



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 30.10.76 (P. 206126)

Pierwszeństwo: 31.10.75 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 20.04.78

Opis patentowy opublikowano: 31.01.1983

Int. Cl.² C07D 499/70
//A61K 31/43

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Beecham Group Limited, Brentford (Wielka
Brytania)

Sposób wytwarzania penicylin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania penicylin, a w szczególności nowych antybiotyków z grupy α -heterocyklicznych-karbonyloamino/penicylin.

Grupa heterocykliczna acylowej części cząsteczki odznacza się tym, że stanowi ją skondensowany układ dwupierścieniowy zawierający w pozycji mostkowej atom azotu.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe penicyliny lub ich farmaceutycznie dopuszczalne sole lub estry acyloksyalkilowe, alkoksykarbonyloksyalkilowe lub laktonowe o ogólnym wzorze 1 w którym R oznacza grupę fenyłową lub 4-hydroksyfenyłową, X oznacza grupę o wzorze $-C/=\text{O}-CH-$ lub $-C/-OH/=C-$, linia przerywana oznacza ewentualnie podwójne wiązanie w jednej lub dwu pozycjach i gdy jedno wiązanie przy podstawniku W jest podwójne wtedy W oznacza atom azotu a gdy oba wiązania przy podstawniku W są pojedyncze to W oznacza grupę $-CH_2-$ lub $-NR^2-$ w której R² oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, A oznacza pozostałość 5-cio lub 6-cio członowego pierścienia zawierającego 1–4 heteroatomów takich jak azot lub siarka ewentualnie podstawione grupą alkilową o 1–6 atomach węgla, grupą alkoksylową o 1–6 atomach węgla lub grupę aminową.

Do związków wytwarzanych sposobem według wynalazku należą farmaceutycznie dozwolone nietoksyczne estry związku o wzorze ogólnym 1.

2

Do odpowiednich estrów należą estry łatwo ulegające w organizmie człowieka hydrolizie, z odtworzeniem macierzystego kwasu, np. estry alkoksyalkilowe, takie jak ester metoksymetylowy, estry acyloksyalkilowe, takie jak ester acetoksymetylowy, trójmetyloacetyloksymetylowy, α -acetoksyetylowy, α -acetoksybenzylowy i α -trójmetyloacetyloksyetylowy, estry alkoksykarbonyloksyalkilowe, takie jak ester etoksykarbonyloksymetylowy i α -etoksykarbonyloksyetylowy, oraz estry laktonowe, tiolaktonowe i dwutiolaktonowe, to znaczy związki zawierające grupy estrowe o wzorze ogólnym 2, w którym X' i Y' każdy oznacza atom tlenu lub siarki, a Z' oznacza grupę etylenową lub grupę 1,2-fenylenową, ewentualnie podstawioną niższym alkoksylem, atomem chlorowca lub grupę nitrową.

Korzystnymi estrami są estry ftalidowy i 3,4-dwumetoksyftalidowy.

Do odpowiednich soli związków o wzorze 1 należą sole metali, takie jak sól glinowa, sole metali alkalicznych, takie jak sól sodowa lub potasowa, sole metali ziem alkalicznych, takie jak sól wapniowa i magnezowa, oraz sole amoniowe i podstawione amoniowe, takie jak sole z niższymi alkilaminami, takimi jak trójetyloamina, sole z hydroksy-niskoalkilaminami, takimi jak 2-hydroksyetyloamina, dwu-/2-hydroksyetylo/amina, trój-/hydroksymetylo/amina lub trój-/2-hydroksyetylo/amina, sole z cykloalkilaminami, takimi jak dwucykloheksyloamina, albo sole z prokainą, dwubenzyloami-

na N,N-dwubenzyletylenodwuaminą, 1-efenaminą, N-etylopiperydyną, N-benzyl-β-fenetyloaminą, dehydroabietyloaminą, N,N'-bis-dehydroabietyloetylenodwuaminą, albo sole z zasadami typu pirydyny, takimi jak pirydyna, kolidyna, lub chinolina, lub innymi aminami używanymi zwykle do tworzenia soli penicyliny benzylowej.

Wynalazek obejmuje swym zakresem także sposób wytwarzania farmaceutycznie dozwolonych kwaśnych soli addycyjnych związków o wzorze ogólnym 1. Do odpowiednich kwaśnych soli addycyjnych należą np. sole nieorganiczne, takie jak siarczan, azotan, fosforan i boran, chlorowco-wodorki, takie jak chlorowodorek, bromowodorek i jodowodorek, oraz sole addycyjne z kwasami organicznymi, takie jak octan, szczawian, winian, maleinian, cytrynian, bursztynian, benzoetan, askorbinian, metanosulfonian i p-toluenosulfonian oraz trójfluorooctan.

Jedną z klas związków wytwarzanych sposobem według wynalazku stanowią związki o wzorze ogólnym 3, w którym R i A mają wyżej podane znaczenie, X oznacza grupę o wzorze ogólnym 4 lub 5, w których to wzorach Z oznacza atom tlenu lub siarki, R' oznacza atom wodoru, niższy alkil lub grupę niskoalkoksykarbonylową, Y oznacza resztę skondensowanego nasyconego lub nienasyconego pierścienia pięciocząłowego lub sześciocząłowego, lub ich farmaceutycznie dozwolone nietoksyczne sole lub estry. Korzystnie w powyższych wzorach Z oznacza atom tlenu, a R' oznacza atom wodoru.

Skondensowany dwupierscieniowy fragment cząsteczki o wzorze ogólnym 3 może posiadać budowę przedstawioną jednym z poniższych wzorów 6–11, w których to wzorach linie kropkowane oznaczają ewentualnie występujące wiązania podwójne w jednej lub drugiej uwidocznionej pozycji i w przypadku, gdy jedno z wiązań przy grupie o symbolu W jest wiązaniem podwójnym, wtedy W oznacza atom azotu lub grupę o wzorze —CH— , natomiast w przypadku, gdy oba wiązania przy grupie o symbolu W są wiązaniami pojedynczymi, wtedy W oznacza atom tlenu lub siarki lub grupę o wzorze $\text{—CH}_2\text{—}$ lub —NR^2 , w którym R^2 oznacza atom wodoru lub niższy alkil, a A, Z i R' mają znaczenie wyżej podane odnośnie do wzoru 3. Korzystnie fragmenty te posiadają budowę uwidocznioną wzorami 10 i 11, zwłaszcza w przypadku, gdy W oznacza atom azotu. Korzystnie W oznacza atom azotu lub siarki.

Dogodnie rodnik o symbolu A może zamykać pierścień pięciocząłowy lub sześciocząłowy, zawierający 1–4 atomów azotu i nie zawierający atomu tlenu lub siarki lub zawierający 1–2 atomów tlenu lub siarki. Do odpowiednich pierścieni zamykanych przez rodnik o symbolu A należy pierścień pirazynowy, pirydynowy, tiazolinowy, trójazynowy, tiazolidynowy, czterowodoropirydynowy, tetrazolowy, pirazolowy, triazolowy lub oksazolowy. Korzystnie A zamyka pierścień pięciocząłowy, a zwłaszcza pierścień pirazolowy lub triazolowy.

Odpowiednią klasą skondensowanych układów dwupierscieniowych w związkach o ogólnym wzo-

rze 3 stanowią np. grupy o budowie przedstawionej wzorami 12–36, do której należą — układy typu [4,4,0], zawierające jeden atom azotu, takie jak grupy przedstawione wzorami 12 i 13, lub zawierające dwa atomy azotu, takie jak grupy przedstawione wzorami 14, 15, 16 i 17, lub zawierające trzy atomy azotu, takie jak grupy przedstawione wzorami 18, 19, 20, 21 i 22, albo układy typu [4,3,0], zawierające jeden atom azotu, takie jak grupa przedstawiona wzorem 23 lub zawierająca dwa atomy azotu, takie jak grupa przedstawiona wzorem 24, lub zawierająca trzy atomy azotu, takie jak grupy przedstawione wzorami 25, 26 i 27 lub zawierające cztery atomy azotu, takie jak grupy przedstawione wzorami 28 i 29, lub zawierające pięć atomów azotu, takie jak grupa przedstawiona wzorem 30, albo układy typu [4,3,0] zawierające atom tlenu lub siarki, takie jak grupy przedstawione wzorami 31, 32, 33, 34, 35 i 36.

Do układów dwupierscieniowych typu [4,4,0] należą takie grupy i ich odmiany tautomeryczne, jak grupy piridotrójazynowe o wzorach 14 i 37 np. w związkach takich, jak penicylina D-α-4-keto-4H-pirydo[2,1-c]-as-trójazyno-3-karbonyloamino/-benzylowa, lub pirydopirymidynowa o wzorze 14, np. w związkach takich jak kwas 6-D [2-/4-keto-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyno-3-karboksyamido/-2-feniloacetamido]penicylanowy i kwas 6-R-[R-2-/6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyno-3-karboksyamido/-2-feniloacetamido]penicylanowy.

Do układów dwupierscieniowych typu [4,3,0] należą takie grupy i ich odmiany tautomeryczne, jak grupy triazolopirymidynowe o wzorze 29 np. w związkach takich jak kwas

6-D-[2-/7-hydroksy-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirymidyno-6-karboksyamido/-2-feniloacetamido]penicylanowy,

kwas 6-D-[2-/7-hydroksy-1,2,4-triazolo[1,5-a]-

pirymidyno-6-karboksyamido/-2-p-hydroksy-feniloacetamido]penicylanowy,

penicylina D-α-3,7-dwuwodoro-3-amino-2-metylo-7-keto-a-triazolo[1,5-a]pirymidyno-6-karbonylo-amino/benzylowa

i penicylina D-α-[4,7-dwuwodoro-4-etylo-7-keto-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirymidyno-6-karbonyloamino/-p-hydroksybenzylowa,

grupy pirazopirymidynowa o wzorze 38, np. w związkach takich jak:

kwas 6-D-[2-/4,7-dwuwodoro-4-etylo-7-keto-pirazolo[1,5-a]pirymidyno-6-karboksyamido/-2-feniloacetamido]penicylanowy,

kwas 6-D-[2-/7-hydroksypirazolo[1,5-a]pirymidyno-6-karboksyamido/-2-feniloacetamido]penicylanowy,

kwas 6-D-[2-/4,7-dwuwodoro-4-etylo-7-keto-pirazolo[1,5-a]pirymidyno-6-karboksyamido/-2-p-hydroksyfeniloacetamido]penicylanowy

i kwas 6-D-[2-/7-hydroksy-pirazolo[1,5-a]pirymidyno-6-karboksyamido/-2-p-hydroksy-feniloacetamido]penicylanowy,

grupy tetrazolopirymidynowe o wzorze 30, np. w związkach takich jak

penicylina D-α-7-hydroksy-tetrazolo[1,5-a]pirymidyno-3-karbonyloamino/benzylowa.

Do układów dwupierścieniowych typu [4,3,0] zawierających atom siarki, należą grupy tiazolopirymidynowe o wzorze 34, np. w związkach takich jak

kwasy 6-D-[2-/5-keto-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyno-6-karboksyamido/-2-fenylacetamidopenicylanowy, kwas 6-D-[2-/5-keto-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyno-6-karboksyamido/-2-p-hydroksyfenylacetamido]penicylanowy,

penicylina D- α -/8-metoksy-4-keto-4H-pirymido-[2,1-b]benzotiazolo-3-karbonyloamino/-benzylowa i penicylina D- α -/8-metoksy-4-keto-4H-pirymido-[2,1-b]benzotiazolo-3-karbonyloamino/-p-hydroksybenzylowa,

grupy oksazolopirymidynowa o wzorze 83, np. w związkach takich jak

penicylina D- α -/7-chloro-4-keto-4H-pirymido[2,1-b]benzooksazolo-3-karbonyloamino/benzylowa,

grupy tiazolidynopirymidynowe o wzorze 84, np. w związkach takich jak

penicylina D- α -/5-keto-5H-tiazolidyno[3,2-a]pirymidyno-6-karbonyloamino/benzylowa

i penicylina D- α -/5-keto-5H-tiazolidyno[3,2-a]pirymidyno-6-karbonyloamino/-p-hydroksybenzylowa,

grupy triazolotiazynowe o wzorze 39, np. w związkach takich jak

penicylina D- α -[7-keto-7H-1,2,4-triazolo[5,1-b][1,3]-tiazyno-6-karboksyloamino]benzylowa.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 40, w którym R* oznacza grupę blokującą grupę karboksylową a R ma wyżej podane znaczenie lub jego N-chronioną pochodną poddaje się reakcji z halogenkiem kwasowym, symetrycznym lub mieszanym bezwodnikiem, amidem kwasowym lub pochodną zaktywowanego estru kwasu o wzorze 41 w którym A, W, X mają wyżej podane znaczenie, usuwa się N-chroniące grupy na drodze hydrolizy lub alkoholizy, usuwa się grupy R* blokujące grupę karboksylową i ewentualnie przeprowadza się produkt w jego sól lub ester.

Do odpowiednich pochodnych związku o wzorze 40 z zabezpieczonym atomem azotu należą pochodne N-sililowe i N-fosforylowane.

Termin pochodna N-sililowa związku o wzorze 40 odnosi się do produktu reakcji grupy 6-aminowej związku o wzorze 40 z czynnikiem sililującym, takim jak chlorowcosilan lub silazan o wzorze $L_3Si U$, $L_2Si U_2$, $L_3Si NL_2$, $L_2Si NH Si L_3$, $L_3Si NH COL$, $L_2Si NH CO NH Si L_3$, $L NH CO NH. Si L_3$ lub związek o wzorze 42, w których to wzorach U oznacza atom chlorowca, a poszczególne grupy o symbolu L, które mogą być takie same lub różne, każda oznacza atom wodoru lub grupę alkilową, alkoksyłową, aryłową lub aralkilową. Do korzystnych czynników sililujących należą chlorki sililu, a w szczególności trójmetylochlorosilan i dwumetylodwuchlorosilan.

Termin N-fosforylowana pochodna związku o wzorze 40 odnosi się do związków, w których grupa 6-aminowa we wzorze 41 jest podstawiona grupą o wzorze $-P.R_aR_b$, w którym R_a oznacza grupę alkilową, chlorowcoalkilową, aryłową, aralkilową, alkoksyłową, chlorowcoalkoksyłową, arylo-

ksylową, aralkiloksyłową lub dwualkiloaminową, R_b oznacza to samo co R_a, lub oznacza atom chlorowca, albo R_a i R_b razem tworzą pierścień.

