta-
midowa, 2-(III-rz.-butoksykarbonylo) -2- fenyloaceta-
midowa, 2-(2,2,2-trójchloroetoksykarbonylo)-2-(p-metylo-
fenylo)acetamidowa, 2-(benzylksykarbonylo)-2-(p-hy-
droksyfenylo)acetamidowa, 2-(III-rz.-butoksykarbonylo)-2-
-(p-hydroksyfenylo)acetamidowa, 2-(p-nitrobenzylksy-
karbonylo)-2-(m-hydroksyfenylo)acetamidowa, 2-(p-
-metoksybenzylksykarbonylo) -2- (p- metoksyfenylo)
acetamidowa, 2-(dwufenylometoksykarbonylo)-2-(m-
-bromofenylo)acetamidowa, 2-(III-rz.-butoksykarbonylo)-
-2-(p-chlorofenylo)acetamidowa, 2-(2,2,2-trójchloro-
etoksykarbonylo)-2-(3-metylo-4-fluorofenylo) acetamido-
wa, 2-(benzylksykarbonylo) -2- (o- fluorofenylo)aceta-
midowa, 2-(p-nitrobenzylksykarbonylo)-2-(p-fluorofe-
nylo)acetamidowa, 2-(p-metoksybenzylksykarbonylo)-2-
-(p-izopropylofenylo)acetamidowa, 2-(III-rz.-butoksy-
karbonylo) -2- (3,4-dwumetylofenylo)acetamidowa, 2-

-(III-rz.-butoksykarbonylo)-2- (m-izopropoksyfenylo)acetamidowa, 2-(dwufenylometoksykarbonylo)-2-(3,4-dwumetoksyfenylo)acetamidowa, 2-(III-rz.-butoksykarbonylo)-2-[p-(2,5-dwuchlorobenzamidometylo)fenylo]acetamidowa, 2-(III-rz.-butoksykarbonylo)-2-(tienylo-2)acetamidowa, 2-(III-rz.-butoksykarbonylo)-2-fenyloacetamidowa, 2-(sodooksysulfonylo)-2-fenyloacetamidowa, 2-(sodooksysulfonylo)-2-(p-metylofenylo)acetamidowa, 2-(potasooksysulfonylo)-2-(p-hydroksyfenylo)acetamidowa, 2-(litooksysulfonylo)-2-(m-hydroksyfenylo)acetamidowa, 2-(sodooksysulfonylo)-2-(p-metoksyfenylo)acetamidowa, 2-(sodooksysulfonylo)-2-(m-bromofenylo)acetamidowa, 2-(sodooksysulfonylo)-2-(p-chlorofenylo)acetamidowa, 2-(sodooksysulfonylo)-2-(3-metylo-4-fluorofenylo)acetamidowa, 2-(sodooksysulfonylo)-2-(o-fluorofenylo)acetamidowa, 2-(sodooksysulfonylo)-2-(p-fluorofenylo)acetamidowa, 2-(sodooksysulfonylo)-2-(p-acetamidometylofenylo)acetamidowa, 2-(sodooksysulfonylo)-2-(p-izopropylfenylo)acetamidowa, 2-(sodooksysulfonylo)-2-(3,4-dwumetylofenylo)acetamidowa, 2-(sodooksysulfonylo)-2-(m-izopropoksyfenylo)acetamidowa, 2-(sodooksysulfonylo)-2-(3,4-dwumetoksyfenylo)acetamidowa, 2-(sodooksysulfonylo)-2-(tienylo-2)acetamidowa, 2-(potasooksysulfonylo)-2-(tienylo-3)acetamidowa, 2-(p-nitrobenzylloksykarbonyloamino)-2-fenyloacetamidowa, 2-(III-rz.-butoksykarbonyloamino)-2-(tienylo-2)acetamidowa, 2-(benzylloksykarbonyloamino)-2-(m-hydroksyfenylo)acetamidowa, 2-(III-rz.-butoksykarbonyloamino)-2-(p-hydroksyfenylo)acetamidowa, 2-ureido-2-fenyloacetamidowa, 2-ureido-2-(tienylo-2)acetamidowa, 2-(3-amidyno-1-ureido)-2-fenyloacetamidowa, 2-(3-metyloaminokarbonylo-1-ureido)-2-fenyloacetamidowa, 2-(3-dwumetyloaminokarbonylo-3-metylo-1-ureido)-2-fenyloacetamidowa, 2-[N-(imidazolidynon-2-ylo-1-karbonylo)amino]-2-fenyloacetamidowa, 2-[N-(3-metyloimidazolidynon-2-ylo-2-karbonylo)amino]-2-fenyloacetamidowa, 2-[N-(sześciowodoropirymidynon-2-ylo-1-karbonylo)amino]-2-fenyloacetamidowa, 2-[N-(3-metylosześciowodoropirymidynon-2-ylo-1-karbonylo)amino]-2-fenyloacetamidowa, 2-(3-dwu-n-propyloaminokarbonylo-1-ureido)-2-fenyloacetamidowa, 2-[(4-etylo-2,3-dwuketopiperazylo-1)karbonyloamino]-2-fenyloacetamidowa, 2-[(3-metylosulfonylo-2-ketoimidazolidynylo-1)karbonyloamino]-2-fenyloacetamidowa, 2-[(2-keto-4-imidazolinilo-1)karbonyloamino]-2-fenyloacetamidowa, 2-[(4-keto-4H-tiopiranylo-3)karbonyloamino]-2-fenyloacetamidowa, 2-(3-metylo-3-(metylokarbonylo)ureido)-2-fenyloacetamidowa, 2-(3-metylo-3-(cynaoloureido))-2-fenyloacetamidowa, 2-(3-metylo-3-(akryloiloureido))-2-fenyloacetamidowa, 2-[(4-etylo-2,3-dwuketopiperazylo-1)karbonyloamino]-2-tienyloacetamidowa, 2-[(4-etylo-2,3-dwuketopiperazylo-1)karbonyloamino]-2-(p-hydroksyfenylo)acetamidowa, 2-[(4-etylo-2,3-dwuketopiperazylo-1)karbonyloamino]-2-fenyloacetamidowa, 2-[(2-ketoimidazolidynylo-1)karbonyloamino]-3-tienyloacetamidowa i 2-[(2-keto-3-(metylosulfonylo)-4-imidazolinilo-1)karbonyloamino]-2-(p-hydroksyfenylo)acetamidowa.

Przykładem grup o wzorze $R^3-C(=O)-NH-$, w którym R^3 oznacza grupę o wzorze 13 jest grupa 2-(hydroksyimino)-2-fenyloacetamidowa, 2-(metoksyimino)-2-fenyloacetamidowa, 2-(acetoksyimino)-2-fenyloacetamidowa, 2-(hydroksyimino)-2-(tienylo-2)acetamidowa, 2-(hydro-

ksyimino)-2-(furylo-2)acetamidowa, 2-(metoksyimino)-2-(tienylo-3)acetamidowa, 2-(metoksyimino)-2-(furylo-2)acetamidowa, 2-(metoksyimino)-2-(p-hydroksyfenylo)acetamidowa, 2-(hydroksyimino)-2-[2-(2,2,2-trójkloroetoksykarbonyloamino)-4-tiazolilo]-acetamidowa (tautomeryczna z grupą 2-(hydroksyimino)-2-[2-(2,2,2-trójkloroetoksykarbonyloamino)-4-tiazolinylo]-4[acetamidową]), 2-(metoksyimino)-2-[2-(p-nitrobenzylloksykarbonyloamino)-4-tiazolilo]acetamidowa (tautomeryczna z grupą 2-(metoksyimino)-2-[2-(p-nitrobenzylloksykarbonyloamino)-4-tiazolinylo]-4[acetamidową]) oraz 2-(metoksyimino)-2-(4-chlorofenylo)acetamidowa.

Przykładem grup o wzorze $R^3-C(=O)-NH-$, w którym R^3 oznacza grupę o wzorze $V-S(O)_n-CH_2-$ jest grupa 2-(trójfluorometylo)acetamidowa, 2-(metylosulfonylo)acetamidowa, 2-(cyjanometylo)acetamidowa, 2-(azydometylo)acetamidowa, 2-(etylosulfonylo)acetamidowa, 2-(2,2,2-trójfluoroetylo)acetamidowa, 2-(metylosulfinylo)acetamidowa i 2-(cyjanometylosulfinylo)acetamidowa.

Przykładem grup o wzorze $R^3-C(=O)-NH-$, w którym R^3 oznacza grupę o wzorze $Y-CH_2-$ jest grupa 2-(tienylo-2)acetamidowa, 2-(tienylo-3)acetamidowa, 2-(furylo-2)acetamidowa, 2-(oksazolilo-2)acetamidowa, 2-(tiazolilo-2)acetamidowa, 2-(tetrazolilo-1)acetamidowa, 2-(benzotriazolilo-1)acetamidowa, 2-(oksazolilo-2-tio)acetamidowa, 2-(tiazolilo-2-tio)acetamidowa, 2-(1,2,3-triazolilo-5-tio)acetamidowa, 2-(1,3,4-triazolilo-2-tio)acetamidowa, (1,3,4-tiadiazolilo-2-tio)acetamidowa, 2-(5-ochroniona amino-1,3,4-tiadiazolilo-2-tio)acetamidowa, 2-(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2-tio)acetamidowa, 2-(1,2,4-tiadiazolilo-5-tio)acetamidowa, 2-(3-metylo-1,2,4-tiadiazolilo-5-tio)acetamidowa, 2-(1,2,5-tiadiazolilo-3-tio)acetamidowa, 2-(1,3,4-oksadiazolilo-2-tio)acetamidowa, 2-(5-metylo-1,3,4-oksadiazolilo-2-tio)acetamidowa, 2-(1-metylotetrazolilo-5-tio)acetamidowa, 2-(pirydylotio)acetamidowa, 2-(4-cyano-1,2,3-triazolilo-1)acetamidowa, 2-(3-cyano-1,2,4-triazolilo-1)acetamidowa i 2-(2-ochroniona amino-4-tiazolilo)acetamidowa tautomeryczna z 2-(2-imino-4-tiazolinylo-4)acetamidową.

Wiele z kwasów cefalosporanowych, stosowanych jako związki wyjściowe w sposobie według wynalazku, jest związkami znanymi i wszystkie otrzymuje się znanymi metodami, przy czym należy zwrócić uwagę na „Cephalosporins and Penicillins, Chemistry and Biology”, wydawca Edwin H. Flynn, Academic Press, New York, 1972, zwłaszcza na rozdział 3,4 i 15 oraz cytowane tam odnośniki a także opisy patentowe Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3914157 i Republiki Południowej Afryki nr 71/3229.

Krzyszcznymi, siarkowymi związkami nukleofilowymi są te związki o wzorze $R^{13}-S-R^{14}$, w którym R^{13} oznacza grupę o wzorze 5.

Do odpowiednich pięcioczłonowych pierścieni heteroaromatycznych o wzorze 5 należy pirol, oksazol, izoksazol, tiazol, izotiazol, pirazol, imidazol, 1,2,3-oksadiazol, 1,2,4-oksadiazol, 1,2,5-oksadiazol, 1,3,4-oksadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, oksatriazol i tetrazol.

Do odpowiednich pierścieni sześcioczłonowych należą pirydyna, pirydazyna, pirymidyna, pirazyna, 1,2,3-triazyna, 1,2,4-triazyna, 1,3,5-triazyna, 1,2,3,4-tetrazyna, i 1,2,4,5-tetrazyna.

Niektóre z heteroarylotioli, alkilotioli oraz fenylotioli o wzorze $R^{13}-S-R^{14}$, występują w postaci tionów lub tautomerycznych mieszanin tioli i tionów. Przykładem jest

2-metylo-1,3,4-tiadiazolotiol-5 występujący w postaci tautomerów w wzorach 20 i 21.

Reakcja prowadzona sposobem według wynalazku zachodzi z wymienionymi grupami siarkowych związków nukleofilowych, bez względu na to czy występują one w postaci tioli czy tionów. Tak więc, w zakres wynalazku wchodzi proces prowadzony z zastosowaniem tionów lub tautomerów tiolowo-tionowych wyszczególnionych związków.

Heteroarylotiole mogą być niepodstawione lub podstawione jednym lub więcej podstawnikami. Na ogół, rodzaj podstawnika nie ma zasadniczego znaczenia. Dla uzyskania najlepszych wyników pierwszo- lub drugorzędowa grupa aminowa powinna być ochroniona. Jeśli heteroarylotiol zawiera więcej niż jedną grupę tiolową, wówczas ta z nich, która nie ulega reakcji, powinna być ochroniona.

Sposoby ochrony tioli są znane z wyżej cytowanej publikacji McOmie. Jeśli grupy te są ochronione, reakcja przebiega niezależnie od rodzaju podstawnika.

Korzystnie jest unikać nadmiernie dużych podstawników. Korzystne są, na ogół, te podstawniki, których ciężar cząsteczkowy nie wynosi więcej niż około 500. Większość podstawionych pierścieni heteroaromatycznych zawiera podstawniki o łącznym ciężarze cząsteczkowym mniejszym niż około 250.

Do odpowiednich podstawników należy grupa alkiłowa o 1—4 atomach węgla, grupa alkenylova o 2—4 atomach węgla, grupa alkinylowa o 2—4 atomach węgla, grupa cykloalkilowa o 5—6 atomach węgla, grupa benzylowa, fenyloetylova, arylova, taka jak fenylova, określona wyżej podstawiona grupa fenylova, atom chlorowca, grupa $-\text{CF}_3$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, ochroniona grupa aminowa lub alkiloaminowa o 1—4 atomach węgla, grupa $-\text{COOH}$, $-\text{COOA}^2$, $-\text{CONH}_2$, ochroniona aminometylova lub alkilamino-metylova o 1—4 atomach węgla w części alkiłowej, grupa $-\text{CH}_2\text{SO}_3$, $-\text{atom metalu alkalicznego}$, grupa $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COOA}^2$ lub $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Przykładami siarkowych związków nukleofilowych o wzorze $\text{R}^{13} - \text{S} - \text{R}^{14}$ są tiomoczniki takie jak allilotiomocznik, N,N'-dwo-n-butylotiomocznik, N,N'-dwo-III-rz.-butylotiomocznik, N,N'-dwucykloheksylotiomocznik, N,N'-dwoizopropylotiomocznik, N,N'-dwumetylotiomocznik, N-metylotiomocznik, N,N,N',N'-czterotiomocznik, N,N,N',N'-czterometylotiomocznik, tiomocznik, N-fenylotiomocznik, N,N'-dwufenylotiomocznik i N,N-dwumetylotiomocznik.

Do siarkowych związków nukleofilowych należy także kwas tiobenzoesowy i alkanotiole takie jak metanotiol, etanotiol, propanotiol-1 lub -2, butanotiol-1 lub -2 i 2-metylopropanotiol-1.

Reprezentatywnymi benzenotiolami o wyżej podanym wzorze jest benzenotiol, 4-bromo-3-metylobenzenotiol, p-bromobenzenotiol, p-chlorobenzenotiol, 2,5-dwuchlorobenzenotiol, 2,4-dwuchlorobenzenotiol, 4-fluorobenzenotiol, m-metoksybenzenotiol, p-metoksybenzenotiol, p-nitrobenzenotiol i p-metylobenzenotiol.

Dalszymi przykładami siarkowych związków nukleofilowych są heteroarylotiole takie jak pirolotiol-2, pirazolotiol-3, 2-metylopirazolotiol-3, 2-metyloimidazolotiol-4, imidazolotiol-2, oksazolotiol-4, izoksazolotiol-3, tiazolotiol-2, izotiazolotiol-3, 1-metylo-1,2,3-triazolotiol-5, 1-benzylo-1,2,3-triazolotiol-4, 2-metylo-1,2,3-triazolotiol-4, 3,5-dwumetylo-1,2,3-triazolotiol-4, 1,2,4-triazolotiol-3, 4-metylo-1,2,4-triazolotiol-5, 3-metylo-1,2,4-triazolotiol-5, 3,4-dwumetylo-1,2,4-triazolotiol-5, 2-metylo-1,2,4-triazolotiol-5, 2-benzylo-1,2,4-triazolotiol-5, 2,3-dwumetylo-

1,2,4-triazolotiol-5, 4-metylo-3-(trójfluorometylo)-1,2,4-triazolotiol-5, 3-karbamyl-4-metylo-1,2,4-triazolotiol-5, 3-(karboksymetylo)-4-metylo-1,2,3-triazolotiol-5, 3-(karboetoksymetylo)-4-metylo-1,2,4-triazolotiol-5, 3-amino-4-metylo-1,2,4-triazolotiol-5 z ochronioną grupą aminową, 3-hydroksy-4-metylo-1,2,4-triazolotiol-5, 5-metylo-1,2,3-oksadiazolotiol-4, 1,2,4-oksadiazolotiol-3, 3-metylo-1,2,4-oksadiazolotiol-5, 3-metylo-1,2,5-oksadiazolotiol-4, 2-metylo-1,3,4-oksadiazolotiol-5, 3-metylo-1,2,4-tiadiazolotiol-5, 1,3,4-tiadiazolotiol-5, 2-metylo-1,3,4-tiadiazolotiol-5, 2-(N-metyloacetamido)-1,3,4-tiadiazolotiol-5, tetrazolotiol-5, 1-metylotetrazolotiol-5, 1-benzylotetrazolotiol-5, 1-(karboksymetylo)tetrazolotiol-5, 1-[(sodooksylosulfonylo)metylo]tetrazolotiol-5, 1-(2-dwumetyloaminoetylo)tetrazolotiol-5, 1,2,3,4-oksatriazolotiol-5, pirydynotiol-2, 1-tlenek pirydynotiolu-2, pirydazynotiol-3, pirymidynotiol-2, pirazyntiol-2, 1,2,3-triazynotiol-4, 1,2,4-triazynotiol-3, 4,5-dwuodoro-6-hydroksy-4-metylo-5-keto-1,2,4-triazonotiol-3, 1,3,5-triazynotiol-2, 1,2,4,5-tetrazynotiol-3, benzimidazolotiol-2, benzotiazolotiol-2, benzoksazolotiol-2 i tetrazolo(1,5-b)pirydazynotiol-6.

Większość siarkowych związków nukleofilowych, które stosuje się w sposobie według wynalazku jest związkami znanymi, a wszystkie można otrzymać znanymi sposobami. W przypadku heteroarylotioli, na uwagę zasługują liczne tomy „Heterocyclic Compounds”, wydawca Robert C. Elderfield, John Wiley and Sons, Inc., N.Y. oraz różne tomy dotyczące poszczególnych układów heterocyklicznych, w serii „The Chemistry of Heterocyclic Compounds”, wydawca Weissberger i współpracownicy, John Wiley and Sons, N.Y.

Warunkiem zasadniczym w sposobie według wynalazku jest to, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym. Jednak rodzaj rozpuszczalnika nie ma podstawowego znaczenia, ponieważ dużą ilość rozpuszczalników organicznych dała zadowalające wyniki. Stwierdzono, że odpowiednie są na ogół takie grupy rozpuszczalników jak węglowodory alifatyczne i aromatyczne, alkohole, amidy, etery, ketony, kwasy karboksylowe, estry kwasów karboksylowych, chlorowcowęglowodory, związki nitrowe, nityle i tioetery. Ponieważ niektóre nukleofile są cieczami, nadmiar takiego reagenta może służyć jako rozpuszczalnik. Rozpuszczalnik powinien być obojętny, w tym znaczeniu, że nie może reagować z żadnym z reagentów.

Do poszczególnych rozpuszczalników odpowiednich do prowadzenia reakcji należy pentan, cyklopentan, heksan, heptan, oktan, benzen, toluen, o-, m- lub p-ksylen, kumen, mezytylen, p-cymer, penten-1, eter dwuetylowy, eter butyloetylowy, eter dwuamylowy, eter benzylowyetylowy, aceton, keton metylowoetylowy, butanon-2, pentanon-3, keton metylowoizobutylovy cykloheksanon kwas octowy, kwas propionowy, kwas masłowy, kwas izomasłowy, kwas walerianowy, octan metylowy, octan etylowy, octan propylowy, octan izopropylowy, propionian etylowy, octan butylowy, octan izobutylovy, octan II-rz.-butylowy, octan amylowy, octan izoamylowy, izowalerian etylowy, benzoesan metylowy, octan benzylowy, maślan metylowy, węglan dwuetylowy, maleinian dwumetylowy, szczawian dwuetylowy, dwuoctan glikolu etylenowego, malonian dwuetylowy, fluorobenzen, chlorobenzen, bromobenzen, o-, m- lub p-fluorotoluen, o-, m- lub p-chlorotoluen, o-, m- lub p-bromotoluen, 2-chloroetan, 1- lub 2-chloropropan, 1- lub 2-chlorobutan, 1-chloro-2-metylopropan, 1,2- lub 3-chloropentan, 1-chloronaftalen, chlorek metylenu, chlo-

reform, czterochlorek węgla, 1,1-dwuchloroetan, 1,2-dwuchloroetan, 1,1,1-trójchloroetan, 1,1,2-trójchloroetan, 1,1,2,2-czterochloroetan, o-, m- lub p-dwuchlorobenzen, nitrometan, nitroetan, 1- lub 2-nitropropan, nitro-benzen, acetonitryl, propionitryl, butyronitryl, izobutyronitryl, waleronitryl, benzonitryl i fenyloacetonitryl.

Korzystnymi rozpuszczalnikami są węglowodory takie jak benzen, toluen, o-, m- lub p-ksylen, kumen i mezytylen.

Do korzystnych rozpuszczalników należą także chlorowco-węglowodory takie jak chloroetan, 1- lub 2-chloropropan, 1- lub 2-chlorobutan, chlorek izobutyłowy, 1-, 2- lub 3-chloropentan, chlorek metylenu, chloroform, 1,2-dwuchloroetan, czterochlorek węgla, 1,1,1-trójchloroetan, 1,1,2-trójchloroetan, 1,1,1,2,2-czterochloroetan, fluorobenzen, chlorobenzen, bromobenzen, o-, m- lub p-fluorotoluen, o-, m- lub p-chlorotoluen, o-, m- lub p-bromotoluen, o-, m- lub p-dwuchlorobenzen.

Korzystnymi rozpuszczalnikami są również kwasy takie jak kwas octowy, kwas propionowy, kwas masłowy, kwas izomasłowy i kwas walerianowy.

Do korzystnych rozpuszczalników estrowych należy octan metylowy, dwuoctan glikolu etylenowego, octan etylo-owy, octan propylowy, octan izopropylowy, octan butylowy, octan izobutyłowy, octan II-rz.-butylowy, octan pentylowy, propionian etylowy, maślan metylowy, mędrzecz- n-butylowy, węglan propylenowy i węglan etylenowy.

Korzystnymi rozpuszczalnikami są ponadto związki nitrowe takie jak nitrobenzen, nitrometan, nitroetan i nitropropan, nitryle takie jak acetonitryl, propionitryl, butylo-nitryl, izobutyronitryl, waleronitryl, benzonitryl i fenyloacetonitryl a także ketony takie jak keton metylowo-etylowy i keton metylowoizobutyłowy.

