

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

86946

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 23.03.74. (P. 169 782)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.04.75

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1978

MKP C07d 99/24

Int. Cl.² C07D 501/10//
A61K 31/43

CZYTELNIA

Ur. edu. Patentowego

Prac. 4) Składowa 10-0001

Twórcy wynalazku: Jerzy Mikołajczyk, Maciej Domaradzki, Jerzy
Cieślak, Bartłomiej Grabowski

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik taki jaki występuje w naturalnych i półsyntetycznych penicylinach i cefalosporynach, taki jak benzylowy, fenoksymetylowy, tiofeno-2-metylowy, 2-etoksynaftylowy, fenyłowy, heksylowy, 2,5-dwumetoksyfenylowy, α -aminobenzylowy, α -amino-p-hydroksybenzylowy, α -aminoheksydienylometylowy, α -karboksybenzylowy i inne, na drodze przemian w związki cefalosporynowe 1-tlenków penicylin, zwanych dalej sulfotlenkami, o wzorze ogólnym 2, w którym R ma znaczenie podane powyżej, przy czym jeśli R oznacza rodnik, w którym występuje grupa aminowa, hydroksylowa, lub karboksylowa, grupy te są podstawione odpowiednimi grupami ochronnymi.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą mieć zastosowanie jako środki przeciwbakteryjne w leczeniu chorób ludzi i zwierząt wywoływanych przez bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Mogą one służyć również jako cenne półprodukty do wytwarzania półsyntetycznych cefalosporyn.

W szeregu opisów patentowych i piśmiennictwie naukowym znaleźć można wiele prac dotyczących chemicznej transformacji penicylin do cefalosporyn na drodze powiększania pięciocząłowego pierścienia tiazolidynowego penicylin do sześciocząłowego pierścienia dwuhydropyridynowego występującego w cefalosporynach. We wszystkich jednak pracach podkreślana jest konieczność ochrony grupy karboksylowej w pozycji 3 cząsteczki sulfotlenku penicyliny w celu zapobiegania dekarboksylacji, która obniża w sposób zdecydowany wydajność procesu.

Konieczność ochrony grupy karboksylowej komplikuje oczywiście proces i w znacznym stopniu obniża wydajność końcową, w wyniku wprowadzania dwóch dodatkowych operacji: estryfikacji sulfotlenków penicylin a następnie odszczepiania ochronnej grupy estrowej w otrzymywanych po transformacji cefalosporynach. Dotychczas brak jest prostej a zarazem wydajnej metody przekształcania sulfotlenków penicylin w postaci wolnych kwasów w związki cefalosporynowe. Bowiem głównym produktem transformacji wolnych kwasów, prowadzonej według metod stosowanych dla estrów sulfotlenków penicylin, jest produkt zdekarboksylowany w pozycji 4, o wzorze 3, w którym R ma podane powyżej znaczenie.

Przedmiotem wynalazku jest nowy, wydajny sposób transformacji penicylin do cefalosporyn, nie wymagający ochrony grupy karboksylowej. Stwierdzono bowiem, wbrew dotychczasowym doniesieniom (patrz np. Cooper R.D.G., Hatfield L.D., Spry D.O., Accounts of Chemical Research, 6, 32, 1972), że możliwe jest przegrupowanie penicylin do cefalosporyn praktycznie bez dekarboksylacji lub rozpadu pierścienia β -laktamowego.

W tym celu zastosowano nowy i niespodziewanie skuteczny sposób transformacji sulfotlenków kwasów 6-acyloamidopenicylanowych do kwasów 7-acyloamidodezacetoksycefalosporanowych, polegający na zastosowaniu jako katalizatorów reakcji pewnych związków organicznych, wykazujących zdolność do oddysocjowywania protonu, ale nie zawierających w cząsteczce typowej funkcji kwasowej takiej, jak karboksylowa, sulfonowa, fosfonowa i podobne, a więc związki nie mieszczących się w klasycznej definicji kwasów, które można zaliczyć do grupy kwasów protonowych. Do tego rodzaju kwasów protonowych można zaliczyć szereg pochodnych nitrowych związków organicznych, niektóre wielopodstawione fenole oraz niektóre podstawione lub niepodstawione naftole.