Do odpowiednich pochodnych związków o wzorze 40 z zablokowaną grupą karboksylową $-CO_2R^*$ należą sole, estry i bezwodniki kwasów karboksylowych. Korzystnymi pochodnymi są związki zawierające grupę blokującą, którą można łatwo odciąć w późniejszym stadium procesu. Do odpowiednich soli należą sole z aminami trzeciorzędowymi, takie jak sole z trójniskoalkiloaminami, N-etylopiperydyną, 2,6-lutydyną, pirydyną, N-metylopirolidyną i dwumetylopiperazyną. Korzystną sól stanowi sól z trójetyloaminą.

Do odpowiednich grup estrowych o wzorze $-CO_2R^*$ należą grupy następujące:

Grupy o wzorze ogólnym $-COOCR_cR_dR_e$, w którym co najmniej jeden z podstawników o symbolu R_c, R_d i R_e jest donorem elektronów, takim jak grupa p-metoksyfenylowa, 2,4,6-trójmetylofenylowa, 9-antrylowa, metoksyłowa, acetoksyłowa lub fur-2-ylowa. Pozostałymi podstawnikami o symbolach R_c, R_d lub R_e mogą być atomy wodoru lub grupy organiczne. Do odpowiednich grup estrowych tego typu należy grupa p-metoksybenzylotoksykarbonyłowa, 2,4,6-trójmetylobenzylotoksykarbonyłowa, dwu-/p-metoksyfenylo/metoksykarbonyłowa i 3,5-dwu-III-rzęd.-butylo-4-hydroksybenzylotoksykarbonyłowa.

Grupy o wzorze ogólnym $-COOCR_cR_dR_e$, w którym co najmniej jeden z podstawników o symbolu R_c, R_d i R_e jest grupą przyciągającą elektrony, taką jak grupa benzoilowa, p-nitrofenylowa, 4-pirydyłowa, trójchlorometylowa, trójbromometylowa, jodometylowa, cyjanometylowa, etoksykarbonylometylowa, arylosulfonylometylowa, 2-dwumetylosulfoniowometylowa, o-nitrofenylowa lub cyjanowa. Pozostałymi podstawnikami o symbolach R_c, R_d i R_e mogą być atomy wodoru lub grupy organiczne. Do odpowiednich grup estrowych tego typu należy grupa benzoilometoksykarbonyłowa, p-nitrobenzylotoksykarbonyłowa, 4-pirydyloketoksykarbonyłowa, 2,2,2-trójchloroetoksykarbonyłowa i 2,2,2-trójbromoetoksykarbonyłowa.

Grupy o wzorze ogólnym $-COOCR_cR_dR_e$, w którym co najmniej dwa podstawniki o symbolach R_c, R_d i R_e stanowią rodnik węglowodorowy, taki jak grupa alkilowa, np. metylowa lub etylowa, albo grupa aryłowa, np. fenylowa, a pozostałą grupą o symbolu R_c, R_d i R_e, o ile podstawnik taki występuje, stanowi atom wodoru. Do odpowiednich grup estrowych tego typu należy grupa III-rzęd.-butyloksykarbonyłowa, III-rzęd.-amylotoksykarbonyłowa, dwufenyloketoksykarbonyłowa i trójfenyloketoksykarbonyłowa.

Grupy o wzorze ogólnym $-COOR_f$, w którym R_f oznacza grupę adamantylową, 2-benzylotoksyfenylową, 4-metylotiofenylową, czterowodorofur-2-ylową, czterowodoropiran-2-ylową i pięciochlorofenylową.

Grupy sililoksykarbonyłowe wytworzone w wyniku reakcji czynnika sililującego wyżej opisanego z grupą karboksylową.

Grupy o wzorze ogólnym $-CO_2P R_aR_b$, w którym R_a i R_b mają wyżej podane znaczenie.

Estry trójalkilocynowe.

Estry oksymów o wzorze ogólnym $\text{CO}_2\text{N}=\text{CHR}_g$, w którym R_g oznacza grupę aryłową lub heterocykliczną.

Estry powyższe można rozłożyć, odtwarzając grupę karboksylową znanymi metodami właściwymi z uwagi na rodzaj grupy R^* , takimi jak kataliza kwasowa lub zasadowa, albo kataliza enzymatyczna. Do innych sposobów rozszczepienia estrów należą następujące metody:

— reakcja z kwasami Lewisa, takimi jak kwas trójfluorooctowy, kwas mrówkowy, kwas solny w kwasie octowym, bromek cynku w benzenie oraz wodne roztwory lub zawiesiny związków rtęci. Reakcję z kwasem Lewisa można ułatwić dodając związek nukleofilowy taki jak anizol,

— redukcja czynnikami takimi jak układ cynk/wodny roztwór kwasu octowego, cynk/kwas mrówkowy, cynk/niższy alkohol, cynk/pirydyna lub wodor i pallad na węglu drzewnym, albo inne katalizatory reakcji uwodorniania na nośniku,

— atak związków nukleofilowych, takich jak związki zawierające nukleofilowy atom tlenu lub siarki, na przykład alkohole, merkaptany i woda,

— metody oksydacyjne, na przykład metody z użyciem nadtlenu wodoru i kwasu octowego,

— napromienianie światłem lub promieniami nadfioletowymi.

W sposobie według wynalazku stosuje się N-acylującą pochodną kwasu o wzorze 41, wybór reaktywnej pochodnej zależy od chemicznych właściwości podstawników kwasu.

Do odpowiednich N-acylujących pochodnych należą halogenek kwasowy, korzystnie chlorek lub bromek kwasowy. Acylowanie z udziałem halogenku kwasowego można prowadzić w obecności czynnika wiążącego kwas, np. aminy trzeciorzędowej, takiej jak trójetyloamina lub dwumetyloanilina, zasady nieorganicznej, takiej jak węglan wapniowy lub wodorowęglan sodowy, lub oksiranu, który wiąże chlorowcowódor uwalniany podczas reakcji acylowania. Korzystnie jako oksiran stosuje się tlenek 1,2-alkilenu o 2–6 atomach węgla, taki jak tlenek etylenu lub tlenek propylenu. Reakcję acylowania przy użyciu halogenku kwasowego można prowadzić w temperaturze w zakresie -50 – $+50^\circ\text{C}$, korzystnie w temperaturze -20 – $+30^\circ\text{C}$, w środowisku wodnym lub niewodnym, takim jak wodny roztwór acetonu, octan etylu, dwumetyloacetamid, dwumetyloformamid, acetonitryl, dwuchlorometan, 1,2-dwuchloroetan lub ich mieszaniny. Reakcję można także prowadzić w fazie niestabilnej emulsji rozpuszczalnika niemieszanego się z wodą, korzystnie estru lub ketonu alifatycznego, takiego jak keton metylowoizobutylovu lub octan butylu.

Halogenek kwasowy można wytwarzać poddając reakcji kwas o wzorze 41, lub jego sól, z czynnikiem chlorowcującym, np. chlorującym lub bromującym, takim jak pięciochlorek fosforu, chlorek tionylu lub chlorek oksalilu.

Jako N-acylującą pochodną kwasu o wzorze 41 można także stosować symetryczny lub mieszany bezwodnik. Do odpowiednich mieszanych bezwodników należą bezwodniki alkoksymrówkowe, lub

bezwodniki utworzone, na przykład, z jednoestrami kwasu węglowego, kwasem trójmetylooctowym, kwasem tiooctowym, kwasem dwufenylooctowym, kwasem benzoesowym, kwasami tlenowymi fosforu, takimi jak kwas fosforowy lub kwas fosforawy, kwasem siarkowym lub alifatycznymi lub aromatycznymi kwasami sulfonowymi, takimi jak kwas p-toluenosulfonowy. Mieszane lub symetryczne bezwodniki można wytwarzać in situ. Mieszany bezwodnik można wytwarzać np. przy użyciu N-etoksykarbonylo-2-etoksy-1,2-dwuwodorochinoliny. W przypadku użycia bezwodnika symetrycznego, reakcję można prowadzić w obecności 2,4-lutydyny jako katalizatora.

Do innych odpowiednich N-acylujących pochodnych kwasu o wzorze 41 należy azydek kwasowy, estry aktywne, takie jak estry 2-merkaptopirydyny, cyjanometanolu, p-nitrofenolu, 2,4-dwunitrofenolu, tiofenolu, chlorowcofenolu, w tym pięciochloro-2,4-dwunitrofenolu, jednometoksyfenolu lub 8-hydroksychinoliny, amidki takie jak N-acylosacharyny lub N-acyloftalimidy, lub iminoester alkilidenu wytworzony na drodze reakcji kwasu o wzorze 41 z oksymem.

Niektóre aktywne estry, takie jak ester 1-hydroksybenzotriazolu lub N-hydroksysukcynimidu, można otrzymać in situ, poddając kwas reakcji z odpowiednim związkiem hydroksylowym w obecności karbodwuimidu, korzystnie dwucykloheksylokarbodwuimidu, korzystnie dwucykloheksylokarbodwuimidu.

Do jeszcze innych odpowiednich N-acylujących pochodnych kwasu o wzorze 41 należy aktywny związek pośredni utworzony in situ w wyniku reakcji z czynnikiem kondensującym, takim jak karbodwuimid, np. N,N-dwuetylokarbodwuimidem, N,N-dwuetylokarbodwuimidem, N,N-dwupropylokarbodwuimidem lub N,N-dwuiizopropylokarbodwuimidem, N,N'-cykloheksylokarbodwuimidem lub N-etylo-N'-γ-dwumetyloaminopropylokarbodwuimidem, odpowiedni związek karbonylowy, taki jak N,N'-karbonylodwuimidazol lub N,N'-karbonylodwuotriazol, sól izoksaliniowa, taka jak N-etylo-5-fenyloizoksazoliniowo-3-sulfonian lub nadchloran N-III-rzęd.-butylo-5-metyloizoksazoliniowy, lub N-alkoksy-karbonylo-2-alkoksy-1,2-dwuhydrochinolina, taka jak N-etoksy-karbonylo-2-etoksy-1,2-dwuhydrochinolina. Do innych czynników kondensujących należą kwasy Lewisa, takie jak BBr_3 – C_6H_6 /, lub czynnik kondensujący pochodzący od kwasu fosforowego, taki jak cyjanek dwuetylofosforylu. Korzystnie reakcję kondensacji prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika organicznego, takiego jak chlorek metylenu, dwumetyloformamid, acetonitryl, alkohol, benzen, dioksan lub czterowodorofuran.

W sposobie według wynalazku korzystnie przed dokonaniem acylowania zabezpiecza się grupy reaktywne w acylowym łańcuchu bocznym. W przypadku zabezpieczenia grup aminowych można posłużyć się grupami ochronnymi stosowanymi w sposób znany w technologii wytwarzania penicyliny α-aminobenzylowej.

Podane w powyższej części opisu uwagi dotyczące pochodnych z zabezpieczonym atomem azo-

tu, grup blokujących i pochodnych N-acylujących, obowiązujących także i w tym sposobie.

Antybiotyki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się do sporządzania postaci leków do podawania w każdy dogodny sposób, przeznaczonych do leczenia ludzi i zwierząt, analogicznie do innych antybiotyków. Środki farmaceutyczne zawierają związek o wzorze ogólnym 1 łącznie z farmaceutycznym nośnikiem lub zaróbką.

Środkom farmaceutycznym można nadać różne postaci leku umożliwiając podawanie każdą drogą. Środki mogą mieć postać tabletek, kapsulek, proszek, granulek, pastylek do ssania lub preparatów ciekłych, takich jak roztwory lub zawiesiny do podawania doustnego, albo jałowe roztwory lub zawiesiny do podawania pozajelitowego.

Tabletki i kapsułki do podawania doustnego mogą stanowić dawki jednostkowe i mogą zawierać zwykle zaróbki, takie jak czynniki wiążące, np. syrop, guma arabska, żelatyna, sorbit, guma tragakantowa lub poliwinylpirolidon, wypełniacze takie jak laktoza, cukier, skrobia kukurydziana, fosforan wapnia, sorbit lub glikokol, środki poślizgowe używane przy tabletkowaniu, takie jak stearynian magnezowy, talk, glikol polietylenowy lub krzemionka, środki rozsadzające, takie jak skrobia ziemniaczana, lub dozwolone środki zwilżające, takie jak laurylosiarczan sodowy. Tabletki można powlekać w zwykły sposób, stosując metody przyjęte w praktyce farmaceutycznej. Preparaty ciekłe do podawania doustnego mogą mieć postać np. wodnych lub olejowych zawiesin, roztworów, emulsji, syropów lub eliksirów, lub mogą być przygotowane w postaci suchej, przeznaczonej do odtworzenia postaci pierwotnej przy pomocy dodania przed użyciem wody lub innego odpowiedniego vehiculum. Preparaty ciekłe tego rodzaju mogą zawierać zwykle dodatki takie jak czynniki ułatwiające tworzenie zawiesiny, takie jak sorbit, metylceluloza, syrop glukozowy, żelatyna, hydroksyetyloceluloza, karboksymetyloceluloza, żel stearynianu glinowego lub uwodornione tłuszcze jadalne, emulgatory, takie jak lecytyny, monooleinian sorbitu lub guma arabska, niewodne vehicula ewentualnie zawierające oleje jadalne, takie jak olejek migdałowy, frakcjonowany olej kokosowy, estry o konsystencji oleju, takie jak gliceryna, glikol propylenowy lub alkohol etylowy, środki konserwujące, takie jak p-hydroksybenzoosan metylu, p-hydroksybenzoosan propylu lub kwas sorbowy, oraz, jeśli jest to pożądane, substancje smakowo-zapachowe i barwniki.

Czopki mogą zawierać zwykle podłoża czopkowe, takie jak masło kakaowe lub inne glicerydy.

