



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu nr ———

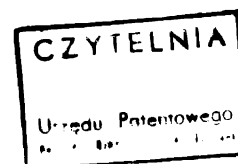
Zgłoszono: 85 01 29 (P. 256014)

Int. Cl.⁴ C07D 499/00//
A61K 31/43

Pierwszeństwo: 84 01 30 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 86 12 02

Opis patentowy opublikowano: 89 08 31



Twórca wynalazku: ———

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc.,
Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 6-metylenopenicylanowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 6-metylenopenicylanowego oraz pewnych estrów i farmakologicznie dopuszczalnych soli tego kwasu. Związki te są cennymi inhibitorami β -laktamazy.

Jedną z najbardziej znanych i szeroko stosowanych klas środków przeciwbakteryjnych stanowią związki znane pod nazwą antybiotyków β -laktamowych. Cechą tych związków jest to, że mają rdzeń składający się z pierścienia 2-azetydynowego (β -laktam), skondensowanego z pierścieniem tiazolidynowym lub z pierścieniem dihydro-1,3-tiazynowym. Gdy rdzeń ten zawiera pierścień tiazolidynowy, to związki takie zwykle nazywa się ogólnie penicylinami, zaś gdy rdzeń zawiera pierścień dihydrotiazynowy, to takie związki są nazywane cefalosporynami. Typowymi przykładami penicylin stosowanych zwykle w praktyce klinicznej są związki takie jak benzylopenicylina (penicylina G), fenoksymetylopenicylina (penicylina V), ampicylina i karbenicylina, a przykładami cefalosporyn są cefalotyna, cefaleksyna i cefazolina.

Jednakże, aczkolwiek antybiotyki β -laktamowe są szeroko stosowane jako cenne środki chemiczne, to jednak mają one tę główną wadę, że pewne z nich nie są aktywne przeciw niektórym mikroorganizmom. Uważa się, że w wielu przypadkach ta odporność poszczególnych mikroorganizmów na działanie niektórych antybiotyków β -laktamowych jest spowodowana tym, że mikroorganizmy te wytwarzają β -laktamazy. Substancje te są enzymami, które rozszczepiają pierścień β -laktamowy penicylin i cefalosporyn, dając produkty nie mające działania przeciwbakteryjnego. Jednakże pewne substancje mają zdolność inhibitowania β -laktamaz i gdy taki inhibitor stosuje się razem z penicyliną albo z cefalosporyną, to może on zwiększać skuteczność działania przeciwbakteryjnego tych antybiotyków na pewne mikroorganizmy. Uważa się, że wzmocnienie działania przeciwbakteryjnego występuje wtedy, gdy przeciwbakteryjne działanie kombinacji substancji inhibitującej β -laktamazę i antybiotyku β -laktamowego jest znacznie większe niż suma przeciwbakteryjnej aktywności poszczególnych składników kombinacji.

Zgodnie z wynalazkiem wytwarza się nowe, podstawione w pozycji 6, kwasy 6-metylenopenicylanowe, ich sole oraz estry ulegające łatwo hydrolizie *in vivo*. Te nowe związki są silnymi inhibitorami drobnoustrojowych β -laktamaz i nadają się do zwiększania skuteczności działania antybiotyków β -laktamowych.

Ze zgłoszenia do opisu patentowego europejskiego nr 50 805 znane są związki o wzorze 2, w którym n oznacza liczbę zero, 1 lub 2, R_1 oznacza grupę CN lub pewne grupy karbonylowe, R_2 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub atom chlorowca, a R_3 oznacza atom wodoru albo grupę ulegającą łatwo hydrolizie. Związki te są przydatne jako inhibitory β -laktamazy. Z tego samego zgłoszenia znane są również estry kwasu 6-ketopenicylanowego, ich sulfotlenki i sulfony, jak również stosowanie tych związków w procesie wytwarzania związków o wzorze 2 na drodze reakcji z fosforanem o wzorze $R_1R_2C = P/C_6H_5/3$, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie.