Szczególnie korzystnym rozpuszczalnikiem jest aceto-nitryl, 1,2-dwuchloroetan, chlorek metylenu, propionitryl, nitrometan, nitroetan, kwas octowy, octan izopropylowy, octan butylowy i keton metylowoizobutyłowy.

Stosowane 3-(acyloksymetylo)cefalosporyny o ogólnym wzorze 16 zostały określone jako kwasy. Przyjmuje się, że reakcji ulega kwas, ponieważ sole cefalosporyny, są, na ogół, nierozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych. Wyjątkiem jest rozpuszczalność soli cefalosporyn w kwa-sach karboksylowych takich jak kwas octowy. Reakcję można więc przeprowadzić rozpuszczając sól 3-(acyloksy-metylo)cefalosporyny, taką jak sól metalu alkalicznego, w kwasie karboksylowym.

Niezależnie od rodzaju rozpuszczalnika, konieczne jest aby prowadzić proces w warunkach zasadniczo bezwod-nych. Mieszanina reakcyjna powinna, na ogół zawierać mniej niż 5% wody, korzystnie mniej niż 1% wody, przy czym korzystniej jest aby ilość wody wynosiła mniej niż 0,5%. Jeśli handlowe związki wyjściowe i rozpuszczalniki nie są dostatecznie bezwodne, wodę można usuwać zna-nymi sposobami takimi jak destylacja azeotropowa oraz za pomocą środków suszących takich jak tlenek glinu, żel krzemionkowy, bezwodny siarczan wapnia i podobne.

Reakcja przebiega w szerokim zakresie temperatur. Na ogół prowadzi się ją w temperaturze 50—140°C, ale lepsze wyniki zwykle osiąga się w temperaturze 70—120°C. Reakcję można prowadzić pod zwiększonym ciśnieniem, ale nie obserwuje się przy tym żadnych korzyści. Dlatego też, korzystnie, stosuje się zwykle ciśnienie atmosferyczne ze względu na uproszczenie procesu.

Ilości reagentów nie są krytyczne. Na ogół, korzystny jest nadmiar siarkowego związku nukleofilowego wynoszący 1,0—5,0 równoważników molowych tego związku na jeden

równoważnik molowy 3-(acyloksymetylo)cefalosporyny.

Sposób według wynalazku stosuje się zwłaszcza do wprowadzenia w pozycję 3 cefalosporyny następujących grup heteroarylotio: 5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo -2- tio, 5 1-metylo-1H-tetrazolilo-5- tio, 1-karboksymetylo-1H-tetrazolilo-5- tio, 4-metylo-6-hydroksy-5-keto-1,2,4-triaz- zynylo-3- tio, 1-metylo-1,3,4-triazolilo-2- tio, 2-metylo- -1,3,4-triazolilo-5- tio, 1,2-dwumetylo-1,3,4-triazolilo-5- tio, 3-metylo-1,3,4-triazolilo-5- tio, 2,3-dwumetylo- -1,3,4-triazolilo-5- tio, 1-metylo-2-trójfluorometylo-1,3,4- triazolilo-5- tio, 1-metylo-2-karbonamido-1,3,4-triazolilo- -5- tio, 1-metylo-2-karboksymetylo-1,3,4-triazolilo-5- tio, 1-metylo-2- karboalkoksy-1,3,4- triazolilo-5- tio, 1-metylo- -2- (ochroniona aminometylo)-1,3,4-triazolilo-5- tio, 1- 15 metylo-2- (ochroniona amino)- 1,3,4-triazolilo-5- tio, 1- -metylo-2-hydroksy-1,3,4-triazolilo-5- tio, 1H-tetrazolilic- -5- tio, 1- (2-dwumetyloaminoetylo)-1H-tetrazolilo-5- tio, 1- (sulfometylo)-1H-tetrazolilo-5- tio, jej sól z metalem alkalicznym, 5-metylo-1,3,4-oksadiazolilo-2- tio, 1,3,4- 20 -tiadiazolilo-2- tio, 3-metylo-1,2,4-tiadiazolilo-5- tio i 2- - (ochroniona aminometylo)-1,3,4-tiadiazolilo-5- tio.

Do ważnych znanych cefalosporyn o wzorze 1, które można wytwarzać na drodze syntezy sposobem według wynalazku, należy cefamandol o wzorze 22, formylocefaman- dol o wzorze 23, cefazolina o wzorze 24, ceftezolo o wzorze 25, cefazafur o wzorze 26, SCE-963 o wzorze 27, BLS-786 o wzorze 28, CS -1170 o wzorze 29, SQ-67590 o wzorze 30, SKF-75073 o wzorze 31, BBS-226 o wzorze 32 i SQ-14359 o wzorze 33.

30 Produkty procesu prowadzonego sposobem według wy- nalazku, ich odblokowane pochodne i farmakologicznie do- puszczalne sole znajdują zastosowanie w zwalczaniu zaka- żeń u ssaków ciepłokrwistych, przy podaniu pozajelitow- ym w dawce nietoksycznej, wynoszącej 10—500 mg/kg 35 ciężaru ciała. Preparaty zawierające aktywne związki spor- rządza się w znany sposób.

Podane przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

Przykład I. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H- tetrazolilo-5)-tiometylo] -7- [2- (tienylo-2(acetamido)]- 40 cefemo-3-karboksylowego-4 w acetonitrylu.

Do 25 ml acetonitrylu umieszczonego w kolbie zaopatrzo- nej w chłodnicę z rurką, zawierającą w charakterze środka suszącego bezwodny siarczan wapniowy sprzedawany pod nazwą firmową Drierite, dodaje się 2,2 g (5,5 milimola) 45 kwasu 7- [2- (tienylo-2)acetamido] [cefalosporanowego i 1,0 g (8,6 milimola) 1-metylo-1H-tetrazoliotolu-5. Ca- łość miesza się i ogrzewa w temperaturze wrzenia, kontrolu- jąc przebieg reakcji za pomocą chromatografii cienkowarst- wowej. Po 90 minutach ogrzewania chromatografia wy- 50 kazuje obecność około 2/3 wyjściowego kwasu cefalospora- nowego i 1/3 żądanego produktu. Po upływie trzech godzin chromatografia wykazuje obecność około 1/3 wyj- ściowego kwasu cefalosporanowego i 2/3 produktu. Po upływie 6 godzin, zgodnie z wynikami chromatograficz- 55 nymi, reakcja dobiega praktycznie do końca i wtedy mie- szaninę ochładza się do temperatury pokojowej i pozostawia na noc. Rozpuszczalnik odparowuje się na wyparce obroto- wej i pozostałość o konsystencji piany rozpuszcza się w 10 ml etanolu. Po wdropleniu 1 ml roztworu dwucykloheksylo- 60 aminy w 10 ml etanolu wypada osad soli dwucykloheksylo- amoniowej, produktu, który odsąca się po 15 minutach mieszanina. Produkt ten przemywa się 15 ml etanolu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C, w ciągu 2 godzin. Otrzymuje się 2,50 g (76,1%) produktu 65 o temperaturze topnienia 183—184°C (z rozkładem).

Widma PMR i IR oraz chromatografia cienkowarstwowa dają wyniki identyczne jak dla oryginalnej próbki produktu otrzymanego dotychczasową metodą przez podstawienie w środowisku wodnym. Widmo PMR (DMSO- d_6): 3,52 (m, 2, 2—CH₂), 3,76 (s, 2, CH₂CONH—), 3,92 (s, 3, —CH₃ w tetrazolu), 4,35 (s, 2, 3—CH₂S), 5,00 (d, 1, C₆—H, J=5Hz), 5,55 (q, 1, C₇—H, J=5Hz, J=9Hz), 6,95 (d, 2, 3 i 4—H z tiofenu, J=3Hz), 7,35 (t, 1, 5—H z tiofenu, J=3Hz) i 8,75 (d, 1, —CH₂CONH—, J=9Hz).

Przykład II. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2acetamido)-cefemo-3-karboksyłowego-4 w acetonitrylu.

4,0 g (10 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego i 5,8 g (50 milimoli) 1-metylo-1H-tetrazoliotolu-5 ogrzewa się w temperaturze wrzenia w 50 ml bezwodnego acetonitrylu (przechowywanego nad żywicą zawierającą bezwodny kwas sulfonowy, sprzedawaną pod nazwą firmową Amberlit 15), prowadząc reakcję w bezwodnej atmosferze, w ciągu 8 i 3/4 godzin. Kontrola za pomocą chromatografii cienkowarstwowej wykazuje, że reakcja zachodzi prawie całkowicie po upływie 8 i 3/4 godziny. Rozpuszczalnik odparowuje się i pozostałość dodaje do 125 ml etanolu. Po dodaniu roztworu 6 ml dwucykloheksyloaminy w 75 ml etanolu produkt wytrąca się w postaci soli dwucykloheksyloamoniowej. Po odsączeniu, przemyciu i wysuszeniu otrzymuje się 4,50 g produktu (wydajność 71,0%).

Widma IR i PMR oraz chromatografia cienkowarstwowa wykazują, że produkt jest identyczny z autentyczną próbką produktu otrzymanego metodą podstawiania w środowisku wodnym. Widmo PMR jest takie same jak dla produktu z przykładu I.

Przykład III. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksyłowego-4 w 1,2-dwuchloroetanu.

2,0 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego i 1,2 g (10 milimoli) 1-metylo-1H-tetrazoliotolu-5 w 25 ml 1,2-dwuchloroetanu, ogrzewa się w temperaturze wrzenia, w bezwodnej atmosferze, w ciągu 5,5 godzin. Rozpuszczalnik usuwa się za pomocą wyparki obrotowej a do pozostałości rozpuszczonej w 25 ml etanolu wkrapla się roztwór 2 ml dwucykloheksylaminy w 25 ml etanolu. Produkt krystalizuje w postaci soli dwucykloheksyloamoniowej. Całość miesza się w ciągu 20 minut w temperaturze pokojowej, po czym sączy, przemywa osad 25 ml etanolu i suszy w temperaturze 40°C, pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2,34 g (73,8%) kremowego osadu.

Widma IR i PMR są takie same jak dla próbki otrzymanej przez podstawienie w środowisku wodnym. Widmo PMR jest takie same jak dla produktu z przykładu I.

Przykład IV. Wytwarzanie kwasu 3-[1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-aminocefemo-3-karboksyłowego-4 w 1,2-dwuchloroetanu.

3,0 g (10 milimoli) kwasu 7-formamidocefalosporanowego i 2,4 g (20 milimoli) 1-metylo-1H-tetrazoliotolu-5 miesza się i ogrzewa w ciągu 7 godzin w temperaturze wrzenia, w 50 ml 1,2-dwuchloroetanu. Mieszaninę ochładza się do temperatury pokojowej i pozostawia w tej temperaturze w ciągu nocy. Wytrąca się czerwony gumowaty osad. Z produktu usuwa się grupę 7-formylową w następujący sposób. Rozpuszczalnik odparowuje się za pomocą wyparki obrotowej i pozostałość rozpuszcza się w 25 ml metanolu i 2,8 ml stężonego kwasu solnego i pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Roztwór rozcieńcza się do 50 ml

wodą i wartość pH, początkowo wynoszącą 0,9, podnosi się do 3,6, wkrapając trójetyloaminę. Otrzymane jasnożółte kryształy odsąca się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 2,10 g (64%) produktu.

Widmo PMR jest identyczne jak dla produktu otrzymanego drogą podstawienia w środowisku wodnym. Widmo PMR (D₂O, NaHCO₃): 3,65 (q, 2, 2—CH₂, J_{AB}=16,5Hz), 4,08 (s, 3, —CH₃ w tetrazolu), 4,16 (q, 2, 3—CH₂S—, J_{AB}=12,5Hz), 5,05 (d, 1, C₆—H, J=5Hz) i 5,45 (d, 1, C₇—H, J=5Hz).

Przykład V. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksyłowego-4 w octanie izopropylowym.

2,0 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego i 1,2 g (10 milimoli) 1-metylo-1H-tetrazoliotolu-5 ogrzewa się w temperaturze wrzenia w 25 ml octanu izopropylowego, podczas mieszania w ciągu 23 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje, że pozostało nieco wyjściowego kwasu cefalosporanowego. Jasnokremowy osad odsąca się, przemywa octanem izopropylowym i suszy. Otrzymuje się 1,60 g (70,8%) produktu.

Widmo PMR potwierdza identyczność produktu i wykazuje obecność mniej niż 1% wyjściowego kwasu cefalosporanowego. Widmo PMR (DMSO- d_6): 3,72 (s, 2, 2—CH₂), 3,90 (s, 2, —CH₂CONH—), 3,95 (s, 3, —CH₃ w tetrazolu), 4,30 (s, 2, 3—CH₂S—), 5,10 (d, 1, C₆—H, J=5Hz), 5,70 (q, 1, C₇—H, J=5Hz, J=8Hz), 6,92 (d, 2, 3— i 4—H z tiofenu, J=3Hz), 7,35 (t, 1, 5—H z tiofenu, J=3Hz) i 8,78 (d, 1, —CH₂CONH—, J=8Hz).

Przykład VI. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksyłowego-4 w propionitrylu.

2,0 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego i 1,2 g (10 milimoli) 1-metylo-1H-tetrazoliotolu-5 w 25 ml bezwodnego propionitrylu, ogrzewa się w temperaturze wrzenia (97°C), aż do stwierdzenia metodą chromatografii cienkowarstwowej całkowitego zaniku wyjściowego kwasu cefalosporanowego, co trwa 4,5 godziny. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej i odparowuje rozpuszczalnik za pomocą wyparki obrotowej (nieco produktu zostało przy tym stracone na skutek potwania roztworu). Pozostałość rozpuszcza się w 35 ml ciepłego etanolu i dodaje roztwór 2 ml dwucykloheksyloaminy w 10 ml etanolu. Wytrąca się osad soli dwucykloheksyloamoniowej. Całość miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze pokojowej, sączy, przemywa osad etanolem i suszy. Otrzymuje się 1,24 g (39,0%) produktu, bez produktu straconego w wyparce obrotowej. Widmo PMR jest identyczne jak dla produktu z przykładu I.

Przykład VII. Wytwarzanie kwasu 3-[1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksyłowego 4 w acetonitrylu z dodatkiem dwuwodorofosforanu 3,5-dwuchlorofenyli.

2,0 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego, 0,87 g (7,5 milimola) 1-metylo-1H-tetrazoliotolu-5 i dwuwodorofosforanu 3,5-dwuchlorofenyli (0,122 g 0,5 milimola), ogrzewa się w ciągu nocy w 25 ml bezwodnego acetonitrylu, w temperaturze około 70°C. Rozpuszczalnik odparowuje się w wyparce obrotowej do objętości około 8—10 ml, i zaczyna wtedy krystalizować produkt. Całość miesza się w ciągu pół godziny a następnie wkrapla się w ciągu pół godziny 25 ml octanu izopropylowego, co wywołuje dalszą krystalizację. Po pół godzinie

dotatkowego mieszania osad odsąca się, przemywa octanem izopropylowym i suszy. Otrzymuje się 0,98 g (43,4%) produktu, którego widmo PMR jest identyczne z widmem produktu z przykładu V.

Przykład VIII. Wytwarzanie kwasu 3-[(1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7- [2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksyłowego-4 w kwasie octowym.

Do 25 ml kwasu octowego lodowatego dodaje się 2,0 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalospo-
ranowego i 0,87 g (7,5 milimola) 1-metylo-1H-tetrazo-
liolu-5. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 60°C i po-
zostawia w tej temperaturze w ciągu jednej godziny. Za
pomocą chromatografii cienkowarstwowej stwierdza się
obecność tylko śladów produktu. Mieszaninę reakcyjną
ogrzewa się w ciągu 5 godzin w temperaturze 80°C, nastę-
pnie pozostawia na noc i odsąca produkt, przemywa go
kwasem octowym i suszy. Otrzymuje się 0,71 g (31%)
produktu, którego widmo PMR jest identyczne z widmem
produktu z przykładu V.

Przykład IX. Wytwarzanie kwasu 3-[(4,5-dwu-
wodoro-6-hydroksy-4-metylo-5-keto-1,2,4-triazynilo-
3)tiometylo] -7- [2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3- kar-
boksyłowego-4 w acetonitrylu.

Do 25 ml bezwodnego acetonitrylu, umieszczonego
w kolbie reakcyjnej zanurzonej w łaźni olejowej o tempera-
turze 84–85°C, dodaje się 2,0 g (5 milimoli) kwasu
7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalospo-
ranowego i 1,2 g (7,5 milimola) 4,5-dwu-
wodoro-6-hydroksy-4-metylo-5-
keto-1,2,4-triazynoliolu-3. Kolbę zaopatruje się w chłodnicę
z rurką zawierającą jako suszący bezwodny siarczan
wapniowy, sprzedawany pod nazwą firmową Drierit.
Całość miesza się łagodnie za pomocą mieszadła magne-
tycznego w ciągu 16 godzin, w podanych wyżej warunkach.
Z gorącego roztworu krystalizuje produkt. Mieszaninę
ochładza się do temperatury pokojowej, sączy, przemywa
osad acetonitrylem i acetonem i suszy pod zmniejszonym
ciśnieniem. Otrzymuje się 1,81 g (72,6%) produktu w po-
staci białawych kryształów o temperaturze topnienia 161°C
(z rozkładem). Z przesączu po przetrzymywaniu wypada
druga porcja kryształów. Po odsączeniu, przemyciu aceto-
nitrylem i wysuszeniu, otrzymuje się 0,26 g (10,5%) pro-
duktu również o temperaturze topnienia 161°C (z rozkła-
dem). Całkowita wydajność wynosi więc 83,1%.

Przykład X. Wytwarzanie kwasu 3-[(5-metylo-
1,3,4-oksadiazolilo-2)tiometylo] -7- [2-(tienylo-2)aceta-
mido]-cefemo-3-karboksyłowego-4 w 1,2-dwuchloroeta-
nie.

Mieszaninę 2,0 g (6 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)
acetamido]-cefalospo-
ranowego i 0,87 g (7,5 milimola) 5-
metylo-1,3,4-oksadiazololiolu-2 w 25 ml 1,2-dwuchloro-
etanu umieszcza się w kolbie zaopatrzonyj w mieszadło
magnetyczne i chłodnicę z rurką zawierającą jako środek
suszający bezwodny siarczan wapniowy, sprzedawany pod
nazwą firmową Drierit. Kolbę zanurza się na 8 godzin
w łaźni olejowej w temperaturze 84–85°C, przy czym o-
ziebia w ciągu dwóch dni. Część produktu wykrysztalizowuje
i odsąca się ją, przemywa 1,2-dwuchloroetanem i suszy,
otrzymując 1,10 g (48,7%) produktu. Produkt rozpuszcza się
w 15 ml acetonu i sączy dla usunięcia części nierozpuszczal-
nych. Następnie wkrapla się 75 ml zdemineralizowanej
wody i wytrącony produkt odsąca i suszy. Otrzymuje się
0,61 g produktu o temperaturze topnienia powyżej 114°C
(z rozkładem). Po odparowaniu przesączu otrzymuje się
0,23 g mieszaniny produktu i obu związków wyjściowych.

Przykład XI. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-
1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7- [2-(tienylo-2 (acetamido)-
cefemo-3-karboksyłowego-4 w nitrometananie.

Do 25 ml bezwodnego nitrometanu dodaje się 2,0 g
(5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalospo-
ranowego i 0,87 g (7,5 milimola) 1-metylo-1H-tetrazo-
liolu-5. Kolbę zanurza się na okres 4,5 godzin w łaźni ole-
jowej o temperaturze 100–101°C, a następnie ochładza
do temperatury pokojowej. Chromatografia cienkowarst-
wowa wykazuje, że reakcja zaszła całkowicie. Rozpuszczalnik
odparowuje się w wyparce obrotowej i pozostałość rozpusz-
cza w 75 ml ciepłego octanu etylu. Roztwór przesąca się
dla usunięcia małej ilości części nierozpuszczonych,
a następnie ekstrahuje dwoma porcjami po 25 ml 5% roz-
tworu wodnego wodorowęglanu sodowego. Do połączonych
ekstraktów dodaje się 50 ml octanu etylu i zakwasza do
pH około 1,0 70% roztworem wodnym kwasu metanosul-
fonowego. Warstwę octanową oddziela się a wodną
ekstrahuje 25 ml octanu etylu. Połączone warstwy octanowe
suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i zateża
do 25 ml, stosując wyparkę obrotową. Po wkropieniu
50 ml eteru dwuetyłowego krystalizuje produkt, który
odsąca się, przemywa eterem dwuetyłowym i suszy.
Otrzymuje się 1,27 g (56,2%) kremowego krystalicznego
produktu o temperaturze topnienia 156–159°C (zroz-
kładem).

Tożsamość produktu potwierdza się za pomocą PMR.

Przykład XII. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-
1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7- [2-(tienylo-2)acetamido]-
cefemo-3-karboksyłowego-4 w chlorku metylenu.

Mieszaninę 11,9 g (30 milimoli) kwasu 7-[2-2-(tienylo-
2)acetamido]-cefalospo-
ranowego i 7,0 g (60 milimoli)
1-metylo-1H-tetrazololiolu-5 w 300 ml chlorku metylenu
stabilizowanego cykloheksanem umieszcza się w kwaso-
odpornym autoklawie o pojemności 1 litr, zaopatrzonym
w grzejnik. Całość miesza się i ogrzewa w temperaturze
83–86°C w ciągu 16 godzin, pod ciśnieniem około
2,952 · 10⁴ kPa. Następnie mieszaninę ochładza się do tem-
peratury pokojowej. Chromatografia cienkowarstwowa
wykazuje konwersję do produktu, ze śladami tylko wyjści-
owego kwasu cefalospo-
ranowego. Mieszaninę pozostawia się
w temperaturze pokojowej do krystalizacji. Po zateżeniu
do objętości około 200 ml osad odsąca się i przemywa
chlorkiem metylenu. Otrzymuje się 7,37 g (54,3%) bia-
łego krystalicznego osadu o temperaturze topnienia 163,5–
164°C (z rozkładem). Przesącz rozcieńcza się 100 ml
eteru etylowego, odsąca wytrącony osad, przemywa go
eterem etylowym i suszy. Otrzymuje się drugą porcję
1,40 g (10,3%) produktu w postaci jasnożółtych kryształów.
Trzecią porcję 1,18 g (8,7%) otrzymuje się po rozcieńczeniu
przesączu octanem izopropylu. Całkowita wydajność wy-
nosi więc 73,3%.

Przykład XIII. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-
1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7- [2-(tienylo-2 (acetamido)-
cefemo-3-karboksyłowego-4 w fluorobenzenie.