Do podawania pozajelitowego sporządza się środek w postaci ciekłej, zawierającej dawkę jednostkową związku wytwarzanego sposobem według wynalazku i jałowe vehiculum, korzystnie wodę. Zależnie od stężenia i rodzaju vehiculum, związek wytwarzany sposobem według wynalazku można w zaróbce albo rozpuścić, albo zawiesić. W przypadku sporządzania środków farmaceutycznych w postaci roztworów, związek wytwarzany sposobem według wynalazku rozpuszcza się w wodzie do iniekcji, otrzymujący roztwór wyjaławia się przy po-

mocy przesączania i jałowym roztworem napelnia się odpowiednie fiołki lub ampułki po czym zamyka się szczelnie. Korzystnie w vehiculum można rozpuścić takie dodatki, jak środki miejscowo znieczulające, środki konserwujące lub buforujące. W celu zwiększenia stabilności środek farmaceutyczny umieszczony we fiołce można poddać liofilizacji. Następnie fiołkę zawierającą suchy, liofilizowany proszek zamyka się szczelnie. Zawiesinę do podawania pozajelitowego sporządza się w zasadzie w taki sam sposób, z tą różnicą, że związku wytwarzanego sposobem według wynalazku nie rozpuszcza się w vehiculum, ale zawiesza się go, a wyjałowienia nie można wykonać przy pomocy przesączania. W tym przypadku związek wytwarzany sposobem według wynalazku wyjaławia się poddając go działaniu tlenu etylenu przed zawieszeniem w jałowym vehiculum. Korzystnie do środka farmaceutycznego dodaje się substancję powierchniowo czynną lub środek zwilżający, w celu ułatwiania równomiernego rozprowadzenia związku.

W zależności od sposobu podawania, środki farmaceutyczne mogą zawierać substancję czynną w ilości wynoszącej 0,1—99% wag., korzystnie 10—60% wag. W przypadku, gdy środek farmaceutyczny przygotowany został w postaci dawek jednostkowych, korzystnie każda dawka jednostkowa zawiera 50—500 mg składnika czynnego. Wielkość dawki dziennej przyjęta w leczeniu osób dorosłych korzystnie wynosi 100—3000 mg składnika czynnego, np. 1500 mg składnika czynnego, w zależności od sposobu i częstotliwości podawania. Środki farmaceutyczne wytwarzane sposobem według wynalazku mogą zawierać związek o wzorze 1 jako jedyny czynnik terapeutyczny. Można także stosować związek o wzorze 1 łącznie z innymi antybiotykami. Korzystnie środki farmaceutyczne zawierają dodatkowo związek o wzorze 43, w którym A oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową lub jego farmaceutycznie dozwoloną sól lub ester.

Korzystnie jako związek o wzorze 43 stosuje się kwas klawulanowy o wzorze 44, lub jego farmaceutycznie dozwoloną sól lub ester.

Sposób wytwarzania tych związków opisano w belgijskich opisach patentowych nr nr 827 926 i 836 652, oraz w opisie patentowym RFN nr 2 616 088.

Łańcuch boczny penicylin o wzorze ogólnym 1 zawiera atom węgla potencjalnie asymetryczny. Wynalazek obejmuje swym zakresem także wszystkie możliwe epimery związku o wzorze 1, a także ich mieszaniny.

Wynalazek objaśniają, nie ograniczając jego zakresu, następujące przykłady,

W przykładach tych powołano się na następujące publikacje:

1. G. L. Lappin, JACS, 70, 3348 /1948/.
2. R. Adams, I. J. Pachter, JACS, 74, 5491 /1952/.
3. Y. Maksisumo, Chem. Pharm. Cull., 10, 620 /1962/.
4. K. Senga i wsp., J. Ked. Chem., 18, 313 /1975/.

Przykład I. Kwas 6-D-[2-4-keto-4H-pirydo-[1,2-a]-pirymidyno-3-karboksyamido/-2-fenylacetamido]penicylanowy.

/a/ Ester etylowy kwasu 2-pirydyloaminometylenomalonowego.¹

Mieszaninę 2,5 g, 27 mmol, 2-aminopirydyny i 7,5 g 70 mM, estru etylowego kwasu etoksymetylenomalonowego ogrzewano w otwartej kolbie w temperaturze 110°C w ciągu 1 godziny, a następnie w temperaturze 180°C w ciągu 3/4 godziny. Mieszaninę reakcyjną oziębiono, rozcieńczono, 15 ml etanolu i dalej oziębiano w wodzie. Wytrącony osad odsączono i poddano krystalizacji z etanolu, otrzymując 4,36 g związku o barwie białej. Wydajność 61,2%. Temperatura topnienia 62–68°C.

Przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej wykazano obecność jednego składnika o $R_f=0,77$ /chloroform — aceton — kwas octowy 50 : 50 : 7/.

δ /CDCl₃/: 11,20 /1 H, dublet, NH/, 9,31 /1 H, dublet, NHCH/, 8,7–6,9 /4 H, multiplet, wzór 45/, 4,33 /4 H, multiplet, —COOCH₂CH₃/, 1,37 /6 H, multiplet, —CO₂CH₂CH₃/.

$\nu_{\max}$ /Nujol/: 1670 /C O/, 1640 /C C/ cm⁻¹.

$\lambda_{\max}$ /MeOH/: 277 /m, 9640/, 324 / ϵ m 31 600/ nm.

Analiza elementarna.

Wyliczono dla C₁₃H₁₆N₂O₄: C 59,10%, H 6,10%, N 10,60%.

Znaleziono: C 58,84%, H 6,28%, N 10,54%.

/b/ Ester etylowy kwasu 4-keto-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego.

Do 20 ml eteru fenylowego, ogrzewanego pod chłodnicą zwrotną dodano 2 g estru etylowego kwasu 2-pirydyloaminometylenomalonowego. Otrzymany roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 minut, po czym oziębiono i rozcieńczono 100 ml eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40–60°C. Wytrącony osad o barwie żółtej odsączono i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 611 mgżądanego związku. Wydajność 40%. Temperatura topnienia 98–99°C.

Przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej wykazano obecność jednego składnika o $R_f=0,55$ /chloroform — aceton — kwas octowy 50 : 50 : 7/.

δ /CDCl₃/: 9,4 /1 H, dublet, wzór 46/, 9, 12 /1 H, singlet, wzór 47/, 8,21–7,2 /3 H, multiplet, wzór 48/, 4,5 /2 H, kwartet, —COOCH₂CH₃/, 1,42 /3 H, triplet, —COOCH₂CH₃/.

$\nu_{\max}$ /Nujol/: 1730 /C=O/ cm⁻¹.

Otrzymany ekstrakt organiczny przemyto wodą, po czym poddano ekstrakcji 2 razy po 10 ml 0,1 normalnego roztworu wodorowęglanu sodowego. Otrzymany ekstrakt węglanowy przemyto 2 razy po 25 ml octanu etylu, a następnie pokryto warstwą 50 ml octanu etylu i doprowadzono do pH 3,0 przy pomocy 1 normalnego kwasu solnego. Otrzymany ekstrakt octanowy przemyto wodą i wodnym roztworem chlorku sodowego, po czym osuszono siarczanem magnezowym, przesączono i odparowano do sucha, otrzymując 300 mgżądanego związku. Wydajność wagowa: 57,6%.

Przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej /chloroform — kwas octowy — woda 50 : 50 : 7 i butanol — kwas octowy — woda 12 : 3 : 5/ wykazano obecność jednego składnika i pojedynczej strefy zahamowania wobec *Bacillus subtilis*, o $R_f=0,38$ /górna faza układu butanol — etanol — woda 4 : 1 : 5/.

δ /DMSO-d⁶/: 10,18 /1 H, dublet, NH/, 9,58 /1 H, dublet, NH/, 9,41 /1 H, dublet, wzór 49/, 9,17 /1 H, singlet, wzór 50/, 8,6–7,6 /3 H, multiplet, wzór 51/, 7,50 /5 H, multiplet, C₆H₅—/, 6,12 /1 H, dublet, α —CH/, 5,60 /2 H, multiplet, β -laktam/, 4,34 /1 H, singlet, H₃/, 1,65 /3 H, singlet, —CH₃/, 1,50 /3 H, singlet, —CH₃/.

$\nu_{\max}$ /Nujol/: 1775 /C=O β -laktamu/cm⁻¹.

/c/ Kwas 4-keto-4 H-pirydo [1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3.

Do 20 ml 10% roztworu wodorotlenku sodowego dodano przy mieszaniu i w temperaturze 0–5°C 500 mg estru etylowego kwasu 4-keto-4 H-pirydo-[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3. Mieszanie w temperaturze 0–5°C kontynuowano w ciągu 1 godziny, aż do uzyskania całkowitego rozpuszczenia się składników mieszaniny. Następnie do otrzymanego roztworu dodano 0,2 ml kwasu octowego lodowatego, po czym utworzony osad o barwie białej odsączono i przekrystalizowano z wrzącej wody. Po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem forsu otrzymano 210 mgżądanego związku. Wydajność 48%. Temperatura topnienia 248°C /z rozkładem/.

Przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej wykazano obecność jednego składnika o $R_f=0,3$ /chloroform — aceton — kwas octowy 50 : 50 : 7/.

δ /DMSO-d⁶/: 9,41 /1 H, dublet, wzór 46/, 9,17 /1 H, singlet, wzór 52/, 8,6–7,7 /3 H, multiplet, wzór 53/.

$\nu_{\max}$ /Nujol/: 1740, 1730 /C=O/ cm⁻¹.

/d/ kwas 6-D[2/-4-keto-4 H-pirydo[1,2-a]pirymidyno-3-karboksyamido/-2-fenylacetamidolpenicylanowy.

Roztwór 190 mg, 1 mmol, kwasu 4-keto-4H-pirydo[1,2-a] pirymidynokarboksylowego-3 w 4 ml suchego przedestylowanego N,N-dwumetylocetamidu z 0,41 ml, 1 mmol, trójetylaminy, oziębiono do temperatury –10°C, po czym zadano go 0,1 ml, 1 mmol, chloromrówczanu butylu. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną mieszano w tej samej temperaturze w ciągu jeszcze 1/2 godziny, po czym dodano oziębiony roztwór 403 mg, 1 mmol, trójwodziannu ampicyliny w 2 ml 0,5 normalnego roztworu wodorotlenku sodowego. Otrzymany roztwór pozostawiono, przy mieszaniu, na okres 1 godziny do osiągnięcia temperatury pokojowej, po czym wiano do 100 ml wody, pokryto warstwą 50 ml octanu etylu i doprowadzono do pH 2,5 przy pomocy 1 normalnego kwasu solnego.

Otrzymany ekstrakt organiczny przemyto wodą i poddano ekstrakcji 2 razy po 10 ml 0,1 normalnego roztworu wodorowęglanu sodowego. Z kolei otrzymany ekstrakt węglanowy przemyto 2 razy po 25 ml octanu etylu, pokryto warstwą 50 ml octanu etylu i zakwaszono do pH 3,0 przy pomocy 1 normalnego kwasu solnego. Otrzymany ekstrakt octanowy przemyto wodą i wodnym roztworem chlorku sodowego, osuszono siarczanem magnezowym, po czym przesączono i odparowano do sucha, otrzymując 300 mgżądanego związku. Wydajność 57,6%.

Przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej chloroform — kwas octowy — woda 50 : 50 : 7 i bu-

tanol — kwas octowy — woda 12:3:5/ wykazano obecność jednego składnika i pojedynczej strefy zahamowania wobec *Bacillus subtilis*, o $R_f=0,38$ /górna faza układu butanol — etanol — woda 4:1:5/.

δ /DMSO- d_6 /: 10,18 /1 H, dublet, NH/ 9,58 /1 H, dublet, NH/, 9,41 /1 H, dublet, wzór 82/, 9,17 /1 H, singlet, wzór 50/, 8,6—7,6 /3 H, multiplet, wzór 51/, 7,50 /5 H, multiplet, C_6H_5 —/, 6,12 /1 H, dublet, α —CH/, 5,60 /2 H, multiplet, β -laktam/, 4,34 /1 H, singlet, H_3 /, 1,65 /3 H, singlet, —CH $_3$ /, 1,50 /3 H, singlet, —CH $_3$ /.

ν_{max} /Nujol/: 1755 /C=0 β -laktamu/cm $^{-1}$.

Przykład II. Kwas 6-D-[2-/4,7-dwuwodoro-4-etylo-7-keto-pirazolo[1,5-a]pirymidyno-6-karboksamido/-2-feniloacetamido]penicylanowy.

/a/ Ester etylowy kwasu 7-hydroksypirazolo-[1,5-a]pirymidynokarboksylowego-6 3 .

Mieszaninę 3,25 g, 24 mmol, estru etylowego kwasu etoksymetylenomalonowego i 2,0 g, 24 mmol, 3-aminopirazolu w 20 ml kwasu octowego lodowatego, ogrzewano w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym wytrącony osad odsączono i wysuszone pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 2,70 g żadanego związku. Wydajność 54,0%. Temperatura topnienia 292—294°C /z rozkładem/.

ν_{max} /Nujol/: 1718 /C=0 estru/ i 1665 /C=0 laktamu/ cm $^{-1}$.

/b/ Ester etylowy kwasu 4,7-dwuwodoro-4-etylo-7-keto-pirazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowego-6 4 .

Mieszaninę 2,0 g, 10 mmol, estru etylowego kwasu 7-hydroksypirazolo 1,5-a pirymidynokarboksylowego-6, 1,38 g, 10 mmol, bezwodnego węglanu potasowego i 2,34 g 15 mmol, jodku etylu w 50 ml suchego N,N-dwumetyloformamidu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując pozostałość w postaci oleju, którą rozpuszczono w 50 ml wody. Następnie otrzymany roztwór doprowadzono do pH 1,0 przy pomocy 5 normalnego kwasu solnego i poddano ekstrakcji chloroformem. Otrzymany ekstrakt chloroformowy osuszono bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym otrzymaną pozostałość przekrystalizowano z acetonu, otrzymując 980 mg żadanego związku. Wydajność 41,7%. Temperatura topnienia 164—165°C.

δ /DMSO- d_6 /: 8,89 /1 H, singlet, wzór 54/, 8,13 /1 H, dublet, wzór 55, J=2,5 Hz/, 6,72 /1 H, dublet, wzór 56 J=2,5 Hz/, 4,36 /4 H, kwartet, —CH $_2$ CH $_3$ /, 1,45 /3 H, triplet, —CH $_2$ CH $_3$ /, 1,33 /3 H, triplet, —CH $_2$ CH $_3$ /.

