



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.12.72 (P. 159742)

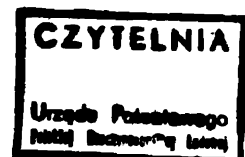
Pierwszeństwo: 23.12.71 (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Zgłoszenie ogłoszono: 15.11.73

Opis patentowy opublikowano: 28.02.1977

MKP C07d 99/24

Int. Cl.²
C07D 501/04



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania 3-alkilotiometrylo-7-acyloamidocefalosporyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3-alkilotiometrylo-7-acyloamidocefalosporyn.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania antybiotyków należących do grupy cefalosporyn, a w szczególności nowego, ulepszanego sposobu wytwarzania 3-alkilotiometrylo-cefalosporyn.

Belgijskie opisy patentowe nr 734532 i 734533 omawiają 3-alkilotiometrylocefalosporyny o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik acylowy, a R₁ oznacza rodnik alkilowy, a które zgodnie z systemem nomenklatury cefemowej, określić można nazwą kwasów 3-alkilotiometrylo-7-acyloamido- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowych. Zgodnie ze wspomnianymi wyżej opisami patentowymi belgijskimi związki o wzorze 1 wytwarza się na drodze reakcji kwasu 3-acetoksymetylo-7-acyloamido- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowego z alkanotiolem, w wyniku czego grupa acetoksy przyłączona do grupy 3-metylenowej zastępowana jest przez odpowiednią grupę alkilotio. Reakcja ta przebiega według schematu 1.

Jedną z podstawowych trudności napotykaną w przypadku realizacji powyższej reakcji chemicznej jest to, że prowadzi ona do niskich wydajnościżądanego produktu 3-alkilotiometrylowego, często-
25 kroć poniżej 30%. Sposób ten jest więc niekorzystny ze względów ekonomicznych.

Celem wynalazku jest opracowanie ulepszonej metody wytwarzania 3-alkilotiometrylo-7-acyloamidocefalosporyn na drodze reakcji odpowiednich
30

2

3-alkanoiloksymetylo-7-acyloamidocefalosporyn z alkanotiolami, zapewniającej osiągnięcie znacznie wyższych wydajności.

Sposób wytwarzania 3-alkilotiometrylo-7-acyloamidocefalosporyn o wzorze 1, w którym R oznacza grupę acylową, a R₁ oznacza grupę alkilową, na drodze reakcji 3-alkanoiloksymetylo-7-acyloamidocefalosporyn o wzorze 2, w którym R oznacza grupę acylową, a R₃ oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, z alkanotiolem, według wynalazku polega na tym, że reakcję prowadzi się w środowisku wodnym, w obecności soli nieorganicznej, takiej jak bardzo dobrze rozpuszczalny w wodzie jodek, bromek, tiocyjanian, azotyn lub siarczan, metalu z I i II grupy układu okresowego pierwiastków albo jodek amonu.

Jak wspomniano wyżej, reakcję prowadzi się w środowisku wodnym i dlatego korzystnie jest stosować dobrze rozpuszczalne w wodzie jodki metali alkalicznych, na przykład litu, sodu, potasu itd., metali ziem alkalicznych, na przykład wapnia, baru itd., lub amonu. Jednak można stosować również wiele innych rozpuszczalnych w wodzie siarczanów i tiocyjanianów metali grup I i II Układu Okresowego Pierwiastków albo soli amonowych.

Stosowana w sposobie według wynalazku sól nie powinna powodować rozpadu cefalosporyny lub wchodzić w prowadzącą do rozpadu reakcję z al-

kanotiolami. I tak na przykład sole tworzące roztwory wodne o wartości pH wyższej od 9,0 lub niższej od 2,0 są na ogół mniej korzystne, ponieważ w środowisku o tak skrajnych wartościach pH rozpad cefalosporyny przebiega z dużą prędkością. Wiadomo również, że jony różnych metali przejściowych katalizują proces otwierania pierścienia β -laktamowego i wskutek tego należy unikać ich stosowania. Należy również unikać stosowania nieorganicznych soli zdolnych do utleniania alkanotiole do dwusiarczków lub innych soli, o których wiadomo, że reagują ze związkami tiolowymi tworząc nierozpuszczalne kompleksy.

Działanie soli jest efektem szeregu czynników, zależnych od rodzaju kationów i anionów użytych w poszczególnych przypadkach. Poważną rolę może odgrywać w czasie trwania procesu stabilizacja cefalosporyny w postaci jonowej za pomocą odpowiednich przeciwciał. Sole wywierają korzystny wpływ i przypuszczalnie zwiększają rozpuszczalność cefalosporyny i alkanotiole w środowisku reakcyjnym. Korzystny wpływ wyróżnionych soli to znaczy jodków uzasadnić można teoretycznie w oparciu o teorię mocnych i słabych kwasów i zasad.

Ilość użytego materiału stanowiącego źródło stosowanych jonów chlorowcowych nie jest krytycznym parametrem i może być stosowana w szerokim zakresie wartości. Ogólnie biorąc, należy stosować od 1 części wagowej substancji dostarczającej jonów chlorowcowych na 1 część cefalosporyny, do ilości dostatecznej dla wysycenia wodnego środowiska reakcji w temperaturze pracy. Najlepsze rezultaty osiąga się na ogół w środowiskach reakcyjnych nasyconych solą.

Warunki reakcji prowadzonej sposobem według wynalazku również nie odgrywają krytycznej roli i mogą zmieniać się w szerokim zakresie wartości. Można na przykład stosować temperaturę roboczą 30–100°C. Wyższe wartości temperatury roboczej sprzyjają większej prędkości reakcji. Stosunek ilości wyjściowej cefalosporyny i alkanotiole winien odpowiadać proporcjom co najmniej stechiometrycznym. Ogólnie biorąc korzystnie stosuje się nadmiar alkanotiole dla zapewnienia możliwości jak najbardziej ilościowego przebiegu reakcji. W tym celu korzystnie można stosować 2–10 moli, a nawet jeszcze większą ilość alkanotiole na 1 mol cefalosporyny.