Związki stosowane w niniejszym sposobie powinny posiadać odpowiednią zdolność oddysocjowywania protonu a więc odpowiednią wartość pK. Stwierdzono eksperymentalnie, że wartość pK nie powinna w zasadzie być wyższa niż 6 oraz niższa niż 2. Podczas stosowania związków o pK wyższym od 6 zachodzi wprawdzie powiększanie pierścienia penicyliny, jednak proces w tym przypadku przebiega zbyt wolno. Długotrwałe ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej może prowadzić do rozkładu zarówno substratu jak i produktu. Natomiast stosowanie katalizatorów o pK niższym niż 2 powoduje, iż obok pożądanej reakcji transformacji sulfotlenków wolnych kwasów penicylinowych do kwasów dezacetoksycefalosporanowych zachodzi także uboczna reakcja dekarboksylacji oraz szybszy rozkład wiązania β -laktamowego. Z tych względów korzystnie jest stosować kwasy protonowe o wartości pK w granicach od 3 do 5.

Okazało się, że prowadzenie procesu transformacji w obecności katalizatorów o pK 3 do 5 pozwala na uzyskiwanie wysokiego stopnia przemiany związku o wzorze 2 w związek o wzorze 1 przy równoczesnym wydawnym zmniejszeniu szybkości powstawania produktów ubocznych.

Jak już wspomniano w sposobie według wynalazku można stosować jako katalizatory kilka grup związków organicznych.

Do pierwszej z nich należą związki o wzorach ogólnych 4 i 5, w których R_1 i R_2 mogą być takie same lub różne i oznaczają grupę o wzorze $-OR_3$ lub $-OR_4$, w których R_3 i R_4 mogą być takie same lub różne i oznaczają każdy typowy rodnik, chroniący grupę karboksylową, np. niższy rodnik alkilowy o 1–5 atomach węgla, taki jak metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy i podobne, rodnik cykloalkilowy lub cykloalkiloalkilowy o 3–7 atomach węgla w pierścieniu, taki jak cyklopentylowy lub cykloheksylowy; podstawiony niższy rodnik alkilowy, np. 2,2,2-tróchloroetylowy lub 2-jodoetylowy; rodnik aromatyczny podstawiony lub niepodstawiony, np. fenylowy, p-nitrofenylowy, p-metoksyfenylowy i podobne; podstawiony lub niepodstawiony rodnik aryloalkilowy, np. benzylowy, p-nitrobenzylowy, p-metoksybenzylowy, benzhydrylowy, trójfenylometylowy i podobne; podstawiony lub niepodstawiony rodnik fenacylowy, np. p-bromofenacylowy; albo R_1 i R_2 oznaczają rodnik o wzorze 6, w którym R_5 i R_6 mogą być takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o 1–5 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy lub cykloalkiloalkilowy o 3–7 atomach węgla w pierścieniu; podstawiony lub niepodstawiony rodnik aromatyczny, np. fenylowy lub p-nitrofenylowy; podstawiony lub niepodstawiony rodnik aryloalkilowy, zaś n oznacza liczbę całkowitą o wartości 1–5 lub jest równe zero.

Drugą grupę związków stosowanych w sposobie według wynalazku są asymetryczne dwunitroalkany o wzorze ogólnym 7, w którym R_7 oznacza prosty lub rozgałęziony, podstawiony lub niepodstawiony rodnik alkilowy o 1–5 atomach węgla lub rodnik cykloalkilowy o 3–7 atomach węgla w pierścieniu.