ν_{max} /Nujol/: 1720 /C=0 estru/, 1680 /C=0 laktamu/ cm $^{-1}$.

Analiza elementarna.

Wyliczono dla $C_{11}H_{13}N_3O_8$: 0 56,12%, H 5,57%, H 17,08%.

Znaleziono: C 56,21%, H 5,57%, H 18,13%.

/c/ Kwas 4,7-dwuwodoro-4-etylo-7-keto-7- H-pirazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowy-6.

7,42 g, 31,5 mmol, estru etylowego kwasu 4,7-dwuwodoro-4-metylo-7-keto-pirazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowego-6 poddano hydrolizie mie-

szając w temperaturze pokojowej w ciągu 16 godzin z 50 ml 5% roztworu wodorotlenku sodowego. Otrzymany roztwór zakwaszono przy pomocy 1 normalnego kwasu solnego po czym odparowano do sucha i pozostałość poddano ekstrakcji wrzącym acetonem, a następnie przekrystalizowano z etanolu, otrzymując 2,19 żadanego związku.

Wydajność 33,5%. Temperatura topnienia 188—189°C.

δ /DMSO- d_6 /: 12,70 /1 H, poszerzony singlet, —COOH, wymiana z D $_2$ O/, 9,00 /1 H, singlet, wzór 57/, 8,23 /1 H, dublet, wzór 55, J=2,5 Hz/, 6,83 /1 H, dublet, wzór 58, J=2,5 Hz/, 4,40 /2 H, kwartet, —NCH $_2$ CH $_3$ /, 1,46 /3 H, triplet, —CH $_2$ CH $_3$ /.

ν_{max} /Nujol/: 1740 /C=0 kwasu/, 1643 /C=0 laktamu/ cm $^{-1}$.

Analiza elementarna.

Wyliczono dla $C_8H_8N_2O_5$: C 52,17%, H 4,38%, H 20,28%.

Znaleziono: C 52,09%, H 4,59%, H 20,22%.

/d/ Ester N-hydroksysukcynimidowy kwasu 4,7-dwuwodoro-4-etylo-7-H-pirazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowego-6.

Roztwór 117 g, 0,5 mmol, kwasu 4,7-dwuwodoro-4-etylo-7-keto-7H-pirazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowego-6 i 58 mg, 0,5 mmol, N-hydroksysukcynimidu w 2 ml suchego N,N-dwumetyloformamidu, oziębiono do temperatury 5°C, po czym dodano 103 mg, 0,5 mmol, dwucykloheksylokarbodwumimidu i całość mieszano w tej temperaturze w ciągu 1 godziny, a następnie pozostawiono przez noc w chłodni. Otrzymaną mieszaninę pozostawiono przez noc w chłodni. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną zadano kilkoma kroplami kwasu octowego lodowatego, po czym przesączono i odparowano do sucha. Otrzymaną pozostałość o konsystencji gumy rozpuszczono w octanie etylu i przemyto wodą, roztworem wodorowęglanu sodowego i wodnym roztworem chlorku sodowego, po czym osuszono bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowano do sucha, otrzymując 120 mg żadanego związku. Wydajność 69,8%. Temperatura topnienia 216—218°C.

ν_{max} /Nujol/: 3330 /NH wąski/ 1810, 1780, 1730 /C=0 estru/, 1695 /C=0 uretanu/ cm $^{-1}$.

/e/ Kwas 6-D[2-/4,17-dwuwodoro-4-etylo-7-keto-7H-pirazolo[1,5-a]pirymidyno-6-karboksamido/-2-feniloacetamido]penicylanowy.

Do roztworu 175 mg, 0,5 mmol, bezwodnej ampicyliny w 5 ml suchego chlorku metylenu z 0,16 ml, 1,2 mmol, trójetiloaminy, dodano roztwór 150 mg, 0,5 mmol, estru N-hydroksysukcynimidowego kwasu 4,7-dwuwodoro-4-etylo-7-keto-7H-pirazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowego-6 w 1 ml suchego N,N-dwumetyloformamidu, po czym całość mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 3 1/2 godziny. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną odparowano do sucha i otrzymaną pozostałość rozpuszczono w 25 ml octanu etylu. Otrzymany roztwór pokryto warstwą 20 ml wody, po czym doprowadzono do pH 2,0 przy pomocy 1 normalnego kwasu solnego, następnie warstwę organiczną przemyto wodą i poddano ekstrakcji 0,1 normalnym roztworem wodo-

rowęglańu sodowego. Otrzymany ekstrakt pokryto warstwą octanu etylu i doprowadzono do pH 2,0 przy pomocy 1 normalnego kwasu solnego. Warstwę octanową przemyto wodnym roztworem chloru sodowego, osuszono siarczanem magnezowym, przesączono i odparowano do sucha, otrzymując 110 mg żadanego związku. Wydajność 35,3%.

Przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej /chloroform — aceton — kwas octowy 50:50:7 i butanol — kwas octowy — woda 12:3:5/ wykazano obecność jednego składnika i pojedynczej strefy zahamowania wobec *Bacillus subtilis*, o $R_f=0,44$ /górną fazę układu butanol — etanol — woda % 4:1:5/.

δ /DMSO- d_6 /: 10,12 /1 H, dublet, NH/, 9,53 /1 H, dublet, NH/, 8,95 /1 H, singlet, wzór 59/, 8,27 /1 H, dublet, wzór 60, $J=2,5$ Hz/, 7,55 /5 H, multiplet, C_6H_5 —/, 6,80 /1 H, dublet, wzór 56, $J=2,5$ Hz/, 6,10 /1 H, dublet, α —CH/, 5,60 /2 H, multiplet, β -laktam/, 4,35 /3 H, multiplet, H_3 i NCH_2CH_3 /, 1,55 /9 H, multiplet, gem-dwumetyl, i $—CH_2CH_3$ /.

ν_{max} /Nujol/: 1780 /C=O β -laktamu/ cm^{-1} .

λ_{max} /roztwór $NaHCO_3$ /: 280 nm / ϵ 10 613/ oraz 313 nm / ϵ 8 349/.

Przykład III. Kwas 6-D-[2-/7-hydroksypirazolo[1,5-a]pirymidyno-6-karboksyamido/-2-feniloacetamido]penicylanowy.

/a/ Kwas 7-hydroksypirazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowy-6.

Mieszaninę 0,50 g, 2,4 mmol, estru etylowego kwasu 7-hydroksypirazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowego-6 i 5 ml 10% roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewano w łaźni parowej w ciągu 3 godzin. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną oziębiono i zakwaszono przy pomocy kwasu octowego, otrzymując żądany związek w postaci kryształów o barwie białej z wydajnością wagową 76,3%. Wydajność 0,33%. Temperatura topnienia 319–320°C /z rozkładem/.

ν_{max} /Nujol/: 1740 /C=O kwasu/ i 1675 /C=O laktamu/ cm^{-1} .

/b/ Kwas 6-D-[2-/7-hydroksypirazolo[1,5-a]pirymidyno-6-karboksyamido/-2-feniloacetamido]penicylanowy.

Zawiesinę 1,80 g, 10 mmol, kwasu 7-hydroksypirazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowego-6 w 60 ml suchego przedestylowanego chloru metylenu z 30 ml, 20 mmol, trójetylaminy, oziębiono do temperatury $-30^\circ C$, po czym wkropiono do niej 8,8 ml 12,5% roztworu fosgenu /10 mmol/ w toluenie. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną mieszano w tej temperaturze w ciągu 10 minut, po czym dodano do niej, w jednej porcji, roztwór 3,50 g, 10 mmol, bezwodnej ampicyliny w 40 ml suchego przedestylowanego chloru metylenu z 4,4 ml, 30 mmol, trójetylaminy. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono następnie aż do osiągnięcia temperatury $0^\circ C$ i w temperaturze tej mieszano w ciągu 3 godzin, po czym przesączono. Otrzymany przezroczysty przesącz odparowano do sucha i pozostałość rozpuszczono w 200 ml 0,1 normalnego roztworu węglanu potasowego. Otrzymany roztwór przemyto 3 razy po 200 ml octanu etylu, przesączono przez warstwę Celite i doprowadzono do pH 1,8 przy

pomocy 1 normalnego kwasu solnego. Wytrącony osad odsączono i dokładnie przemyto zimną wodą, po czym wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,85 g żadanego związku. Wydajność wagowa 36,8%.

Przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej [chloroform — kwas octowy — woda 50:50:7 i butanol — kwas octowy — woda 12:3:5/ wykazano obecność jednego składnika i pojedynczej strefy zahamowania wobec *Bacillus subtilis*, o $R_f=0,29$ /górną fazę układu butanol — etanol — woda 4:1:5/.

δ / $CDCl_3$ /: 8,98 /1 H, singlet, H_5 /, 8,33 /1 H, dublet, NH/, 8,89 /1 H, singlet, wzór 61/, 8,25 /1 H, dublet, wzór 60, $J=2,5$ Hz/, 7,60 /5 H, multiplet, C_6H_5 —/, 6,57 /1 H, dublet, wzór 62, $J=2,5$ Hz/, 6,13 /1 H, dublet, —CH/, 5,70 /2 H, multiplet, β -laktam/, 4,35 /1 H, singlet, H_3 /, 1,63 /3 H, singlet, —CH $_3$ /, 1,50 /3 H, singlet, —CH $_3$ /.

ν_{max} /tabletki z KBr/: 1775 / β -laktam/ cm^{-1} .

λ_{max} /roztwór $NaHCO_3$ /: 1310 nm / ϵ 15 760/.

Przykład IV. Kwas 6-D-[2-/5-keto-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyno-6-karboksyamido/-2-feniloacetamido]penicylanowy.

/a/ Ester etylowy kwasu 5-keto-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidynokarboksylowego-6.

Roztwór 10 g, 100 mmol, 2-aminotiazolu i 21,6 g, 100 mmol, estru etylowego kwasu etoksymetylenomalonowego w 100 ml 1,2,4-tróchlorobenzenu ogrzewano w temperaturze $150^\circ C$ w ciągu 4 godzin, zbierając wydzielający się etanol. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną oziębiono, odsączono żądany związek i poddano go krystalizacji z etanolu, otrzymując 17,0 g produktu. Wydajność wagowa 75,9%.

δ / $CDCl_3$ /: 8,98 /1 H, singlet, H_5 /, 8,33 /1 H, dublet, H_1 , $J=5,0$ Hz/, 7,40 /1 H, dublet, H_2 , $J=5,0$ Hz/, 4,47 /2 H, kwartet, —CH $_2$ CH $_3$ /, 1,41 /3 H, triplet, —CH $_2$ CH $_3$ /.

λ_{max} /MeOH/: 235 nm / ϵ 5 000/, 258 nm / ϵ 4 550/ i 346 nm / ϵ 13 500/.

Analiza elementarna.

Wyliczono dla $C_{16}H_{18}N_2O_5S$: C 48,22%, H 3,60%, N 12,50%, S 14,29%.

Znaleziono: C 47,84%, H 3,42%, N 12,19%, S 14,54%.

/b/ Kwas 5-keto-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidynokarboksylowy-6.

Mieszaninę 11,2 g, 50 mmol, estru etylowego kwasu 5-keto-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidynokarboksylowego-6 i 75 ml 2 normalnego kwasu solnego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną oziębiono i przesączono, otrzymując 7,81 g żadanego związku. Wydajność wagowa 79,7%.

ν_{max} /tabletki z KBr/: 1720 /C=O kwasu/ cm^{-1} .

λ_{max} /roztwór $NaHCO_3$ /: 232 nm / ϵ 2 650/, 263 nm / ϵ 2 030/, 328 nm / ϵ 6 000/ i 339 nm / ϵ 5 400/.

Analiza elementarna:

Wyliczono dla $C_{17}H_{14}N_2O_5S$: C 43,87%, H 2,98%, N 14,28%, S 16,32%.

Znaleziono: C 43,65%, H 2,26%, N 14,16%, S 16,62%.

/c/ Kwas 6-D-[2-/5-keto-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidy-

no-6-karboksyamido/-2-feniloacetamido]penicylanowy.

Roztwór 0,49 g, 2,5 mmol, kwasu 5-keto-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidynokarboksylowego-6 w 25 ml suchego przedestylowanego chlorku metylenu z 1,42 ml, 10 mmol, trójetyleaminy, oziębiono do temperatury -10°C , po czym dodano do niego 0,32 ml, 2,5 mmol, chloromrówczanu izobutyłu. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną mieszano w tej temperaturze w ciągu 5 minut i następnie dodano do niej oziębiony roztwór 0,87 g, 2,5 mmol, bezwodnej ampicyliny w 20 ml chlorku metylenu z 0,70 ml, 5 mmol, trójetyleaminy. Otrzymany roztwór pozostawiono, przy mieszaniu, w ciągu około 1 godziny, aż do osiągnięcia temperatury pokojowej, po czym odparowano do sucha i pozostałość rozpuszczono w 100 ml wody. Otrzymany roztwór wodny przemyto 2 razy po 100 ml octanu etylu, następnie pokryto warstwą 100 ml octanu etylu i doprowadzono do pH 2,0 przy pomocy 1 normalnego kwasu solnego. Otrzymany ekstrakt organiczny przemyto wodą, wodnym roztworem chlorku sodowego, osuszono bezwodnym siarczanem magnezowym, przesączono i odparowano do sucha, otrzymując 450 mg żadanego związku. Wydajność wagowa 34,2%.

Przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej [chloroform — kwas octowy — woda 50:50:7 i butanol — kwas octowy — woda 12:3:5] wykazano obecność jednego składnika i pojedynczej strefy zahamowania wobec *Bacillus subtilis*, o $R_f=0,31$ /górną fazą układu butanol — etanol — woda 4:1:5/.

δ /DMSO- d_6 /: 10,03 /1 H, dublet, NH/, 9,50 /1 H, dublet, NH/, 8,93 /1 H, singlet, wzór 47/, 8,42 /1 H, dublet, wzór 63, $J=5,0$ Hz/, 7,89 /1 H, dublet, wzór 64, $J=5,0$ Hz/, 7,53 /5 H, multiplet, C_6H_5 /, 6,10 /1 H, dublet, α -CH/, 5,54 /2 H, multiplet, β -laktam/, 4,31 [1 H, singlet, H_8 /, 1,57 /3 H, singlet, CH_3 /, 1,42 /3 H, singlet, CH_3 /.