Mieszaninę 2,0 g (5,04 milimola) kwasu 7-[2-(tienylo-
2)acetamido]cefalospo-
ranowego i 1,2 g (10 milimoli) 1-
metylo-1H-tetrazololiolu-5 w 75 ml fluorobenzenu
(temperatura wrzenia 85,1°C), miesza się w kolbie zaopa-
trzonej w chłodnicę z rurką zawierającą jako środek suszący
bezwodny siarczan wapniowy, sprzedawany pod nazwą
firmową Drierite. Całość ogrzewa się do temperatury
wrzenia i śledzi przebieg reakcji za pomocą chromatografii
cienkowarstwowej, stosując układ octan etylu-kwas octowy
7:1. Mieszanina pozostaje heterogeniczną a reakcja prakty-

cznie kończy się po upływie 72 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej, po czym odsąca wytrącony produkt, przemywa go fluorobenzenem i suszy w temperaturze 40°C, pod zmniejszonym ciśnieniem, w ciągu pięciu godzin. Otrzymuje się 2,13 g (93,4%) produktu w postaci kremowych kryształów o temperaturze topnienia 161–162°C (z rozkładem).

Tożsamość produktu potwierdza się za pomocą PMR.

Przykład XIV. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7- [2-(tienylo-2)acetamido] -cefemo-3-karboksyłowego-4 w tiofenie.

Mieszaninę 2,0 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego i 0,87 g (7,5 milimola) 1-metylo-1H-tetrazolotolu-5, ogrzewa się w temperaturze wrzenia w 25 ml tiofenu, w ciągu 7 godzin. W tym czasie krystalizuje produkt. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej, miesza w ciągu 30 minut dla zakończenia krystalizacji, po czym odsąca osad, przemywa 0,5 ml tiofenu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w ciągu 2 godzin. Otrzymuje się 1,82 g (80,2%) produktu w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 162–163°C (z rozkładem). Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje w przesączu obecność dodatkowej ilości produktu.

Przykład XV. Wytwarzanie kwasu 3-[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)tiometylo] -7- [1H-tetrazolilo-1)acetamido] -cefemo-3-karboksyłowego-4 w acetonitrylu.

Mieszaninę 0,76 g (2 milimole) kwasu 7-[2-(1H-tetrazolilo)acetamido]-cefalosporanowego i 0,33 g (2,5 milimola) 5-metylo-1,3,4-tiadiazolotolu-2 ogrzewa się w temperaturze wrzenia w 10 ml czystego acetonitrylu, w ciągu dwóch godzin i czterdziestu minut. Produkt w tym czasie krystalizuje. Mieszaninę reakcyjną ochładza się w łaźni lodowej i odsąca produkt, przemywa 3 ml acetonitrylu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 40°C. Otrzymuje się 0,61 g (67%) produktu, którego tożsamość potwierdza się za pomocą PMR.

Widmo PMR δ : 2,68 (s, 3, —CH₃ z tetrazolu), 3,72 (s, 2, 2—CH₂), 4,40 (q, 2, 3—CH₂S—, J_{AB}=13 Hz), 5,12 (d, 1, C₆—H, J=5Hz), 5,38 (s, 2, —CH₂CONH—), 5,72 (q, 1, C₇—H, J=5Hz, J=9Hz), 9,00 (s, 1, 5—H z tiofenu) i 9,17 (d, 1, —CH₂CONH—).

Przykład XVI. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7- (2-formyloksy -2- feniloacetamido)-cefemo -3-karboksyłowego-4 w 1,2-dwuchloroetanie.

Do 25 ml 1,2-dwuchloroetanu dodaje się 2,17 g (5 milimoli) kwasu 7-(2-formyloksy -2- feniloacetamido)-cefalosporanowego i 0,87 g (7,5 milimola) 1-metylo-1H-tetrazolotolu-5. Całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu sześciu godzin, pobierając próbki na chromatografię cienkowarstwową w 3 i 6 godzinie. Mieszaninę ogrzewa się dodatkowo w ciągu jednej godziny i pozostawia na noc do ochłodzenia. Odparowuje się rozpuszczalnik i do pozostałości dodaje się eteru dwuetylowego, w wyniku czego powstaje gumowaty, zestalający się następnie osad. Po odsączeniu, przemyciu eterem dwuetylowym i wysuszeniu otrzymuje się 1,90 g (77,0%) produktu.

Widmo PMR (DMSO-d₆) δ : 3,52 (s, 2, 2—CH₂) 3,88 (s, 3, —CH₃ z tetrazolu), 4,10 (s, 2, 3—CH₂S—), 4,92 (d, 1, C₆—H), 5,62 (q, 1, C₇—H, J=5Hz, J=9Hz), 6,06 (s, 1, —CHCONH—), 7,26 (s, 5, protony fenylowe) i 8,28 (s, 1, —OC(=O)H).

Przykład XVII. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7- [5-karboksy -5- (2,5-dwuchlorobenzamido)- waleramido] -cefemo-3-karbo-

ksyłowego-4 w acetonitrylu (A) i 1,2-dwuchloroetanie (B).

A) Mieszaninę 2,9 g (5 milimoli) kwasu 7-[5-karboksy-5-(2,4-dwuchlorobenzamido)waleramido]-cefalosporanowego i 1,2 g (10 milimoli) 1-metylo-1H-tetrazolotolu-5 w 50 ml acetonitrylu, ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu nocy (około 18 godzin). Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje, że reakcja zachodzi w około 90%. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się i pozostałość zawieszca w octanie etylu, po czym sączy, otrzymując 1,51 g (49,3%) produktu.

B) Mieszaninę 2,9 g (5 milimoli) kwasu 7-[5-(karboksy-5-(2,4-dwuchlorobenzamido) waleramido)-cefalosporanowego i 1,2 g (10 milimoli) 1-metylo-1H-tetrazolotolu-5 w 50 ml 1,2-dwuchloroetanu, ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu pięciu i pół godzin. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje, że reakcja zachodzi w około 90%. Rozpuszczalnik dekantuje się i pozostały plastyczny osad uciera się we wrzącym eterze i odsąca 2,83 g (89,3%) produktu w postaci ciemnożółtego krystalicznego osadu.

Widmo PMR (DMSO-d₆) δ : 1,78 i 2,26 (dwa m, adipilo-owy łańcuch boczny), 3,66 (m, 2, 2—CH₂), 3,95 (s, 3, —CH₃ z tetrazolu), 4,30 (m, 2, 3—CH₂S—), 5,08 (d, 1, C₆—H, J=5Hz), 5,68 (q, 1, C₇—H, J=5Hz), 7,50 i 7,62 (dwa s, 2,4-dwuchlorofenyl) i 9,00 (m, 2, dwie grupy —CONH—).

Przykład XVIII. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7- [2-(tienylo-2)acetamido] -cefemo-3-karboksyłowego-4 w 1,2-dwuchloroetanie.

Mieszaninę 0,99 g (2,5 milimola) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego i 1-metylo-1H-tetrazolotolu-5 w 12,5 ml 1,2-dwuchloroetanu, ogrzewa się w temperaturze wrzenia, usuwając powstający jako produkt uboczny kwas octowy, drogą przepuszczania powracającego 1,2-dwuchloroetanu przez tlenek wapnia. Po 5 i 3/4 godzinach ogrzewania, mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej i sączy. Kłaczkowaty osad w postaci igieł przemywa się 10 ml 1,2-dwuchloroetanu i suszy, otrzymując 0,77 g (68,1%) produktu. Po odparowaniu przesączu otrzymuje się dodatkowo 0,04 g (3,5%) produktu.

Tożsamość produktu potwierdza się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, a w przypadku głównego produktu, analizy PMR. Widmo PMR jest identyczne z widmem produktu z przykładu V.

Przykład XIX. Wytwarzanie kwasu 3-[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo)tiometylo] -7- [2-(tienylo-2)acetamido] -cefemo -3-karboksyłowego-4 w acetonitrylu.

Mieszaninę 2,0 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego i 2,64 g (20 milimoli) 5-metylo-1,3,4-tiadiazolotolu-2 w 25 ml acetonitrylu ogrzewa się w temperaturze 79°C w ciągu nocy. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje obecność tylko śladów wyjściowego kwasu cefalosporanowego. Mieszaninę reakcyjną sączy się w celu usunięcia olejistej pozostałości i rozpuszczalnik odparowuje się w wyparce obrotowej. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny 1:1 acetonitrylu i octanu izopropylu, odsąca osad, przemywa i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 1,59 g (33,9%) produktu o temperaturze topnienia 166°C.

Tożsamość produktu potwierdza się za pomocą IR, UV, widma masowego i analizy elementarnej. PMR ((DMSO-d₆) δ : 2,68 (s, 3, —CH₃ z tetrazolu), 3,68 (s, 2, 2—CH₂), 3,76 (s, 2, —CH₂CONH—), 4,38 (q, 2, 3—CH₂S), J=13Hz), 5,10 (d, 1, C₆—H, J=5Hz), 5,70 (q, 1, C₇—H, J=5Hz, J=9Hz), 6,92 (d, 2, 3— i 4—H z tiofenu), 7,37 (t, 1, 5—H z tiofenu) i 9,10 (d, 1, —CH₂CONH—, J=9Hz).

Przykład XX. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksyowego-4 w 1,1,2-trójkloroetanie.

Mieszaninę 2,0 g (5 milimoli kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego i 1,2 g (10 milimoli) 1-metylo-1H-tetrazolotolu-5 w 25 ml 1,1,2-trójkloroetanu ogrzewa się w temperaturze 100–101°C. Przebieg reakcji kontroluje się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po mieszananiu w temperaturze 100–101°C w ciągu 4 godzin, chromatografia cienkowarstwowa nie wykazuje obecności wyjściowego kwasu cefalosporanowego. Całość miesza się i ochładza do temperatury pokojowej. Mieszaninę reakcyjną zaszczepia się i miesza w ciągu nocy, podczas tego czasu produkt krystalizuje. Rozpuszczalnik odparowuje się i dodaje 25 ml 1,2-dwuchloroetanu. Produkt odsącza się, przemywa i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymuje się 0,98 g (43,4%) kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksyowego-4 o temperaturze topnienia 158°C (z rozkładem).

Przykład XXI. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksyowego-4 w ketonie metyloctoetylowym (A) i 1,1,2-trójkloroetanie (B).

A) Mieszaninę 2,0 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego i 1,2 g (10 milimoli) 1-metylo-1H-tetrazolotolu-5 w 25 ml ketonu metyloctoetylowego ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 48 godzin. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje obecność tylko śladów wyjściowego kwasu cefalosporanowego. Mieszaninę reakcyjną przemywa się roztworem 2,5 g wodorowęglanu sodowego w 50 ml wody. Do warstwy wodnej dodaje się 1 g węgla i 50 ml octanu etylowego, po czym obniża się pH do 1,6, dodając 4 ml kwasu metancysulfonowego w 30 ml wody. Warstwę octanową suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje w wyparce obrotowej do oleistej pozostałości. Produkt krystalizuje po wkropleniu 50 ml eteru. Produkt odsącza się, przemywa i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 0,94 g (41,6%) produktu o widmie PMR identycznym z widmem produktu z przykładu V.

B) Powtarza się postępowanie, stosując takie same ilości związków wyjściowych jak w punkcie (A), ale stosując jako rozpuszczalnik 50 ml, 1,1,2-trójkloroetyleny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 16 godzin. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje zanik wyjściowego kwasu cefalosporanowego. Produkt wydziela się w sposób podany w części (A). Otrzymuje się 0,47 g (20,8%) produktu o widmie PMR identycznym z widmem produktu z przykładu V.

Przykład XXII. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-feniloacetamido]-7-metoksycefemo-3-karboksyowego-4 w 1,2-dwuchloroetanie.

Mieszaninę 210 mg (0,5 milimola) kwasu 7-(2-feniloacetamido)-7-metoksycefalosporanowego i 87 mg (0,75 milimola) 1-metylo-1H-tetrazolotolu-5 w 15 ml 1,2-dwuchloroetanu, miesza się i ogrzewa w temperaturze wrzenia, pod azotem, w ciągu 6 godzin. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje tylko ślady wyjściowego kwasu cefalosporanowego. Dodaje się dodatkowo 29 mg (0,25 milimola) 1-metylo-1H-tetrazolotolu-5 i całość ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu dalszych trzech godzin. Chromatografia cienkowarstwowa nie wykazuje bynajmniej jakiegokolwiek zauważalnego zmiany. Mieszaninę reakcyjną przemywa

się czterokrotnie nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego. Warstwę węglanową przemywa się trzykrotnie octanem etylu, po czym dodaje świeżą porcję octanu etylu, ochładza do temperatury 0°C, pH doprowadza do 2,2, dodając 20% HCl. Warstwy rozdziela się i wodną przemywa octanem etylu. Połączone warstwy octanowe przemywa się nasyconym roztworem NaCl, suszy nad siarczanem magnezu, sączy i odparowuje. Otrzymuje się 199 mg (83,6%) jasnozielonego piankowatego osadu, którego tożsamość potwierdza widmo PMR i chromatografia cienkowarstwowa.

Widmo PMR (CDCl₃+1d aceton-d₆): 3,45 (s, 3, —OCH₃), 3,55 (s, 2, 2—CH₂), 3,75 (s, 2, C₆H₅CH₂CO—), 3,9 (s, 3, CH₃ z tetrazolu), 4,4 (s, 2, 3—CH₂S—), 5,15 (s, 1, C₆—H), 7,35 (s, 5, C₆H₅—), 8,0 (s, 1, —CH₂CONH—) i około 11,2 (s, 1, J=OH, —COOH).

Przykład XXIII. Wytwarzanie kwasu 3-[(2-benzotiazolilo)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksyowego-4 w 1,2-dwuchloroetanie.

1,0 g (2,5 milimola) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego i 0,625 g (3,75 milimola) 2-merkaptobenzotiazolu umieszcza się w kolbie, usuwa powietrze strumieniem azotu, dodaje 25 ml 1,2-dwuchloroetanu i całość miesza i ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 24 godzin. Mieszaninę ochładza się i sączy, otrzymując 1,1 g (88%) kremowego produktu o temperaturze topnienia 190,5–191°C. Produkt ten suszy się w ciągu nocy pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 40°C i poddaje analizom.

Tożsamość produktu potwierdza się analizą widma PMR, UV, IR i widma masowego oraz analizą elementarną. Widmo PMR (DMSO-d₆): 3,74 (s, 2, 2—CH₂), 3,80 (s, 2, —CH₂CONH—), 4,58 (q, 2, 3—CH₂S—, J=13Hz), 5,14 (d, 1, C₆—H, J=5Hz), 5,73 (q, 1, C₇—H, J=5Hz, J=8Hz), 6,96, 7,43 i 7,96 (trzy m, pierścienie fenylowy i tienylowy), 9,10 (d, 1, —CH₂CONH—, J=8Hz).

Przykład XXIV. Wytwarzanie kwasu 3-[(N-metyloacetamido)-1,3,4-tiadiazolilo-2]tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksyowego-4 w 1,2-dwuchloroetanie.

Mieszaninę 2,0 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego i 1,42 g (7,5 milimola) 5-(N-metyloacetamido)-1,3,4-tiadiazolotolu-2 w 50 ml 1,2-dwuchloroetanu, ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 10 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochładza się, sączy, przemywa osad 1,2-dwuchloroetaniem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2,06 g (78,3%) produktu o temperaturze topnienia 178–179°C.

Tożsamość produktu potwierdza się za pomocą analizy widma IR, UV, PMR i widma masowego oraz analizą elementarną. Widmo PMR (DMSO-d₆): 2,42 (s, 3, —COCH₃), 3,74 (m, 7, 2—CH₂—CH₃ z tetrazolu i CH₂CONH—), 4,35 (q, 2, 3—CH₂, J=13Hz), 5,10 (d, 1, C₆—H, J=5Hz), 5,70 (q, 1, C₇—H, J=5Hz, J=9Hz), 6,96 i 7,36 (dwa m, 3, H z tiofenu) i 9,10 (d, 1, —CH₂CONH—, J=9Hz).

Przykład XXV. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-(N-III-rz.-butoksykarbonylo)-2-fenylglicyloamido)-cefemo-3-karboksyowego-4 w 1,2-dwuchloroetanie.

45 ml 1,2-dwuchloroetanu ogrzewa się w temperaturze wrzenia w celu usunięcia mieszaniny azotowej z wodą, a następnie oddestylowuje rozpuszczalnik do objętości 30 ml i ochładza. Dodaje się 253 mg (0,5 milimola) kwasu 7-(N-III-rz.-butoksykarbonylo)-2-fenylglicyloamido)-cefalosporanowego i oddestylowuje rozpuszczalnik do obję-

tości 15 ml i znów ochładza. Dodaje się 87 mg (0,75 milimola) 1-metylo-1H-tetrazolotolu-5 i całość ogrzewa w temperaturze wrzenia pod azotem, śledząc przebieg reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po upływie 16 godzin chromatografia wykazuje obecność jedynie śladów wyjściowego związku. Mieszaninę reakcyjną przemywa się czterokrotnie nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego, warstwy węglanowe łączy się i przemywa dwukrotnie octanem etylu. Do przemytego roztworu węglanowego dodaje się nową porcję octanu etylu ochładza do temperatury 0°C i doprowadza pH do 2,4, dodając 20% HCl. Warstwy rozdziela się i wodną przemywa octanem etylu. Warstwy octanowe łączy się, przemywa nasyconym roztworem NaCl, suszy nad siarczanem magnezu, sączy i odparowuje. Otrzymuje się 224 mg (80%) białego piankowego produktu, którego tożsamość potwierdza się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej i PMR.

Analiza PMR wykazuje obecność małej ilości ($\leq 0,10\%$) wyjściowego kwasu cefalosporanowego.

Produkt zawieszają w 10 ml eteru etylowego i uciera w ciągu 1 godziny. Eter dekantuje się, dodaje 10 ml eteru etylowego i uciera w ciągu następną jedną godzinę. Eter dekantuje się i odparowuje do sucha, otrzymując produkt w postaci białego proszku.

Tożsamość produktu potwierdza chromatografia cienkowarstwowa i PMR. Widmo PMR (CDCl_3): 1,45 (s, 9, $-\text{COO}-\text{III}-\text{rz.}-\text{C}_6\text{H}_5$), 3,6 (s, 2, $2-\text{CH}_2$), 3,95 (s, 3, CH_3 z tetrazolu), 4,3 (s, 2, $3-\text{CH}_2\text{S}$), 4,9 (d, 1, $J=6\text{Hz}$, C_6-H), 5,4 (d, 1, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}$), 5,75 (q, 1, $J=4\text{Hz}$, C_7-H), 6,2 (d, 1, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}-\text{NH}$), 7,4 (s, 5, C_6H_5), 7,65 (d, 1, $J=8\text{Hz}$, CONH) i około 9,3 (s, 1, COOH).

Przykład XXVI. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[N-(III-rz.-butoksykarbonylo)-2-(p-hydroksyfenylo)glicyloamido]-cefemo-3-karboksyloвого-4 w 1,2-dwuchloroetanie.

45 ml 1,2-dwuchloroetanu ogrzewa się w temperaturze wrzenia, stosując nasadkę azeotropową, i usuwa 15 ml rozpuszczalnika. Po ostygnięciu 30 ml ochładza się, dodaje 260,5 mg (0,5 milimola) kwasu 7-[N-(III-rz.-butoksykarbonylo)-2-(p-hydroksyfenylo)glicyloamido]-cefalosporanowego, oddestylowuje rozpuszczalnik do objętości 15 ml i znów ochładza, po czym dodaje 87 mg (0,75 milimola) 1-metylo-1H-tetrazolotolu-5 i ogrzewa w temperaturze 65–70°C, kontrolując przebieg reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po upływie 3 godzin chromatograficznie stwierdza się prawie całkowity zanik związku wyjściowego. Po upływie 4 godzin mieszaninę przerabia się, produkt oczyszcza w sposób praktycznie taki sam jak w poprzednich przykładach. Otrzymuje się 189 mg (65,5%) surowego produktu i 46 mg (około 16%) produktu oczyszczonego.

Widmo PMR ($\text{CDCl}_3 + 2\text{d}$ aceton- d_6): 1,45 (s, 9, $-\text{COO}-\text{III}-\text{rz.}-\text{C}_6\text{H}_5$), 3,35 (s, 2, $2-\text{CH}_2$), 3,85 (s, CH_3 z tetrazolu), 4,3 (s, 2, $3-\text{CH}_2\text{S}$), 4,9 (d, 1, $J=6\text{Hz}$, C_6-H), 5,3 (q, 1, $J=3\text{Hz}$, C_7-H), 5,4 (s, 1, $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}$), 5,75 (d, 1, $J=6\text{Hz}$, $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}-\text{NH}$), 6,4 (s, 1, COOH), 6,8 (d, 2, $J=8\text{Hz}$, grupa o wzorze 34) i 7,9 (d, 1, $-\text{CONH}$).

Przykład XXVII. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-fenoksyacetamido]-cefemo-3-karboksyloвого-4 w 1,2-dwuchloroetanie.

60 ml 1,2-dwuchloroetanu ogrzewa się w temperaturze wrzenia, stosując nasadkę azeotropową i usuwa się 15 ml rozpuszczalnika. Pozostałe 45 ml ochładza się, dodaje

406 mg (1 milimol) kwasu 7-(2-fenoksyacetamido)-cefalosporanowego, oddestylowuje rozpuszczalnik do 30 ml i znów ochładza, po czym dodaje się 174 mg (1,5 milimola) 1-metylo-1H-tetrazolotolu-5 i całość ogrzewa w temperaturze wrzenia pod azotem, w ciągu 12 godzin. Chromatografia cienkowarstwowa, podczas rozwijania mieszaninę 10 części eteru etylowego i 3 części mieszaniny 3:1 kwasu octowego i wody, wykazuje obecność produktu, nadmiaru tiolu, małej ilości wyjściowego kwasu cefalosporanowego i nieznanego związku. Mieszaninę reakcyjną przerabia się w sposób praktycznie taki sam, jak opisano w dwóch poprzednich przykładach.

Chromatografia produktu końcowego wykazuje, że jest on identyczny z produktem otrzymanym w uprzednio znany sposób.

Widmo PMR (CDCl_3): 3,65 (s, 2, $2-\text{CH}_2$), 3,9 (s, 3, CH_3 z tetrazolu), 4,35 (s, 2, $3-\text{CH}_2\text{S}$), 4,65 (s, 2, $\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}$), 5,1 (d, 1, $J=4\text{Hz}$, C_6-H), 5,9 (q, 1, $J=4\text{Hz}$, C_7-H), 7,1 (m, 5, C_6H_5), 7,6 (d, 1, $J=10\text{Hz}$, $-\text{CONH}$) i około 9 (s, 1, $-\text{COOH}$).

Przykłady XXVIII–XXXI. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksyloвого-4 w fluorobenzenu.