Z brytyjskiego zgłoszenia wynalazku nr 2 053 220A znane są, między innymi, pewne kwasy i estry o wyżej opisanym wzorze 2, w którym n oznacza liczbę 2, a R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, ewentualnie podstawione rodniki alkilowe, rodniki arylowe, ewentualnie podstawione rodniki cykloalkilowe, rodniki aralkilowe lub ewentualnie podstawione grupy aminowe, albo też R_1 i R_2 razem z atomem węgla, z którym są związane, tworzą pierścień karbocykliczny lub heterocykliczny o 3-7 członach.

Z opisu patentowego St. Zj. Am. nr 4 287 181 znane są pewne, podstawione w pozycji 6, 1,1-dwutlenki kwasu penicylanowego oraz ich estry, przy czym podstawnik w pozycji 6 w tych związkach stanowi grupa o wzorze 3, w którym R_3 oznacza, między innymi, atom wodoru lub grupę alkanoilową, a R_4 oznacza atom wodoru, rodnik (C_1 - C_4)-alkilowy, rodnik fenyłowy, benzyłowy lub pirydyłowy. Związki te są przydatne jako inhibitory β -laktamazy.

Zgodnie z wynalazkiem wytwarza się nowe pochodne kwasu 6-metylenopenicylanowego o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę allilową, jeden z symboli R^{12} i R^{13} oznacza atom wodoru, a drugi oznacza grupę winylową, N-metylopirolilową, N-acetylopirolilową, furyłową, tienylową, fenyłową albo grupę o wzorze 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 lub 13, przy czym we wzorach 4, 5, 6, 12 i 13 R^7 oznacza grupę (C_1 - C_4)-alkilową, (C_1 - C_4)-alkoksyłową lub hydroksyłową i t oznacza liczbę zero lub 1, R^8 we wzorze 8 oznacza grupę fenyłową, R^{11} we wzorach 10 i 11 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, a X_1 we wzorach 10, 12 i 13 oznacza atom siarki lub grupę o wzorze $=NR^{11}$, w którym R^{11} ma wyżej podane znaczenie, przy czym jeżeli jeden z symboli R^{12} i R^{13} oznacza grupę o wzorze 4, w którym t oznacza liczbę 1, wówczas R^7 ma wyżej podane znaczenie lecz z wyjątkiem grupy metylowej.

Zgodnie z wynalazkiem wytwarza się również farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne związków o wzorze 1, w którym jeden z podstawników R^{12} lub R^{13} zawiera zasadowy atom azotu, jak również farmakologicznie dopuszczalne sole kationowe związków o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są użyteczne jako środki inhibujące działanie β -laktamazy, zwłaszcza gdy stosuje się je razem z antybiotykami β -laktamowymi. Szczególnie korzystne właściwości mają związki o wzorze 1, w którym jeden z podstawników R^{12} i R^{13} oznacza atom wodoru, a drugi oznacza grupę winylową, 2-furyłową, 2-tienylową, N-metylopirolilową-2, N-acetylopirolilową-2 lub grupę o jednym z wyżej opisanych wzorów 10, 12 lub 13.

W celu zwalczania zakażeń bakteryjnych u ssaków, w tym także u ludzi, podaje się ssakom skutecznie działającą ilość związku o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru.

Związki o wzorze 1 są skutecznymi inhibitorami enzymów β -laktamazy i zwiększają aktywność antybiotyków β -laktamowych, to jest penicylin i cefalosporyn, przede wszystkim przeciwko takim mikroorganizmom, które są odporne lub częściowo odporne na działanie tych antybiotyków, ponieważ wytwarzają enzymy, to jest β -laktamazy, które w nieobecności związków o wzorze 1 mogą powodować całkowity lub częściowy rozkład tych antybiotyków β -laktamowych.