$\nu_{\max}$ /tabletki z KBr/: 1755 / $C=O$ β -laktamu/ cm^{-1} .

Przykład V. Kwas 6-D-[2-/7-hydroksy-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirymidyno-6-karboksyamido/-2-feniloacetamido]penicylanowy.

/a/ Ester etylowy kwasu 7-hydroksy-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowego-6.

Mieszaninę 8,4 g, 100 mmol, 3-amino-1,2,4-triazolu i 24,0 g, 110 mmol, estru etylowego kwasu etoksymetylenomalonowego w 150 ml kwasu octowego lodowatego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Wydzielony osad odsączono i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 8,20 g żadanego związku. Wydajność 36,6%.

δ /DMSO- d_6 /: 12,85 /1 H, singlet, —CH/, 8,87 /1 H, singlet, H_2 /, 8,56 /1 H, singlet, H_5 /, 4,38 /2 H, kwartet, — CH_2CH_3 /, 1,34 /3 H, triplet, — CH_2CH_3 /.

$\nu_{\max}$ /tabletki z KBr/: 1730 / $C=O$ estru/ cm^{-1} .

Analiza elementarna.

Wyliczono dla $C_{16}H_{18}N_4O_5$: C 46,16%, H 3,87%, N 26,91%.

Znaleziono: C 45,99%, H 3,94%, N 27,29%.

/b/ Kwas 7-hydroksy-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowy-6.

Mieszaninę 5,6 g, 25 mmol, estru etylowego kwasu 7-hydroksy-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowego-6 i 40 ml 2 normalnego kwasu solnego ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną oziębiono i przesączono, otrzymując 3,30 g żadanego związku. Wydajność wagowa 67,3%. Temperatura topnienia 296°C /z rozkładem/.

$\nu_{\max}$ /tabletki z KBr/: 1725 / $C=O$ kwasu/ cm^{-1} .

$\lambda_{\max}$ /roztwór NaHCO_3 /: 293 nm / ϵ 14 900/.

Analiza elementarna.

Wyliczono dla $C_8H_8N_4O_5$: C 40,01%, H 2,24%, N 30,10%.

Znaleziono: C 40,27%, H 2,35%, N 30,94%.

/c/ Kwas 6-D-[2-/7-hydroksy-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirymidyno-6-karboksyamido/-2-feniloacetamido]penicylanowy.

Roztwór 0,90 g, 5 mmol, kwasu 7-hydroksy-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowego-6 w 30 ml suchego przedestylowanego chlorku metylenu z 1,5 ml, 10 mmol, trójetyleaminy, oziębiono do temperatury -30°C , po czym wkroplono do niego 4,4 ml 12,5% roztworu fosgenu /5 mmol/ w toluenie. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną mieszano w tej temperaturze w ciągu 10 minut, po czym dodano do niej w jednej porcji roztwór 1,75 g, 5 mmol, bezwodnej ampicyliny w 20 ml chlorku metylenu z 2,2 ml, 15 mmol, trójetyleaminy. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną pozostawiono aż do osiągnięcia temperatury 0°C , po czym mieszano ją w tej temperaturze w ciągu 3 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną przesączono i przezroczysty przesącz odparowano do sucha i pozostałość rozpuszczono w 100 ml 0,1 normalnego roztworu węglanu potasowego. Otrzymany roztwór przemyto 3 razy po 100 ml octanu etylu, przesączono przez warstwę Celite i doprowadzono do pH 2,0 przy pomocy 1 normalnego kwasu solnego w obecności 100 ml octanu etylu. Otrzymany ekstrakt organiczny przemyto wodą i wodnym roztworem chlorku sodowego, osuszono bezwodnym siarczanem magnezowym, przesączono i odparowano do sucha, otrzymując 1,35 g żadanego związku. Wydajność wagowa 52,6%.

Przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej /chloroform — kwas octowy — woda 50:50:7 i butanol — kwas octowy — woda 12:3:5/ wykazano obecność jednego składnika i pojedynczą strefę zahamowania wobec *Bacillus subtilis*, o $R_f=0,23$ /górną fazą układu butanol — etanol — woda 4:1:5/.

δ /DMSO- d_6 /: 10,06 /1 H, dublet, NH/, 9,60 /1 H, dublet, NH/, 8,91 /1 H, singlet, wzór 65/, 8,67 /1 H, singlet, wzór 61/, 7,58 /5 H, multiplet, C_6H_5 /, 6,13 /1 H, dublet, α -CH/, 5,67 /2 H, multiplet, β -laktam/, 4,35 /1 H, singlet, H_8 /, 1,63 /3 H, singlet, CH_3 /, 1,50 /3 H, singlet, CH_3 /.

$\nu_{\max}$ /tabletki z KBr/: 1770 / $C=O$ β -laktamu/ cm^{-1} .

$\lambda_{\max}$ /roztwór NaHCO_3 /: 297 nm / ϵ 17 170/.

Przykład VI. Kwas 6-D-[2-/4,7-dwuwodoro-4-etylo-7-ketopirazolo[1,5-a]pirymidyno-6-karbo-

ksyamido/-2-p-hydroksy-fenylacetamido]penicylanowy.

Roztwór 520 g, 2,5 mmol, kwasu 4,7-dwuwodoro-4-etylo-7-keto-pirazolo[1,5-a]pirymidynokarboksyłowego-6 w 10 ml suchego N,N-dwumetyloacetamidu z 0,35 ml, 2,5 mmol, trójetyloaminy, oziębiono do temperatury -10°C , po czym dodano do niego 0,32 ml, 2,5 mmol, chloromrówczanu izobutyli. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną miesza-
no w tej temperaturze w ciągu 10 minut, po
czym zadano oziębionym roztworem 1,05 g, 2,5
mmol, trójwodianu penicyliny D- α -amino-p-hydroksybenzylowej w 5 ml 0,5 normalnego roztworu wodorotlenku sodowego. Otrzymany roztwór pozostawiono, przy mieszaniu, w ciągu około 1 godziny, aż do osiągnięcia temperatury pokojowej, po czym odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość rozpuszczono w 50 ml 0,1 normalnego roztworu wodorowęglanu sodowego, po czym przemyto 2 razy po 150 ml octanu etylu, a następnie pokryto warstwą 200 ml octanu etylu i doprowadzono do pH 2,0 przy pomocy 1 normalnego kwasu solnego. Otrzymany ekstrakt organiczny przemyto 0,1 normalnym kwasem solnym, wodą i wodnym roztworem chlorku sodowego, osuszono bezwodnym siarczanem magnezowym, przesączono i odparowano do sucha, otrzymując 500 mgżądanego związku. Wydajność wagowa 36,1%.

Przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej /chloroform — kwas octowy — woda 50:50:7 i butanol — kwas octowy — woda 12:3:5/ wykazano obecność jednego składnika i pojedynczej strefy zahamowania wobec *Bacillus subtilis*, o $R_f=0,28$ /górną fazę układu butanol — etanol — woda 4:1:5/.

δ /DMSO- d_6 /: 9,89 /1 H, dublet, NH/, 9,20 /1 H, dublet, NH/, 8,80 /1 H, singlet, wzór 66/, 8,11 /1 H, dublet, wzór 67, $J=2,5$ Hz/, 7,33 i 6,79 /4 H, AA', BB', wzór 68/, 6,71 /1 H, dublet, wzór 69, $J=2,5$ Hz/, 5,88 /1 H, dublet, α -CH/, 5,55 /2 H, multiplet, β -laktam/, 4,20 /3 H, multiplet, H_3 i $N\text{-CH}_2\text{CH}_3$ /, 1,50 /9 H, multiplet, gem-dwumetyl i $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ /.

ν_{max} /C=O β -laktamu/ cm^{-1} .

λ_{max} /roztwór NaHCO_3 /: 279 nm / ϵ 14 900/ i 311 nm / ϵ 10 750/.

Przykład VII. Kwas 6-D-[2-/7-hydroksy-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirymidyno-6-karboksyamido/-2-p-hydroksyfenylacetamido]penicylanowy.

Roztwór 450 mg, 2,5 mmol, kwasu 7-hydroksy-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirymidynokarboksyłowego-6 w 25 ml suchego przedestylowanego chlorku metylenu z 0,75 ml, 5 mmol, trójetyloaminy, oziębiono do temperatury -30°C , po czym wkroplono do niego 2,2 ml 12,5% roztworu fosgeny /2,5 mmol/ w toluenie. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną miesza-
no w tej temperaturze w ciągu 10 minut, po
czym dodano do niej w jednej porcji roztwór 1,165 g, 2,5 mmol, soli penicyliny D- α -amino-p-hydroksybenzylowej z trójetyloaminą w 25 ml suchego przedestylowanego chlorku metylenu. Do-
datek kilku kropli trójetyloaminy okazał się ko-
nieczny do uzyskania całkowitego rozpuszczenia się
soli penicyliny z trójetyloaminą. Otrzymaną tak

mieszaninę reakcyjną pozostawiono aż do osiągnięcia temperatury 0°C , po czym mieszało w tej temperaturze w ciągu 3 godzin, a następnie odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymaną pozostałość rozpuszczono w 50 ml 0,1 normalnego roztworu wodorowęglanu sodowego. Otrzymany wodny roztwór przemyto 50 ml octanu etylu i doprowadzono do pH 2,5 przy pomocy 1 normalnego kwasu solnego. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 340 mgżądanego związku. Wydajność wagowa: 25,8%.

Przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej /chloroform — kwas octowy — woda 50:50:7 i butanol — kwas octowy — woda 12:3:5/ wykazano obecność jednego składnika i pojedynczej strefy zahamowania wobec *Bacillus subtilis*, o $R_f=0,72$ /górną fazę układu butanol — kwas octowy — woda 12:3:5/.

δ /DMSO- d_6 /: 9,76 /1 H, dublet, NH/, 9,32 /1 H, dublet, NH/, 8,74 /1 H, singlet, wzór 70/, 8,38 /1 H, singlet, wzór 71/, 7,39 i 6,84 /4 H, AA', BB', wzór 68/, 5,80 /1 H, dublet, α -CH/, 5,55 /2 H, multiplet, β -laktam/, 4,27 /1 H, singlet, H_3 /, 1,53 /3 H, singlet, CH_3 /, 1,44 /3 H, singlet, CH_3 /.

ν_{max} /tabletki z KBr/: 1770 /C=O β -laktamu/ cm^{-1} .

λ_{max} /roztwór NaHCO_3 /: 268 nm / ϵ 7 130/ i 296 nm / ϵ 14 150/.

Przykład VIII. Kwas 6-D-[2-/5-keto-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyno-6-karboksyamido/-2-p-hydroksyfenylacetamido]penicylanowy.

Roztwór 490 mg, 2,5 mmol, kwasu 5-keto-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidynokarboksyłowego-6 w 25 ml suchego przedestylowanego chlorku metylenu z 1,42 ml, 10 mmol, trójetyloaminy oziębiono do temperatury -10°C , po czym dodano do niego 0,32 ml, 2,5 mmol, chloromrówczanu izobutyli. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną miesza-
no w tej temperaturze w ciągu 10 minut, po czym dodano
do niej oziębiony roztwór 1,165 g, 2,5 mmol, soli penicyliny D- α -amino-p-hydroksybenzylowej z trójetyloaminą w 20 ml suchego przedestylowanego chlorku metylenu. Okazało się konieczne dodanie kilku kropli trójetyloaminy dla uzyskania całkowitego rozpuszczenia się soli penicyliny z trójetyloaminą. Otrzymany roztwór pozostawiono, przy mieszaniu, w ciągu około 1 godziny, aż do osiągnięcia temperatury pokojowej, po czym odparowano do sucha i otrzymaną pozostałość rozpuszczono w 50 ml 0,1 normalnego roztworu wodorowęglanu sodowego. Otrzymany roztwór przemyto 50 ml octanu etylu, a następnie pokryto warstwą 100 ml octanu etylu i doprowadzono do pH 2,5 przy pomocy 1 normalnego kwasu solnego. Otrzymany ekstrakt organiczny przemyto wodą i wodnym roztworem chlorku sodowego, osuszono bezwodnym siarczanem magnezowym, przesączono i odparowano do sucha, otrzymując 680 mgżądanego związku. Wydajność wagowa 50,1%. Przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej /chloroform — kwas octowy — woda 50:50:7 i butanol — kwas octowy — woda 12:3:5/ wykazano obecność jednego składnika i pojedynczej strefy zahamowania wobec

Bacillus subtilis, o $R_f=0,18$ /górną fazą układu butanol — etanol — woda 4 : 1 : 5/.

δ /DMSO- d_6 /: 9,24 /1 H, dublet, NH/, 8,77 /1 H, singlet, wzór 72/, 8,30 /1 H, dublet, wzór 73, $J=5$ Hz/, 7,74 /1 H, dublet, wzór 74, $J=5$ Hz/, 7,33 i 6,79 /4 H, AA', BB', wzór 68/, 5,83 /1 H, dublet, α -CH/, 5,60 /2 H, multiplet, β -laktam/, 4,21 /1 H, singlet, 3-H/, 1,57 /3 H, singlet, CH_3 /, 1,44 /3 H, singlet, CH_3 /.

ν_{max} /tabletki z KBr/: 1775 /C=O β -laktamu/ cm^{-1} .

λ_{max} /roztwór $NaHCO_3$ /: 231 nm / ϵ 17 040/, 262 nm / ϵ 5 850/, 331 nm / ϵ 18 600/ i 342 nm / ϵ 19 300/.

Przykład IX. Kwas 6-D-[2-/7-hydroksypirazo-1,5-a]pirymidyno-6-karboksyamido/-2-p-hydroksyfenyloacetamidol]penicylanowy. Wzór 75.