XXVIII — 41 mg (0,1 milimola) kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksyloвого-4, wytwarza się w czterech różnych reakcjach, w których stosuje się różne następujące kwasy cefalosporanowe:

XXVIII — 41 mg (0,1 milimola) kwasu 3-(propionyloksymetylo)-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksyloвого-4,

XXIX — 42 mg (0,1 milimola) kwasu 3-(2-metylopropionyloksymetylo)-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksyloвого-4,

XXX — 42 mg (0,1 milimola) kwasu 3-(n-butyloksymetylo)-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksyloвого-4,

XXXI — 43 mg (0,1 milimola) kwasu 3-(cyklobutyloksymetylo)-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksyloвого-4.

W każdym przypadku związek zawieszają w 10 ml fluorobenzenu (suszonego nad glinokrzemianowym środkiem suszącym, sprzedawanym pod nazwą sita molekularne 4-A Linde). Następnie dodaje się w każdym przypadku 18 mg (0,15 milimola) 1-metylo-1H-tetrazolotolu-5 i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu około 24 godzin. Wytrącony produkt odsączają i suszą.

Chromatografia cienkowarstwowa w mieszaninie octanu etylu i kwasu octowego wykazuje, że w każdym przypadku podstawienie jest ilościowe. Widma PMR każdego z produktów są identyczne z widmem próbki otrzymanej drogą podstawienia w środowisku wodnym.

Przykład XXXII. Wytwarzanie kwasu 3-[(3-metylo-1,2,4-oksadiazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksyloвого-4 w 1,1,2-trójchloroetanie.

396 mg (1 milimol) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego zawieszają w 40 ml 1,1,2-trójchloroetanu i dodaje 116 mg (1 milimol) 3-metylo-1,2,4-oksadiazolotolu-5. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu około 3 godzin w temperaturze 113°C, w łaźni olejowej, następnie pozostawia do ochłodzenia w ciągu nocy i odparowuje do oleju. Do tej pozostałości dodaje się octanu etylu i nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego.

Ekstrakt octanowy przemywa się roztworem wodorowęglanu sodu. Warstwy węglanowe łączy się i przemywa octanem etylu. Warstwę wodną pokrywa się nową porcją octanu etylu, ochładza w łaźni lodowej i pH doprowadza do 2,5 dodatkiem 20% HCl. Warstwę rozdziela się i wodną jeszcze raz ekstrahuje. Roztwór octanowy przemywa się, miesza z nasyconym roztworem chlorku sodowego i suszy nad siarczanem magnezu, sący i odparowuje. Do pozostałości dodaje się 1,1,2-tróchloroetanu i produkt zestala się. Otrzymuje się 220 mg (48%).

Tożsamość produktu potwierdza się za pomocą widm PMR, IR i UV oraz bioautogramu. Widmo PMR (DMSO- d_6): 2,35 (s, 3, CH_2 z oksadiazolu), 3,7 (q, 2, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 3,8 (s, 2, - CH_2CONH -), 4,4 (q, 2, $J=14\text{Hz}$, 3- CH_2S -), 5,1 (d, 1, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,6 (q, 1, $J=4\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,9, 7,3 (t, d, 3, H z tiofenu), 9,1 (d, 1, $J=8\text{Hz}$, - CH_2CONH -).

Przykład XXXIII. Wytwarzanie kwasu 3-[(1H-1,3,4-triazolilo-5)tiometylo] -7- [2-(tienylo-2)acetamido] -cefemo -3- karboksylowego-4 w 1,1,2-tróchloroetanu.

396 mg (1 milimol) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido] -cefalosporanowego zawieszają się w 30 ml 1,1,2-tróchloroetanu i dodaje 100 mg (około 1 milimola) 1H-1,3,4-triazololu-5. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 105°C. Po upływie 30 minut wytrąca się produkt. Całość ogrzewa się w temperaturze około 100°C w ciągu około 6 godzin, a następnie ochładza do temperatury pokojowej. Produkt odsącza się i przemywa 1,1,2-tróchloroetanem. Wydajność 380 mg (87%).

Tożsamość produktu potwierdza się za pomocą IR, PMR i UV i bioautogramu. Autobiogram wskazuje także na obecność wyjściowego kwasu cefalosporanowego, którego ilość według wysokociśnieniowej chromatografii ciśnieniowej wynosi 6,8%. Widmo PMR (DMSO- d_6): 3,7 (s, 2, 2- CH_2), 3,8 (s, 2, - CH_2CONH -), 4,2 (q, 2, $J=5\text{Hz}$, 3- CH_2S -), 5,1 (d, 1, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,7 (q, 1, $J=4\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,0 (i 7,4 (t, d, 3, H z tiofenu), 8,45 (s, 3, >NH z triazolu) i 9,13 (d, 1, $J=8\text{Hz}$, - CH_2CONH -).

Przykład XXXIV. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7- (2-fenylacetamido) cefemo -3- karboksylowego-4 w chloroformie.

195 mg (0,5 milimola) kwasu 7-(2-fenylacetamido) -cefalosporanowego zawieszają się w 75 ml chloroformu i dodaje 75 mg (0,65 milimola) 1-metylo-1H-tetrazololu-5. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w łaźni wodnej w temperaturze 80–85°C, w ciągu 3 godzin i oddestylowuje 60 ml rozpuszczalnika. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje obecność bardzo małej ilości produktu. Dodaje się 20 ml 1,2-dwuchloroetanu i ogrzewanie kontynuuje w ciągu nocy. Chromatografia wykazuje obecność małej ilości wyjściowej cefalosporyny. Po upływie łącznie 26 godzin mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej. Produkt przerabia się w sposób opisany w przykładzie XXXII i otrzymuje 80 mg oczyszczonego związku (35%).

Tożsamość produktu potwierdza się za pomocą IR, UV i bioautogramu, PMR (DMSO- d_6): 3,6 (s, 2, 2- CH_2), 3,7 (s, 2, - CH_2CONH -), 4,0 (s, 3, CH_3 z tetrazolu), 4,3 (s, 2, 3- CH_2S -), 5,1 (d, 1, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,7 (q, 1, $J=4\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,3 (s, 5, C_6H_5 -) i 9,13 (s, 1, $J=8\text{KHz}$, - CH_2CONH -).

Przykład XXXV. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7- acetamidocefemo -3- karboksylowego-4 w 1,2-dwuchloroetanu.

314 mg (1 milimol) kwasu 7-acetamidocefalosporanowego i 98 mg (0,65 milimola) 1-metylo-1H-tetrazololu-5, miesza się w 70 ml 1,2-dwuchloroetanu i następnie oddestylowuje 50 ml rozpuszczalnika, po czym ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu około 24 godzin.

Mieszaninę reakcyjną przerabia się w sposób podany w przykładzie XXXII, otrzymując 120 mg (32%) produktu, którego tożsamość potwierdza się analizą widm PMR, IR, UV i bioautogramem. PMR (DMSO- d_6): 1,97 (s, 3, CH_3CONH -), 3,7 (s, 2- CH_2), 4,0 (s, 3, CH_3 z tetrazolu), 4,35 (s, 2, 3- CH_2S -), 5,1 (d, 1, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,7 (q, 1, $J=4\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$) i 8,8 (d, 1, $J=8\text{Hz}$, - CH_2CONH -).

Przykład XXXVI. Wytwarzanie kwasu 3-[(3-metylo-1,2,4-tiadiazolilo-5)tiometylo] -7- [2-(tienylo-2)acetamido] -cefemo-3- karboksylowego-4 w 1,1-dwuchloroetanu.

Mieszaninę 200 mg (0,5 milimola) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido] -cefalosporanowego i 85 mg (0,65 milimola) 3-metylo-1,2,4-tiadiazololu-5 w 50 ml 1,2-dwuchloroetanu, ogrzewa się w temperaturze 95°C, w łaźni olejowej.

Następnie temperaturę łaźni utrzymuje się w granicach około 90°C, w ciągu około 19 godzin. Mieszaninę reakcyjną usuwa się z łaźni, ochładza i ziębi w ciągu jednego dnia, po czym dodaje trzy objętości octanu etylu i przemywa dwoma porcjami po 50 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego. Połączone ekstrakty węglanowe ekstrahuje się octanem etylu, pokrywa świeżą warstwą octanu etylu i ochładza w łaźni lodowej. Następnie wartość pH doprowadza się do 2,0, warstwy rozdziela i wodną jeszcze raz ekstrahuje octanem etylu. Połączone ekstrakty octanowe przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem magnezu, sący i odparowuje, otrzymując 252 mg piankowatego osadu. Osad ten krystalizuje się z acetonu i eteru etylowego, otrzymując 153 mg (65%) produktu, którego tożsamość potwierdza się za pomocą PMR, UV, IR i bioautogramu.

Widmo PMR (DMSO- d_6): 3,7 (s, 2, 2- CH_2), 3,8 (s, 2, - CH_2CONH -), 4,5 (q, 2, $J=15\text{Hz}$, 3- CH_2S -), 5,1 (d, 1, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,7 (q, 1, $J=4\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,96 i 7,38 (t, d, 3, H z tiofenu) i 9,13 (d, 1, $J=8\text{Hz}$, - CH_2CONH -).

Przykład XXXVII. Wytwarzanie kwasu 3-[(pirymidyno-2)tiometylo] -7- [2-(tienylo-2)acetamido] -cefemo -3- karboksylowego-4 w acetonitrylu.

Mieszaninę 2,0 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido] -cefalosporanowego i 0,62 g (5,5 milimola) 2-merkaptopirymidyny w 25 ml bezwodnego acetonitrylu, ogrzewa się w temperaturze wrzenia około 16 godzin, podczas mieszania. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje całkowitą konwersję w produkt. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej i odsącza produkt, przemywa około 50 ml acetonitrylu i suszy w temperaturze 50°C, w ciągu 4 godzin, pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 1,86 g (83%) kremowych kryształów o temperaturze topnienia 217°C (z rozkładem).

Widmo PMR w DMSO- d_6 nie wykazuje obecności związku wyjściowego. Tożsamość produktu potwierdza IR, UV i PMR. Widmo PMR (DMSO- d_6): 3,55 (q, 2, 2- CH_2 , $J=18\text{Hz}$), 3,74 (s, 2, - CH_2CONH -), 4,28 (q, 2, 3- CH_2S -, $J=13\text{Hz}$), 5,00 (d, 1, $\text{C}_6\text{-H}$; $J=5\text{Hz}$), 5,64 (q, 1, $\text{C}_7\text{-H}$, $J+5\text{Hz}$, $J=9\text{Hz}$), 7,08 i 8,52 (m, d, 6, H z tiofenu i pirymidyny) i 9,00 (d, 1, - CH_2CONH -, $J=9\text{Hz}$).

Przykład XXXVIII. Wytwarzanie kwasu 3-[(pirymidyno-2)tiometylo] -7- [2-(tienylo -2)acetamido] -cefemo -3 karboksylowego-4 w kwasie octowym.

Mieszaninę 2,0 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego, 0,6 g (5,4 milimola) 2-merkaptopirymidyny i 0,41 g (5 milimola) octanu sodowego, w 25 ml kwasu octowego lodowatego, ogrzewa się w temperaturze 85°C w ciągu 4 godzin. Podczas ogrzewania krystalizuje produkt. Mieszaninę ochładza się do temperatury pokojowej, odsącza produkt, przemywa kwasem octowym i suszy, otrzymując 1,58 g (70,5%) kremowego, krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 218°C (z rozkładem).

Tożsamość produktu potwierdza IR, UV, PMR i analiza elementarna. Widmo PMR jest identyczne z widmem produktu z przykładu XXXVII.

Przykład XXXIX. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7- [2-(tienylo -2)acetamido]- cefemo -3- karboksylowego-4 w kwasie octowym.

Mieszaninę 2,0 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego, 0,81 mg (7 milimoli) 1-metylo-1H-tetrazoliotolu-5 i 0,41 mg (5 milimoli) octanu sodowego, w 25 ml kwasu octowego lodowatego, ogrzewa się w ciągu 8 godzin, w temperaturze 75—77°C. Przebieg reakcji sprawdza się co godzinę za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, stwierdzając po 8 godzinach zakończenie reakcji. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury 40—45°C i usuwa kwas octowy pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się 50 ml octanu etylu i 50 ml wody. Warstwę wodną zakwasza się do pH 1,5 za pomocą 1n H₂SO₄. Warstwę octanową oddziela się, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik w wyparce obrotowej. Pozostały lekki olej rozpuszcza się w 50 ml etanolu i dodaje roztwór 2 ml (10,2 milimola) dwucykloheksyloaminy w 10 ml etanolu.

Nieomal natychmiast wytrąca się osad soli dwucykloheksyloamoniowej. Całość miesza się w ciągu 15 minut, odsącza osad, przemywa go etanolem i suszy. Otrzymuje się 1,2 g (37,8%) produktu o temperaturze topnienia 185—186°C, identycznego, zgodnie z IR, PMR i UV, z produktem otrzymywanym uprzednio.

Przykład XL. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-benzyllo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7- [2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo -3- karboksylowego-4 w 1,2-dwuchloroetanie.

Mieszaninę 2,0 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido] -cefalosporanowego i 1,44 g (7,5 milimola) 1-benzyllo -1H-tetrazoliotolu-5 w 25 ml 1,2-dwuchloroetanu, ogrzewa się i miesza w temperaturze 85°C w ciągu nocy, w łaźni olejowej. Chromatografia cienkowarstwowa nie wykazuje obecności wyjściowego kwasu cefalosporanowego. Rozpuszczalnik odparowuje się w wyparce obrotowej. Pozostały piankowaty osad rozpuszcza się w 25 ml metanolu i mieszaninę ogrzewa w łaźni parowej do całkowitego rozpuszczenia. Rozpuszczalnik odparowuje się w wyparce obrotowej. Krystalizuje produkt. Całość miesza się w ciągu 15 minut, odsącza osad, przemywa go metanolem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 1,6 g (60,6%) produktu o temperaturze topnienia 171—171,5°C.

Przykład XLI. Wytwarzanie kwasu 3-amidynotiometylo -7- [2-(tienylo-2)acetamido] cefemo -3- karboksylowego-4 w acetonitrylu.

Mieszaninę 3,12 g (8 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]- cefalosporanowego i 912 mg (12 milimoli) tiomocznika, w 15 ml acetonitrylu (suszonego nad glinokrzemianowym środkiem suszącym, sprzedawanym pod nazwą sito molekularne 4-A Linde), miesza się i ogrzewa

w temperaturze 87°C w ciągu 24 godzin. Po upływie jednej godziny, z mieszaniny zaczyna wytrącać się osad. Po upływie 24 godzin odsącza się produkt z gorącej mieszaniny reakcyjnej i suszy go. Otrzymuje się 2,5 g (76%) produktu.

Analiza elementarna:

obliczono: C — 43,68, H — 3,91, N — 13,58, znaleziono: C — 43,50, H — 4,03, N — 13,29.

Widmo PMR potwierdza tożsamość produktu.

Przykład XLII. Wytwarzanie kwasu 3-benzylotiometylo -7- [(2-(tienylo-2)acetamido)-cefemo -3- karboksylowego-4 w octanie izopropylowym.

1,0 g (2,5 milimola) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido] cefalosporanowego i 510 mg (3,7 milimola) kwasu tiobenzoesowego, zawieszają się w 20 ml bezwodnego octanu izopropylu i całość ogrzewa w temperaturze wrzenia, w ciągu 31 godzin. W tym czasie następuje całkowite rozpuszczenie reagentów. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje, że pozostałość jest mieszaniną 60:40 produktu i nieprzereagowanego związku wyjściowego. Próbkę produktu oczyszcza się za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym, stosując do rozwijania mieszaninę 16:1 acetonu i kwasu octowego.

Widmo PMR (DMSO-d₆)δ: 3,50 (ABq, 2H, 2—CH₂, J=6Hz, J=19Hz), 3,82 (s, 2H, —CH₂CONH—), 4,20 (d, 2H, 3—CH₂S—, J=5Hz), 5,03 (d, 1H, C₆—H, J=5Hz), 5,69 (d, 1H, C₇—H, J=5Hz), 6,89—8,0 (m, 8H, H aromatyczne).

Przykład XLIII. Wytwarzanie kwasu 3-(fenylo)tiometylo -7- [2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo -3- karboksylowego-4 w 1,2-dwuchloroetanie.

Mieszaninę 2,0 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego i 0,75 ml (7,5 milimola) benzenotolu w 25 ml 1,2-dwuchloroetanu, ogrzewa się w ciągu nocy w temperaturze wrzenia. Chromatografia cienkowarstwowa nie wykazuje obecności wyjściowego kwasu cefalosporanowego. Rozpuszczalnik odparowuje się w wyparce obrotowej i do pozostałości dodaje się 25 ml etanolu i ogrzewa, rozpuszczając częściowo osad. W celu całkowitego rozpuszczenia pozostałości, dodaje się 25 ml metanolu i całość ogrzewa. Otrzymany roztwór przesącza przez watę, dodaje 2,0 g węgla, miesza w ciągu 5 minut i sączy przez pomocniczy materiał filtracyjny. Rozpuszczalnik odparowuje się w wyparce obrotowej. Widmo PMR pozostałości wykazuje obecność pewnej ilości wyjściowego tiolu. Pozostałość zawieszają się w 125 ml octanu izopropylu, sączy i oziębia w ciągu nocy. Następnie przesącza rozcieńcza się 25 ml octanu etylu i przemywa 25 ml rozcieńczonego roztworu wodorowęglanu sodowego dla usunięcia tiolu. Warstwę octanową dodaje się do 25 ml wody i wartość pH wynoszącą 8,5 doprowadza się do 1,4, za pomocą kwasu siarkowego. Warstwę octanową suszy się nad siarczanem magnezu, sączy i odparowuje w wyparce obrotowej. Otrzymuje się 0,92 g (19,4%) piankowego osadu.

Widmo PMR (DMSO-d₆)δ: 3,58 (m, 2, 2—CH₂), 3,75 (s, 2, —CH₂CONH—), 4,12 (q, 2, 3—CH₂S—, J=13Hz), 5,08 (d, 1, C₆—H, J=5Hz), 5,66 (q, 1, C₇—H, J=5Hz, J=9Hz), 7,15 (m, 8, H z tiofenu i benzenu), 9,10 (d, 1, —CH₂CONH—, J=Hz).

Przykład XLIV. Wytwarzanie kwasu 3-[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)tiometylo] -7- (2-fenyloacetamido)-cefemo -3- karboksylowego-4 w 1,2-dwuchloroetanie.

Mieszaninę 1,95 g (5 milimoli) kwasu 7-(2-fenyloacetamido)-cefalosporanowego i 0,99 g (7,5 milimola) 5-metylo-1,3,4-tiadiazoliotolu-2 w 25 ml 1,2-dwuchloroetanu,

ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 16 godzin. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje obecność śladów wyjściowego kwasu cefalosporanowego. Podczas reakcji krystalizuje produkt. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury 0–5°C, sączy, przemywa produkt zimnym 1,2-dwuchloroetanem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 1,82 g (78,8%) produktu o temperaturze topnienia 171–172°C.

Widmo PMR (DMSO- d_6): 2,70 (s, —CH₃ z tiadiazolu), 3,38 (s, 2, —CH₂CONH—), 3,70 (szeroki s, 2, 2—CH₂), 4,40 (q, 2, 3—CH₂S—, J=13Hz), 5,12 (d, 1, C₆—H, J=5Hz), 5,72 (q, 1, C₇—H, J=5Hz, J=9Hz), 7,28 (s, 5, H fenyłowe), 9,08 (d, 1, —CH₂CONH—, J=9Hz).

Przykład XLV. Wytwarzanie kwasu 3-(metylotiometylo)-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3- karboksylowego-4 w chlorku metylenu.

Mieszaninę 24 g (60 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego, 7,0 ml metanotolu i 600 ml chlorku metylenu, miesza się i ogrzewa w ciągu 18 godzin w autoklawie, w temperaturze 84–86°C. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej. Małą ilość substancji nierozpuszczonych odsącza się i przesącz odparowuje. Do pozostałości dodaje się octanu etylu i sączy. Do przesącza dodaje się około 150 ml wody, miesza i dodaje stopniowo 1n roztwór NaOH do pH 5,5. Warstwę wodną oddziela się i zależa do objętości około 75 ml, po czym rozcieńcza do objętości 700 ml wodą i dodaje kwasu octowego lodowatego do pH 3,8. Wytrąca się bezpostaciowy osad i całość miesza się w ciągu 3 godzin w łaźni lodowej a następnie oziębia przez noc. Osad odsącza się, do przesącza dodaje się 100 ml octanu etylu i wartość pH doprowadza do 2,0 za pomocą stężonego kwasu solnego. Warstwę organiczną oddziela się i ekstrahuje 100 ml i następnie 150 ml octanu etylu. Połączone warstwy organiczne suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje rozpuszczalnik. Burzystynowy piankowy osad rozpuszcza się w 50 ml octanu etylu, zaszczebia produktem i pozostawia w chłodni w ciągu nocy. Wytrącony krystaliczny osad odsącza się, przemywa zimnym octanem izopropylu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze około 50°C. Otrzymuje się 3,2 g (14%) produktu, którego tożsamość potwierdza widmo PMR.

Widmo PMR δ : 2,00 (s, 3, 3—CH₂SCH₃), 3,74 (m, 3—CH₂S—, 2—CH₂ i —CH₂CONH—), 5,14 (d, 1, C₆—H, J=5Hz), 6,64 (q, 1, C₇—H, J=5Hz, J=9Hz), 7,15 (m, 3, H z tiofenu) i 9,12 (d, 1, —CH₂CONH—, J=9Hz).

Przykład XLVI. Wytwarzanie kwasu 7-(2-formyloksy-2- fenyloacetamido)-3-(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo-cefemo-3- karboksylowego-4, w postaci soli sodowej, w benzenie.

Mieszaninę 2,17 g (4,65 milimola) kwasu 7-(2-formyloksy-2- fenyloacetamido)-cefalosporanowego i 0,87 g (7,5 milimola) 1-metylo-1H- tetrazolotolu-5 w 25 ml benzenu, ogrzewa się w temperaturze wrzenia (około 80°C), w ciągu 12 godzin. Podczas ogrzewania na ściankach naczynia osadza się miękki osad, który po ochłodzeniu tworzy szklisty osad. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje, że w przesączu znajdują się tylko śladowe ilości produktu, natomiast osad na ściankach zawiera głównie produkt i nieco związku deformylowego. Mieszaninę reakcyjną z dodatkiem acetonu, odparowuje się. Otrzymaną piankową pozostałość rozpuszcza się w 35 ml bezwodnego acetonu i dodaje 10 ml roztworu zawierającego 1,25 g 2-etylokaprobianu sodowego w acetonie. Wytrąca się sól sodowa produktu. Po upływie jednej godziny produkt odsącza się,

przemywa 20 ml acetonu i suszy. Otrzymuje się 1,38 g (58%) produktu, którego tożsamość potwierdza się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej i analizy widma PMR.