Trzecią grupę reprezentują co najmniej dwupodstawione aromatyczne fenole, w których zarówno charakter podstawników jak również ich położenie wpływają na obniżenie gęstości elektronowej na atomie węgla podstawionego grupą hydroksylową. Do takich podstawników w odpowiednich pozycjach należą np. atom chlorowca, takiego jak chlor, brom lub fluor, grupa nitrowa, grupa o wzorze $-CX_3$, w którym X oznacza atom chlorowca i podobne. Przedstawicielami tej grupy związków jest np. 2,4- lub 2,6-dwunitrofenol, odpowiednie tróchlorofenole i podobne.

Reakcja przemiany penicylin w cefalosporyny może być także katalizowana przez inne poza nitrowymi związki organiczne, wykazujące zdolność oddysocjowywania protonu. Należą do nich między innymi np. podstawione lub niepodstawione 1- lub 2-naftole, imid kwasu ftalowego lub imid kwasu bursztynowego.

Ilość stosowanego katalizatora w stosunku do ilości wyjściowego sulfotlenku penicyliny może zmieniać się w dosyć szerokich granicach, np. od 0,1 do 1,5 mola katalizatora na 1 mol sulfotlenku. Dla uzyskania najwyższej wydajności korzystnie jest jednak stosować od 0,2 do 1,0 mola katalizatora na 1 mol sulfotlenku. Ilość ta zależy oczywiście od rodzaju katalizatora, rodzaju użytego sulfotlenku penicyliny oraz od warunków w jakich prowadzi się proces.

W większości przypadków nowe katalizatory reakcji są związkami znanymi. Opisane są również sposoby ich otrzymywania, np. S.R. Sandler i W. Karo, *Organic Functional Group Preparations*, Academic Press, New York and London, 1968, str. 411–452.

Proces transformacji prowadzi się w środowisku bezwodnych, obojętnych rozpuszczalników organicznych. Do korzystnych rozpuszczalników należą estry kwasów alifatycznych, np. octan n-butyłu, octan izobutyłu, octan II-rz.-butyłu i podobne; ketony, np. metylowoizobutyłowy, metylowo-n-propylowy, etylowo-n-butyłowy i podo-

bnę; eter alifatyczny, np. dioksan, eter dwu-n-butyłowy, 1,2-dwumetoksyetan, anizol i podobne; węglowodory aromatyczne, np. toluen lub ksyleny oraz trzeciorzędowe amidy kwasowe, np. dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, N-alkilopiperidon, N-alkilopiperidon, ewentualnie mieszaniny tych rozpuszczalników.

Czas niezbędny do uzyskania optymalnej wydajności procesu zależy od rodzaju katalizatora, rodzaju zastosowanego sulfotlenku penicyliny oraz w dużym stopniu od wybranego rozpuszczalnika. Korzystnie jest prowadzić przemianę w temperaturze wrzenia użytego rozpuszczalnika. W przypadku stosowania rozpuszczalników o wyższej temperaturze wrzenia, to znaczy wrzących w granicach 110–130°C czas niezbędny dla całkowitego zakończenia przemiany wynosi około 45–60 minut, natomiast dla rozpuszczalników o niższej temperaturze wrzenia, np. 90–110°C, czas ten może się przedłużyć do około 1,5–2 godzin.

Proces transformacji można prowadzić także w obecności zasad organicznych, korzystnie słabszych zasad, takich jak pirydyna, chinolina i podobne, w ilości około równomolarnej w stosunku do ilości użytego katalizatora. Może to mieć między innymi pewne znaczenie w przypadku stosowania sulfotlenków penicylin niezbyt dobrze rozpuszczalnych w wybranym rozpuszczalniku. Zasady organiczne ułatwiają bowiem rozpuszczanie sulfotlenków. Na ogół jednak wystarcza dodatek trzeciorzędowego amidu kwasowego, o którym była mowa uprzednio.