Do zawiesiny 0,9 g, 0,005 mol, kwasu 7-hydroksypirazo-1,5-a]pirymidynokarboksyowego-6 w 50 ml suchego chlorku metylenu i 3,0 ml, 0,02 mol, trójetiloaminy, dodano w temperaturze $-30^\circ C$ 4,4 ml 12,5% roztworu fosgeny /0,005 mol/ w toluenie. Otrzymaną mieszaninę mieszano w temperaturze $-30^\circ C$ w ciągu 20 minut, po czym dodano do niej roztwór 0,233 g, 0,005 mol, soli trójetiloamoniowej amoksycyliny w 25 ml chlorku metylenu, 1,5 ml, trójetiloaminy i 2,4 ml, 0,019 mol, chlorotrójmetylosilanu, uprzednio ogrzewanego pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 30 minut. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną mieszano w atmosferze azotu, w temperaturze $0^\circ C$, w ciągu 3 godzin, po czym przesączono. Otrzymany przesącz odparowano i pozostałość rozpuszczono w wodzie doprowadzonej do pH 8. Otrzymany roztwór zakwaszono do pH 1,5, a następnie odsączono wytrącony osad, otrzymując 0,85 g surowego produktu zanieczyszczonego chlorkiem trójetiloamoniowym. 0,5 g surowego produktu poddano oczyszczaniu, rozpuszczając go w roztworze wodorowęglanu sodowego o pH 8,5. Wytrącenie osadu powtórzone, otrzymując 0,15 gżądanego związku. Wydajność 10%.

ν_{max} /tabletki z KBr/: 3 300 /poszerzony/, 1 770, 1 728, 1 620, 1 582, 1 508 i 787 cm^{-1} .

δ / CD_3SO_2 : 1,42 /singlet/ i 1,57 /singlet, /gem-dwumetyl/, 4,20 /singlet/ /proton C_3 /, 5,30—5,65 /multiplet/, /multiplet/ / β -laktam/, 5,80 /dublet/ / α -CH, $J=8$ Hz/, 6,35 /dublet/ /wzór 56, $J=2$ Hz/, 6,71 /dublet/ i 7,25 /dublet/ / C_6H_4 , $J=9$ Hz/, 8,00 /dublet/ /wzór 76/ / $J=2$ Hz/, 8,62 /singlet/ /wzór 77/, 9,15 /dublet/ i 9,75 /dublet/ /2 razy CONH/.

λ_{max} / $NaHCO_3$ /: 222 / ϵ 2 100/ i 310 nm / ϵ 13 600/. Biochromatogram /Buł — Et — Woda/: pojedyncza strefa zahamowania o $R_f=0,26$.

Próba z hydroksyloaminą /penicylina G/: 78%.

Przykład X. Penicylina D- α -/8-metoksy-4-keto-4H-pirymido[2,1-b]benzotiazolo-3-karbonyloamino/benzylowa.

1,32 g, 0,005 mol, kwasu 8-metoksy-4H-pirymido[2,1-b]benzotiazolo-4-on-3-karboksyowego w 25 ml chlorku metylenu i 0,7 ml trójetiloaminy, oziębiono do temperatury $-10^\circ C$, dodano 0,48 ml chloromrówczanu etylu i całość mieszano w temperaturze $-10^\circ C$ w ciągu 30 minut. Do otrzymanej mieszaniny reakcyjnej dodano w jednej porcji roz-

twór 1,75 g, 0,005 mol, bezwodnej ampicyliny w 25 ml chlorku metylenu i 1,4 ml trójetiloaminy i mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny. Następnie odparowano rozpuszczalnik, a pozostałość zmieszano z 30 ml wody i 30 ml octanu etylu i doprowadzono do pH 1,5 przy pomocy 1 normalnego kwasu solnego. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą, i octanem etylu i wysuszono, otrzymując 2,6 g penicyliny w postaci wolnego kwasu, jako bezbarwne ciało stałe niekryształiczne. Wydajność 85,7%.

δ / CD_3SO_2 : 1,52 /6 H, dublet, gem-dwumetyl/, 3,86 /3 H, singlet, $-OCH_3$ /, 4,27 /1 H, singlet, proton C_3 /, 5,52 /2 H, multiplet, protony β -laktamu/, 6,01 /1 H, dublet, α -proton/, 7,40 /7 H, multiplet, protony aromatyczne/, 8,71 /1 H, singlet, proton pirymidyny/, 8,87 /1 H, dublet, proton aromatyczny/, 9,35 /1 H, dublet, CONH/, 9,94 /1 H, dublet, CONH/.

Przykład XI. Penicylina D- α -/5-keto-5H-tiazolidyno[3,2-a]pirymidyno-6-karbonyloamino/benzylowa.

1 g, 0,005 mol, kwasu 5-keto-tiazolidyno[3,2-a]pirymidynokarboksyowego-6 w 25 ml chlorku metylenu i 0,9 ml trójetiloaminy oziębiono do temperatury $-10^\circ C$, dodano 0,48 ml chloromrówczanu etylu i całość mieszano w temperaturze $-10^\circ C$ w ciągu 30 minut. Do otrzymanej mieszaniny reakcyjnej dodano w jednej porcji roztwór bezwodnej ampicyliny w 25 ml chlorku metylenu i 1,4 ml trójetiloaminy i mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny. Otrzymany roztwór odparowano, a pozostałość rozpuszczono w 25 ml wody i przemyto 25 ml octanu etylu. Następnie warstwę wodną pokryto warstwą octanu etylu i doprowadzono do pH 1,5 przy pomocy 5 normalnego kwasu solnego, po czym warstwę organiczną oddzielono, a warstwę wodną poddano ekstrakcji octanem etylu. Otrzymane ekstrakty organiczne połączone i osuszono, po czym dodano 2 ml 2 normalnego roztworu 2-etylokapronianu sodowego w ketonie metyloizobutylovym. Wytrącony osad odsączono, przemyto octanem etylu i wysuszono, otrzymując 1,76 g soli sodowej penicyliny. Wydajność 63,9%.

δ / CD_3SO_2 : 1,50 /6 H, dublet, gem-dwumetyl/, 3,60 /2 H, triplet metylen tiazolinowy/, 3,94 /1 H, singlet, proton C_3 /, 4,56 /2 H, triplet, metylen tiazolinowy/, 5,44 /2 H, multiplet, protony β -laktamu/, 5,98 /1 H, dublet, α -proton/, 7,44 /5 H, singlet, protony aromatyczne/, 8,53 /1 H, singlet, proton pirymidyny/, 9,20 /1 H, dublet, CONH/, 9,90 /1 H, dublet, CONH/.

Przykład XII. Penicylina D- α -/5-keto-5H-tiazolidyno[3,2-a]pirymidyno-6-karbonyloamino/-p-hydroksybenzylowa.

1 g, 0,005 mol, kwasu 5-keto-tiazolidyno[3,2-a]pirymidynokarboksyowego-6 w 25 ml chlorku metylenu i 0,9 ml trójetiloaminy oziębiono do temperatury $-10^\circ C$, dodano 0,48 ml chloromrówczanu etylu i całość mieszano w temperaturze $-10^\circ C$ w ciągu 30 minut. Do otrzymanej mieszaniny reakcyjnej dodano w jednej porcji roztwór 2,3 g, 0,005 mol, soli trójetiloaminowej kwasu D- α -amino-p-hydroksybenzylopenicylanowego w 25 ml chlorku

metylenu i 0,7 ml trójetiloaminy i otrzymany roztwór mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny. Proces prowadzono w dalszym ciągu w sposób jak wyżej opisano w poprzednim przykładzie, otrzymując 2,18 g soli sodowej penicyliny, jako bezbarwne ciało stałe niekryształiczne. Wydajność 77%.

δ [CD_3SO]: 1,50 /6 H, dublet, gem-dwumetyl/, 3,61 /2 H, triplet, metylen tiazolinowy/, 4,04 /1 H, singlet, proton C_3 /, 4,52 /2 H, triplet, metylen tiazolinowy/, 5,37 /2 H, multiplet, protony β -laktamu/, 5,79 /1 H, dublet, α -proton/, 7,00 /4 H, kwartet, p-podstawione grupy aromatyczne/, 8,50 /1 H, singlet, proton pirymidyny/, 9,04 /1 H, dublet, CONH/, 9,74 /1 H, dublet, CONH/.

Przykład XIII. Penicylina D- α -8-metoksy-4-keto-4H-pirymido[2,1-b]benzotiazolo-3-karbonyloamino/-p-hydroksybenzylowa.

1,3 g, 0,005 mol, kwasu 8-metoksy-4H-pirymido[2,1-b]benzotiazolo-4-on-3-karboksylowego w 25 ml chlorku metylenu i 0,7 ml trójetiloaminy, oziębiono do temperatury $-0^\circ C$, dodano 0,49 ml chloromrówczanu etylu i całość mieszano w temperaturze $-10^\circ C$ w ciągu 30 minut. Do otrzymanej mieszaniny dodano w jednej porcji roztwór 2,3 g, 0,005 mol, soli trójetiloamoniowej kwasu D- α -amino-p-hydroksybenzylopenicylanowego w 25 ml chlorku metylenu i 0,7 ml trójetiloaminy i otrzymany roztwór mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godzin. Otrzymany roztwór odparowano, a pozostałość rozpuszczono w 30 ml wody i przemyto dwukrotnie 30 ml eteru, po czym pokryto warstwą 30 ml octanu etylu i doprowadzono do pH 1,5 przy pomocy 1 normalnego kwasu solnego. Wydzielili się produkt o konsystencji gumy, który zdekantowano, a gumową pozostałość rozpuszczono w acetonie i pozostawiono do wykryształizowania. Osad odsączono, przemyto acetonem i wysuszono, otrzymując 1,24 g penicyliny w postaci wolnego kwasu jako bezbarwne ciało stałe niekryształiczne. Wydajność 39,8%.

δ [CD_3SO]: 1,56 /6 H, dublet, gem-dwumetyl/, 3,88 /3 H, singlet, OCH_3 /, 4,27 /1 H, singlet, proton C_3 /, 5,56 /2 H, multiplet, protony β -laktamu/, 5,90 /1 H, dublet, α -proton/, 7,08 /4 H, kwartet, p-podstawione grupy aromatyczne/, 7,20 /1 H, multiplet, proton aromatyczny/, 7,73 /1 H, dublet, proton aromatyczny/, 8,73 /1 H, singlet, proton pirymidyny/, 8,87 /1 H, dublet, proton aromatyczny/, 9,25 /1 H, dublet, CONH/, 9,83 /1 H, dublet, CONH/.

Przykład XIV. Kwas 6-/R-2-/6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyno-3-karboksyamido/-2-fenylacetamido/penicylanowy.

0,432 g, 2 mmol, soli sodowej kwasu 6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 zawieszono w mieszaninie 25 ml suchego acetonu i 2 ml suchego dwumetyloacetamidu, po czym, przy mieszaniu, oziębiono do temperatury $-10^\circ C$. Do otrzymanej mieszaniny dodano 0,2 ml, 2 mmol, chloromrówczanu etylu i 1 kroplę N-metylomorfoliny, po czym mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze $-10^\circ C$ w ciągu 20 minut. Następnie oziębiono roztwór 0,726 g, 2 mmol, trójetiloaminy w 3,64 ml 0,489 normalnego

roztworu wodorotlenku sodowego i dodano go, przy mieszaniu i w temperaturze $-10^\circ C$ do bezwodnika. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 1 3/4 godziny w temperaturze otoczenia, po czym odparowano aceton, a pozostały roztwór rozcieńczono wodą do objętości 100 ml, pokryto warstwą 50 ml octanu etylu i doprowadzono do pH 2,0 przy pomocy 5 normalnego kwasu solnego. Następnie oddzielono warstwę organiczną, a fazę wodną poddano jednorazowej ekstrakcji 50 ml octanu etylu. Ekstrakty organiczne połączono, przemyto 3 razy po 30 ml wody i osuszono siarczanem magnezowym. Otrzymano 0,85 g kwasu penicylanowego w postaci ciała stałego o barwie białej. Wydajność 85%.

Przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej wykazano obecność jednego składnika o $R_f = 0,51$ /chloroform — aceton — kwas octowy 7:7:1/.

δ [CD_3SO]: 1,4, 1,55 /6 H, 2 razy singlet, gem-dwumetyl/, 1,7—2,0 /4 H, multiplet, wzór 78/, 2,85—3,05 /2 H, multiplet, wzór 79/, 3,8—4,1 /2 H, multiplet, wzór 80/, 4,17 /1 H, singlet, proton C_3 /, 5,3—5,6 /2 H, multiplet, protony β -laktamu/, 5,87 /1 H, dublet, α -proton/, 7,1—7,5 /5 H, multiplet, grupy aromatyczne/, 8,5 /1 H, singlet, proton pirymidynowy/, 9,2—10,0 /2 H, 2 dublety, 2 razy NH/. λ_{max} /0,3% roztwór $NaHCO_3$ /: 206 / $\epsilon = 25\ 800$ /, 230 / $\epsilon = 12\ 140$ / i 300 nm / $\epsilon = 11\ 000$ /.

Przykład XV. Penicylina D- α -7-keto-7H-1,2,4-triazolo[5,1-b][1,3]tiazyno-3-karbonyloamino/-benzylowa.

224 mg, 1,0 równoważnika, wodzianu kwasu 7-keto-7H-1,2,4-triazolo[5,1-b][1,3]tiazynokarboksylowego-6 rozpuszczono w 3 ml dwumetyloformamidu i 1 ml acetonu, po czym w ciągu 1 godziny mieszano z 1,0 siarczanu magnezowego w temperaturze pokojowej. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną oziębiono do temperatury około $5^\circ C$, po czym dodano 125 mg, 1,1 równoważnika, N-hydroksysukcynimidu i 227 mg, 1,1 równoważnika, dwucykloheksylokarboduimidu, a następnie całość mieszano w temperaturze $0-5^\circ C$ w ciągu 3 godzin. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną pozostawiono na noc w chłodni, po czym w temperaturze $0^\circ C$ przesączono do roztworu 314 mg, 0,9 równoważnika, ampicyliny w 10 ml acetonu z trójetiloaminą. Mieszanie kontynuowano w ciągu 1 1/2 godziny w temperaturze $0-5^\circ C$, a następnie w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną odparowano do konsystencji oleju, przemyto eterem i rozcierano z acetonem. Następnie osad odsączono, otrzymując 200 mg soli trójetiloamoniowej żądanej penicyliny. Wydajność 35%. Penicylinę w postaci wolnego kwasu otrzymano rozpuszczając 130 g soli w 15 ml wody i doprowadzając otrzymany roztwór soli trójetiloamoniowej penicyliny do pH 2 w temperaturze $0^\circ C$. Po odsączeniu wydzielonego osadu otrzymano 50 mgżądanego związku. Wydajność 15%.