5 Widmo PMR (D₂O) δ : 3,48 (q, 2, 2—CH₂, J=18Hz), 4,00 (s, 3, —CH₃ z tetrazolu), 4,10 (m, 2, 3—CH₂S—), 5,05 (d, 1, C₆—H J=5Hz), 5,70 (d, 1, C₇—H, J=5Hz), 6,24 (s, 1, —CHCONH—), 7,50 (m, 5, H fenyłowe) i 8,33 (s, 1, —O—CH)=O).

10 Przykład XLVII. Wytwarzanie kwasu 7-(2-formyloksy-2- fenyloacetamido)-3- [(1-metylo-1H- tetrazolilo-1)tiometylo]-cefemo-3- karboksylowego-4 w czterochlorku węgla.

Mieszaninę 2,17 g (4,65 milimola) kwasu 7-(2-formyloksy-2- fenyloacetamido)-cefalosporanowego i 0,87 g (7,5 milimola) 1-metylo-1H- tetrazolotolu-5 w 25 ml czterochlorku węgla, ogrzewa się w temperaturze wrzenia (około 77°C), w ciągu 12 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej i dekantuje supernatant z nad twarzonego półstałego osadu. Do osadu dodaje się 25 ml 1,2-dwuchloroetanu i ogrzewa. Następuje krystalizacja produktu. Całość ochładza się do temperatury pokojowej i miesza w ciągu około jednej godziny, po czym produkt odsącza się, przemywa 10 ml 1,2-dwuchloroetanu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 45°C, w ciągu nocy. Otrzymuje się 1,54 g (65%) białego krystalicznego osadu.

Tożsamość produktu potwierdza się analizą widma PMR i chromatografią cienkowarstwową, która wykazuje obecność śladowej ilości związku deformylowego. Widmo PMR jest identyczne z widmem produktu z przykładu XVI.

Przykład XLVIII. Wytwarzanie 3-metylo-1,2,4-oksadiazolotolu-5.

30 g (0,4 mola) oksymu acetamidu, 100 ml (1,66-mola) dwusiarczku węgla i 56 ml (0,4 mola) trójetyloaminy, miesza się w 1 litrze pirydyny. Przez roztwór w dwusiarczku węgla przepuszcza się azot. Mieszaninę ogrzewa się w łaźni olejowej, w temperaturze 70°C, w ciągu trzech dni, po czym odparowuje. Do olejowej pozostałości dodaje się octanu etylu i nasyconego roztworu węglanu sodowego. Warstwy rozdziela się i organiczną przemywa nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego. Połączone roztwory węglanowe ekstrahuje się octanem etylu i ekstrakt octanowy odrzuca. Ekstrakt wodny pokrywa się warstwą świeżego octanu etylu i chłodzi w łaźni lodowej. Wartość pH doprowadza się do 2,5 za pomocą 20% kwasu solnego, po czym dodaje się chlorku sodowego do wysycenia roztworu. Roztwór ekstrahuje się octanem etylu, przemywa nasyconym roztworem chlorku sodowego i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Roztwór sączy się i przesącz odparowuje do 1/2 pierwotnej objętości, po czym dodaje się równą objętość czterochlorku węgla i odparowuje do rozpoczęcia krystalizacji. Otrzymuje się 24,8 g (52%) produktu.

Przykład XLIX. Wytwarzanie kwasu 3-[(3-metylo-1,2,4-oksadiazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3- karboksylowego-4 w 1,2-dwuchloroetanie.

100 mg (0,25 milimola) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-3- (karbamylooksymetylo)-cefemo-3- karboksylowego-4 zawieszają się w 25 ml 1,2-dwuchloroetanu i dodaje podczas mieszania 35 mg (0,30 milimola) 3-metylo-1,2,4-oksadiazolotolu-5. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w łaźni olejowej w temperaturze 110°C i oddestylowuje 5 ml rozpuszczalnika, zawierającego ślady wody. Temperaturę łaźni olejowej obniża się do 90–95°C, utrzymując ją w ciągu

19 godzin. Następnie mieszaninę ochładza się do temperatury pokojowej, odsącza nierozpuszczone części i przemywa je 1,2-dwuchloroetanem i eterem etylowym. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje, że jest to nieprzereagowany związek wyjściowy, zawierający jedynie śladowe ilości produktu. Przesącz odparowuje się i do oleistej pozostałości dodaje się roztworu wodorowęglanu sodowego i octanu etylu. Warstwy rozdziela się i do wodnej dodaje nową porcję octanu etylu, chłodzi w łaźni lodowej i doprowadza pH do 2,5 za pomocą 20% kwasu solnego. Warstwę organiczną oddziela się a wodną ekstrahuje nową porcją octanu etylu. Połączone ekstrakty octanowe przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem magnezowym, sączy i odparowuje. Oleistą pozostałość krystalizuje się z mieszaniny 1:1 heksanu i eteru etylowego. Otrzymuje się 13 mg (11,5%) produktu, którego tożsamość potwierdza widmo PMR i IR, identyczne jak dla związku otrzymywanego według przykładu XXXII.

Przykład L. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[-(2-III-rz.-butoksykarbonylo-2-fenylacetamido)-cefemo-3- karboksylowego-4 w nitrometanie.

Mieszaninę 490 mg (1 milimol) kwasu 7-(2-III-rz.-butoksykarbonylo-2-fenylacetamido)-cefalosporanowego i 145 mg (1,25 milimola) 1-metylo-1H-tetrazolotolu-5 w 15 ml bezwodnego nitrometanu, ogrzewa się pod azotem, w temperaturze 85–90°C, w ciągu 8 godzin. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje obecność produktu, nadmiaru tiolu, produktu zdekarboksylowanego i brak wyjściowego kwasu cefalosporanowego. Nitrometan odparowuje się i pozostały pomarańczowy, piankowy osad rozpuszcza się w 10 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego, po czym dodaje się 20 ml wody i całość przemywa octanem etylu aż do uzyskania klarownego roztworu przemywającego. Roztwory octanowe łączy się, dodaje 20 ml wody, ochładza mieszaninę do temperatury 0°C i pH doprowadza do 2,2 za pomocą 20% kwasu solnego. Warstwy rozdziela się i wodną przemywa octanem etylu. Połączone ekstrakty octanowe przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem magnezowym, sączy i odparowuje. Otrzymuje się 455 mg (83%) brązowego piankowego osadu.

Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje obecność produktu, śladów tiolu i śladów produktu zdekarboksylowanego.

455 mg (0,833 milimola) produktu rozpuszcza się w 7 ml octanu etylu i wkrapla się 0,833 ml octanu litu, podczas mieszania. Otrzymuje się brązowy osad soli litowej, który odsącza się, przemywa octanem etylu i suszy w ciągu nocy, pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się 368 mg (80%) produktu, którego tożsamość potwierdza chromatografia cienkowarstwowa, widmo PMR, bioautogram, analiza elementarna i widma IR i UV.

Chromatografia wykazuje ślady związku zdekarboksylowanego. Widmo PMR (CDCl_3): 1,4 (s, 9, —COO-III-rz.- C_6H_5), 3,6 (s, 2, 2— CH_2), 3,85 (s, 3, CH_2 z tetrazolu), 4,3 (s, 2, 3— CH_2S —), 4,44 i 4,45 (2s, 1, C_6H_5 —CH), 4,9 (d, 1, J=6Hz, C_6 —H), 5,8 (q, 1, J=6Hz, C_7 —H), 7,35 (s, 5, C_6H_5 —), 8,2 i 7,8 (2d, 1, J=9Hz, —CONH—) i 9,3 (s, 1, —COOH).

Przykład LI. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[N-(1,3-dwumetyloureidokarbonylo)-2-fenylglicylamido]-cefemo-3- karboksylowego-4 w nitrometanie.

130 mg (0,25 milimola) kwasu 7-[N-(1,3-dwumetyloureidokarbonylo)-2-fenylglicylamido]-cefalosporanogo zawieszają się w 5 ml nitrometanu i dodaje 43,5 mg (0,375 milimola) 1-metylo-1H-tetrazolotolu-5. Całość ogrzewa się pod azotem, w temperaturze 85°C, w ciągu 12 godzin, a następnie pozostawia w temperaturze pokojowej w ciągu weekendu. Mieszaninę reakcyjną sączy się i osad przemywa małą ilością nitrometanu, po czym suszy w suszarce próżniowej, w temperaturze 35°C. Otrzymuje się 83 mg (58%) produktu, którego tożsamość potwierdza chromatografia cienkowarstwowa, widma PMR, IR, UV oraz analiza elementarna i bioautogram.

Widmo PMR ($\text{DMSO}-d_6$): 2,65 (d, 3, J=4Hz, —CONH CH_2), 3,15 (s, 3, CON CH_2 CO—), 3,6 (s, 2, 2— CH_2), 3,9 (s, 3, CH_2 z tetrazolu), 4,3 (s, 2, 3— CH_2S —), 5,0 (d, 1, J=5Hz, C_6 —H), 5,5 (d, 1, J=7Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$)-N-(HCO), 5,7 (q, 1, C_7 —H), 5,8 (q, 1, —CONH CH_2), 7,4 (s, 5, C_6H_5 —), 9,3 (d, 1, J=8Hz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCONH}$ —), 10 (d, 1, J=8Hz, C_6H_5 —CH(NH—)—CO—).

Przykład LII. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-tienylo-2(acetamido)-cefemo-3- karboksylowego-4 w acetonitrylu z dodatkiem jodku czterobutyloamoniowego.

Mieszaninę 2,0 (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3- karboksylowego-4, 1,2 g (10 milimoli) 1-metylo-1H-tetrazolotolu-5, 0,2 g jodku czterobutyloamoniowego oraz 25 ml bezwodnego acetonitrylu, ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 8 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej i usuwa rozpuszczalnik za pomocą wyparki obrotowej. Do pozostałości dodaje się gorącą mieszaninę 25 ml octanu izopropylu i 5 ml acetonitrylu, po czym sączy i pozostawia do powolnego ochłodzenia. Produkt krystalizujący w postaci kremowych kryształów odsącza się, przemywa octanem izopropylu i suszy. Otrzymuje się 1,30 g (57,5%) produktu, którego widmo PMR jest identyczne z widmem produktu z przykładu V.

Przykład LIII. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3- karboksylowego-4 w 1,2-dwuchloroetanie z dodatkiem jodku czterobutyloamoniowego.

Powtarza się postępowanie z przykładu LII, z tym, że jako rozpuszczalnik stosuje się 1,2-dwuchloroetan. Po dodaniu 2 ml dwucykloheksyloaminy otrzymuje się 1,55 g (48,9%) soli dwucykloheksyloamoniowej produktu, której widmo PMR jest identyczne z widmem produktu z przykładu I.

Przykład LIV. Wytwarzanie kwasu 3-(fenyltio) metylo-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3- karboksylowego-4 w 1,2-dwuchloroetanie z dodatkiem 1-metylo-5-(metylotio)-1H-tetrazolu.

Mieszaninę 2,0 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego, 0,75 ml (7,5 milimola) benzenotolu i 0,65 g 1-metylo-5-metylotio-1H-tetrazolu, w 25 ml 1,2-dwuchloroetanu, ogrzewa się w temperaturze wrzenia. Chromatografia cienkowarstwowa po około 14 godzinach ogrzewania wykazuje, że reakcja zaszła całkowicie. Rozpuszczalnik odparowuje się w wyparce obrotowej i pozostałość ekstrahuje się kilkakrotnie eterem etylowym. Po usunięciu rozpuszczalnika pozostaje 1,66 g żółtawo-brunatnego osadu (74%). Widma IR i PMR są identyczne z widmami produktu wytwarzanego według poprzednich przykładów.

Przykład LV. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7- [2- (tienylo-2)acetamido]-cefemo-3- karboksylowego-4 w izopropanolu.

Mieszaninę 2,0 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]- cefalosporanowego i 0,87 g (7,5 milimola) 1-metylo -1H- tetrazolotiolu-5 w 25 ml izopropanolu, umieszcza się w kolbie zaopatrzonej w chłodnicę z rurką zawierającą bezwodny siarczan wapniowy, sprzedawany pod nazwą firmową Drierite. Kolbę zanurza się w łaźni olejowej o temperaturze 84—85°C. Przebieg reakcji kontroluje się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po 40 godzinach ogrzewania w temperaturze 82—83°C, tylko połowa kwasu cefalosporanowego ulega reakcji.

Przykład LVI. Wytwarzanie kwasu 3-(2-oksazoliotiometylo) -7- [2- (1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefemo-3 -karboksylowego-4 w nitrometanie.

Zawiesinę 0,38 g (1 milimol) kwasu 7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido] -cefalosporanowego i 0,11 g (1,1 milimola) oksazolotiolu-2 w 5 ml nitrometanu, umieszcza się w łaźni olejowej o temperaturze 90—91°C. Reakcję prowadzi się w atmosferze suchego azotu. Po upływie 20 minut wszystkie reagenty rozpuszczają się a po 35 minutach zaczyna krystalizować produkt. Po upływie 6 godzin mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej, odsącza produkt. przemywa go 7 ml nitrometanu, suszy na powietrzu i następnie pod zmniejszonym ciśnieniem, w ciągu 3 godzin, w temperaturze 40°C. Otrzymuje się 0,36 g (85,7%) kremowego krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 196°C (z rozkładem).

Widmo PMR wykazuje, że produkt zawiera 70%żądanego związku i 30% wyjściowego kwasu cefalosporanowego.

Produkt rekrytalizuje się z 5 ml DMSO-d₆ i 10 ml wody, odsącza, przemywa 5 ml mieszaniny 2:1 wody i DMSO-d₆, suszy na powietrzu a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 50°C, w ciągu 6 godzin. Otrzymuje się 0,26 g produktu, widmo PMR, którego wykazuje zawartość 87%żądanego związku i 13% wyjściowego kwasu cefalosporanowego. Rekrytalizację powtarza się, stosując 3 ml DMSO-d₆ i 6 ml wody i mieszając całość w ciągu 1 godziny. Otrzymuje się 0,21 g produktu, którego widmo PMR (DMSO-d₆) wykazuje, że zawartość kwasu cefalosporanowego zmniejszyła się do 5% i potwierdza tożsamośćżądanego związku.

PMR δ : 3,75 (s, 2, 2-CH₂), 4,34 (q, 2, 3-CH₂-S, J=14Hz), 5,16 (d, 1, C₆-H, J=5Hz), 5,76 (q, 1, C₇-H, J=5Hz, J=9Hz), 5,44 (s, 2, -CH₂CONH-), 7,28 (s, 1, C₈-H z oksazolu), 8,14 (s, 1, C₅-H z oksazolu), 9,37 (s, 1, H z tetrazolu) i 9,53 (d, 1, -CONH-, J=9Hz).

Przykład LVII. Wytwarzanie kwasu 3-(2-oksazolilometylo) -7- (2-formylooksy -2- fenyloacetamido)-cefemo-3-karboksylowego-4 w 1,2-dwuchloroetanie.

0,52 g (1 milimol) solwatu kwasu 7-(2-formylooksy-2-fenyloacetamido)-cefalosporanowego z chlorkiem metylenu oraz 0,12 g (1,1 milimola) oksazolotiolu-2 w 20 ml 1,2-dwuchloroetanu, ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu około 16 godzin, po czym ochładza do temperatury pokojowej. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje wyraźną konwersję wżądaną związek. Mieszaninę reakcyjną zatęża się w wyparce obrotowej do około 10 ml. Po jakimś czasie wypada nieco krystalicznego, galearetowatego osadu, który odsącza się, przemywa 1,2-dwuchloroetanem i suszy, otrzymując 0,12 g szarego osadu.

Po całkowitym usunięciu rozpuszczalnika z przesącza, otrzymuje się 0,45 g jasnożółtego piankowego osadu. Osad ten uciera się z 25 ml eteru etylowego i suszy, otrzymując

0,21 g jasnożółtego proszku, którego tożsamość potwierdza widmo PMR δ : 3,56 (m, 2, 2-CH₂), 4,24 (q, 2, 3-CH₂S-, J=13Hz), 5,00 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 5,70 (q, 1, C₇-H, J=5Hz, J=9Hz), 6,14 (s, 1, C₈H₅-CH-), 7,25 (s, 1, C₈-H z oksazolu), 7,45 (m, 5, H z fenyłu), 8,12 (s, 1, C₅-H z oksazolu), 8,35 (s, 1, -CHO) i 9,40 (d, 1, -CONH-, J=9Hz).

Przykład LVIII. Wytwarzanie kwasu 3-[(4-fenylotiazolilo-2)tiometylo] -7- [2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3- karboksylowego-4 w acetonitrylu.

Mieszaninę 2,0 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego i 1,44 g (7,5 milimola)-4-fenylotiazolotiolu-2 w 35 ml acetonitrylu ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 16 godzin chroniąc przed wilgocią atmosferyczną rurką zawierającą jako środek suszący bezwodny siarczan wapniowy, sprzedawany pod nazwą firmową Drierite. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje czystą konwersję w nowy produkt. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej i mieszanii w ciągu 2 godzin, krystalizuje produkt, który odsącza się, przemywa acetonitrylem i suszy. Otrzymuje się 2,25 g (85,6%) produktu o temperaturze topnienia 180°C (z rozkładem.).

Widmo PMR potwierdza tożsamość produktu.

Przykład LIX. Wytwarzanie kwasu 3-[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)tiometylo] -7- [2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefemo -3- karboksylowego-4 w nitrometanie.

Do 25 ml nitrometanu z nad tlenku glinowego dodaje się 1,92 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefalosporanowego i 0,79 g (6 milimoli) 5-metylo-1,3,4-tiadiazolotiolu-2 i całość miesza się i ogrzewa w temperaturze 95°C, w łaźni olejowej, w ciągu 4 godzin. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje, że pozostały tylko ślady wyjściowego kwasu cefalosporanowego (mniej niż 2%). Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej, sączy, przemywa osad nitrometanem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2,11 g (92,5%) produktu o temperaturze topnienia 183,5°C (z rozkładem), którego tożsamość potwierdza widmo PMR.

Przykład LX. Wytwarzanie kwasu 3-[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo -2)tiometylo] -7- [2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefemo -3- karboksylowego w propionitrylu.

Do 25 ml propionitrylu z nad obojętnego tlenku glinowego, dodaje się 1,92 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefalosporanowego i 0,99 g (7,5 milimola) 5-metylo-1,3,4-tiadiazolotiolu-2. Całość ogrzewa się i miesza w temperaturze wrzenia (97°C), w ciągu 9 godzin. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje tylko ślady wyjściowego kwasu cefalosporanowego. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej, sączy, przemywa osad propionitrylem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2,04 g (89,5%) produktu o temperaturze topnienia 186,5°C (z rozkładem). Tożsamość produktu potwierdza widmo PMR.

Przykład LXI. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7- (2-formylooksy -2- fenyloacetamido)-cefemo -3- karboksylowego z kwasu 7-aminocefalosporanowego. w 1,2-dwuchloroetanie.

Do zawiesiny 13,62 g kwasu 7-aminocefalosporanowego (0,05 mola) w 100 ml 1,2-dwuchloroetanu dodaje się 26,25 g trójmetylosililoacetamidu (0,200 mola). Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury 40°C, reagenty rozpuszczają się tworząc mętny roztwór, który następnie ochładza się do temperatury 20°C. Do roztworu wkrapla się w ciągu 20 minut roztwór 10,92 g (0,055 mola) chlorku

2-formyloksy-2- fenyloacetylu w 25 ml 1,2-dwuchloroetanu, podnosząc temperaturę do 30°C. Całość miesza się w ciągu 2 godzin, dodaje 100 ml 1,2-dwuchloroetanu, i przemywa mieszaninę trzema porcjami po 100 ml wody. Warstwy wodne łączy się i ekstrahuje 2 × 50 ml 1,2-dwuchloroetanu, który z kolei przemywa się 40 ml wody. Ekstrakty organiczne łączy się, miesza w ciągu 20 minut z 2,0 g węgla aktywnego, sprzedawanego pod nazwą firmową Darco G-60 i sączy przez ziemię okrzemkową, sprzedawaną pod nazwą firmową Hyflo Super-Cel. Całkowita objętość roztworu wynosi 375 ml, i zawiera on żądany kwas 7-(2-formyloksy-2- fenyloacetamido)-cefalosporanowy. Roztwór ten odparowuje się w temperaturze około 30°C, do ciężaru 336 g, co odpowiada, jak zbadano, 250 ml 1,2-dwuchloroetanu i 22 g kwasu 7-(2-formyloksy-2- fenyloacetamido)-cefalosporanowego. Do roztworu powyższego dodaje się roztwór 6,39 g (55 milimoli) 1-metylo-1H-tetrazolotolu-5 w 250 ml 1,2-dwuchloroetanu i całość ogrzewa do temperatury wrzenia. Wodę pochodzącą z poprzednich przemywań oddestylowuje się azeotropowo, stosując nasadkę azeotropową. Chromatografia cienkowarstwowa po 12 godzinach ogrzewania w temperaturze wrzenia wykazuje prawie normalny przebieg reakcji. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej i zaszczepia w celu wytrącenia produktu, kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-(2-formyloksy-2- fenyloacetamido)-cefemo-3- karboksylowego-4. Po upływie około 2 godzin produkt odsąca się i przemywa 63 ml 1,2-dwuchloroetanu. Otrzymuje się 13,90 g (56,7% w stosunku do kwasu 7-AC) produktu.

Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje czystość produktu a widmo PMR potwierdza, że jest on identyczny z produktem wytwarzanym według przykładu XVI.

Przykład LXII. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-(2-formyloksy-2- fenyloacetamido)-3- cefemo-karboksylowego-4 w 1,2-dwuchloroetanu.

Do 25 ml 1,2-dwuchloroetanu dodaje się 2,33 g (5 milimoli) kwasu 7-(2-formyloksy-2- fenyloacetamido)-cefalosporanowego i 0,64 g (5,5 milimola) 1-metylo-1H-tetrazolotolu-5, i całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 12 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej, po czym ogrzewa się powtórnie do temperatury wrzenia i oddestylowuje 10 ml rozpuszczalnika, po czym wkrapla się 10 ml czterochlorku w temperaturze bliskiej temperaturze wrzenia (77°C). Całość ochładza się do temperatury pokojowej i miesza w ciągu jednej godziny, odsąca produkt, przemywa go 14 ml 40% roztworu czterochlorku węgla w 1,2-dwuchloroetanu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 2,12 g (86,5%) produktu, widmo którego jest identyczne z widmem PMR produktu wytwarzanego według przykładu XVI.

Przykład LXIII. Wytwarzanie kwasu 3-[(3-benzoyloksykarbonyloamino)metylo]-1,2,4-triazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 w nitrometanu.

Mieszaninę 2 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego i 2 g (7,6 milimola) 3-(benzoyloksykarbonyloaminometylo)-1,2,4-triazolotolu-5, w 35 ml nitrometanu, ogrzewa się w temperaturze 80–90°C, podczas mieszania, w ciągu 6 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochładza się i odsąca produkt. Po dwukrotnej rekryształizacji z wodnego roztworu acetonu otrzymuje się 1,2 g

(40%) kremowego, krystalicznego osadu o temperaturze topnienia 174–178°C.