Optymalny czas trwania reakcji transformacji można w każdym poszczególnym przypadku wyznaczyć, poddając mieszaninę reakcyjną chromatografii cienkowarstwowej. Można w tym celu stosować chromatografię na żelu krzemionkowym G, stosując do rozwijania mieszaninę n-butanolu, etanolu, acetonu i wody (4 : 1 : 4 : 1) i wywołując metodą jodokrobiową (Wasilewa B., Cieślak J.; *Antibiotyki*, 10, 877, 1965). Jeśli substancją wyjściową jest sulfotlenek kwasu 6-fenoksyacetamidopenicylanowego wartość jego R_F wynosi około 0,5 zaś R_F produktu reakcji około 0,75. W celu przybliżonej, ale stosunkowo dokładnej, oceny ilościowej przebiegu transformacji można stosować cienkowarstwową chromatografię pasmową na żelu krzemionkowym (Mikołajczyk J., Kazimierzak J., Cieślak J., *Chem. Analit.*, 16, 877, 1971).

Otrzymany w procesie przegrupowania kwas 7-acyloamidodezacetoksycefalosporanowy izoluje się z mieszaniny reakcyjnej stosując ogólnie znane sposoby. Jeśli celem procesu jest otrzymanie kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego, można bezpośrednio w mieszaninie reakcyjnej po transformacji odszepać grupę acylową w pozycji 7 bez konieczności izolowania pochodnej 7-acyloamidowej.

Jeśli procesowi transformacji poddaje się sulfotlenek penicyliny zawierającej w łańcuchu bocznym reaktywny podstawnik, taki np. jak grupa aminowa lub karboksylowa, to znaczy gdy R we wzorach 1 i 2 oznacza np. rodnik α -aminobenzylowy lub α -karboksybenzylowy, podstawnik taki ochrania się stosując znane w chemii organicznej sposoby.

Zawartość kwasu 7-acyloamidodezacetoksycefalosporanowego w produktach transformacji oznaczano posługując się adaptowaną do tego celu metodą jodometrycznego oznaczania penicylin i cefalosporyn, opisaną przez J.F. Alicino, *Anal. Chem.*, 33, 648 (1961).

Wynalazek ilustrowany jest podanymi poniżej przykładami, które służą jedynie lepszemu zrozumieniu istoty sposobu nie ograniczając jednak zakresu jego stosowania.

Przykład I. 7,5 g (20 milimoli) sulfotlenku penicyliny V, 1,0 g (5 milimoli) nitromalonianu dwuetylu, 150 ml bezwodnego octanu izobutyłu oraz 15 ml dwumetyloacetamidu ogrzewano w łaźni olejowej o temperaturze 140°C, w ciągu 1 godziny w kolbie trójszyjnej zaopatrzonej w termometr, chłodnicę zwrotną i nasadkę do azeotropowego usuwania wody. Mieszaninę reakcyjną ochładzano do temperatury pokojowej, przemywano 3-krotnie 75 ml wody a następnie ekstrahowano 3-krotnie 50 ml 1 n roztworu kwaśnego węgla sodowego. Połączone ekstrakty węglanowe przemywano 5-krotnie 50 ml octanu etylu oraz 50 ml eteru etylowego. Resztki rozpuszczalników usuwano na drodze odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem lub przepuszczania strumienia powietrza albo azotu.

Ekstrakt węglanowy zakwaszono po ochłodzeniu do temperatury około 5°C, do pH 2,5–3,0 za pomocą 2 n kwasu siarkowego, podczas silnego mieszania. Zawiesinę wytrąconego osadu mieszano w ciągu 15 minut, sączono i przemywano wodą na sączku, aż do uzyskania odczynu obojętnego. Po wysuszeniu nad pięciotlenkiem fosforu pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymano 4,8 g jasnokremowego osadu zawierającego 81,9% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 56,1%.

Widma w podczerwieni i magnetycznego rezonansu jądrowego odpowiadają pożądanej strukturze.

Dla celów analitycznych próbkę 1,7 g otrzymanego produktu przeprowadzono w sól dwubenzylamonionową. W tym celu próbkę rozpuszczono w 5 ml metanolu, dodano 0,9 ml dwubenzylaminy i pozostawiono na okres kilku godzin w temperaturze około –10°C. Otrzymano 1,2 g soli dwubenzylamonionowej kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego o temperaturze topnienia 143–145°C i widmie w podczerwieni odpowiadającym strukturze wzorcowej próbki soli.