Jako alkanotiol w sposobie według wynalazku stosuje się korzystnie alkanotiole o 1–6 atomach węgla, takie jak metanotiol, etanotiol, propanotiol, izopropanotiol, butanotiol, pentanotiol itd.

Jako substrat cefalosporynowy stosuje się 3-alkanyloksymetylo-7-acyloamido-cefalosporynę. Korzystnymi substratami stosowanymi w sposobie według wynalazku są związki o wzorze 2, w którym R oznacza rodnik acylowy, a R₃ oznacza rodnik alkilowy o 1–3 atomach C, na przykład rodnik metylowy, etylowy, propylowy itd.

Korzystnymi grupami acylowymi są grupy o wzorze R₄-CH₂/n-C(=O)-, w którym n oznacza zero lub liczbę całkowitą od 1 do 6, a R₄ oznacza grupę heterocykliczną, w którym heteroatomem jest O, S, N lub dowolne ich połączenie, na przy-

kład rodnik dioksanowy, 2-furylowy, 3-furylowy, imidazolilowy, morfolinylowy, oksazolilowy, piranylowy, pirazynylowy, pirazolilowy, N-pirydylowy, 2-pirydylowy, 3-pirydylowy, pirymidylowy, N-pirydylowy, 2-pirydylowy, 3-pirydylowy, tiazolilowy, 2-tienylowy, 3-tienylowy, 2-benzotienylowy, 3-benzotienylowy, triazynylowy, triazolilowy oraz inne grupy podobnego rodzaju; częściowo i całkowicie uwodornione pochodne wyżej wyszczególnionych grup, takie jak czterowodorofurylowa, imidazolinylowa, imidazolidylowa, piperydylowa, czterowodoropirymidylowa, pirolidylowa itp.; mogą to być również wszystkie określone powyżej grupy zawierające jeden lub większą liczbę podstawników, na przykład grupę aminową w postaci wolnej lub ochranianej na przykład przy pomocy III rzęd-butoksykarbonylowej grupy ochronnej, grupę cyjanową nitro oraz hydroksy, spośród których w charakterze przykładów przytoczyć można rodniki: pikolilowy, metylofurylowy, metylotienylowy, nitrofurylowy, cyjanofurylowy, nitrobenzotienylowy, nitropirydynylowy, cyjanopirydylowy, metoksypirymidylowy, trójfluorometylopirydylowy, a także inne typu omówionego w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3218318.

Przykładem rodnika acylowego, w którym R₄ oznacza ugrupowanie heterocykliczne jest na przykład rodnik dioksaniloacetylowy, 2-furylokarbonylowy, beta-pirazynylopropionylowy, 2-pirydyloacetylowy, 3-pirydylokarbonylowy, 2-tienyloacetylowy, 3-benzotienylokarbonylowy, piperydyloacetylowy, pirolidylokarbonylowy, nitrobenzotienyloacetylowy, beta-/nitrofurylo/-propionylowy, cyjanopirydylokarbonylowy itd.

R₄ może również oznaczać grupę cykloalkilową o 4–8 atomach C, taką jak cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl itd. Przykładem tego rodzaju grup acylowych jest grupa cyklopentanylowa, cykloheksanylowa, 3-metylocykloheksanylowa, cyklobutylokarbonyl, cyklopentyloacetyl, beta-cyklopentylopropionyl itd.

R może ponadto oznaczać rodnik acylowy o ogólnym wzorze R₅-C(=O)-, w którym R₅ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–8 atomach C, na przykład rodnik metylowy, etylowy, izopropylowy, n-butylowy, III-rzęd-butylowy, heksylowy, izooktylowy itd.

Przykładem tego rodzaju rodników arylowych jest rodnik formylowy, acetylowy, propionylowy, butyrylowy, izobutyrylowy, pentanylowy itd.

Oprócz wyżej wymienionych znaczeń R₅ może oznaczać grupę o wzorze 4, w którym Q oznacza atom wodoru, bądź też jeden lub większą liczbę podstawników, takich jak grupa aminowa w postaci wolnej i ochranianej, grupa cyjanowa, nitro, rodnik alkilowy o 1–3 atomach C, atomach chlorowca, grupa trójfluorometylowa, rodnik alkoksy o 1–3 atomach C itd., zaś Y oznacza zero lub liczbę całkowitą 1–6, albo grupę o wzorze 4, w którym Q ma wyżej podane znaczenie, zaś min oznaczają zero lub liczby całkowite od 1 do 4, natomiast X oznacza atom tlenu lub siarki.

Przykładami wypadkowych rodników acylowych, w których R₅ oznacza jedną ze zdefiniowanych powyżej grup są rodniki: benzylowy, p-metoksy-

benzylowy, cyjanobenzylowy, feniloacetylowy, gamma-fenylbutyrylowy, 2,5-dwumetylofeniloacetylowy, p-cyjanofeniloacetylowy, beta-nitrofenilopropionylowy, hydroksyfeniloacetylowy, m-bromobenzylowy, 3-trójfluorometylofeniloacetylowy, 3-III-rzęd.-butoksyacetamidonyloacetylowy, fenoksyacetylowy, fenoksypropionylowy, 3-cyjanofenoksyacetylowy, benzoksykarbonylowy, benzoksyacetylowy, fenoksykarbonylowy, acetamidofenoksyacetylowy, fenylomerkaptokarbonylowy, fenylomerkaptoacetylowy, 3-nitrofenylomerkaptopropionylowy, feniloetylomerkaptoacetylowy, trójfluorometylofenylomerkaptobutyrylowy jak również wiele innych grup różnego rodzaju.