Analiza elementarna dla wzoru $C_{23}H_{24}N_6O_6S_3$:

obliczono: C - 49,99, H - 4,03, N - 13,99, S - 16,01

znaleziono: C - 50,20, H - 4,03, N - 13,76, S - 15,68.

Przykład LXIV. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-(karboksymetylo)-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3- karboksylowego-4 w acetonitrylu.

1,0 g (2,5 milimola) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego i 0,61 g (3,8 milimola) 1-(karboksymetylo)-1H-tetrazolotolu-5 w 75 ml acetonitrylu, ogrzewa się do wrzenia i oddestylowuje 35 ml rozpuszczalnika. Następnie całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 13 godzin, chłodzi, sączy i zateża przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu, przemywa 1n kwasem solnym i solanką i suszy nad siarczanem sodowym, po czym dodaje się heksanu. Wytrącony osad odsąca się i uciera z eterem, otrzymując 0,475 g (38%) brunatnożółtego osadu. Tożsamość produktu potwierdza się przez porównanie z próbką produktu otrzymanego inną drogą syntezy.

Przykład LXV. Wytwarzanie kwasu 3-[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)tiometylo]-7-(3-chloropropionamido)-cefemo-3- karboksylowego-4 w nitrometanu.

Zawiesinę 1,0 g (2,5 milimola) kwasu 7-(3-chloropropionamido)-cefalosporanowego i 0,4 g (3 milimole) 5-metylo-1,3,4-tiadiazolotolu-2 w 20 ml nitrometanu, zanurza się w łaźni olejowej w temperaturze 95–96°C. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje, że reakcja jest zakończona po upływie 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej, sączy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały jasnoczerwony olej krystalizuje po przetrzymywaniu w ciągu dwóch godzin w temperaturze pokojowej. Uciera się go z 15 ml octanu etylu, sączy, przemywa octanem etylu i suszy. Otrzymuje się 0,64 g (55,2%) produktu, którego tożsamość potwierdza się za pomocą IR, UV, miareczkowania, mikroanalizy i PMR.

Analiza elementarna dla wzoru $C_{16}H_{19}ClN_4O_4S_3$:

obliczono:

C - 41,51, H - 4,14, N - 12,10, S - 20,78, Cl - 7,66

znaleziono:

C - 41,70, H - 4,23, N - 11,84, S - 20,51, Cl - 7,88.

Przykład LXVI. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-benzoylo-1H-1,2,3-triazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksylowego-4 w 1,2-dwuchloroetanu.

200 mg (0,5 milimola) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego i 140 mg (0,7 milimola) 1-benzoylo-1H-1,2,3-triazolotolu-5, w 15 ml 1,2-dwuchloroetanu, miesza się i ogrzewa w temperaturze 65–70°C, w ciągu 21 godzin. Rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje 25 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego i mieszaninę ekstrahuje się dwiema porcjami octanu etylu. Do fazy wodnej dodaje się nową porcję octanu etylu, chłodzi całość w łaźni lodowej i pH doprowadza do wartości 2,5 za pomocą 20% kwasu solnego. Kwaśny produkt ekstrahuje się dwiema porcjami octanu etylu a połączone ekstrakty octanowe przemywa się nasyconym roztworem wodnym NaCl i suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym. Siarczan magnezu odsąca się i odparowuje octan etylu pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 76 mg produktu, który, jak to stwierdza się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, jest miesza-

niną związku wyjściowego i produktu. Dla porównania stosuje się standardy produktu i związków wyjściowych.

Przykłądy LXVII—LXXII. Podstawianie kwasu 7-metoksy -7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido] -cefalosporanowego różnymi tiolami, w nitrometanie.

Kwas 7-metoksy -7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido] -cefalosporanowy poddaje się reakcji z różnymi tiolami w nitrometanie. Stosuje się sposób postępowania praktycznie taki sam jak wyżej przedstawiono z tym tylko, że dla izolacji produktów z mieszanin z nieprzereagowanymi związkami wyjściowymi stosuje się wysokociśnieniową chromatografię cieczową. Otrzymuje się następujące związki:

kwas 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-metoksy -7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefemo-3-karboksylo-4, UV max (etanol) 273 m μ (ϵ =9.082),

kwas 3-[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)tiometylo]-7-metoksy -7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefemo-3-karboksylo-4, UV max (etanol) 273 m μ (ϵ =12.785).

Analiza elementarna dla C₁₅H₁₆N₆O₅S₂:

obliczono: C - 37,18, H - 3,33, N - 23,13

znaleziono: C - 36,99, H - 3,31, N - 22,86

kwas 3-[(5-metylo-1,3,4-oksadiazolilo-2)tiometylo]-7-metoksy -7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefemo-3-karboksylo-4, UV max (etanol) 269 m μ (ϵ =8.910).

Analiza elementarna dla C₁₅H₁₆N₆O₅S₂:

obliczono: C - 38,46, H - 3,44, N - 23,92

znaleziono: C - 38,58, H - 3,69, N - 23,91

kwas 3-[(1-karboksymetylo)-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-metoksy -7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefemo-3-karboksylo-4, UV max (etanol) 269 m μ (ϵ =7669).

Analiza elementarna dla C₁₅H₁₆N₁₀O₇S₂:

obliczono: C - 35,16, H - 3,15, N - 27,33

znaleziono: C - 35,42, H - 3,38, N - 27,39

kwas 3-[(4,5-dwuwodoro-6-hydroksy-4-metylo-5-keto-1,2,4-triazynilo-3)tiometylo]-7-metoksy -7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefemo-3-karboksylo-4, UV max (etanol) 274 (ϵ =11967).

Analiza elementarna dla C₁₆H₁₇N₉O₇S₂:

obliczono: C - 37,57, H - 3,35, N - 24,65

znaleziono: C - 36,96, H - 3,80, N - 27,63

kwas 3-[(1,3,4-triazolilo-5)tiometylo]-7-metoksy -7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefemo-3-karboksylo-4.

Analiza elementarna dla C₁₄H₁₅N₉O₅S₂:

obliczono: C - 37,08, H - 3,33, N - 27,80

znaleziono: C - 36,98, H - 3,43, N - 27,79

Przykład LXXIII. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(4-etylo-2,3-dwuketopiperazynilo-1-karbonyloamino)-2-fenylacetamido]-cefemo-3-karboksylo-4 w nitrometanie.

Do 6 m nitrometanu osuszonego nad tlenkiem glinowym dodaje się 0,3 g (0,5 milimola) hydratu kwasu 7-[2-(4-etylo-2,3-dwuketopiperazyniokarbonyloamino)-2-fenylacetamido]-cefalosporanowego i 0,0725 g (0,625 milimola) 1-metylo-1H-tetrazoliotolu-5. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 85°C, pod azotem, w ciągu 12 godzin. Odparowuje się nitrometan a pozostałą brązową piankę rozpuszcza się ponownie w roztworze wodorowęglanu sodu i dwukrotnie przemywa octanem etylu. Dodaje się świeżego octanu etylu, chłodzi mieszaninę do temperatury 0°C i doprowadza pH do wartości 2,3. Warstwy oddziela się i przemywa warstwę wodną octanem etylu. Roztwory octanowe łączy się, przemywa nasyconym roztworem NaCl, suszy nad bezwodnym siarczanem ma-

gnezu, sący i odparowuje. Otrzymuje się 130 mg (40% wydajności teoretycznej) jasnożółtego proszku.

Tożsamość produktu potwierdza widmo PMR δ : 1,2(t, 3, -NCH₂CH₃, J=7Hz), 3,65(m, 6, N-CH₂CH₃ i H piperazyny), 4,0(s, 3, -CH₃ z tetrazolu), 4,4(s, 2, 3-CH₂S-), 5,1(d, 1, C₆-H, J=6Hz); 5,8(d, 1, C₇-H, J=8Hz), 6,0(d, 1, C₆H₅-CH)-N-, J=6Hz), 7,4(m, 5, H fenylu), 8,4(d, 1, -CHCONH-, J=8Hz) i 10,0(d, 1, -CH)-NH(CONH-, J=6Hz).

Przykład LXXIV. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-karboksymetylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(4-etylo-2,3-dwuketopiperazynilo-1-karbonyloamino)-2-fenylacetamido]-cefemo-3-karboksylo-4 w 1,2-dwuchloroetanu.

0,3 g (0,5 milimola) hydratu kwasu 7-[2-(4-etylo-2,3-dwuketopiperazyniokarbonyloamino)-2-fenylacetamido]-cefalosporanowego rozpuszcza się w 45 ml 1,2-dwuchloroetanu osuszonego nad tlenkiem glinowym i ogrzewa roztwór w temperaturze 95°C usuwając azeotropowo wodę.

Po zebraniu 40 ml rozpuszczalnika dodaje się 10 ml nitrometanu i 0,160 g (1 milimol) 1-(karboksymetylo)-1H-tetrazoliotolu-5. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze 90°C, pod azotem, przez 12 godzin. Następnie sący się i odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się gumowatą pozostałość, do której dodaje się octan etylu i nasycony roztwór wodorowęglanu sodu. Mieszaninę przemywa się dwa razy octanem etylu, dodaje się świeżego octanu etylu, chłodzi do temperatury 0°C i doprowadza pH do wartości 2,3 za pomocą 20% HCl. Rozdziela się warstwy i przemywa warstwę wodną octanem etylu. Roztwory octanowe łączy się i przemywa nasyconym HCl, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu, sący, odparowuje i suszy w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się 123 mg produktu.

Identyczność produktu potwierdza widmo PMR δ : 1,2(t, 3, -NCH₂CH₃, J=7Hz), 3,6(m, 4, N-CH₂CH₃ i 5-H z piperazyny), 4,1(m, 2, 4-H z piperazyny), 4,4(s, 2, 3-CH₂S-), 5,1(d, 1, C₆-H, J=5Hz), 5,3(s, 2, 1-CH₂COOH z tetrazolu), 5,75(d, 1, C₇-H, J=6Hz), 5,9(d, 1, C₆H₅-CH)N < (-), 7,4(m, 5, H fenylu) i 9,9(d, 1, C₆H₅-CH(NH)-, J=7Hz).

Przykład LXXV. Wytwarzanie kwasu 3-[(4,5-dwuwodoro-4-metylo-6-hydroksy-5-keto-1,2,4-triazynilo-3)tiometylo]-7-[2-(4-etylo-2,3-dwuketopiperazynilo-1-karbonyloamino)-2-fenylacetamido]-cefemo-3-karboksylo-4 w nitrometanie.

0,3 g (0,5 milimola) hydratu kwasu 7-[2-(4-etylo-2,3-dwuketopiperazynilo-1-karbonyloamino)-2-fenylacetamido]-cefalosporanowego i 0,111 g (0,625 milimola) 5-keto-1,2,4-triazyniotolu-3 rozpuszcza się w 10 ml nitrometanu pod azotem w temperaturze pokojowej i ogrzewa mieszaninę reakcyjną w temperaturze 85°C przez 12 godzin. Wytrącony gumowaty osad barwy brązowej odrzuca się. Rozpuszczalnik odparowuje się powoli. Wytrąca się żółty osad. Pozostałość chłodzi się, sący i przemywa eterem dwuetylowym, otrzymuje się dwa porcje stałego produktu barwy kremowej, identyczne po chromatografii cienkowarstwowej. Całkowita wydajność wynosi 80 mg (24%).

Identyczność produktu potwierdza widmo PMR δ : 1,1(t, 3, -NCH₂CH₃, J=6Hz), 3,3(s, 3, CH₃ z triazyny), 3,65(m, 4, N-CH₂CH₃ i 5H z piperazyny), 4,0(m, 2, 6-H piperazyny), 4,6(s, 2, 3-CH₂-S-), 5,1(d, 1, C₆-H, J=5Hz), 5,75(m, 2, C₆H₅-CH(N)-i C₇-H), 7,45(m, 5, H fenylu), 9,5(d, 1, -CHCONH-, J=8Hz) i 10,0(d, 1, C₆H₅-CH(NH)-, J=Hz).

Przykład LXXVI. Wytwarzanie kwasu 3-[(5-metylotio-1,3,4-tiadiazolilo-2)tiometylo] -7- [2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido] -cefemo -3- karboksylowego -4 w nitrometanie.

15,0 g (39,2 milimola) kwasu 7-[2-(1H-tetrazolilo-1) acetamido]-cefalosporanowego i 6,43 g (39,2 milimola) 5-(metylotio-1,3,4-tiadiazoliotolu-2) zawieszają się w 500 ml nitrometanu przepuszczonego przez kolumnę z obojętnym tlenkiem glinowym. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury 95°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 6 godzin. Następnie chłodzi się ją przez noc, sączy, przemywa 250 ml nitrometanu i suszy w temperaturze 45°C przez 4 godziny, otrzymuje się 18,08 g produktu (94,9%). Produkt ten dodaje się do 150 ml wody i 4,0 ml kwasu octowego. Wartość pH doprowadza się do 6,3 za pomocą 1n NaOH (107 ml) i miesza przez jedną godzinę. Dodaje się roztwór 257 ml 60% mleczanu sodowego i 65 ml etanolu i pozostawia mieszaninę przez 45 minut. Następnie miesza się ją przez 45 minut, sączy, przemywa 3 razy etanolem i suszy. Otrzymuje się 18,1 g. Produkt ponownie zawieszają się w 300 ml etanolu przez 3 godziny, sączy, przemywa etanolem i suszy. Otrzymuje się 14,85 g. Identyczność produktu potwierdza wysokociśnieniowa chromatografia cieczowa.

Przykład LXXVII—LXXXIV. Wytwarzanie kwasu 3-[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)tiometylo] -7- [2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido] -cefemo -3- karboksylowego -4 w różnych rozpuszczalnikach.

Kwas 7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 5-metylo-1,3,4-tiadiazoliotolem-2 w różnych rozpuszczalnikach. Podstawowe warunki reakcji podano w tablicy. Inne dane dotyczące reakcji są podobne jak w poprzednich przykładach.

dotowego kwasu octowego w temperaturze 84—86°C przez 8 godzin. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej i dodaje 0,4 g (1,6 milimola) jodu dla przekształcenia nieprzereagowanego tiolu w dwusiarczek.

Miesza się mieszaninę przez 20 minut w temperaturze pokojowej, wlewa do 100 ml octanu etylu w 50 ml wody i usuwa nadmiar J₂ dodając siarczynu sodowego. Warstwy rozdziela się i przemywa warstwę octanową dwoma 100 ml porcjami wody i jeden raz 50 ml 20% roztworu NaCl, po czym suszy się nad bezwodnym siarczanem sodu. Octan etylu usuwa się w wyparce obrotowej a pozostałość rozpuszcza w 10 ml metanolu. Dodaje się 0,21 g (2 milimole) dwuwodnianu octanu litowego i miesza przez 20 minut w temperaturze pokojowej. Wykryształizowany produkt odsącza się przemywając 5 ml metanolu i suszy. Otrzymuje się 0,34 g (69,4%) białych kryształów.

Identyczność produktu potwierdza widmo PMRδ: 3,50 (ABq, J=17Hz), 3,92 (s, —CH₃ z tetrazolu), 4,20 (s, 3—CH₂S—), 5,04 (d, C₆—H, J=5Hz), 5,24 (s, C₆H₅ CHCONH—), 5,64 (d, C₇—H, J=5Hz) i 7,44 (s, C₆H₅—H). Widmo PMR jest identyczne z widmem oryginalnej próbki produktu otrzymanego przez podstawienie w środowisku wodnym.

Przykład LXXXVI. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7-[2-[o-(III-rz.-butoksykarbonyloaminometylo)fenylo]acetamido]-cefemo -3- karboksylowego -4 w nitrometanie.

0,2 g (0,386 milimola) kwasu 7-[2-[o-(III-rz.-butoksykarbonyloaminometylo)fenylo]acetamido]-cefalosporanowego i 0,047 g (0,405 milimola) 1-metylo-1H-tetrazoliotolu-5 poddaje się przez 12 godzin reakcji w 5 ml nitrometanu, w temperaturze 85°C, pod azotem. Otrzymuje

Tablica

Ilość kwasu cefalosporanowego	Ilość tiolu	Rozpuszczalnik	Temperatura	Czas	Wydajność %	Analiza
1,91 g	0,86 g	acetonitryl (osuszony na sicie)	temperatura wrzenia	24 godziny	87	190°C
0,96 g	0,363 g	nitrobenzen	85°C i 100°C	16 godzin 72 godziny	83	181°C (z rozkładem)
1,96 g	0,5 g	mieszanina 1:1 1,2-dwuchloroetanu i nitrometanu	85°C	14 godzin	88	182—183°C (z rozkładem)
1,26 g	0,5 g	nitroetan	90°C	16 godzin	84	177°C (z rozkładem)
3,82	1,98 g	węglan propylenowy	95°C	8 godzin	68	—
1,91 g	0,99 g	węglan etylenowy	95°C	6 godzin	22	—
2,02 g*	1,0 g	kwas octowy	85°C	5 godzin	55	—
1,92 g	0,79 g	mieszanina 52,5% nitrometanu i 47,5% 2-nitropropanu	95°C	3 godziny 50 minut	89	—

* w postaci solisodowej

Przykład LXXXV. Wytwarzanie soli litowej kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7-(2-hydroksy-2-fenyloacetamido)-cefemo -3- karboksylowego -4 w lodowatym kwasie octowym.

0,48 g (1 milimol) kwasu 7-(2-hydroksy-2-fenyloacetamido)-cefalosporanowego i 0,5 g (4,3 milimola) 1-metylo-1H-tetrazoliotolu-5 poddaje się reakcji w 15 ml lo-

60 się kwas 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7-[2-[o-(III-rz.-butoksykarbonyloaminometylo)fenylo]acetamido]-cefemo -3- karboksylowy-4.

65 Identyczność produktu potwierdza widmo PMRδ: 1,45 (s, 9, —C(CH₃)₃), 3,65 (s, 4, 2—CH₂ i —CH₂CONH—), 3,85 (s, 3, —CH₃ z tetrazolu), 4,3 (m, 4, 3—CH₂S— i —CH₂NHCOO—III-rz.—C₆H₅), 5,0 (d, 2, C₆—H,

$J=4\text{Hz}$), 5,7 (q, 1, C_7-H), 7,25 (s, 5, H fenylu i $-CONH$) i 8,9 (s, 1, $-COOH$).

Przykład LXXXVII. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-(2-ureido-2-fenylacetamido)-cefemo-3- karboksylowego-4 w nitrometanie.

0,224 g (0,5 milimola) kwasu 7-(2-ureido-2-fenylacetamido)-cefalosporanowego i 0,061 g (0,525 milimola) 1-metylo-1H-tetrazoliotolu-5 poddaje się reakcji w 8 ml nittometanu w temperaturze 85°C , przez 12 godzin. Otrzymuje się kwas 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-(2-ureido-3-fenylacetamido)-cefemo-3- karboksylowy-4.

Identyczność produktu potwierdza widmo PMR δ : 3,5 (d, 2, $2-CH_2$, $J=3\text{Hz}$), 3,83 (s, 3, $-CH_3$ z tetrazolu), 4,17 (d, 2, $3-CH_2S-$, $J=3\text{Hz}$), 4,9 (d, 1, C_6-H , $J=5\text{Hz}$) 5,4 (d, 1, $-CH_2CONH-$, $J=8\text{Hz}$), 5,6 (m, 3, C_7-H i $-NH_2$), 6,7 (d, 1, $C_6H_5CH(NH)-$, $J=8\text{Hz}$), 7,25 (m, 5, H z fenylu i 9,2 (d, 1, $-CH_2CONH-$, $J=8\text{Hz}$).

Przykład LXXXVIII. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-(2-cyjanoacetamido)-cefemo-3- karboksylowego-4 w nitrometanie.

0,339 g (1 milimol) kwasu 7-(2-cyjanoacetamido)-cefalosporanowego i 0,122 g (1,05 milimola) 1-metylo-1H-tetrazoliotolu-5 poddaje się reakcji w 10 ml nitrometanu w temperaturze 85°C , pod azotem, w ciągu 12 godzin. Otrzymuje się kwas 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-(2-cyjanoacetamido)-cefemo-3- karboksylowy-4.

Identyczność produktu potwierdza widmo PMR δ : 3,5 (s, 2, $2-CH_2$), 3,65 (s, 2, $CNCH_2CONH-$), 3,95 (s, 3, $-CH_3$ z tetrazolu), 5,35 (s, 2, $3-CH_2S-$), 5,1 (d, 1, C_6-H , $J=6\text{Hz}$), 5,75 (q, 1, C_7-H , $J=4\text{Hz}$), 7,8 (s, 1, $-COOH$) i 8,7 (d, 1, $-CH_2CONH-$, $J=9\text{Hz}$).

Przykład LXXXIX. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(m-chlorofenylotio)acetamido]-cefemo-3- karboksylowego-4 w nitrometanie.

0,390 g (0,855 milimola) kwasu 7-[2-(m-chlorofenylotio)acetamido]cefalosporanowego i 0,104 g (0,9 milimola) 1-metylo-1H-tetrazoliotolu-5 poddaje się reakcji w 10 ml nitrometanu, pod azotem, w temperaturze 85°C , w ciągu 12 godzin. Otrzymuje się kwas 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(m-chlorofenylotio)acetamido]-cefemo-3- karboksylowy-4.

Identyczność produktu potwierdza widmo PMR δ 3,6 (s, 2, $2-CH_2$) 3,75 (s, 2, $-CH_2CONH-$), 3,9 (s, 3, $-CH_3$ z tetrazolu), 4,4 (s, 2, $3-CH_2S-$), 5,0 (d, 1, C_6-H , $J=5\text{Hz}$), 5,8 (q, 1, C_7-H , $J=4\text{Hz}$), 7,15 (m, 4, protony fenylowe), 7,7 (d, 2, $-CH_2CONH-$, $J=8\text{Hz}$) i 8,5 (s, 1, $COOH$).

Przykład XC. Wytwarzanie kwasu [(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(fenylotio)acetamido]-cefemo-3- karboksylowego-4 w nitrometanie.

0,422 g (1 milimol) kwasu 7-[2-(fenylotio)acetamido]-cefalosporanowego i 0,122 g (1,05 milimola) 1-metylo-1H-tetrazoliotolu-5 poddaje się reakcji w 10 ml nitrometanu, w temperaturze 85°C , pod azotem, przez 12 godzin. Otrzymuje się kwas [(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(fenylotio)acetamido]-cefemo-3- karboksylowy-4.

Identyczność produktu potwierdza widmo PMR δ : 3,7 (s, 4, $-CH_2CONH-$ i $2-CH_2$), 3,9 (s, 3, $-CH_3$ z tetrazolu), 4,35 (s, 2, $3-CH_2S-$), 4,9 (d, 1, C_6-H , $J=6\text{Hz}$),

5,8 (q, 1, C_7-H , $J=4\text{Hz}$), 7,25 (s, 5, H fenylu), 7,7 (d, 1, $-CH_2CONH-$, $J=8\text{Hz}$) i 9,4 (s, 1, $-COOH$).