Przykład II. Powtórzono postępowanie z przykładu I stosując do reakcji 4,5 g (12 milimoli) sulfotlenku penicyliny V, 0,3 g (1,5 milimola) nitromalonianu dwuetylowego, 90 ml octanu izobutyłu oraz 9 ml dwumetyloacetamidu. Otrzymano 2,6 g produktu zawierającego 83,5% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 61,1%.

Przykład III. Postępując w sposób opisany w przykładzie I ale stosując do reakcji 1,5 g (4 milimole) sulfotlenku penicyliny V, 0,8 g (4 milimole) nitromalonianu dwuetylowego, 30 ml octanu izobutyli oraz 3 ml dwumetyloacetamidu, otrzymano 1,0 g produktu zawierającego 86,7% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność transformacji wynosi 72,2%.

Przykład IV. Powtórzono postępowanie opisane w przykładzie II ale stosując 0,6 g (3 milimole) nitromalonianu dwuetylowego oraz 9 ml dwumetyloformamidu zamiast dwumetyloacetamidu. Otrzymano 1,9 g surowego produktu zawierającego 76,1% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu transformacji wynosi 40,3%.

Przykład V. Powtórzono postępowanie z przykładu I, stosując zamiast octanu izobutyli 150 ml anizolu i prowadząc proces w temperaturze 160°C. Otrzymano 4,7 g produktu zawierającego 84,6% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 56,9%.

Przykład VI. Postępując w sposób opisany w przykładzie I stosowano w miejsce octanu izobutyli 150 ml toluenu i prowadzono proces w temperaturze około 125°C. Otrzymano 4,9 g produktu zawierającego 83,3% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 56,0%.

Przykład VII. Transformację prowadzono w sposób opisany w przykładzie I ale stosowano 1,5 g (4 milimole) sulfotlenku penicyliny V, 0,45 g (1 milimol) 2-naftolu, 30 ml octanu izobutyli oraz 3 ml dwumetyloacetamidu. Otrzymano 0,65 g produktu zawierającego 85,7% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 15,6%.

Przykład VIII. Powtórzono postępowanie z przykładu VII stosując 0,9 g (2 milimole) 2-naftolu. Otrzymano 0,6 g produktu zawierającego 87% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 14,5%.

Przykład IX. 4,5 g (12 milimoli) sulfotlenku penicyliny V oraz 1,1 g (6 milimoli) 2,4-dwunitrofenolu w 90 ml octanu izobutyli i 9 ml dwumetyloacetamidu ogrzewano w ciągu 1 godziny w temperaturze 140°C, prowadząc proces w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymano 1,2 g produktu zawierającego 80,3% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 26,8%.

Przykład X. Powtórzono postępowanie z przykładu IX stosując zamiast octanu izobutyli 90 ml anizolu i prowadząc proces w temperaturze 160°C. Otrzymano 1,3 g produktu zawierającego 78,7% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 28,4%.

Przykład XI. Powtórzono postępowanie z przykładu IX i stosowano zamiast 2,4-dwunitrofenolu, 0,55 g (3 milimole) 2,6-dwunitrofenolu. Otrzymano 1,1 g produktu zawierającego 79,1% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 24,1%.

Przykład XII. Transformację prowadzono w sposób opisany w poprzednich przykładach, stosując 4,5 g (12 milimoli) sulfotlenku penicyliny V, 0,55 g (3 milimole) 2,6-dwunitrofenolu, 90 ml toluenu oraz 9 ml dwumetyloacetamidu. Otrzymano 1,4 g produktu zawierającego 76,8% kwasu 7-fenoksyaminoacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 29,9%.

Przykład XIII. Powtórzono postępowanie z przykładu I stosując do reakcji 4,5 g (12 milimoli) sulfotlenku penicyliny V, 0,45 g (3 milimole) imidu kwasu ftalowego, 90 ml octanu izobutyli oraz 9 ml dwumetyloacetamidu. Otrzymano 2,0 g produktu zawierającego 74,2% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu wynosi 41,2%.