Sposób według wynalazku dotyczy również 7-acyloamidocefalosporyn, w których R oznacza grupę acylową o wzorze $\text{HOOC-}/\text{Y}/\text{H-}/\text{CH}_2/\text{x-C}/=\text{O}/-$, w którym Y oznacza grupę aminową w postaci wolnej lub ochranianej, takiej jak grupy enaminowej lub acyloamidowej, na przykład między innymi acetamidowej, chloroacetamidowej, propionoamidowej, zaś X oznacza liczbę całkowitą 1-5, korzystnie 3, ponieważ w tym przypadku otrzymaną grupą acylową jest rodnik walerylowy, charakterystyczny dla cefalosporyny C. Do korzystnych grup acylowych tego typu należą między innymi rodniki: 5-karboksy-5-aminowalerylowy, 5-karboksy-5-acefamidowalerylowy, 5-karboksy-5-chloroacetamidowalerylowy, 5-karboksy-5-propionoamidowalerylowy i inne.

Ponadto R może oznaczać rodnik acylowy o wzorze 5, w którym Q ma wyżej określone znaczenie, a Z oznacza grupę aminową w ochranianej postaci, zgodnie z powyżej podanymi objaśnieniami, grupę $-\text{CH}_2$, $-\text{OR}_7$, $-\text{COOH}$ lub $-\text{COOR}_8$, w której R_7 oznacza na przykład rodnik alkilowy o 1-6 atomach C, rodnik trójfenylometylowy, benzozydrowy lub rodnik alkanyloksy o 1-6 atomach C, zaś R_8 oznacza na przykład rodnik alkilowy o 1-6 atomach C, na przykład III rząd.-butylowy. Typowymi grupami acylowymi o wzorze 5 są rodniki: 2-fenilo-2-III rząd.-butoksykarbonamidoacetylowy, 2-fenilo-2-acetamidoacetylowy, 2-fenilo-2-chloroacetamidoacetylowy, 2-/4'-metoksyfenilo-2-acetamidoacetylowy, 2-/4'-cyjanofenilo-2-III rząd.-butoksykarbonamidoacetylowy i inne.

Zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość stosowania dużej liczby innych grup acylowych, a zwłaszcza omówionych w wyżej omówionych belgijskich opisach patentowych.

Sposób według wynalazku można stosować również do wytwarzania cefalosporn omówionych w równoległych zgłoszeniach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr serii 60556 z 3 sierpnia 1970 r. oraz 62390 z 10 sierpnia 1970 r., których budowę można określić wzorem 6 oraz 7, a które stanowią kwas 7-/5'-karboksy-5'-aminowaleroamido-/7-metoksy-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy oraz kwas 7-/5'-karboksy-5'-aminowaleroamido-/7-metoksy-3-karbamyloksymetylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy, jak również antybiotyków o wzorze 8, to jest kwas 7-/5'-karboksy-5'-aminowaleroamido-/3-karbamyloksymetylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy.

W przypadku stosowania powyższych związków

jako substraty w sposobie według wynalazku, korzystnym może być chronienie grupy aminowej za pomocą odpowiedniej grupy, zwłaszcza grupy acylowej, na przykład acetylowej, chloroacetylowej, propionylowej, III rząd.-butoksykarbonylowej oraz innych.

Substraty nadające się do stosowania w sposobie według wynalazku mają więc budowę chemiczną określoną wzorem 9, w którym R_6 oznacza atom wodoru lub grupę metoksy, R_7 oznacza CH_3 lub NH_2 z tym, że w przypadku gdy R_6 oznacza atom H, to R_7 oznacza grupę NH_2 , zaś R_8 oznacza acylową grupę ochronną. Warunki reakcji są identyczne do omówionych wyżej.

Reakcja między cefalosporynowym materiałem wyjściowym i alkanotiolem przeprowadzana jest w środowisku wodnym, to też na ogół korzystnie jest aby substraty te używane były w postaci soli rozpuszczalnych w wodzie, na przykład soli metali alkalicznych lub amonowych, względnie soli z zasadą organiczną, taką jak chinolina lub podobne do niej związki.

Przykładowymi substratami 3-alkanoiloksymetylo-7-acyloamidocefalosporynowymi które można stosować do wytwarzania 3-alkilotiometylo-7-acyloamidocefalosporyn sposobem według wynalazku są następujące związki:

kwas 3-propoksymetylo-7-/2'-tienyloacetamido-/ Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,
 kwas 3-acetoksymetylo-7-/2'-furyloamido- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,
 kwas 3-acetoksymetylo-7-/2'-furylopropionamido-/ Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,
 kwas 3-butyryloksymetylo-7-/2'-furyloacetamido-/ Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,
 kwas 3-acetoksymetylo-7-/3'-tienyloacetamido-/ Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,
 kwas 3-acetoksymetylo-7-/3'-metylo-2'-tienyloacetamido-/ Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,
 kwas 3-acetoksymetylo-7-/1'-pirazoloacetamido-/ Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,
 kwas 3-acetoksymetylo-7-/N'-metylo-2'-piryloacetamido-/ Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,
 kwas 3-propoksymetylo-7-/5'-imidazolinylacetamido-/ Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,
 kwas 3-acetoksymetylo-7-/2'-piperidyloacetamido-/ Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,
 kwas 3-acetoksymetylo-7-/3'-bromo-2'-pirydyloacetamido-/ Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,
 kwas 3-acetoksymetylo-7-/2'-tienylopropionamido-/ Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,
 kwas 3-acetoksymetylo-7-/5'-metoksy-3'-pirydyloacetamido-/ Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,
 kwas 3-acetoksymetylo-7-/cyklopentylacetamido-/ Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,
 kwas 3-propoksymetylo-7-cykloheksylo-propionamido- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,
 kwas 3-propoksymetylo-7-acetamido- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,
 kwas 3-acetoksymetylo-7-izobutyloamido- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,
 kwas 3-butyloksymetylo-7-formamido- Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,
 kwas 3-acetoksymetylo-7-/5'-karboksy-5'-acetamidowaleroamido-/ Δ^3 -cefemo-4-karboksylowy,

kwasy 3-acetoksymetylo-7-2'-fenylo-2'-acetamido-acetamido/- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy.

Stosowane zgodnie z wynalazkiem substraty dają się wytwarzać znanymi sposobami. W tym celu można stosować na przykład sposoby omówione w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3218318 oraz sposoby omówione w równoległych zgłoszeniach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr serii 72326 z 14.X. 1970 r. oraz nr serii 94988 z 3.XII. 1970 r.