Wprawdzie związki wytwarzane sposobem według wynalazku zwiększają aktywność wszystkich antybiotyków β -laktamowych, ale szczególnie korzystnie stosuje się je z penicylinami lub cefalosporynami o ustalonej przydatności klinicznej.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się też w kombinacjach z takimi inhibitorami β -laktamazy jak np. 7-[2-/2-amino-4-tiazolilo/ -2-metoksyiminoacetamido]-3-/5,6-dihydro-4-pirydynio/- metylo-3-cefemokarboksylan-4 (HR-810), 7-[2-/2-amino-4-tiazolilo/ -2-

metoksyiminoacetamido] -3-/N-metylopirolidynio/ -metylo-3-cefemokarboksylian-4 (BMY-28142) oraz kwas 7-[D-(2-/4-karboksy-5-imidazolokarboksyamido/)-2-feniloacetamido]-3-[4-/2-sulfonatoetylo/-pirydynio] -3-cefemokarboksyliowy-4.

Aczkolwiek związki wytwarzane sposobem według wynalazku można podawać bez równoczesnego podawania antybiotyków β -laktamowych, to jednak korzystniej jest podawać je wraz z tymi antybiotykami. Takie preparaty do podawania doustnego lub pozajelitowego zawierają związki o wzorze 1 oraz antybiotyki β -laktamowe w stosunku wagowym od 1 : 3 do 3 : 1, w łącznej ilości skutecznie działającej przeciw bakteriom. Dawki te mogą być pojedyncze lub wielokrotne.

Zdolność związków o wzorze 1 inhibitowania β -laktamazy mierzono określając w próbach in vivo najniższe stężenie hamujące (MIC) w kombinacjach ze znanym antybiotykiem β -laktamowym, mianowicie ampicyliną. Synergiczne działanie związków wzorze 1 określano mierząc MIC w mikrogramach/ml takich kombinacji w odniesieniu do różnych mikroorganizmów.

Badania te prowadzono metodą podaną w publikacji Ericsson i Shervis, Acta Pathologica et Microbiologia Scandinav., Supp. 217, sekcja B: 64-68, stosując wyciąg agarowy mózgowo-sercowy (BHI) oraz urządzenie do reprodukcji szczepionek. Szczepionki poddawane rozwojowi w ciągu nocy rozcieńczano stokrotnie i stosowano jako typową szczepionkę (20000-10000 komórek w około 0,02 ml umieszczano na powierzchni agaru, stosując 20 ml BHI (agar na 1 naczynie). W próbkach stosowano 12 różnych, dwukrotnie rozcieńczonych roztworów związków poddawanych badaniom, przy początkowym stężeniu badanego związku wynoszącym 200 μ m/ml. Wyniki odczytywano po przechowywaniu prób w temperaturze 37°C w ciągu 18 godzin, pomijając pojedyncze kolonie. Za najmniejszy stopień działania badanego związku uważa się najniższe stężenie (MIC) tego związku lub kombinacji związków, przy którym gołym okiem można zauważyć całkowite zahamowanie rozwoju mikroorganizmów.

W próbach stosowano same związki o wzorze 1 oraz mieszaniny tych związków z ampicyliną w stosunku wagowym 1 : 1. Wyniki podano w tabeli 1, w której skróty i symbole mają następujące znaczenie: I oznacza stosowanie samego związku o wzorze 1, II oznacza stosowanie kombinacji 1 : 1 związku o wzorze 1 z ampicyliną, III oznacza synergiczne działanie związku o wzorze 1, PS oznacza silne działanie synergiczne, S oznacza występowanie synergizmu, A oznacza działanie sumaryczne, N oznacza brak widocznego skutku, AT oznacza działanie antagonistyczne, NI oznacza brak oceny.

W tabeli 1 podano wyniki prób ze związkami o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, sodu lub potasu, R¹² oznacza atom wodoru i R¹³ ma znaczenie podane w tabeli 1.

Wyniki podane w tabeli świadczą o silnym inhibitowaniu β -laktamazy przez związki o wzorze 1, gdyż próby wykazały, że wszystkie badane związki działają przeciw jednemu lub większej liczbie mikroorganizmów.