Przykład XIV. Powtarzając postępowanie z przykładu I lecz stosując do reakcji 1,5 g (4 milimole) sulfotlenku penicyliny V, 0,1 g (1 milimol) imidu kwasu bursztynowego, 30 ml octanu izobutyli oraz 3 ml dwumetyloacetamidu, otrzymano 0,6 g produktu zawierającego 74,9% kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego. Wydajność procesu transformacji wynosi 37,4%.

Przykład XV. Izolacja kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego w postaci soli wapniowej.

5 g surowego produktu transformacji zawierającego 84,2% (4,2 g) kwasu 7-fenoksyacetamidodezacetoksycefalosporanowego zawieszono w 40 ml wody i dodano podczas mieszania i chłodzenia 1n roztwór wodorotlenku sodowego, aż do uzyskania klarownego roztworu. Następnie dodano 10 ml izopropanolu i wkroplono podczas mieszania roztwór 2,0 g mrówczanu wapnia w 40 ml wody. Po wkropleniu kontynuowano mieszanie w ciągu 30 minut, sączono wytrącony osad i przemywano go kolejno wodą, izopropanolem i eterem. Otrzymano po wysuszeniu 3,7 g soli wapniowej w postaci jasnokremowego osadu.

Widmo w podczerwieni odpowiada strukturze tytułowego związku.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik występujący w naturalnych i półsyntetycznych penicylinach i cefalosporynach, taki jak benzylowy, fenoksymetylowy, tiofeno-2-metylowy, 2-etoksynaftyłowy, fenyłowy, heksylowy, 2,5-dwumeto-

ksyfenylowy, α -aminobenzylowy, α -amino-p-hydroksybenzylowy, α -aminoheksadienylometylowy, α -karboksybenzylowy i inne, z n a m i e n n y t y m, że 1-tlenek kwasu 6-acyloamidopenicylanowego o wzorze ogólnym 2, w którym R ma podane wyżej znaczenie, przy czym jeśli R oznacza rodnik, w którym występuje grupa aminowa, hydroksylowa lub karboksylowa, grupy te są podstawione grupami ochronnymi, ogrzewa się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym w obecności katalizatorów, którymi są związki organiczne wykazujące zdolność oddysocjowywania protonu a nie zawierające w cząsteczce typowej funkcji kwasowej, takie jak pochodne nitrowe kwasu malonowego, nitroalkany, podstawiony lub niepodstawiony 1- lub 2-naftol, imid kwasu o-ftalowego lub bursztynowego, aromatyczne fenole podstawione w pierścieniu atomami chlorowca, grupą nitrową, lub grupą o wzorze ogólnym $-CX_3$, w którym X oznacza atom chlorowca, po czym otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej.