Jak wiadomo, grupa 7-acyloamidowa może niekiedy zawierać grupy funkcyjne wchodzące w reakcję z alkanotiolem. I tak na przykład w przypadku stosowania kwasu 3-acetoksymetylo-7-5'-karboksy-5'-chloroacetamidowaleroamido/- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowego reakcja przebiega według schematu 2. Nie jest to jednak niekorzystne, ponieważ należy wziąć pod uwagę, że grupa 7-acyloamidowa może być odszczepiana znanymi sposobami, na przykład metodą Chauvette omówioną w zgłoszeniu patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr serii 651662 z 7.07.1967, z utworzeniem odpowiedniego związku 3-alkilotiometylo-7-aminoowego, który może być ponownie acylowany znanymi sposobami dla uzyskania żądanej grupy 7-acyloamidowej.

Sposób według wynalazku umożliwia osiąganie znacznie wyższej wydajności żadanego produktu 3-alkilotiometyloowego, częstokroć dwukrotnie, a nawet więcej niż dwukrotnie przewyższającej wydajności osiągane przy stosowaniu znanych sposobów.

Poniższe przykłady ilustrują przedmiot wynalazku.

Przykład I. 47,1 g (150 milimoli próbkę kwasu 3-acetoksymetylo-7-acetamido- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowego rozpuszcza się w 150 ml (150 milimolach) 1N roztworu NaOH w ciśnieniowej kolbie Parr'a o pojemności 500 ml i powstały roztwór oziębia się do temperatury -15°C w łaźni zawierającej mieszaninę lodu i metanolu. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 250 g jodku potasu i kolbę odpompowuje do usunięcia rozpuszczonych w roztworze gazów. Następnie do cylindra miarowego przedestyłowuje się 30 ml (540 moli) metanotolu pobranego z cylindrycznego naczynia. Do wykroplenia stosuje się łaźnię wypełnioną mieszaniną węgla i acetonu, a wykroplony tiol dodaje się do oziębionej mieszaniny reakcyjnej.

Następnie kolbę zatapia się i umieszcza w łaźni wodnej o temperaturze około 80°C i mieszaninę reakcyjną miesza energicznie w temperaturze $70 \pm 2^\circ\text{C}$ w ciągu 1,75 godzin, a następnie oziębia w łaźni z lodem i metanolem w ciągu 15 minut i otwiera kolbę. Nadmiar metanolu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i uzyskany roztwór wodny ekstrahuje się trzykrotnie 500 ml octanu etylu.

Ekstrakty octowe przemywa się następnie nasyconym roztworem kwasowego węgla sodowego i połączone warstwy wodne zakwasza aż do uzyskania odczynu o wartości pH 1,5. Zakwaszony roztwór ekstrahuje się octanem etylu, a wyodrębniony produkt stanowi kwas 3-metylotiometylo-7-acetamido- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy. Uzyskuje

się 31,6 g produktu (wydajność 70%) o temperaturze topnienia $178-179^\circ\text{C}$ z rozkładem ir(mull) 3280, 1770, 1710, 1610, 1520 cm^{-1} , uv max (MeOH) 265 nm (Σ 9,000); nmr ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ 2,07 (6 HS), 3,46 (1H, d, $J=13,5$ Hz), 3,60 (2H, S), 3,85 (1H, d, $J=13,5$ Hz), 5,04 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,71 (1H, d/d, $J=5$ Hz, $J=8,5$ Hz), 8,28 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 9,41 (1H, szerokie pasmo)

Analiza elementarna dla $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$

	C	H	N	S
Obliczono:	43,71%	4,67%	9,27%	21,21%
Znaleziono:	43,97%	4,92%	9,03%	21,06%

Postępując w sposób analogiczny do opisanego powyżej z tą różnicą, że do mieszaniny reakcyjnej nie daje się jodku potasu. Otrzymuje się ten sam produkt lecz wydajność procesu wynosi 31%.

Przykład II. Stosując procedurę omówioną w przykładzie I przeprowadza się reakcję 40 moli kwasu 3-acetoksymetylo-7-acetamido- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowego z 140 mmolami metanotolu w obecności różnorodnych soli. Otrzymane wyniki przedstawiono w tablicy 1.

Tablica 1

Sól	Ilość soli (g)	Wydajność
KBr	40	40%
NaJ	75	66%
NaBr	50	52%
$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	80	58%
$\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	80	44%
$\text{BaJ}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	70	66%
$\text{CaJ}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	70	59%
LiJ	70	68%
NH_4J	70	59%
K_2SO_4	70	46%

Powyższe wyniki świadczą, że stosując każdą z wyżej wyszczególnionych soli osiąga się dobrą wydajnością związek 3-metylotiometylowym.

Przykład III. Próbkę 8,36 g (20 milimoli) soli sodowej cefalotyny (kwasu 3-acetoksyłowego-7-2'-tienyloacetamido/- Δ^3 -4-karboksyłowego) rozpuszcza się w 50 ml wody w kolbie ciśnieniowej Parr'a o objętości 500 ml. Następnie dodaje się 75 g jodku potasu o uzyskany roztwór oziębia do temperatury -10°C w łaźni zawierającej mieszaninę lodu i metanolu i przez odpompowywanie usuwa rozpuszczone gazy. Następnie do cylindra miarowego przedestyłowuje się 6 ml (około 108 milimoli) metanotolu, który zawraca się do naczynia reakcyjnego, które szybko zatapia się i umieszcza w łaźni wodnej o temperaturze początkowej 80°C , a zawartość miesza w temperaturze $70 \pm 2^\circ$ w ciągu czterech godzin.