Jak wspomniano wyżej, zgodnie z wynalazkiem wytwarza się również farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami tych związków o wzorach 1 lub 2, w których jedna z grup R¹² lub R¹³ zawiera zasadowy atom azotu. Przykładami takich soli są sole z kwasem solnym, bromowodorowym, siarkowym, fosforowym, cytrynowym, jabłkowym, winowym, maleinowym, fumarowym, glikonowym, cukrowym, benzenosulfonowym, p-toluenosulfonowym, p-chlorobenzenosulfonowym i 2-naftalenosulfonowym.

Również zgodnie z wynalazkiem wytwarza się kationowe sole związków o wzorze 1, zawierające farmakologicznie dopuszczalne kationy. Przykładami takich soli są sole sodowe, potasowe, amonowe, wapniowe, magnezowe, cynkowe podstawione sole amoniowe, utworzone z aminami, takimi jak np. dwuetanoloamina, cholina, etylenodwuamina, etanoloamina, N-metyloglikamina i prokaina.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są pochodnymi kwasu penicylanowego, mającego strukturalny wzór 26. We wzorach pochodnych tego kwasu linia przerywana [/////], oznaczająca związanie podstawnika z dwupierścieniowym rdzeniem, wskazuje, że podstawnik ten znajduje się pod płaszczyzną rdzenia, to jest w konfiguracji α , zaś pogrubiona linia (\triangleright) łącząca podstawnik wskazuje, że podstawnik ten znajduje się ponad płaszczyzną rdzenia, to jest w konfiguracji β . Zwykła linia ciągła (—), łącząca podstawnik z rdzeniem, oznacza, że podstawnik ten może być w konfiguracji α albo β .

Tabela 1

| R ¹³ | Staph. Aureus 01A005 | | Staph. aureus 01A400 | | E.coli 51A129 | | E.coli 51A266 | | E.coli 51A470 | | Ps. aerug. 52A104 | | Kleb. pneum. 53A079 | | Serr. mar. 63A095 | | Enter. cloa. 67B009 | | Morg. morg. 97A001 | |
|--|----------------------|--------|----------------------|-------|---------------|--------|---------------|-------|---------------|-------|-------------------|-------|---------------------|-------|-------------------|-------|---------------------|-------|--------------------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | | | | | | |
| wzór 14 | I | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 |
| | II | < 0,20 | 1,56 | 100 | 6,25 | < 0,20 | > 100 | 12,5 | 50 | > 100 | 12,5 | 50 | > 100 | 12,5 | 50 | > 100 | 12,5 | 50 | > 100 | 12,5 |
| | III | NI | PS | S | N | NI | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | S |
| wzór 15 (Z)+(E) | I | 25 | 25 | > 200 | > 200 | 100 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 |
| | II | < 0,20 | 6,25 | > 100 | 6,25 | < 0,20 | > 100 | 50 | 100 | > 100 | 50 | 100 | > 100 | 50 | 100 | > 100 | 50 | 100 | > 100 | 50 |
| | III | NI | S | NI | N | NI | NI | A | S | NI | NI | NI | A | S | NI | NI | NI | NI | A | A |
| wzór 16 | I | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 |
| | II | < 0,20 | 0,39 | 50 | 3,12 | > 0,20 | > 100 | 3,12 | 25 | > 100 | 3,12 | 25 | > 100 | 3,12 | 25 | > 100 | 3,12 | 25 | > 100 | 3,12 |
| | III | NI | PS | PS | N | NI | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS |
| wzór 17 | I | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 |
| | II | < 0,20 | 25 | > 100 | 3,12 | < 0,20 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 |
| | III | NI | A | NI | N | NI | NI | A | PS | NI | NI | PS | PS | NI | PS | NI | PS | PS | NI | PS |
| wzór 18 | I | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 |
| | II | < 0,20 | 50 | > 100 | 3,12 | < 0,20 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 |
| | III | NI | A | NI | N | NI | NI | A | PS | NI | NI | PS | PS | NI | PS | NI | PS | PS | NI | A |
| wzór 19 (2 izomery w stosunku 7:3) | I | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | 100 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 |
| | II | < 0,20 | 12,5 | > 100 | 1,56 | < 0,20 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 |
| | III | NI | PS | NI | A | NI | NI | N | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | S |
| wzór 20 | I | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 |
| | II | < 0,20 | 0,39 | 25 | 3,12 | < 0,20 | > 100 | 6,25 | 25 | > 100 | 6,25 | 25 | > 100 | 6,25 | 25 | > 100 | 6,25 | 25 | > 100 | 6,25 |
| | III | NI | PS | PS | N | NI | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS |
| wzór 21 | I | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | 100 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 |
| | II | < 0,20 | 0,39 | 25 | 3,12 | < 0,20 | > 100 | 3,12 | 6,25 | > 100 | 3,12 | 6,25 | > 100 | 3,12 | 6,25 | > 100 | 3,12 | 6,25 | > 100 | 3,12 |
| | III | NI | PS | PS | N | NI | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS |
| wzór 22 | I | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 |
| | II | < 0,20 | 3,12 | 100 | 3,12 | < 0,20 | > 100 | 12,5 | 25 | > 100 | 12,5 | 25 | > 100 | 12,5 | 25 | > 100 | 12,5 | 25 | > 100 | 12,5 |
| | III | NI | PS | S | N | NI | NI | S | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS |
| wzór 23 | I | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | 100 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 |
| | II | < 0,20 | 25 | > 100 | 3,12 | < 0,20 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 |
| | III | NI | S | NI | N | NI | NI | A | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS |
| CH=CH- | I | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 |
| | II | < 0,20 | 12,5 | > 100 | 3,12 | < 0,20 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 |
| | III | NI | A | NI | N | NI | NI | A | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS |
| wzór 24 | I | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | 100 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 |
| | II | < 0,20 | 12,5 | > 100 | 3,12 | < 0,20 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 | 50 | > 100 | 50 |
| | III | NI | PS | NI | N | NI | NI | N | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS |
| wzór 25 (E)+(Z) | I | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 | > 200 |
| | II | < 0,20 | 6,25 | > 100 | 3,12 | < 0,20 | > 100 | 25 | 25 | > 100 | 25 | 25 | > 100 | 25 | 25 | > 100 | 25 | 25 | > 100 | 25 |
| | III | NI | PS | NI | N | NI | NI | S | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS | PS | NI | PS |