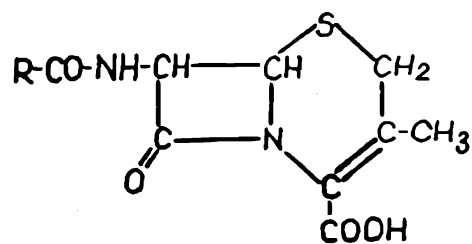
2. Sposób według zastrz. 1; z n a m i e n n y t y m, że jako pochodne nitrowe kwasu malonowego wykazujące zdolność do oddysocjowywania protonu stosuje się związki o wzorach ogólnych 4 i 5, w których R_1 i R_2 mogą być takie same lub różne i oznaczają grupę o wzorze ogólnym $-OR_3$ lub grupę o wzorze ogólnym $-OR_4$, w którym R_3 i R_4 mogą być takie same lub różne i oznaczają dowolną grupę stosowaną do ochrony grupy karboksylowej, jak niższy rodnik alkilowy o 1–5 atomach węgla, zwłaszcza metylowy, etylowy, propylowy, rodnik cykloalkilowy lub cykloalkiloalkilowy o 3–7 atomach węgla w pierścieniu, podstawiony niższy rodnik alkilowy, taki jak 2,2,2-trójkloroetylowy lub 2-jodoetylowy, rodnik aromatyczny podstawiony lub niepodstawiony, taki jak fenylowy, p-nitrofenylowy, lub p-metoksyfenylowy, podstawiony lub niepodstawiony rodnik aryloalkilowy, taki jak benzylowy, p-nitrobenzylowy lub p-metoksybenzylowy, podstawiony lub niepodstawiony rodnik fenacylowy, taki jak p-bromofenacylowy, lub R_1 i R_2 oznaczają rodnik o wzorze ogólnym 6, w którym R_5 i R_6 mogą być takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o 1–5 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy lub cykloalkiloalkilowy o 3–7 atomach węgla w pierścieniu, podstawiony lub niepodstawiony rodnik aromatyczny, taki jak fenylowy lub p-nitrofenylowy, podstawiony lub niepodstawiony rodnik aryloalkilowy, taki jak benzylowy lub p-nitrobenzylowy, przy czym n we wzorze ogólnym 5 oznacza liczbę całkowitą o wartości 1–5 lub jest równe zero.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako nitroalkany wykazujące zdolność do oddysocjowywania protonu stosuje się asymetryczne dwunitroalkany o wzorze ogólnym 7, w którym R_7 oznacza atom wodoru, prosty lub rozgałęziony, podstawiony lub niepodstawiony rodnik alkilowy o 1–5 atomach węgla lub rodnik cykloalkilowy o 3–7 atomach węgla.

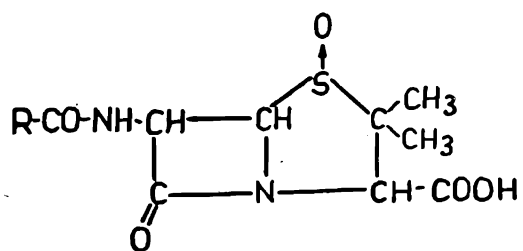
4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związki organiczne wykazujące zdolność oddysocjowywania protonu stosuje się w ilości 0,1 do 1,5 mola, korzystnie 0,2 do 1,0 mola na 1 mol 1-tlenku kwasu 6-acyloamidopenicylanowego o wzorze ogólnym 2.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako obojętne rozpuszczalniki organiczne stosuje się estry kwasów alifatycznych, takie jak octan n-propylu, octan n-butyłu lub octan izobutyłu, ketony, takie jak keton metylowoizobutyłowy, metylowo-n-propylowy lub etylowo-n-butyłowy, etery, takie jak dioksan, eter dwu-n-butyłowy, 1,2-dwumetoksyetan lub anizol, węglowodory aromatyczne, takie jak toluen lub ksyleny, trzyczlorodowe amidy kwasowe, takie jak dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, N-alkilopiperydon lub N-alkilopirolidon, albo mieszaniny wymienionych wyżej rozpuszczalników.

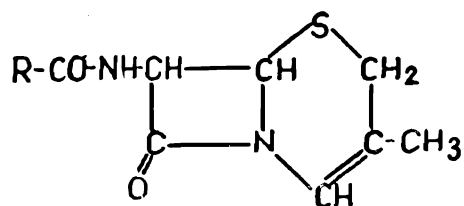
6. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że proces prowadzi się w temperaturze 80–170°C, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.



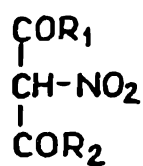
Wzór 1



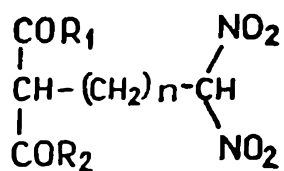
Wzór 2



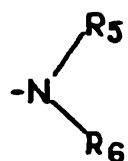
Wzór 3



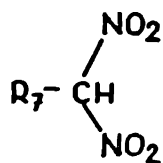
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7