Naczynie reakcyjne oziębia się przed otwarciem do temperatury -10°C i nadmiar metanolu usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem w ciągu 15 minut. Otrzymany tą drogą roztwór wodny ekstrahuje się trzykrotnie 150 ml octanu etylu, który przemywa się dwukrotnie oziębionym roztworem kwaśnego węgla sodu. Połączone warstwy wodne zakwasza się rozcieńczonym HCl do wartości

pH 2, a produkt ekstrahuje trzykrotnie octanem etylu. Roztwór octowy traktuje się siarczanem sodowym, przesącza i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując 7,6 g nieoczyszczonej frakcji kwasowej. Z roztworu w octanie etylu wykryształizowuje się czysty kwas 3-metylotiometylo-7-/2'-tienyloacetamido/- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy o temperaturze topnienia 148—150°C z rozkładem. Uzyskiwana wydajność: 4,94 g — 64%; ir (CHCl₃) 3320, 1780, 1710, 1680, 1505 cm⁻¹, UV max. Et/OH/ 236 nm (Σ 14300), 266 (8900); nmr (CdCl₂ + DMSO_{d6}) δ 2,04 (3H, S/3,44) (1H, d, J = 13 Hz), 3,58 (2H,), 3,80 (2H, S), 3,84 (1H, d, J = 13 Hz), 5,03 (1H, d, J = 5 Hz), 5,66 (1H, d/d, J = 5,85 Hz), 6,96 (2H, m), 7,22 (1H, m), 8,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 10,8 (1H, bardzo szerokie).

Analiza elementarna dla C₁₅H₁₆N₂O₄S₃:

	C	H	N	S
Obliczono:	46,86%	4,19%	9,29%	25,02%
Znaleziono:	46,81%	4,38%	7,13%	24,96%

Postępując w sposób analogiczny do opisanego powyżej, lecz nie stosując jodku potasu, otrzymuje się 6,6 g nieoczyszczonej frakcji, która po krystalizacji dostarcza 2,67 g żadanego produktu 3-metylotiometylowego (wydajność 35%).

Przykład IV. Próbkę 30 g (100 milimoli) kwasu 3-acetoksymetylo-7-formamido- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowego rozpuszcza się w 100 ml (1000 milimolach) 1N roztworu NaOH. Roztwór traktuje się 170 g jodku potasu i 19 ml (344 milimolami) metanoliolu, postępując w sposób opisany w przykładzie I. Reakcję prowadzi się w ciągu 1,7 godzin w temperaturze około 70°C. Otrzymuje się 21,4 g (74% wydajności teoretycznej) kwasu 3-metylotiometylo-7-formamido- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowego. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego nie wykazuje śladów nieprzereagowanego materiału wyjściowego.

Przykład V. Z próbki 46,59 g soli monochinolinowej kwasu 3-acetoksymetylo-7-/5'-chloroacetamido-5'-karboksylwaleroamido/- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowego (czystość 79,9%, 60 milimoli) sporządza się zawiesinę w 100 ml wody zawierającej 225 g jodku potasu. Roztwór następnie traktuje się 25 g (520 milimolami) metanolu, postępując w sposób opisany w przykładzie I. Reakcję prowadzi się w ciągu 2 godzin i 40 minut w temperaturze około 70°C. Kwas 3-metylotiometylo-7-/5'-metylotioacetamido-5'-karboksylwaleroamido/- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy wyodrębnia się z dobrą wydajnością w sposób opisany w przykładzie I, z tą różnicą, że do ekstrakcji stosuje się 10% roztwór etanolu w octanie etylu. Widmo magnetyczne rezonansu jądrowego (nmr) produktu nie wykazuje śladu materiałów wyjściowych: (DMSO_{d6}) 1,62 (4H, m), 1,98 (3H, S), 2,11 (3H, S), 2,21 (2H, m), 3,13 (2H, S), 3,52 (1H, d, J = 14 Hz), 3,62 (2H,), 3,72 (1H, d, J = 14 Hz), 4,20 (1H, m), 5,12 (1H, d, J = 5 Hz), 5,61 (1H, d/d, J = 5 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8 Hz).

Przykład VI. Postępuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I z tą różnicą, że zamiast metanoliolu stosuje się etanoliol. Re-

akcję prowadzi się w temperaturze 70°C w ciągu 2 godzin, a następnie wyodrębnia produkt sposobem opisanym w przykładzie I. Otrzymuje się kwas 3-etylotiometylo-7-acetamido- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy z wydajnością porównywalną z wyżej określonymi wydajnościami.

Przykład VII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VI i stosując bromek potasu jako sól halogenkową otrzymuje się produkt 3-etylotiometyłowy z dobrą wydajnością.

Przykład VIII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VI, kwas 3-acetoksymetylo-7-/2'-triazynyloacetamido/- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy poddaje się reakcji z propantiolem. Otrzymuje się z dobrą wydajnością kwas 3-propylotiometylo-7-/2'-triazynyloacetamido/- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy.

Przykład IX. Kwas 3-acetoksymetylo-7-/2'-fenylo-2'-acetamidoacetamido/- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy poddaje się reakcji z metanoliolem w obecności jodku sodowego. Otrzymuje się z wysoką wydajnością kwas 3-metylotiometylo-7-/2'-fenylo-2'-acetamidoacetamido/- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy.

Przykład X. Kwas 3-propoksymetylo-7-/5'-nitro-2'-tienyloacetamido/- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy poddaje się reakcji z etanoliolem w obecności bromku sodowego. Otrzymuje się z wysoką wydajnością kwas 3-etylotiometylo-7-/5'-nitro-2'-tienyloacetamido/- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy.

Przykład XI. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VI kwas 3-acetoksymetylo-7-/2'-morgolinioacetamido/- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy poddaje się reakcji z butanoliem w obecności bromku potasu. Otrzymuje się z dobrą wydajnością produkt w postaci kwasu 7-/2'-morfolinioacetamido/- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowego.

Przykład XII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, kwas 3-acetoksymetylo-7-/2'-fenylo-2'-chloroacetamido/- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy poddaje się reakcji z metanolem w obecności bromku sodowego. Otrzymuje się z dobrą wydajnością produkt w postaci kwasu 3-metylotiometylo-7-/2'-chloroacetamidoacetamido/- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowego.