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że związek o wzorze 27, w którym R¹ oznacza grupę allilową, przeprowadza się najpierw w związek Grignarda, działając równomolową ilością związku Grignarda o małym ciężarze cząsteczkowym halogenkiem (C₁-C₄)-alkylmagnezowym, np. bromkiem metylmagnezowym, chlorkiem etylmagnezowym lub jodkiem n-butylmagnezowym, w środowisku rozpuszczalnika eterowego, korzystnie tetrahydrofuranu lub eteru dwuetylowego, w temperaturze od -80°C do 25°C, a zwykle -78°C. Miesza się w ciągu kilku minut, po czym dodaje równomolową ilość aldehydu o wzorze R¹²R¹³CO, w którym R¹² i R¹³ mają wyżej podane znaczenie i miesza w tej samej temperaturze w ciągu około 10-60 minut. Otrzymany związek o wzorze 28a, w którym R¹, R¹² i R¹³ mają wyżej podane znaczenie, wyosobnia się zwykłymi metodami. Korzystnie traktuje się mieszaninę poreakcyjną wodnym roztworem chlorku amonowego, ekstrahuje rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą i ewentualnie oczyszcza, np. chromatografując na żelu krzemionkowym.

W drugim etapie procesu według wynalazku, związek o wzorze 28a poddaje się dehydratacji. Reakcję tę można prowadzić różnymi metodami, stosowanymi do przeprowadzania drugorzędowych alkoholi w związki olefinowe. Korzystnie jednak postępuje się w ten sposób, że alkohol o wzorze 28a przeprowadza się w octan, działając co najmniej równomolową ilością bezwodnika

octowego i pirydyny, mieszając w pokojowej temperaturze w ciągu 1-10 godzin. Produkt wyosobnia się przez potraktowanie mieszaniny reakcyjnej wodą i ekstrakcją, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R^{12} i R^{13} mają wyżej podane znaczenie, a R^1 oznacza grupę allilową. Produkt ten oczyszcza się znanymi metodami.