ν_{max} /tabletki z KBr/: 3 300 /poszerzony/, 1 766, 1 720, 1 683, 1 630, 1 525 i 1 216 cm^{-1} .

δ [CD_3SO]: 1,38 /singlet/ i 1,52 /singlet/ /gem-dwumetyl/, 4,17 /singlet/ /proton C_3 /, 5,25—5,60 /multiplet/ / β -laktam/, 5,74 /dublet/ / C_6H_5CH /,

7,1—7,6 /multiplet/ C_6H_5 , 8,60 /singlet/ /NCHN/, 9,16 /singlet/ /SCH/, 9,33 /doublet/ /CONH/.

Biochromatogram /butanol — etanol — woda/: $R_f = 0,11$.

Przykład XVI. Penicylina D- α -/-3,7-dwuwodoro-3-amino-2-metylo-7-keto-s-triazolo[1,5-a]-pirymidyno-6-karbonyloamino/benzylowa.

1,22 g, 0,005 mol, kwasu 3,7-duwodoro-3-amino-2-metylo-7-keto-s-triazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowego-6 w 25 ml chlorku metylenu i 1,4 trójetyleaminy mieszano w ciągu 15 minut, po czym oziębiono do temperatury -10°C i dodano 0,48 ml chloromrówczanu etylu. Otrzymaną mieszaninę mieszano w temperaturze -10°C w ciągu 30 minut, po czym dodano do niej w jednej porcji roztwór 1,75 g, 0,005 mol, bezwodnej ampicyliny w 25 ml chlorku metylenu i 1,4 ml trójetyleaminy. Całość mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, po czym proces prowadzono w sposób jak wyżej opisano w przykładzie X, otrzymując penicylinę w postaci wolnego kwasu. W celu otrzymania soli sodowej, penicylinę rozpuszczono w octanie etylu, po czym do otrzymanego roztworu dodano 2-etylokapronian sodowy, wytrącając 1,4 g soli sodowej, jako bezbarwne ciało stałe niekryształiczne. Wydajność 50%.

δ [$CD_3/2SO$]: 1,50 /6 H, dublet, gem-dwumetyl/, 2,55 /3 H, singlet, trójazolometyl/, 3,93 /1 H, singlet, proton C_3 /, 5,39 /2 H, multiplet, protony β -laktamu/, 6,00 /1 H, dublet, α -proton/, 6,30 /2 H, multiplet, $-NH_2$ wymiana z D_2O /, 7,42 /5 H, multiplet, protony fenylu/, 8,83 /1 H, singlet, proton pirymidyny/, 9,18 /1 H, dublet, $-CONH-$ wymiana z D_2O /, 9,88 /1 H, dublet, $-CONH-$ wymiana z D_2O /.

Przykład XVII. Penicylina D- α -/-4,7-duwodoro-4-etylo-7-keto-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirymidyno-6-karbonyloamino/-p-hydroksybenzylowa.

/a/ Ester etylowy kwasu 4,7-duwodoro-4-etylo-7-keto-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowego-6.

Mieszaninę 10,4 g, 50 mmol, estru etylowego kwasu 7-hydroksy-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowego-6, 7,0 g, 50 mmol, węglanu potasowego, 8,0 ml, 15 mmol, jodku etylu, 80 ml suchego dwumetyloformamidu i 80 ml sześciometylofosfortrójamidu ogrzewano w temperaturze 80°C w ciągu 4 godzin. Otrzymaną mieszaninę odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodano 100 ml wody. Otrzymany roztwór przemyto 5 razy po 100 ml eteru, a następnie poddano ekstrakcji 10 razy po 100 ml octanu etylu. Otrzymany ekstrakt octanowy osuszono siarczanem magnezowym, przesączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydzielone kryształy odsączono i poddano krystalizacji octanem etylu, otrzymując 4,47 gżądanego związku. Wydajność 37,9%. Temperatura topnienia $129-131^\circ\text{C}$.

δ CD_3Cl_3 : 8,62 /1 H, singlet/ i 8,12 /1 H, singlet/, wzór 70 i wzór 72, 4,47 /2 H, kwartet/ i 4,38 /2 H, kwartet/, CH_2CH_3 i NCH_2CH_3 , 1,62 /3 H, triplet/ i 1,50 /3 H, triplet/, CH_2CH_3 i NCH_2CH_3 .

$\nu_{\max}$ /tabletki z KBr/: 3 400 /poszerzony/, 1 715, 1 690, 1 610, 1 480, 1 370, 1 315, 1 210, 1 175, 790 cm^{-1} : $\lambda_{\max}$ /EtOH/: 209 / ϵ 12 400/, 252 / ϵ 8 260/ i 290 / ϵ 11 800/ nm.

/b/ Kwas 4,7-duwodoro-4-etylo-7-keto-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowy-6.

4,7 g, 20 mmol, estru etylowego kwasu 4,7-duwodoro-4-etylo-7-keto-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowego-6 w 80 ml 10% roztworu wodorotlenku sodowego mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin. Otrzymany roztwór doprowadzono do pH 4,5 przy pomocy 5 normalnego kwasu solnego i wytrącony osad odsączono, przemyto niewielką ilością zimnej wody, po czym wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 3,43 gżądanego związku. Wydajność 82,1%. Temperatura topnienia $176-180^\circ\text{C}$.

δ [$D_2O+NaOD$]: 7,81 /1 H, singlet/, 7,67 /1 H, singlet/ wzór 70 i wzór 81/, 3,85 /2 H, kwartet, NCH_2CH_3 /, 9,18 /3 H, triplet, NCH_2CH_3 /.

$\nu_{\max}$ /tabletki z KBr/: 1 750, 1 670, 1 625, 1 608, 1 560, 1 480, 1 240, 1 185 cm^{-1} .

$\lambda_{\max}$ /roztwór $NaHCO_3$: 255 / ϵ 6 940/ i 298 / ϵ 9 220/ nm.

Analiza elementarna:

Wyliczono dla $C_{20}H_{24}N_4O_5$: C 45,97%, H 4,35%, N 26,81%.

Znaleziono: C 41,12%, H 3,97%, N 24,32%.

/c/ Penicylina D- α -/-4,7-duwodoro-4-etylo-7-keto-7H-triazolo[1,5-a]pirymidyno-6-karbonyloamino/-p-hydroksybenzylowa.

0,776 g, 2,5 mmol, soli trójetyleamoniowej kwasu 4,7-duwodoro-4-etylo-7-keto-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirymidynokarboksylowego-6 w 25 ml sześciometylofosfortrójamidu i 0,70 ml, 10 mmol, trójetyleaminy oziębiono do temperatury -10°C , po czym do otrzymanej mieszaniny reakcyjnej wkroplono 0,32 ml, 2,5 mmol, chloromrówczanu izobutyli. Mieszaninę reakcyjną mieszano następnie w temperaturze -10°C w ciągu 10 minut, po czym dodano do niej roztwór 1,16 g, 2,5 mmol, soli trójetyleamoniowej penicyliny D- α -amino-p-hydroksybenzylowej w 40 ml suchego przedestylovanego chlorku metylenu. Dla uzyskania całkowitego rozpuszczenia się soli trójetyleamoniowej okazało się konieczne dodanie kilku kropli trójetyleaminy. Otrzymany roztwór, przy mieszaniu, pozostawiono w ciągu około 1 godziny, aż do osiągnięcia temperatury pokojowej, po czym odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodano 25 ml 0,1 normalnego roztworu wodorowęglanu sodowego i otrzymany roztwór wodny przemyto 2 razy po 25 ml octanu etylu, a następnie pokryto warstwą 50 ml octanu etylu i doprowadzono do pH 2,5 przy pomocy 5 normalnego kwasu solnego. Fazę wodną poddano następnie ekstrakcji 3 razy po 50 ml octanu etylu. Otrzymany ekstrakt octanowy poddano następnie ekstrakcji 3 razy po 60 ml roztworu wodorowęglanu sodowego, otrzymany ekstrakt wodny doprowadzono do pH 7,0 przy pomocy 1 normalnego kwasu solnego i poddano ekstrakcji ciągłej eterem w ciągu 1 godziny. Otrzymaną tak fazę wodną pokryto następnie warstwą 200 ml octanu etylu i doprowadzono do pH 2,5

przy pomocy 5 normalnego kwasu solnego. Otrzymaną fazę wodną poddano następnie ekstrakcji 2 razy po 100 ml octanu etylu. Otrzymane ekstrakty organiczne połączono i przemyto 0,1 normalnym kwasem solnym, wodą i wodnym roztworem chlorku sodowego, po czym osuszono bezwodnym siarczanem magnezowym, przesączono i odparowano do sucha, otrzymując żądany związek.

Przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej wykazano obecność jednego składnika i pojedynczej strefy zahamowania wobec *Bacillus subtilis*, o $R_f = 0,24$ /górna faza układu butanol — etanol — woda 4 : 1 : 5/.

δ /DMSO- d_6 /: 9,50 /1 H, dublet NH/, 9,08 /1 H, dublet, NH/, 8,83 /1 H, singlet/, 8,34 /1 H, singlet/, /wzór 70 i wzór 72/, 7,23 i 6,70 /4 H, AA', BB', wzór 68// 5,83 /1 H, dublet, α -CH/, 5,45 /2 H, multiplet, β -laktam/, 4,08 /1 H, singlet, 3-H/, 1,52 /3 H, singlet, CH₃/, 1,38 /3 H, singlet, CH₃/.

$\nu_{\max}$ /tabletki z KBr/: 1775 /C=O β -laktamu/ cm^{-1} .

$\lambda_{\max}$ /roztwór NaHCO₃/: 205 / ϵ m 32 200/, 255 / ϵ m 8 640/ i 291 / ϵ m 11 200/ nm.

Przykład XVIII. Penicylinę D- α -7-hydroksytetrazolo[1,5-a]pirymidyno-3-karbonyloamino-benzylową wytworzono w sposób jak wyżej opisano w przykładzie XVI.

Przykład XIX. Penicylina D- α -4-keto-4H-pirydo[2,1-c]-as-trójazyno-3-karbonyloamino/benzylowa.

/a/ Piryd-2-ylhydrazon estru etylowego kwasu ketomalonowego.

Mieszaninę 11 g, 0,1 mol, 2-hydrazynopirydyny i 24 g estru etylowego kwasu ketomalonowego w 80 ml etanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 1/2 godziny. Otrzymany roztwór o barwie pomarańczowej odparowano do niewielkiej objętości i pozostawiono do wykryszalowania osadu. Wydzielony osad w postaci kryształów o barwie żółtej odsączono, przemyto etanolem i wysuszono, otrzymując 17,9 g żadanego związku. Wydajność 67,6%. Temperatura topnienia 65–67°C.

δ /CD₃/SO: 1,36 /6 H, triplet, 2 razy CH₂CH₂—/, 4,38 /4 H, multiplet, 2 razy CH₂CH₂—/, 7,0–8,5 /4 H, multiplet, protony pirydynowe/, 12,11 /1 H, singlet, —NH— wymiana z D₂O/.

/b/ Ester etylowy kwasu 4-keto-4H-pirydo[2,1-c]-as-trójazynokarboksylowego-3.

17,9 g hydrazonu wytworzonego w sposób jak wyżej opisano w punkcie /a/ w 75 ml 1,2,4-trójklorobenzenu ogrzewano w temperaturze 220°C w ciągu 2 godzin, usuwając wydzielający się etanol. Otrzymany roztwór o barwie brązowej oziębiono i rozcieńczono taką samą objętością eteru nadtłowego o temperaturze wrzenia 60–80°C, po czym odstawiono do wykryszalowania osadu. Wydzielony osad odsączono i poddano krystalizacji z metanolu otrzymując 4,3 g żadanego związku. Temperatura topnienia 130–132°C.

δ /CH₃/SO: 1,40 /3 H, triplet, CH₂CH₂—/, 4,45 /2 H, kwartet, CH₂CH₂—/, 7,70 /1 H, multiplet, proton pirydynowy/, 8,20 /2 H, multiplet, protony pirydynowe/, 9,06 /1 H, multiplet, proton pirydynowy/.

$\lambda_{\max}$ /MeOH/: 211 / ϵ =12 700/, 276 / ϵ =8 400/ i 376 nm / ϵ =14 900/.

Analiza elementarna.

Wyliczono dla C₁₆H₉N₃O₃: C 54,80%, H 4,14%, N 19,1%.

Znaleziono: C 54,59%, H 4,13%, N 19,37%.

/c/ Kwas 4-keto-4H-pirydo[2,1-c]-as-trójazynokarboksylowy-3.

0,22 g, 0,001 mol, estru etylowego wytworzonego w sposób jak wyżej opisano w punkcie /b/ w 2 ml 0,5 normalnego wodorotlenku sodowego ogrzewano w łaźni parowej w ciągu 2 godzin. Otrzymany roztwór o barwie brązowej oziębiono i zakwaszono 5 normalnym kwasem solnym. Wydzielony osad odsączono, przemyto wodą, metanolem i acetonem, otrzymując 0,1 g żadanego związku. Wydajność 52%. Temperatura topnienia 190°C /z rozkładem/.

Analiza elementarna.

Wyliczono dla C₈H₅N₃O₃·H₂O: C 45,94%, H 3,37%, N 20,09%.

Znaleziono: C 46,05%, H 3,48%, N 19,91%.

/d/ Penicylina.

0,48 g, 0,0025 mol, kwasu 4-keto-4H-pirydo[2,1-c]-as-trójazynokarboksylowego-3 w 5 ml chlorku tionylu ogrzewano w temperaturze 70°C w ciągu 1 godziny. Następnie oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem nadmiar chlorku tionylu, a pozostałość rozpuszczono w 10 ml chlorku metylenu. Otrzymany roztwór dodano w jednej porcji, w temperaturze 0°C do roztworu 0,88 g, 0,0025 mol, bezwodnej ampicyliny w 10 ml chlorku metylenu i 0,1 ml trójetyloaminy. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 1 godziny, po czym odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w 20 ml wody i otrzymany roztwór przemyto eterem, pokryto warstwą octanu etylu i przy mieszaniu doprowadzono do pH 1,5 przy pomocy 5 normalnego kwasu solnego. Następnie rozdzielono warstwy i warstwę wodną poddano ekstrakcji octanem etylu. Ekstrakty organiczne połączono, osuszono bezwodnym siarczanem magnezowym, po czym dodano 2 normalny roztwór 2-etylokapronianu sodowego w ketonie metylowoizobutyloowym, aż do ustania wytrącania się osadu. Osad ten odsączono, przemyto suchym eterem i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 0,34 g soli sodowej penicyliny, jako bezbarwnego ciała stałego niekryształicznego. Wydajność 25%.