Przykład XIII. Z 35,32 g (50 milimoli) monochinolinowej soli kwasu 3-acetoksymetylo-7-/5'-propionamido-5'-karboksylwaleroamido/- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowego o czystości 85% wytwarza się zawiesinę w oziębionym roztworze 160 g KJ w 70 ml wody. Następnie dodaje CH₃SH i w ciągu 1,75 godziny ogrzewa mieszaninę reakcyjną do temperatury 70°C, w sposób opisany w przykładzie I. Po przeprowadzeniu obróbki chemicznej sposobem opisanym w przykładzie I, otrzymuje się kwas 3-metylotiometylo-7-/5'-propionamido-5'-karboksylwaleroamido/- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy z 67% wydajnością. Produkt identyfikuje się za pomocą widma magnetycznego rezonansu jądrowego: nmr (DMSO_{d6}) δ 0,98 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60 (4H), 1,98 (3H, S), 2,13 (2H, g, J = 7,5 Hz), 2,20 (2H), 3,51, 3,71 (2H, AB, J = 13,5 Hz), 3,62 (2H, s), 4,18 (1H), 5,14 (1H, d, J = 5 Hz), 5,59 (1H, d/d, J = 5 Hz),

$J = 8,5$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 8,81 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

Jeżeli tą samą reakcją prowadzi się w nieobecności soli, to otrzymuje się mieszaninę produktu metylotiometylowego i materiału wyjściowego. Wydajność związku metylotiometylowego stanowiącego produkt reakcji wynosi około 35%.

Przykład XIV. 17,78 g (40 milimola) soli potasowej kwasu 3-acetoksymetylo-7-fenoksyacetamido- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowego rozpuszcza się w oziębionym roztworze 70 g KJ w 40 ml H_2O , w ciśnieniowej kolbie Parr'a. Następnie dodaje się 12 ml CH_3SH , kolbę zatapia się i ogrzewa do temperatury $70^\circ C$ w ciągu 110 minut. Produkt kwasowy wyodrębnia się sposobem opisanym w przykładzie I i traktuje dwufenyldwuazometanem dla wytworzenia estru benzohydrylowego, który oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym. Otrzymuje się 5,82 g (26% wydajności teoretycznej) produktu zidentyfikowanego na podstawie widma magnetycznego rezonansu jądrowego jako 3-metylotiometylo-7-fenoksyacetamido- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłan dwufenylo-
metylowy: nmr (CDDl_s) 1,85 (3H, s), 3,45 (1H, d, $J=14$ Hz), 3,51 (2H, s), 3,65 (1H, d, $J = 14$ Hz), 4,55 (2H, s), 5,03 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,86 (1H, d/d, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz), 6,8—7,6 (17H, m).

Postępując w sposób analogiczny do opisanego powyżej lecz nie stosując KJ, uzyskuje się produkt z wydajnością zaledwie 14%.

Przykład XV. Wpływ stężenia soli na wydajność reakcji ustala się w serii doświadczeń. Wyniki takich doświadczeń przeprowadzane sposobem opisanym w przykładzie I zestawione są w tabelicy 2.

5'-propinamidowaleroamido/ -7-metoksy- 3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy poddaje się reakcji z metanotiolem w obecności jodku potasu. Otrzymuje się z dobrą wydajnością kwas 7-/5'-karboksy- 5'-propionamidowaleroamido/ -7-metoksy- 3-metylotiometylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy.

Przykład XIX. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VI, kwas 7-/5'-karboksy- 5'-acetamidowaleroamido-7-metoksy -3-karbamyloksymetylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy poddaje się reakcji z etanotiolem w obecności bromku sodowego. Otrzymuje się z dobrą wydajnością kwas 7-/5'-karboksy-5'-acetamidowaleroamido/-7-metoksy- 3-etylotiometylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy.

Przykład XX. 8,77 g (20 milimoli) soli sodowej cefalosporyny C rozpuszcza się w 20 ml wody zawierającej 50 g KJ w kolbie Parr'a, traktuje 8 ml (około 140 milimoli) CH_3SH w temperaturze $70^\circ C$ w ciągu 2 godzin, w sposób opisany wyżej. Wodną mieszaninę reakcyjną przemywa się octanem etylu dla usunięcia substancji odczynnie obojętnej, a następnie przepuszcza przez kolumnę z 1000 ml węgla aktywnego 12×40 . Jodek potasu usuwa się przez elucję kolumny 4 l wody. Cefalosporynę odzyskuje się przez elucję 4 l mieszaniny równych objętości wody i acetonu, załężenie wycieku pod zmniejszonym ciśnieniem w celu odpędzenia acetonu i liofilizację pozostałości wodnej. Stały produkt rozprowdza się w niewielkiej ilości wody i przekryształizowuje przez rozcieńczenie acetonu i pocieranie pałeczka. Jak wykazują badania widm, zwłaszcza magnetycznego rezonansu jądrowego otrzymany produkt stanowi

Tabela 2

Skala reakcji mmoli	Ilość CH_3SH mmoli	Objętość H_2O ml	Ilość KJ g	Czas (minut)	Wydajność		
					Całkowita zawartość frakcji kwasowej	Produkt krystaliczny	Temperatura topnienia
20	130	20	50	105	79,8%	68,6%	172—4°
20	130	20	20	105	82,0%	56,0%	175—7°
20	130	20	10	115	87,0%	51,0%	174—6°
20	130	20	5	105	83,8%	42,6%	174—5°
40	140	40	0	105	76,9%	31,0%	169—70°

Przykład XVI. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VI, kwas 7-benzamid-3-propoksymetylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy poddaje się reakcji z metanotiolem w obecności jodku potasu. Otrzymuje się z dobrą wydajnością produkt stanowiący kwas 7-benzamid-3-metylotiometylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy.

Przykład XVII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VI, kwas 7-fenylmerkaptacetamido- 3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy poddaje się reakcji z etanotiolem w obecności jodku sodowego, otrzymując z dobrą wydajnością produkt 3-etylotioetylowy.

Przykład XVIII. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VI, kwas 7-/5'-karboksy-

kwas 7-/5'-amino-5-karboksywaleroamido/-3-metylotiometylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowy: δ (D_2O) 1,82 (4H, m), 2,11 (3H, s), 2,41 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,34, 3,75 (2H, AB, $J = 14$ Hz), 3,39, 3,76 (2H, AB, $J = 18$ Hz), 3,75 (1H, t, $J = 5$ Hz), 5,14 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,59 (1H, d, $J = 5$ Hz).