Zgodnie z wynalazkiem można też prowadzić proces w ten sposób, że związek o wzorze 28a, w którym R^1 , R^{12} i R^{13} mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z chlorkiem lub bromkiem acylowym o wzorze $R^{18}Cl$ lub $R^{18}Br$, w których to wzorach R^{18} oznacza grupę (C_2-C_5) -alkanoilową, w obecności równomolowej ilości trzeciorzędowej aminy, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika. Wytworzony związek o wzorze 28, w którym R^1 , R^{12} , R^{13} i R^{18} mają wyżej podane znaczenie, poddaje się następnie w znany sposób procesowi odszczepiania grupy R^{18} , otrzymując związek o wzorze 1, w którym R^{12} i R^{13} mają wyżej podane znaczenie, a R^1 oznacza grupę allilową. Grupę R^{18} odszczepia się metodami stosowanymi przy odacetylowywaniu, korzystnie działając 1,5-diazabicyklo[4,3,0]nonenem-5 w środowisku rozpuszczalnika, np. chlorku metylenu.

Otrzymane związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę allilową, można przeprowadzać w wolne kwasy o wzorze 1 lub w ich sole. Grupę allilową R^1 dogodnie jest odszczepiać drogą hydrolizy w środowisku łagodnie kwaśnym lub alkalicznym, a szczególnie korzystnie metodą Jeffrey i McCombie, *J. Org. Chem.*, **47**, 587-590 (1982), przy użyciu katalizatora w postaci rozpuszczalnego kompleksu palladowego, takiego jak tetrakis/trójfenylofosfino/pallad (0). W tym celu, ester allilowy w obojętnym rozpuszczalniku, np. w dwuchloroetylenie, chloroformie lub octanie etylu, miesza się w atmosferze azotu z katalityczną ilością, np. 1-5% w stosunku molowym do ilości estru, tetrakis/trójfenylofosfino/palladu (0) oraz w przybliżeniu taką samą ilością trójfenylofosfiny, po czym dodaje się sól sodową lub potasową kwasu 2-etylo-n-kapronowego w ilości równomolowej z ilością estru allilowego i miesza w pokojowej temperaturze aż do zakończenia reakcji, to jest w czasie od około 2 do 20 godzin. Następnie odsąca się produkt, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R^{12} i R^{13} mają wyżej podane znaczenie, a R^1 oznacza atom sodu lub potasu. Przez zakwaszenie mieszaniny reakcyjnej otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru.

Stosowane w tym procesie aldehydy o wzorze $R^{13}CO$ są związkami znanymi lub można je wytwarzać ze znanych produktów wyjściowych, stosując np. następujące reakcje.

1. Utlenianie odpowiednich alkoholi pierwszorzędowych, wytworzonych w postaci związków Wittiga, przy użyciu takich środków utleniających, jak np. dwuchromian potasowy, kwas chromowy z pirydyną, katalityczne utlenianie w obecności szlachetnych metali lub tlenkiem manganowym.

2. Reakcja odpowiedniego węglowodoru aromatycznego, podstawionego rodnikiem metylowym, np. z dwutlenkiem selenu.

3. Redukcja odpowiedniego związku (C_1-C_4) -alkoksykarbonylowego za pomocą wodorku metalicznego w niskiej temperaturze i w obecności eterowego rozpuszczalnika. Jako wodorki metali stosuje się np. wodorek litowoglinowy lub wodorek dwuizobutyloglinowy.