Przykład XCI. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3- karboksylowego-4 w mrówczanie n-butylu.

3,96 g (10 milimoli) kwasu 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowego i 1,28 g (11 milimoli) 1-metylo-1H-tetrazoliotolu-5 poddaje się reakcji w 98 ml mrówczanu n-butylu, w temperaturze $84-86^\circ\text{C}$ przez 48 godzin. Otrzymuje się kwas 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3- karboksylowy-4 o temperaturze topnienia $167,5-168^\circ\text{C}$. Wydajność wynosi 79,5%. Widmo PMR jest identyczne z widmem z przykładu V.

Przykład XCII. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3- karboksylowego-4 w toluenie.

Reakcję prowadzi się w tej samej skali jak w przykładzie XCI z tym, że stosuje się 150 ml toluenu, temperatura wynosi $84-86^\circ\text{C}$ a czas reakcji 136 godzin. Temperatura topnienia produktu wynosi $163-183,5^\circ\text{C}$ a wydajność 88,5%. Widmo PMR produktu jest identyczne z widmem PMR z przykładu V.

Przykład XCIII. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-(III-rz.-butoksykarbonyloamino)-cefemo-3- karboksylowego-4 w nitrometanie.

0,372 g (1 milimol) kwasu 7-(III-rz.-butoksykarbonyloamino)-cefalosporanowego i 0,122 g (1,05 milimola) 1-metylo-1H-tetrazoliotolu-5 poddaje się reakcji w 10 ml nitrometanu w temperaturze 80°C przez 12 godzin. Otrzymuje się kwas 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-(III-rz.-butoksykarbonyloamino)-cefemo-3- karboksylowy-4.

Identyczność produktu potwierdza widmo PMR δ : 1,45 (s, 9, $-C(CH_3)_3$), 3,7 (s, 2, $2-CH_2$), 3,95 (s, 3, $-CH_3$ z tetrazolu), 4,4 (s, 2, $3-CH_2S-$), 5,0 (s, 1, C_6-H), 5,6 (s, 2, C_7-H i CH_2CO-NH) i 13 (s, 1, $-COOH$).

Przykład XCIV. Wytwarzanie kwasu 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(4-etylo-2,3-dwuketopiperazynylokarbonyloamino)-2-(p-hydroksyfenylo)acetamido]-cefemo-3- karboksylowego-4.

0,180 g (0,306 milimola) kwasu 7-[2-[4-etylo-2,3-dwuketopiperazynylokarbonyloamino]-2-(p-hydroksyfenylo)acetamido]-cefalosporanowego i 0,0374 g (0,322 milimola) 1-metylo-1H-tetrazoliotolu-5 poddaje się reakcji w 6 ml nitrometanu, w temperaturze 80°C , przez 12 godzin. Otrzymuje się kwas 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo]-7-[2-(4-etylo-2,3-dwuketopiperazynylokarbonyloamino)-2-(p-hydroksyfenylo)acetamido]-cefemo-3- karboksylowy-4.

Identyczność produktu potwierdza widmo PMR δ : 1,2 (t, 3, $N-CH_2CH_3$), 3,6 (m, 6, $2-CH_2$, 6-H i $N-CH_2CH_3$ piperazyny), 3,9 (m, 2, 5-H piperazyny), 3,95 (s, 3, $-CH_3$ z tetrazolu), 4,4 (s, 2, $3-CH_2S-$), 5,0 (d, 1, C_6-H , $J=6\text{Hz}$), 5,6 (d, 1, C_7-H , $J=6\text{Hz}$), 5,8 (d, 1, $CHCONH-$, $J=8\text{Hz}$), 6,8 (d, 2, H fenylowe, $J=8\text{Hz}$), 7,3 (d, 2, H fenylowe, $J=8\text{Hz}$), 8,3 (d, 1, $-CHCONH$, $J=8\text{Hz}$) i 9,9 (d, 1, $-CH(NH)CONH-$, $J=6\text{Hz}$).

Przykład XCV. Wytwarzanie kwasu 3-[(1,3,4-tiadiazolilo-2)tiometylo]-7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefemo-3- karboksylowego-4 w acetonitrylu.

0,38 g (1 milimol) kwasu 7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefalosporanowego i 0,15 g (1,27 milimola) 1,3,4-tiadiazoliotolu-2 poddaje się reakcji w 15 ml acetonitrylu, w temperaturze wrzenia, pod azotem, przez 24

godziny. Otrzymuje się kwas 3-[(1,3,4-tiadiazolilo-2)tiometylo] -7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefemo -3-karboksylo-4.

Identyczność produktu potwierdza widmo PMR δ : 3,74(m, 2, 2-CH₂-), 4,48(q, 2, 3-CH₂-S, J_{AB}=14), 5,16(d, 1, C₆-H, J=5), 5,42(s, 2, -CH₃ z tetrazolu), 5,76(q, 1, C₇-H, J_{6,7}=5, J_{7,NH}=8), 8,87(s, 1, pierścień, tetrazolu), 9,40(s, 1, wyjściowy tiadiazolotio), 9,53(d, 1 -CH₂CONH-, J=8Hz) i 9,57(s, 1, pierścień tiadiazolu).

Przykład XCVI. Wytwarzanie kwasu 3-[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)tiometylo] -7-[5-karbometoksy-5-(2,4-dwuchlorobenzamidowaleramido) -cefemo -3-karboksylo-4 w 1,2-dwuchloroetanie.

0,3 g (0,5 milimola) kwasu 7-[5-karbometoksy -5-(2,4-dwuchlorobenzamido/waleramido) -cefalosporanowego i 0,1 g (0,75 milimola) 5-metylo-1,3,4-tiadiazolotio-2 poddaje się reakcji w 1,2-dwuchloroetanie w temperaturze wrzenia przez 16,5 godziny, otrzymuje się kwas 3-[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)tiometylo] -7-[5-karbometoksy-5-(2,4-dwuchlorobenzamido/waleramido) -cefemo -3-karboksylo-4.

Przykład XCVII. Wytwarzanie soli litowej 3-[(1-metylo -1H- tetrazolilo-5)tiometylo] -7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido] -cefemo -3- karboksylo-4 w acetonitrylu.

1,91 g (5 milimoli) kwasu 7-[2-(1H - tetrazolilo-1)acetamido]-cefalosporanowego i 0,7 g (6 milimoli) 1-metylo -1H- tetrazolotio-5 w 50 ml acetonitrylu ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 24 godziny i chłodzi do temperatury pokojowej. Rozpuszczalnik usuwa się w wyparce obrotowej do około 10 ml. Dodaje się 40 ml etanolu a następnie 0,3 g wodorotlenku litu w 10 ml metanolu. Produkt to jest sól litowa kwasu 3-[(1-metylo -1H- tetrazolilo 5)tiometylo] -7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefemo -3-karboksylo-4 krystalizuje. Po reakcji miesza się mieszaninę przez 45 minut w temperaturze pokojowej, produkt odsącza się, przemywa etanolem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C. Otrzymuje się 1,60 g (72%) produktu, którego identyczność potwierdza się analizą widma PMR.

Przykład XCVIII. Wytwarzanie kwasu 3-[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)tiometylo] -7-(2-formyloksy-2-feniloacetamido) -cefemo -3- karboksylo-4 w 1,1-dwuchloroetanie.

4,6 g (8,8 milimola) kwasu 7-(2-formyloksy -2- feniloacetamido) -cefalosporanowego i 1,52 g (11,5 milimola) 5-metylo-1,3,4-tiadiazolotio-2 w 50 ml 1,2-dwuchloroetanu, ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 12 godzin i chłodzi do temperatury pokojowej. Produkt to jest kwas 3-[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)tiometylo] -7-(2-formyloksy -2- feniloacetamido)-cefemo -3-karboksylo-4 wytrąca się w postaci gęstej pasty. Mieszaninę rozcieńcza się dodatkowymi 50 ml 1,2-dwuchloroetanu i miesza przez 4 godziny w temperaturze pokojowej. Produkt odsącza się, przemywa 1,2-dwuchloroetanem aż przesącza stanie się klarowny i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40-45°C. Otrzymuje się 2,8 g (63%) produktu, którego identyczność potwierdza się analizą widma PMR.

Przykład XCIX. Wytwarzanie kwasu 3-[(4,5-dwuwodoro-6-hydroksy -4- metylo -5-keto -1,2,4-triazynylo-3)tiometylo] -7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido] -cefemo -3- karboksylo-4 w acetonitrylu.

8,9 g (23,2 milimola) kwasu 7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefalosporanowego i 4,1 g (25,8 milimola) 4,5-dwuwodoro -6- hydroksy -4- metylo -5- keto -1,2,4-

triazynotio-3 w 200 ml acetonitrylu, ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 23 godzin, po czym chłodzi się do temperatury pokojowej. Podczas przebiegu reakcji krystalizuje produkt, który odsącza się, przemywa 50 ml acetonitrylu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40-50°C. Otrzymuje się 9,70 g (86,6%) kwasu 3-[(4,5-dwuwodoro -6- hydroksy -4-metylo -5- keto-1,2,4-triazynylo-3)tiometylo] -7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefemo -3- karboksylo-4, którego identyczność potwierdza się analizą widma PMR.

Przykład C-XLIV. Sposobem według wynalazku prowadzi się ponadto następujące reakcje:

sól sodową kwasu 7-(2- sulfo -2- feniloacetamido)-cefalosporanowego poddaje się reakcji z 1-metylo -1H- tetrazolotio-5 i otrzymuje się sól sodową kwasu 3-[(1-metylo -1H- tetrazolilo-5)tiometylo] -7-(2-sulfo -2- feniloacetamido)-cefemo -3- karboksylo-4,

kwas 7-[2-(4- pirydylotio)acetamido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-metylo -1H- tetrazolotio-5 i otrzymuje się kwas 3-[(1-metylo -1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7-[2-(4-pirydylotio)acetamido] -cefemo -3- karboksylo-4,

kwas 7-[5-karbo -n- butoksy -5-(2,4-dwuchlorobenzamido)waleramido] - cefalosporanowy poddaje się reakcji z 5-metylo -1,3,4- tiadiazolotio-2 i otrzymuje się kwas 3-[(5- metylo -1,3,4-tiadiazolilo-2)tiometylo] -7-[5- karbo -n- butoksy -5-)(2,4-dwuchlorobenzamido)waleramido] -cefemo -3- karboksylo-4,

kwas 7-[5-karbo -n- butoksy -5-(2,4-dwuchlorobenzamido)waleramido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-metylo -1H- tetrazolotio-5 i otrzymuje się kwas 3-[(1-metylo -1H- tetrazolilo -5)tiometylo] -7-[5-karbo-n-butoksy -5-(2,4-dwuchlorobenzamido)waleramido] - cefemo -3- karboksylo-4,

kwas 7-{2-[2-(p-nitrobenzylloksykarbonyloamino) tiazolilo-4] -2- (metoksyimino)acetamido}- cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-metylo -1H- tetrazolotio-5 i otrzymuje się kwas 3-[(1-metylo -1H- tetrazolilo-5)tiometylo] -7-[2-[2-(p- nitrobenzylloksykarbonyloamino)tiazolilo-4] -2- (metoksyimino)acetamido]-cefemo -3- karboksylo-4,

kwas 7-{2-[2-(p- nitrobenzylloksykarbonyloamino)tiazolilo-4] acetamido} cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-metylo -1H-tetrazolotio-5 i otrzymuje się kwas 3-[(1- metylo -1H- tetrazolilo-5)tiometylo] -7-[2-[2-(p-nitrobenzylloksykarbonyloamino)tiazolilo-4] acetamido]-cefemo -3-karboksylo-4,

kwas 7-[(2,2,2 - trójchloroetoksy)karbonyloamino]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 6-hydroksypirydazynotio-3 i otrzymuje się kwas 3-[(6-hydroksypirydazynylo-3)tiometylo] -7- [(2,2,2- trójchloroetoksy)karbonyloamino]-cefemo -3- karboksylo-4,

kwas 7-[2-(tienylo-2)acetamido] - cefalosporanowy poddaje się reakcji z 6-hydroksypirydazynotio-3 i otrzymuje się kwas 3-[(6-hydroksypirydazynylo-3)tiometylo] -7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo -3- karboksylo-4,

kwas 7-[(2,2,2-trójchloroetoksy)karbonyloamino]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z tetrazolo [1,5-b] pirydazynotio-6 i otrzymuje się kwas 3-[(tetrazolo [1,5-b] pirydazynylo -6) tiometylo] -7- [(2,2,2-trójchloroetoksy)karbonyloamino]-cefemo -3- karboksylo-4,

kwas 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z tetrazolo [1,5-b] pirydazynotio-6 i otrzymuje się kwas 3-[(tetrazolo [1,5-b] pirydazynylo-6)

tiometylo [-7-[2-(tienylo-2(acetamido))-cefemo -3-karboksylo]-4,

kwias 7-[2-(2,2-trójkloroetoksy)karbonyloamino]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z solą sodową 1-(sulfometylo)-1H-tetrazolotiole-5 i otrzymuje się sól sodową kwasu 3-[[1-(sulfometylo)-1H-tetrazolilo-5]tiometylo]-7-[(2,2,2-trójkloroetoksy)karbonyloamino]-cefemo -3-karboksylo-4,

kwias 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z solą sodową 1-(sulfometylo)-1H-tetrazolotiole-5 i otrzymuje się sól sodową kwasu 3-[[1-(sulfometylo)-1H-tetrazolilo-5]tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo -3-karboksylo-4,

kwias 7-[(2,2,2-trójkloroetoksy)karbonyloamino]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-[2-(dwumetyloamino)etylo]-1H-tetrazolotiole-5 i otrzymuje się kwas 3-[[1-(2-dwumetyloamino)etylo]-1H-tetrazolilo-5]tiometylo]-7-[(2,2,2-trójkloroetoksy)karbonyloamino]-cefemo-2-karboksylo-4,

kwias 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-[2-(dwumetyloamino)etylo]-1H-tetrazolotiole-5 i otrzymuje się kwas 3-[[1-(2-dwumetyloamino)etylo]-1H-tetrazolilo-5]tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo -3-karboksylo-4,

kwias 7-[2-(tienylo -2)acetamido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z p- metoksybenzenotiolem i otrzymuje się kwas 3-[(p-metoksyfenylo)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo -3-karboksylo-4,

kwias 7-[2-(tienylo -2)acetamido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z p-chlorobenzenotiolem i otrzymuje się kwas 3-[(p-chlorofenylo)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo -3-karboksylo-4,

kwias 7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z o-toluenotiolem i otrzymuje się kwas 3-[(o-tolilo)tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo -3-karboksylo-4,

kwias 7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1,3,4-tiadiazolotiole-2 i otrzymuje się kwas 3-[[1,3,4-tiadiazolilo-2]tiometylo]-7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefemo-3-karboksylo-4,

kwias 7-ftalimidocefalosporanowy poddaje się reakcji z 5-metylo-1,3,4-tiadiazolotiole-2 i otrzymuje się kwas 3-[[5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2]tiometylo]-7-ftalimido-cefemo -3-karboksylo-4,

kwias 7-(2-hydroksy-3-fenyloacetamido)-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 5-metylo-1,3,4-tiadiazolotiole-2 i otrzymuje się kwas 3-[[5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2]tiometylo]-7-(2-hydroksy-2-fenyloacetamido)-cefemo-3-karboksylo-4,

kwias 7-(2-acetoksy-2-fenyloacetamido)-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 5-metylo-1,3,4-tiadiazolotiole-2 i otrzymuje się kwas 3-[[5-metylo-1,2,4-tiadiazolilo-2]tiometylo]-7-(2-acetoksy-2-fenyloacetamido)-cefemo-3-karboksylo-4,

kwias 7-[2-(trójfluorometylotio)acetamido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-metylo-1H-tetrazolotiole-5 i otrzymuje się kwas 3-[[1-metylo-1H-tetrazolilo-5]tiometylo]-7-[2-(trójfluorometylotio)acetamido]-cefemo-3-karboksylo-4,

kwias 7-{2-[2-(p-nitrobenzyluksykarbonyloamino)tiazolilo-4]-2-(metoksyimino)acetamido}-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 4,5-dwuwodoro-6-hydroksy-4-metylo-5-keto-1,2,4-triazynotiole-3 i otrzymuje się kwas 3-[[4,5-dwuwodoro-6-hydroksy-4-metylo-5-keto-1,2,4-triazynilo-3]tiometylo]-7-{2-[2-(p-nitrobenzyluksykar-

bonyloamino)tiazolilo-4]-2-(metoksyimino)acetamido}-cefemo -3-karboksylo-4,

kwias 7-{2-[2-(p-nitrobenzyluksykarbonyloamino)tiazolilo-4]acetamido}-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-[2-(dwumetyloamino)etylo]-1H-tetrazolotiole-5 i otrzymuje się kwas 3-[[1-(2-dwumetyloamino)etylo]-1H-tetrazolilo-5]tiometylo]-7-{2-[2-(p-nitrobenzyluksykarbonyloamino)tiazolilo-4]acetamido}-cefemo -3-karboksylo-4,

kwias 7-{2-[o-(III-rz.-butoksykarbonyloaminometylo)fenylo]acetamido}-cefalosporanowy poddaje się reakcji z tetrazolo [1,5-b] pirydazyntiole-6 i otrzymuje się kwas 3-[[tetrazolo [1,5-b] pirydazyntiole-6]tiometylo]-7-{2-[o-(III-rz.-butoksykarbonyloaminometylo)fenylo]acetamido}-cefemo -3-karboksylo-4,

kwias 7-(2-formyloksy-2-fenyloacetamido)-cefalosporanowy poddaje się reakcji z solą sodową 1-(sulfometylo)-1H-tetrazolotiole-5, i otrzymuje się kwas 3-[[1-(sulfometylo)-1H-tetrazolilo-5]tiometylo]-7-(2-formyloksy-2-fenyloacetamido)-cefemo -3-karboksylo-4,

kwias 7-(2-hydroksy-2-fenyloacetamido)-cefalosporanowy poddaje się reakcji z solą sodową 1-(sulfometylo)-1H-tetrazolotiole-5 i otrzymuje się kwas 3-[[1-(sulfometylo)-1H-tetrazolilo-5]tiometylo]-7-(2-hydroksy-2-fenyloacetamido)-cefemo-3-karboksylo-4,

kwias 7-[2-(tienylo -2)acetamido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z oksazolotiole-2 i otrzymuje się kwas 3-[[oksazolilo-2]tiometylo]-7-[2-(tienylo-2)acetamido]-cefemo-3-karboksylo-4,

kwias 7-(2-formyloksy-2-fenyloacetamido)-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-(karboksymetylo)-1H-tetrazolotiole-5 i otrzymuje się kwas 3-[[1-(karboksymetylo)-1H-tetrazolilo-5]tiometylo]-7-(2-formyloksy-2-fenyloacetamido)-cefemo-3-karboksylo-4,

kwias 7-[2-(trójfluorometylotio)acetamido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-metylo-1H-tetrazolotiole-5 i otrzymuje się kwas 3-[[1-metylo-1H-tetrazolilo-5]tiometylo]-7-[2-(trójfluorometylotio)acetamido]-cefemo-3-karboksylo-4,

kwias 7-[2-(cyjanometylotio)acetamido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-metylo-1H-tetrazolotiole-5 i otrzymuje się kwas 3-[[1-metylo-1H-tetrazolilo-5]tiometylo]-7-[2-(cyjanometylotio)acetamido]-cefemo-3-karboksylo-4,

kwias 7-metoksy-7-[2-(cyjanometylotio)acetamido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-metylo-1H-tetrazolotiole-5 i otrzymuje się kwas 3-[[1-metylo-1H-tetrazolilo-5]tiometylo]-7-metoksy-7-[2-(cyjanometylotio)acetamido]-cefemo-3-karboksylo-4,

kwias 7-[2-(o-benzoiloaminometylofenylo)acetamido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-(karboksymetylo)-1H-tetrazolotiole-5 i otrzymuje się kwas 3-[[1-(karboksymetylo)-1H-tetrazolilo-5]tiometylo]-7-[2-(o-benzoiloaminometylofenylo)acetamido]-cefemo -3-karboksylo-4,

kwias 7-(2-ureido-2-tienyloacetamido)-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-metylo-1H-tetrazolotiole-5 i otrzymuje się kwas 3-[[1-metylo-1H-tetrazolilo-5]tiometylo]-7-(2-ureido-2-tienyloacetamido)-cefemo -3-karboksylo-4,

kwias 7-[2-(2-aminotiazolilo-4)acetamido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-[2-(dwumetyloamino)etylo]-1H-tetrazolotiole-5 i otrzymuje się kwas 3-[[1-(2-dwumetyloamino)etylo]-1H-tetrazolilo-5]tiometylo]-7-[2-(2-aminotiazolilo-4)acetamido]-cefalosporanowy,

kwias 7-(5-benzoiloamino-5-karboksywaleramido)-ce-

falosporanowy poddaje się reakcji z 4,5-dwuwodoro -6-hydroksy -4- metylo -5-keto-1,2,4-triazynotiolem-3 i otrzymuje się kwas [(4,5-dwuwodoro -6-hydroksy -4-metylo -5-keto-1,2,4-triazynilo-3)tiometylo] -7-5-benzoilamino -5-karboksywaleramido)-cefemo -3- karboksylowy-4,

kwas 7-(5-benzoilamino -5- karboksywaleramido)-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-metylo- 1H- 1,2,3-triazolotiolem-5 i otrzymuje się kwas 3-[(1-metylo -1H-1,2,3-triazolilo-5)tiometylo] -7-(5-benzoilamino -5-karboksywaleramido)-cefemo -3-karboksylowy-4,

kwas 7-(5- benzoilamino -5- karboksywaleramido)-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-(karboksymetylo)-1H-tetrazolotiolem-5 i otrzymuje się kwas 3-[(1-karboksymetylo -1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7-(5-benzoilamino -5-karboksywaleramido)-cefemo -3- karboksylowy-4,

kwas 7-(5-benzoilamino -5-karboksywaleramido)-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 5-metylo-1,3,4-oksadiazolotiolem-2 i otrzymuje się kwas 3-[(5-metylo-1,3,4-oksadiazolilo-2)tiometylo] -7-(5-benzoilamino -5-karboksywaleramido)-cefemo -3-karboksylowy-4,

kwas 7-(5-benzoilamino -5- karboksywaleramido)-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-benzilo -1H-tetrazolotiolem-5 i otrzymuje się kwas 3-[(1-benzilo -1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7- (5-benzoilamino -5-karboksywaleramido)-cefalosporanowy,

kwas 7-(5-benzoilamino -5- karboksywaleramido)-cefalosporanowy poddaje się reakcji z tiomocznikiem i otrzymuje się kwas 3-amidynotiometylo -7-(5-benzoilamino -5-karboksywaleramido)-cefemo -3-karboksylowy-4,