Przykład XXI. 1,0 g (2,19 milimoli) soli sodowej kwasu 7-/5'-amino-5'-karboksywaleroamido/-7-metoksy-3-acetoksymetylo- Δ^3 -cefemo-4-karboksyłowego traktuje się 1 ml metanotiołu w roztworze zawierającym 4,5 g KJ i 2,2 ml wody w naczyńniku ciśnieniowym o pojemności 15 ml w temperaturze $70^\circ C$ w ciągu 2 godzin. Produkt wyodrębnia się w sposób opisany w przykładzie XX drogą absorpcji na kolumnie z węglem o objętości

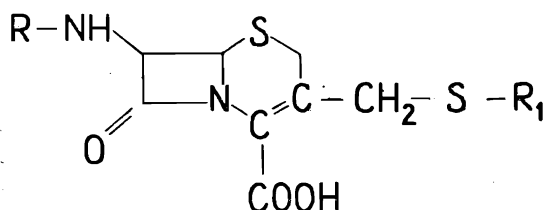
125 ml, przemywa się 800 ml H₂O w celu usunięcia soli elucji 1 l 50% roztworu acetonu w wodzie, otrzymując produkt w postaci soli potasowej kwasu 7-/5'-amino-5'-karboksywaleeroamido-/7-metoksy-3-/metylotiometylo/-Δ³-cefemo-4-karboksylo-

wego z wydajnością 50,5%. Produkt identyfikuje się metodami spektralnymi, zwłaszcza na podstawie widma magnetycznego rezonansu jądrowego: δ (D₂O) 1,88 (4H, m), 2,02 (3H, s), 2,50 (2H, m), 3,34, 3,74 (2H, AM, q J=18 Hz), 3,35, 3,71, (2H, AB, q, J=14 Hz), 3,36 (3H, s), 3,77 (1H, t, J=Hz), 5,23 (1H, s).

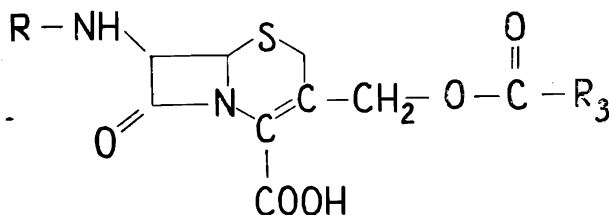
Powyższe wartości temperatury wyrażone są w stopniach Celsjusza.

Zastrzeżenia patentowe

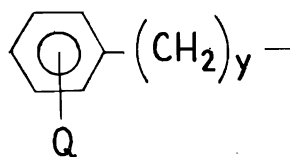
1. Sposób wytwarzania 3-alkilotiometylo-7-acyloamido-cefalosporyn o wzorze 1, w którym R oznacza grupę acylową, a R₁ oznacza grupę alkilową,



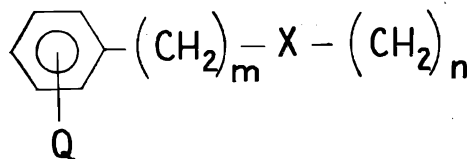
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4

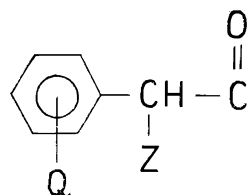
na drodze reakcji 3-alkanoiloksymetylo-7-acyloamidocefalosporyn o wzorze 2, w którym R oznacza grupę acylową, a R₃ oznacza grupę alkilową o 1-3 atomach węgla, z alkanotiolem, **znamienny** 5 **tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku wodnym w obecności soli nieorganicznej, takiej jak bardzo dobrze rozpuszczalny w wodzie jodek, bromek, tiosiyanian, azotyn lub siarczan metalu z I i II grupy układu okresowego albo jodek amonu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny** 10 **tym**, że reakcję prowadzi się w obecności soli metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych.

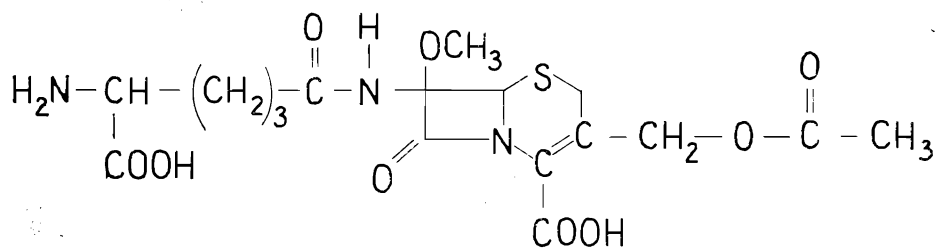
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny** 15 **tym**, że reakcję prowadzi się w obecności jodku potasu.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny** 20 **tym**, że sól stosuje się w ilości co najmniej 1 części wagowej na 1 część wagową 3-alkanoiloksymetylo-7-acyloamido cefalosporyny.

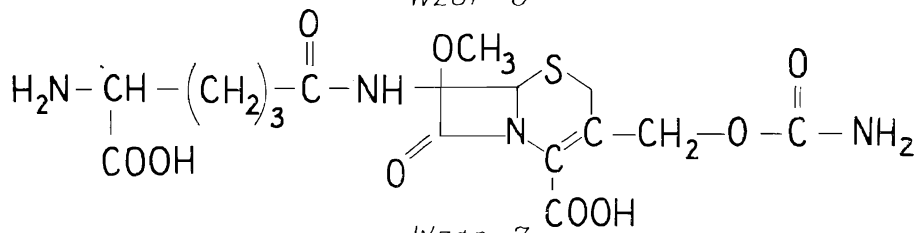
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny** **tym**, że sól stosuje się w ilości odpowiedniej do nasycenia roztworu wodnego.