4. Reakcja odpowiedniego węglowodoru aromatycznego za pomocą n-butylo-litu i dwumetyloformamidu.

Związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, jak również ich sole, w kombinacjach ze znanymi antybiotykami β -laktamowymi są przydatne w przemyśle jako środki mikrobójcze np. do traktowania wody lub szlamów, do konserwacji farb i drewna, a także mogą być stosowane miejscowo jako środki odkażające. Przy takich zastosowaniach często korzystnie jest mieszać czynną substancję z nietoksycznym nośnikiem, takim jak olej roślinny lub mineralny albo krem zmiękczający. Można też rozpuszczać lub dyspergować te związki w ciekłych rozpuszczalnikach lub rozcieńczalnikach, takich jak woda, alkohole, glikole lub ich mieszaniny. Najczęściej stosuje się takie preparaty zawierające od około 0,1 do około 10% wagowych czynnej substancji w stosunku do całości preparatu.

Jak wspomniano wyżej, związki o wzorze 1, zwiększają przeciwbakteryjne działanie antybiotyków, co oznacza, że przy ich stosowaniu ulega obniżeniu ilość antybiotyku, konieczna do zwalczania bakterii. Takie działanie związków o wzorze 1, w których R^1 oznacza atom wodoru, prowa-

dzono metodą podaną przez Barry i Sanatt, w *Manual of Clinical Microbiology*, wydawnictwo Lenette, Spaulding i Truant, wydanie 2, 1974, American Society for Microbiology. Próby prowadzono *in vivo* z myszami. W celu określenia aktywności badanych związków wywoływano u myszy doświadczalnie infekcje przez dootrzewnowe zaszczepianie myszy typową hodowlą badanego mikroorganizmu w postaci 5% zawiesiny w śluzie żołądkowym wieprza. Natężenie zakażenia regulowano tak, aby mysz otrzymywała śmiertelną dawkę, to jest najniższą dawkę śmiertelną, powodującą zabicie 100% myszy w porównaniu z myszami z próby kontrolnej, którym nie podano szczepionki. Badany związek podawano w kombinacji z antybiotykiem w różnych dawkach doustnie i dootrzewnowo myszom zakażonym. Aktywność badanej mieszaniny określano licząc myszy pozostałe przy życiu, którym podano określoną dawkę mieszaniny. Aktywność tę wyrażano w procentach zwierząt pozostałych przy życiu dla określonej dawki, albo wyrażano jako wartość PD_{50} , to jest wielkość dawki, przy której połowa zakażonych myszy pozostaje przy życiu.

Zdolność związków o wzorze 1 do zwiększania skuteczności działania antybiotyków β -laktamowych przeciwko bakteriom produkującym β -laktamazę sprawia, że związki te stanowią cenne środki, które można razem z antybiotykami β -laktamowymi stosować przy zwalczaniu zakażeń bakteryjnych u ssaków, a w szczególności u ludzi. W praktyce, związek o wzorze 1 można mieszać z antybiotykiem β -laktamowym, ale niekiedy korzystnie jest najpierw podawać związek o wzorze 1 i dopiero później stosować leczenie antybiotykiem.

Preparaty zawierające związek o wzorze 1 i antybiotyk β -laktamowy można podawać doustnie lub pozajelitowo np. domięśniowo, podskórnie lub dootrzewnowo. Dienne dawki związków o wzorze 1 podaje się zwykle w stosunku wagowym do dawek antybiotyku β -laktamowego wynoszącym od około 1:3 do około 3:1. Jeżeli związki o wzorze 1 stosuje się razem z antybiotykiem β -laktamowym, to dzienna dawka takiego preparatu dla ludzi wynosi przy podawaniu doustnym zwykle od około 10 do około 200 mg, a przy podawaniu pozajelitowym od około 10 do około 40 mg na 1 kg ciężaru ciała. Niekiedy mogą być też stosowane inne wielkości dawek.