kwas 7-metoksy -7-(5-benzoilamino -5-karboksywaleramido)-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-metylo-1H-tetrazolotiolem-5 i otrzymuje się kwas 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7- metoksy -7-(5-benzoilamino -5-karboksywaleramido)-cefemo -3- karboksylowy-4,

kwas 7-metoksy -7- (5- benzoilamino -5-karboksywaleramido)-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 5-metylo-1,3,4-tiadiazolotiolem-2 i otrzymuje się kwas 3-[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)tiometylo] -7-metoksy -7-(5-benzoilamino -5-karboksywaleramido)- cefemo -3- karboksylowy-4,

kwas 7-metoksy -7- (5- benzoilamino -5-karboksywaleramido)-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 4,5-dwuwodoro -6- hydroksy -4- metylo -5- keto -1,2,4- triazynotiolem-3 i otrzymuje się kwas 3-[(4,5-dwuwodoro -6- hydroksy -4- metylo -5-keto-1,2,4-triazynilo-3)tiometylo] -7- metoksy -7-(5-benzoilamino -5-karboksywaleramido) - cefemo -3- karboksylowy-4,

kwas 7-metoksy -7- (5-benzoilamino -5- karboksywaleramido)- cefalosporanowy poddaje się reakcji z tiomocznikiem i otrzymuje się kwas 3-amidynotiometylo -7-metoksy -7-(5-benzoilamino -5- karboksywaleramido)-cefemo-3-karboksylowy-4,

kwas 7-(5-butoksykarbonyloamino -5-karboksywaleramido) -3- karbamylksymetylocefemo -3- karboksylowy-4 poddaje się reakcji z tiomocznikiem i otrzymuje się kwas 3-amidynotiometylo -7-(5-butoksykarbonyloamino -5-karboksywaleramido)-cefemo-3-karboksylowy-4,

kwas 7-(5-butoksykarbonyloamino -5-karboksywaleramido) -3-karbamyloksymetylocefemo -3- karboksylowy-4 poddaje się reakcji z 1-metylo -1H-tetrazolotiolem-5 i otrzymuje się kwas 3-[(1-metylo -1H- tetrazolilo -5)tiometylo] -7-(5-butoksykarbonyloamino -5- karboksywaleramido)-cefemo -3- karboksylowy-4,

kwas 7-(5-butoksykarbonyloamino -5- karboksywaleramido) -3- karbamylksymetylocefemo -3-karboksylowy-4

poddaje się reakcji z 5-metylo-1,3,4-tiadiazolotiolem-2 i otrzymuje się kwas 3-[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)tiometylo] -7-(5- butoksykarbonyloamino -5-karboksywaleramido)-cefemo-3-karboksylowy-4,

kwas 7-(5-butoksykarbonyloamino -5- karboksywaleramido) -3- karbamylksymetylocefemo -3-karboksylowy-4, poddaje się reakcji z 1-(karboksymetylo) -1H- tetrazolotiolem-5 i otrzymuje się kwas 3-[(1-karboksymetylo -1H-tetrazolilo-5)tiometylo] -7-(5-butoksykarbonyloamino -5-karboksywaleramido)-cefemo-3-karboksylowy-4.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 3-(tiometylo)cefalosporyn o ogólnym wzorze 1, w którym R^{13} oznacza grupę o wzorze 2, w którym każdy R^4 oznacza niezależnie atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkenylową o 2—3 atomach węgla, cykloheksylową lub fenylową albo R^{13} oznacza grupę o wzorze 3, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę o wzorze 4 lub grupę o wzorze 5, w którym każdy R^3 oznacza niezależnie grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, atom chlorowca, grupę hydroksylową, nitrową, cyjanową, metanosulfonamidową lub trójfluorometylową, q oznacza liczbę 0, 1 lub 2, a R^6 oznacza ugrupowanie, tworzące łącznie z ugrupowaniem o wzorze 14, ewentualnie podstawiony, pięć- lub sześciocłonowy pierścień heteroaromatyczny zawierający łącznie 1—4 heteroatomów w kombinacjach 1 atom azotu i 0 lub 1 atom tlenu lub siarki, 2 atomy azotu i 1 atom tlenu lub siarki, 3 atomy azotu i 0 lub 1 atom tlenu lub 4 atomy azotu, przy czym wszystkie pozostałe atomy pierścienia są atomami węgla, lub też R^6 oznacza ugrupowanie tworzące łącznie z ugrupowaniem o wzorze 14 rodnik 2-benzoksazolilowy, 2-benzimidazolilowy, 2-benzotiazolilowy lub rodnik o wzorze 15, R^1 oznacza atom wodoru lub grupę metoksyloową, a R^2 oznacza grupę ftalimidową, sukcydimidową, grupę o wzorze 6, w którym L oznacza atom wodoru lub grupę nitrozową albo R^2 oznacza grupę o wzorze $R^3-C(=O)-NH-$, w którym R^3 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, grupę $-CH_2$ -chloroalkilową o 1—3 atomach węgla w części alkilowej, grupę $-CH_2$ -fluoroalkilową o 1—3 atomach węgla w części alkilowej, grupę cyanoalkilową o 1—4 atomach węgla, hydroksyalkilową o 1—4 atomach węgla, p-nitrobenzylksylową, III-rz.-butoksyloową, 2,2,2-trójchloroetoksyloową lub R^3 oznacza grupę 4-keto-4-karboksybutylową, 3-karboksypropylową, grupę o wzorze 7, w którym a i a^1 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, alkoksylową o 1—4 atomach węgla, atom chlorowca lub grupę hydroksylową, Z oznacza atom tlenu lub siarki a m oznacza liczbę 0 lub 1, albo R^3 oznacza grupę o wzorze $P-CH(Q)-$, w którym P oznacza grupę 2-tienylową, 3-tienylową lub grupę fenylową o wzorze 8, w którym a i a^1 mają wyżej podane znaczenie, a Q oznacza grupę hydroksylową, formyloksylową, acetoksyloową, karboksylową o wzorze $-C(=O)-O-A^2$, w którym A^2 oznacza grupę dwufenylometylową, p-nitrobenzylową, benzylową, 2,2,2-trójchloroetylową, III-rz.-butylową lub p-metoksybenzylową albo Q oznacza grupę sulfonową, acyloaminową o wzorze $-NH-C(=O)-T$, w którym T oznacza grupę o wzorze $-NH-C(=N)-NH_2$, $N(R^7)-C(=O)-R^8$, $-N(R^7)-C(=O)-CH=CHR^9$ albo T oznacza grupę o wzorze 9, 10, 11 lub 12, w których R^7 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, R^8 oznacza grupę fenylową, chlorow-

cofenylołą, furylołą, metyloaminową, dwumetyloaminową, etyloaminową, dwuetyloaminową, metyloetyloaminową, propyloaminową, dwupropyloaminową, dwuizopropyloaminową, fenyloaminową lub dwufenyloaminową, R⁹ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub grupę fenylołą, R¹⁰ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—3 atomach węgla lub grupę metylo-sulfonylołą, R¹¹ oznacza grupę etylenową, trójmetylenową, lub winylenową a p oznacza liczbę 2 lub 3, albo R³ oznacza grupę o wzorze 13 lub grupę o wzorze 13, w którym grupa OH jest zastąpiona grupą —OCH₃ lub grupą —OC(=O)CH₃, przy czym P' we wzorze 13 ma znaczenie wyżej podane dla P lub oznacza grupę 2-furylołą, albo R³ oznacza grupę o wzorze V—S(O)_n—CH₂—, w którym V oznacza grupę o wzorze —CF₃ lub —CH₂—X, w którym X oznacza atom wodoru, grupę metylołą, grupę —CF₃, CN lub —N₃, a n oznacza liczbę 0, 1 lub 2, albo R³ oznacza grupę o wzorze Y—CH₂—, w którym Y oznacza grupę 2-tienylołą, 3-tienylołą, 2-furylołą, 2-oksazolilołą, 2-tiazolilołą, 1-tetrazolilołą, 1-benzotriazolilołą, 2-oksazolilo-tio, 2-tiazolilotio, 1,2,3-triazolilo-5-tio, 1,3,4-triazolilo-2-tio, 1,3,4-tiadiazolilo-2-tio, 5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2-tio, 1,2,4-tiadiazolilo-5-tio, 3-metylo-1,2,4-tiadiazolilo-5-tio, 1,2,5-tiadiazolilo-3-tio, 1,3,4-oksadiazolilo-2-tio, 5-metylo-1,3,4-oksadiazolilo-2-tio, 1-metylo-tetrazolilo-5-tio, pirydylotio, 4-cyano-1,2,3-triazolilołą -1 lub 3-cyano-1,2,4-triazolilołą-1 zgodnie z którym związek o wzorze 16, w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie a R oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, cykloalkilołą o 4—5 atomach węgla, aminową, jedno- lub dwu (alkilo) aminową o 1—3 atomach węgla w rodniku alkilowym-grupę o wzorze 17, 18 lub 19 poddaje się w obecności rozpuszczalnika organicznego reakcji z siarkowym związkiem nukleofilowym o wzorze R¹³—S—R¹⁴, w którym R¹³ ma wyżej podane znaczenie a R¹⁴ oznacza atom wodoru, lub jeżeli R¹³ oznacza grupę metylenoaminową, i tylko wtedy, R¹⁴ łącznie z R¹³ tworzy tiomocznik, **znamienny tym, że reakcję prowadzi się w warunkach bezwodnych.**

2. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym, że reakcję prowadzi się w temperaturze 50—140°C.**

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym, że reakcję prowadzi się w temperaturze 70—120°C.**

4. Sposób według zastrz. 1 albo 2 albo 3, **znamienny tym, że jako rozpuszczalnik stosuje się węglowodór, alkohol, amid, keton, kwas karboksylowy, ester kwasu karboksylowego, chlorowcówęglowodór, związek nitrowy, nityl lub ticeter.**

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym, że jako rozpuszczalnik stosuje się acetonitryl, 1,2-dwuchloroetan, chlorek metylenu, propionitryl, nitrometan, nitroetan, kwas octowy, octan izopropylowy, octan butylowy, keton metylo-woizobutylowy, fluorobenzen, keton metylowoetylowy, 1,1,2-trójkloroetan, chloroform, benzen, czterochlorek węgla, izopropanol, nitrobenzen, węglan propylenowy, węglan etylenowy, 2-nitropropen, lub mrówczan n-butylowy.**

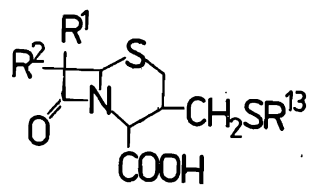
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym, że kwas 7-[2-(1H-tetrazolilo-1)-acetamido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 5-metylo-1,3,4-tiadiazolotiolem-2 i otrzymuje się kwas 3-[(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo-2)-tiometylo]-7-[2-(1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefemo-3-karboksylowy-4.**

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym, że kwas 7-(2-formyloksy-2-feniloacetamido)-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-metylo-1H-tetrazolotiolem-5 i otrzymuje się kwas 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)-tiometylo]-7-(2-formyloksy-2-feniloacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4.**

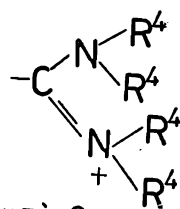
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym, że kwas 7-[2-1H-tetrazolilo-1)acetamido]-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1,3,4-tiadiazolotiolem-2 i otrzymuje się kwas 3-[(1,3,4-tiadiazolilo-2)tiometylo]-7-[2-(1-tetrazolilo-1)acetamido]-cefemo-3-karboksylowy-4.**

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym, że kwas 7-(2-hydroksy-2-feniloacetamido)-cefalosporanowy poddaje się reakcji z 1-metylo-1H-tetrazolotiolem-5 i otrzymuje się kwas 3-[(1-metylo-1H-tetrazolilo-5)-tiometylo]-7-(2-hydroksy-2-feniloacetamido)-cefemo-3-karboksylowy-4.**

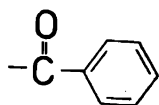
10. Sposób wytwarzania pochodnych 3-(tiometylo)-cefalosporyn o ogólnym wzorze 1, w którym R¹³ oznacza grupę o wzorze 2, w którym każdy R⁴ oznacza niezależnie atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkenylołą o 2—3 atomach węgla, grupę cykloheksylołą lub fenylołą albo R¹³ oznacza grupę o wzorze 3, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę o wzorze 4 lub grupę o wzorze 5, w których każdy R³ oznacza niezależnie grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1÷4 atomach węgla, atom chlorowca, grupę hydroksylołą, nitrową, cyjanową, metanosulfonamidową lub trójfluorometylołą, q oznacza liczbę 0, 1 lub 2, a R⁶ oznacza ugrupowanie tworzące łącznie z ugrupowaniem o wzorze 14 ewentualnie podstawiony pięć- lub sześcioczłonowy pierścień heteroaromatyczny zawierający łącznie 1—4 heteroatomów w kombinacjach 1 atom azotu i 0 lub 1 atom tlenu lub siarki, 2 atomy azotu i 1 atom tlenu lub siarki, 3 atomy azotu i 0 lub 1 atom tlenu albo 4 atomy azotu, przy czym wszystkie pozostałe atomy pierścienia są atomami węgla lub R⁶ oznacza ugrupowanie tworzące łącznie z ugrupowaniem o wzorze 14 rodnik 2-benzoksazolilowy, 2-benzotiazolilowy, 2-benzimidazolilowy lub rodnik o wzorze 15, R¹ oznacza atom wodoru lub grupę metoksylołą, a R² oznacza grupę o wzorze R³—C(=O)—NH—, w którym R³ oznacza grupę o wzorze P—CH(Q)— w którym P oznacza grupę tienylołą, 3-tienylołą lub grupę fenylołą o wzorze 8, w którym a i a¹ są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, atom chlorowca lub grupę hydroksylołą, a Q oznacza grupę o wzorze Me—O—SO₂—, w którym Me oznacza atom metalu alkalicznego lub grupę acyloaminową o wzorze —NH—C(=O)—T, w którym T oznacza grupę aminową zgodnie z którym związek o wzorze 16, w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie, a R oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, aminową jedno- lub dwu(alkilo)aminową o 1—3 atomach węgla w rodniku alkilowym albo grupę o wzorze 17, 18 lub 19, poddaje się w obecności rozpuszczalnika organicznego reakcji nukleofilowym związkiem siarkowym o wzorze R¹³—S—R¹⁴, w którym R¹³ ma wyżej podane znaczenie, a R¹⁴ oznacza atom wodoru lub jeżeli R¹³ oznacza grupę metylenoaminową i tylko wtedy, R¹⁴ łącznie z R¹³ tworzy tiomocznik, **znamienny tym, że reakcję prowadzi się w warunkach bezwodnych.**



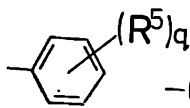
wzór 1



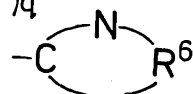
wzór 2



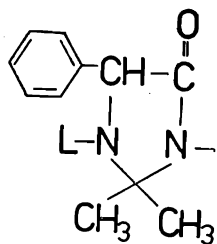
wzór 3



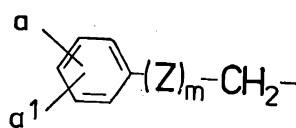
wzór 4



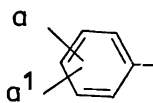
wzór 5



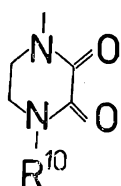
wzór 6



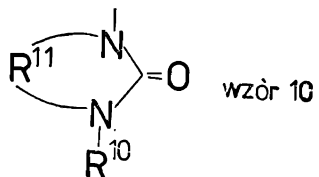
wzór 7



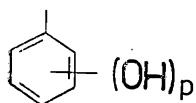
wzór 8



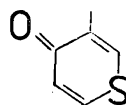
wzór 9



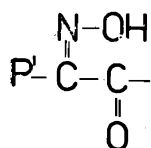
wzór 10



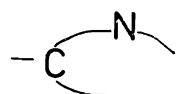
wzór 11



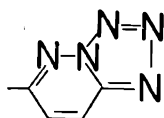
wzór 12



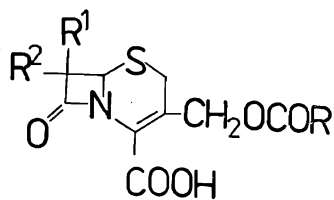
wzór 13



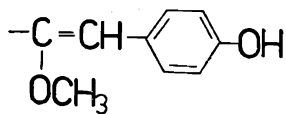
wzór 14



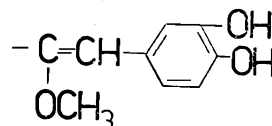
wzór 15



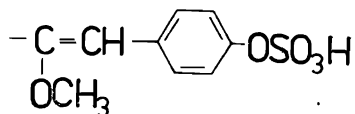
wzór 16



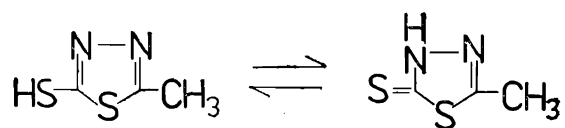
wzór 17



wzór 18

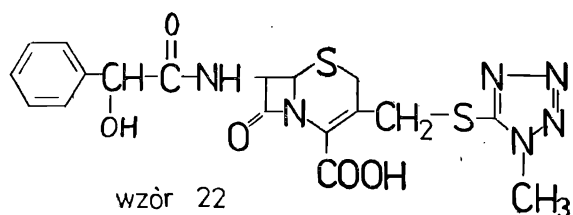


wzór 19

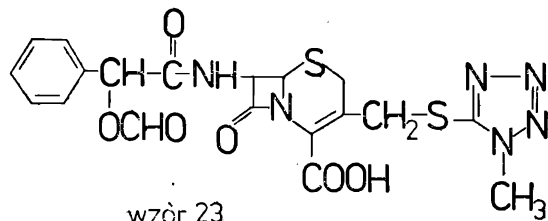


wzór 20

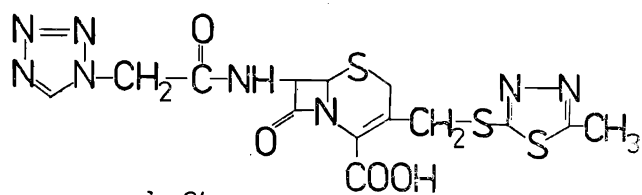
wzór 21



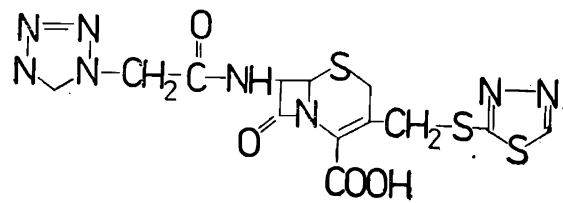
wzór 22



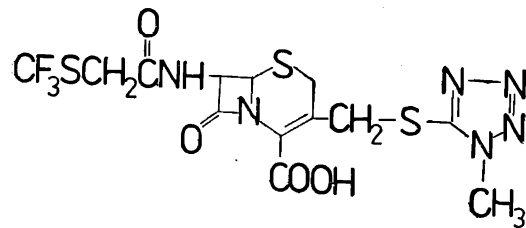
wzór 23



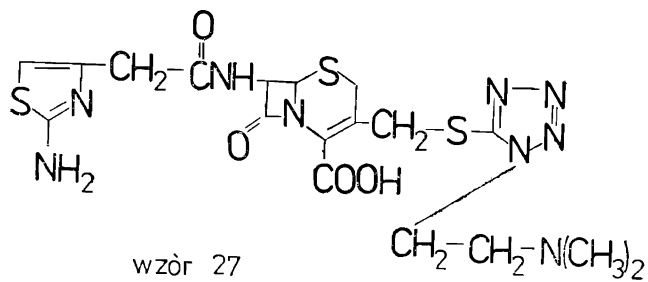
wzór 24



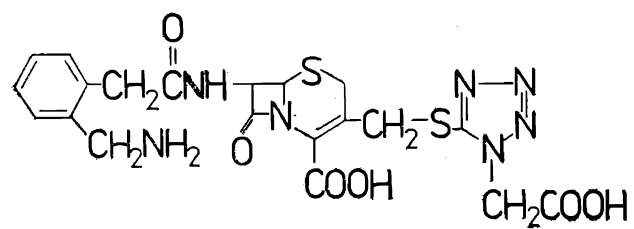
wzór 25



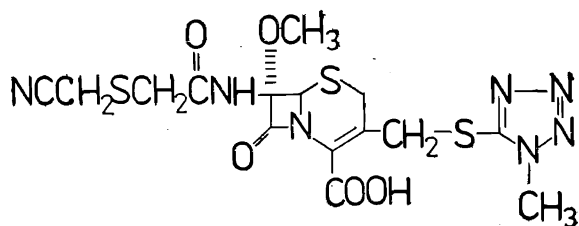
wzór 26



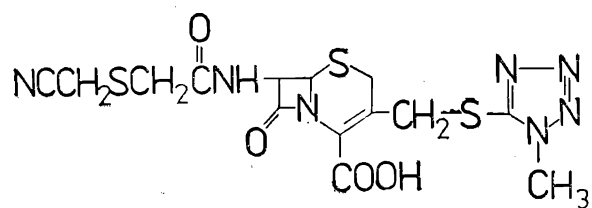
wzór 27



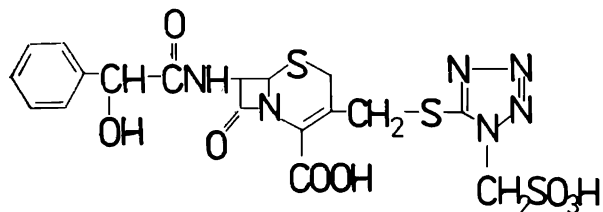
wzór 28



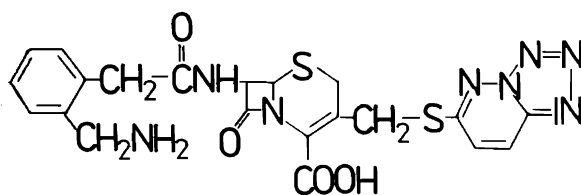
wzór 29



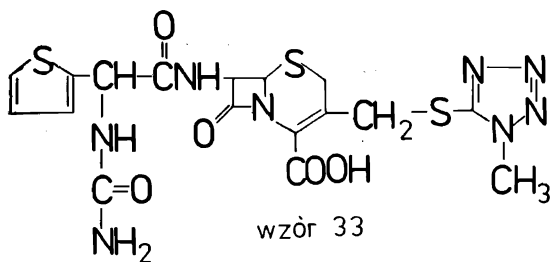
wzór 30



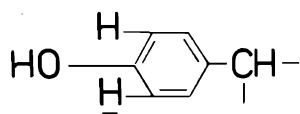
wzór 31



wzór 32



wzór 33



wzór 34