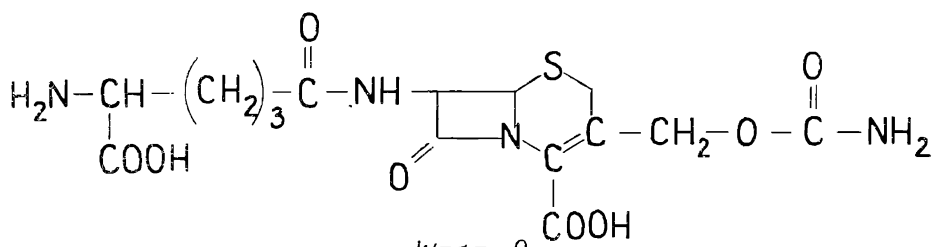
Wzór 5



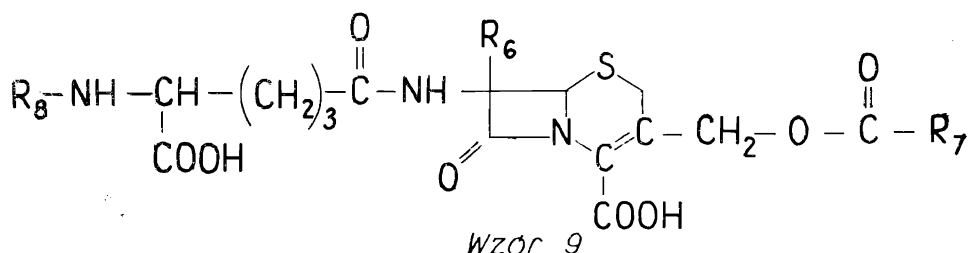
Wzór 6



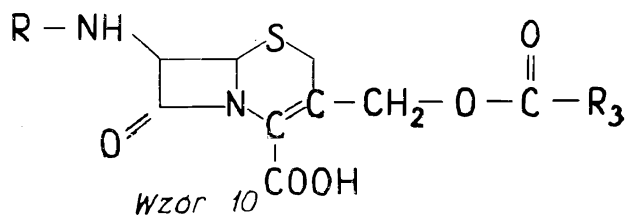
Wzór 7



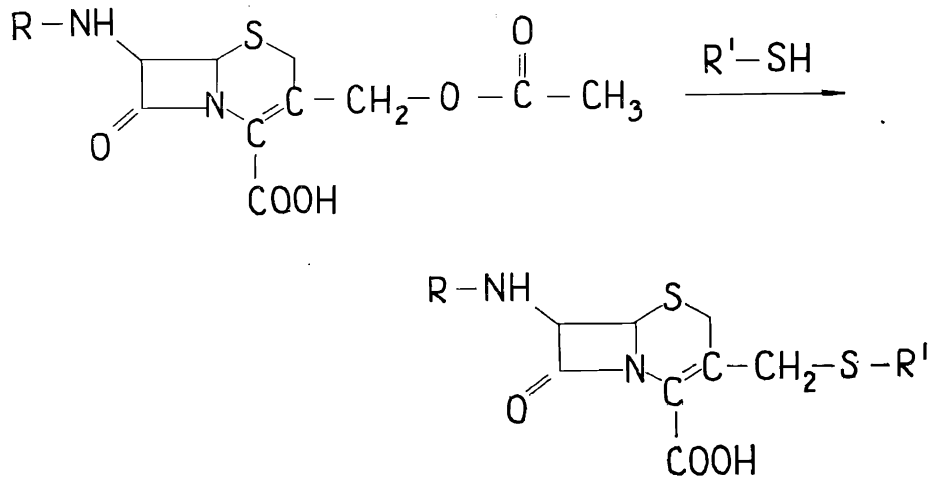
Wzór 8



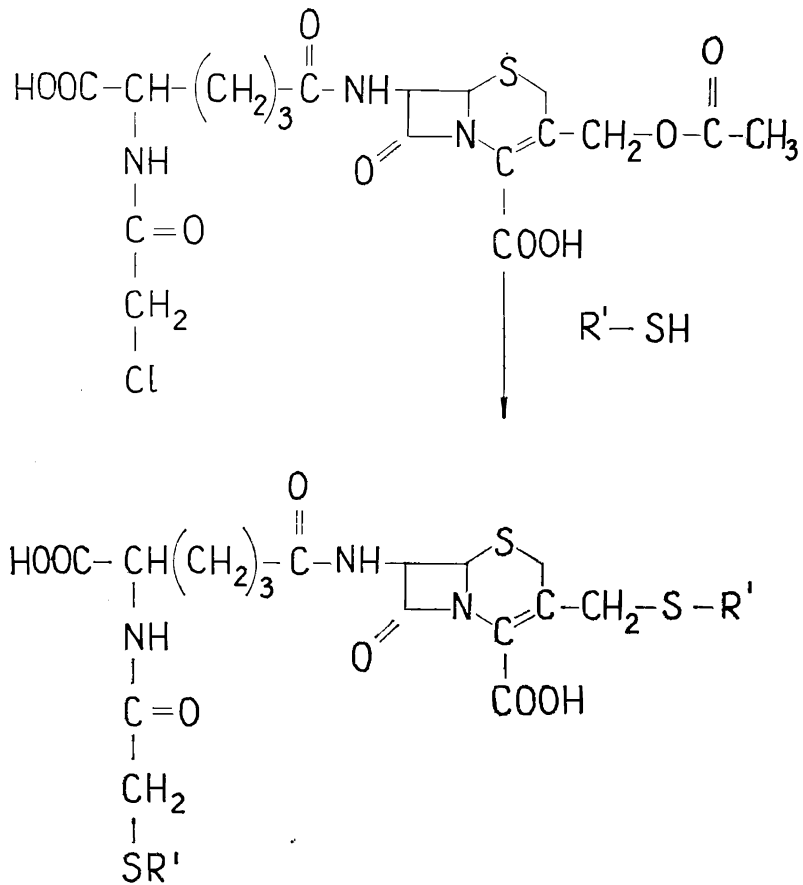
Wzór 9



Wzór 10



Schemat 1



Schemat 2