δ /CH₃/SO: 1,53 /6 H, dublet, gem-dwumetyl/, 3,96 /1 H, singlet, proton C₈/, 5,40 /2 H, multiplet, proton β -laktamu/, 5,93 /1 H, dublet, α -proton/, 6,96 /1 H, multiplet, proton pirydynowy/, 7,40 /7 H, multiplet, protony fenylowe pirydynowe/, 8,2 /1 H, multiplet, proton pirydynowy/, 9,13 /1 H, dublet, —CONH— wymiana z D₂O/, 9,7 /1 H, dublet, —CONH— wymiana z D₂O/.

Przykład XX. Penicylina D- α -7-chloro-4-keto-4H-pirydo[2,1-b]benzoksazolo-3-karbonyloamino/benzylowa.

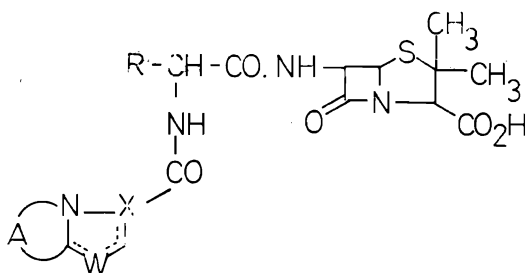
0,7 g, 0,0025 mol, kwasu 7-chloro-4-keto-4H-pirydo[2,1-b]benzoksazolokarboksylowego-3 żadano chlorkiem tionylu, po czym poddano sprężaniu z bezwodną ampicyliną w sposób jak wyżej opisano

w przykładzie XIX w punkcie /d/, otrzymując sól sodową penicyliny. Wydajność 35,6%.

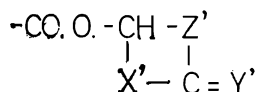
δ [$\text{CD}_3/2\text{SO}/\text{D}_2\text{O}$]: 1,44 /6 H, dublet, gem-dwumetyl/, 4,00 /1 H, singlet, proton C_β /, 5,37 /2 H, multiplet, protony β -laktamu/, 5,92 /1 H, singlet, α -proton/, 6,8—7,7 /8 H, multiplet, protony aromatyczne, 8,30 /1 H, singlet, proton pirymidyny/.

Zastrzeżenie patentowe

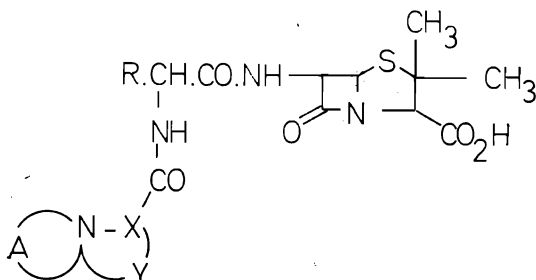
Sposób wytwarzania penicylin lub ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli lub estrów acyloksyalkilowych, alkoksycarbonyloksyalkilowych lub laktonowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę fenylovą lub 4-hydroksyfenylovą, X oznacza grupę o wzorze $-\text{C}/=\text{O}/-\text{CH}-$ lub $-\text{C}/-\text{OH}/=\text{C}-$, linia przerywana oznacza ewentualnie podwójne wiązanie w jednej lub dwu pozycjach i gdy jedno wiązanie przy podstawniku W jest podwójne, wtedy W oznacza atom azotu



WZOR 1

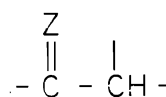


WZOR 2

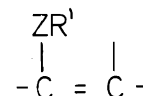


WZOR 3

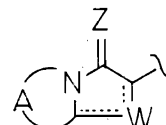
a gdy oba wiązania przy podstawniku W są pojedyncze to W oznacza grupę $-\text{CH}_2-$ lub $-\text{NR}^2-$, w której R^2 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, A oznacza pozostałość 5-cio lub 6-cio członowego pierścienia zawierającego 1—4 heteroatomów takich jak azot lub siarka ewentualnie podstawione grupą alkilową o 1—6 atomach węgla, grupą alkoksylową o 1—6 atomach węgla lub grupą aminową, **znamienny** tym, że związek o wzorze 40, w którym R^* oznacza grupę blokującą grupę karboksylową a R ma wyżej podane znaczenie lub jego N-chronioną pochodną poddaje się reakcji z halogenkiem kwasowym, symetrycznym lub mieszanym bezwodnikiem, amidem kwasowym lub pochodną zaktywowanego estru kwasu o wzorze 41 w którym A, W, X mają wyżej podane znaczenie, usuwa się N-chroniące grupy na drodze hydrolizy lub alkoholizy, usuwa się grupy R^* blokujące grupę karboksylową i ewentualnie przeprowadza się produkt w jego sól lub ester.



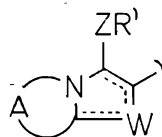
WZOR 4



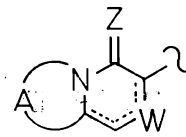
WZOR 5



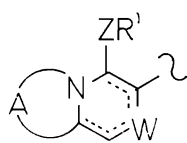
WZOR 6



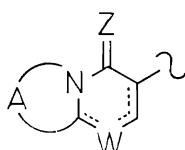
WZOR 7



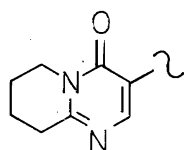
WZOR 8



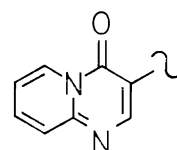
WZÓR 9



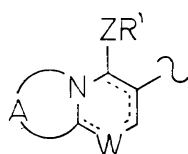
WZÓR 10



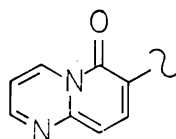
WZÓR 14



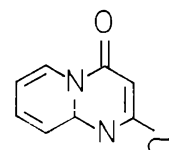
WZÓR 15



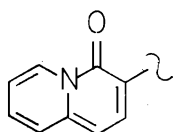
WZÓR 11



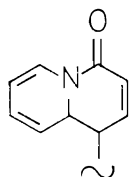
WZÓR 16



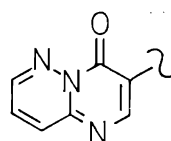
WZÓR 17



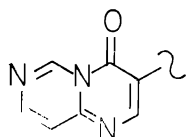
WZÓR 12



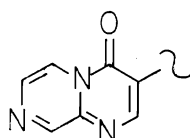
WZÓR 13



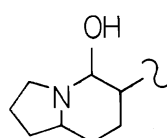
WZÓR 18



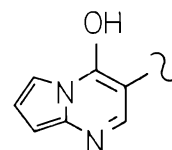
WZOR 19



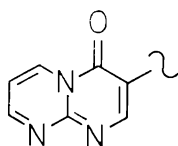
WZOR 20



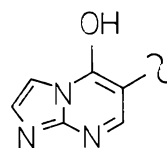
WZOR 23



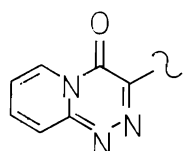
WZOR 24



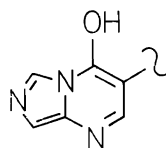
WZOR 21



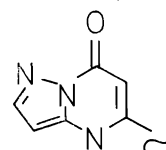
WZOR 25



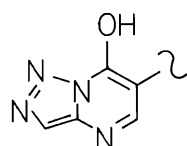
WZOR 22



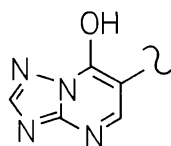
WZOR 26



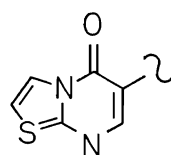
WZOR 27



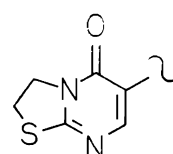
WZOR 28



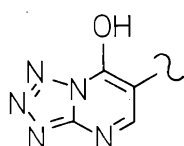
WZOR 29



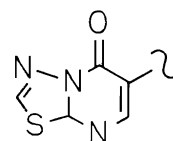
WZOR 33



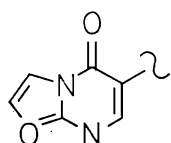
WZOR 34



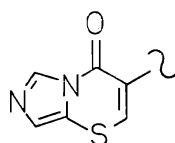
WZOR 30



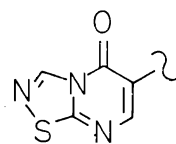
WZOR 35



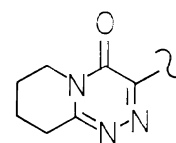
WZOR 31



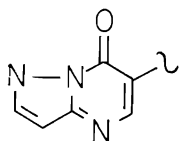
WZOR 32



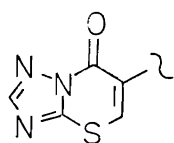
WZOR 36



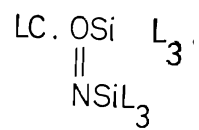
WZOR 37



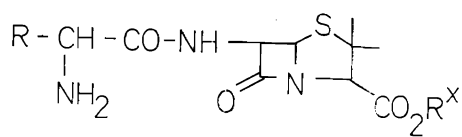
WZOR 38



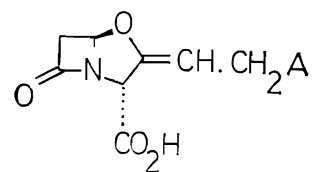
WZOR 39



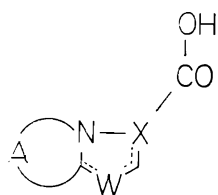
WZOR 42



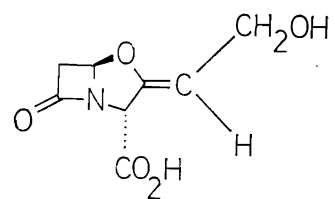
WZOR 40



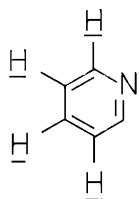
WZOR 43



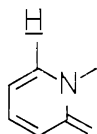
WZOR 41



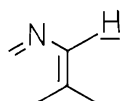
WZOR 44



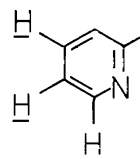
WZOR 45



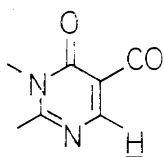
WZOR 46



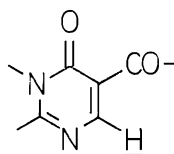
WZOR 50



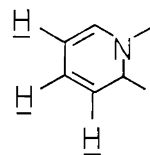
WZOR 51



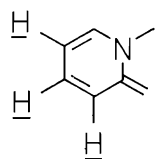
WZOR 47



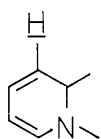
WZOR 52



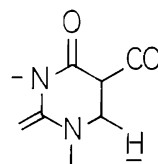
WZOR 53



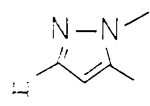
WZOR 48



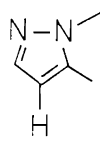
WZOR 49



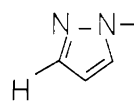
WZOR 54



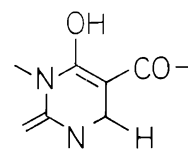
WZOR 55



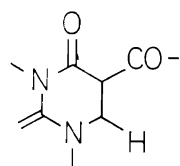
WZOR 56



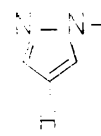
WZOR 60



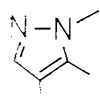
WZOR 61



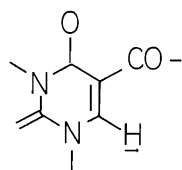
WZOR 57



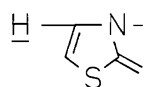
WZOR 62



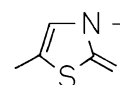
WZOR 58



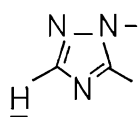
WZOR 59



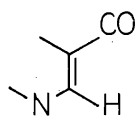
WZOR 63



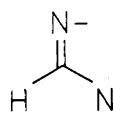
WZOR 64



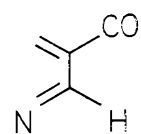
WZOR 65



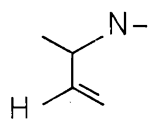
WZOR 66



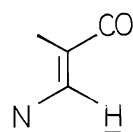
WZOR 70



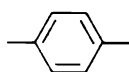
WZOR 71



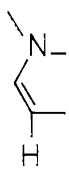
WZOR 67



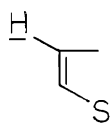
WZOR 72



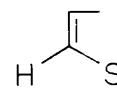
WZOR 68



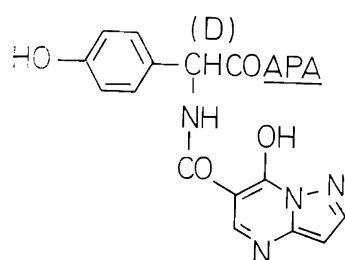
WZOR 69



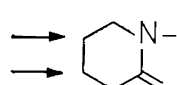
WZOR 73



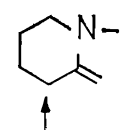
WZOR 74



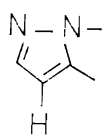
WZOR 75



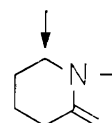
WZOR 78



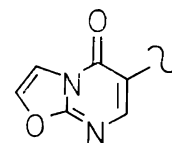
WZOR 79



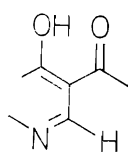
WZOR 76



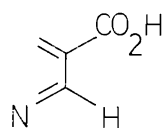
WZOR 80



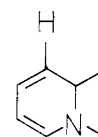
WZOR 83



WZOR 77

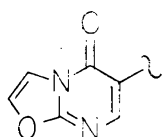


WZOR 81

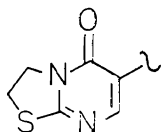


WZOR 82

110 458



WZOR 83



WZOR 84