Jak wiadomo, niektóre antybiotyki β -laktamowe działają skutecznie wtedy, gdy są podawane doustnie lub pozajelitowo, podczas gdy inne są skuteczne tylko przy podawaniu pozajelitowym. Jeżeli związek o wzorze 1 ma być stosowany razem, np. w mieszaninie z antybiotykiem, który działa skutecznie tylko przy podawaniu pozajelitowym, wówczas trzeba stosować preparat nadający się do podawania pozajelitowego. Podobnie postępuje się wtedy, gdy związek o wzorze 1 ma być podawany doustnie lub pozajelitowo razem np. w mieszaninie z antybiotykiem. Można jednak także podawać związki o wzorze 1 doustnie i równocześnie podawać antybiotyki β -laktamowe pozajelitowo albo też odwrotnie.

Wynalazek zilustrowano poniżej w przykładach. Dla otrzymanych związków podano widmo protonowe oraz widmo C^{13} magnetycznego rezonansu jądrowego mierzone przy 60, 90, 250 lub 300 MHz dla roztworów w deuteriochloroformie ($CDCl_3$), w tlenku deuteru (D_2O), w deuterioacetonie (CD_3COCD_3) lub w sulfotlenku deuterodwumetylu ($DMSO-d_6$), a szczyty podawano w częściach na 1 milion (ppm) w dół od czterometylosilanu. Skróty literowe mają ogólnie przyjęte znaczenie.

Przykład I. Ester allilowy 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/—/N-metylopirolilo-2/ -metylenopenicylanowego.

A. Ester allilowy 1,1-dwutlenku kwasu 6- α -/N-metylopirolilo-2/ -hydroksymetylenopenicylanowego. Roztwór 520 mg (1,48 mmola) estru allilowego 1,1-dwutlenku kwasu 6- α -bromopenicylanowego w 10 ml bezwodnego tetrahydrofuranu chłodzi się do temperatury $-78^\circ C$, dodaje 0,52 ml 2,85 m roztworu bromku metylomagnezowego w tetrahydrofuranie, miesza w temperaturze $-78^\circ C$ w ciągu 5 minut, dodaje 162 mg (0,16 ml) 2-formylo-N-metylopirolu i miesza nadal w temperaturze $-78^\circ C$ w ciągu 20 minut. Następnie wlewa się mieszaninę do nasyconego roztworu wodnego chlorku amonowego, ekstrahuje octanem etylu, suszy wyciąg nad $MgSO_4$ i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako pozostałość 466 mg surowego produktu. Produkt ten oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym, eluując mieszaniną 9:1 chloroformu z octanem etylu. Otrzymuje się 180 mg (32% wydajności teoretycznej) czystego związku podanego w tytule.

B. Ester allilowy 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/-/N-metylopirolilo-2/ -metylenopenicylanowego. Do roztworu 180 mg (0,47 mmola) estru allilowego 1,1-dwutlenku kwasu 6- α -/N-

metylopirolilo-2/ hydroksymetylopenicylanowego w 3 ml tetrahydrofuranu dodaje się 0,15 ml bezwodnika kwasu octowego i 0,2 ml pirydyny i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 1 godziny, po czym rozcieńcza się wodą i ekstrahuje octanem etylu. Wyciąg suszy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 162 mg pozostałości, która zawiera jeszcze produkt wyjściowy. Pozostałość tę rozpuszcza się w 3 ml chlorku metylenu, dodaje 0,15 ml chlorku acetylenu i 0,2 ml pirydyny, miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 2 godzin, a następnie poddaje powtórnie wyżej opisanej obróbce. Otrzymuje się 140 mg surowego produktu, który oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym, otrzymując 72 mg (42% wydajności teoretycznej) czystego estru podanego w tytule.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 1,45 (s, 3H); 1,65 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 4,4 (s, 3H); 4,6-4,9 (m, 2H); 5,1-6,4 (m, 4H); 6,6-7,0 (m, 2H); 7,5 (dd, 1H).

Przykład II. Sól sodowa 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/-/N-metylopirolilo-2/ -metylenopenicylanowego. Roztwór 46 mg estru allilowego 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/-/N-metylopirolilo-2/ -metylenopenicylanowego, 5 mg tetrakis/trójfenylofosfino/palladu (0) i 4 mg trójfenylofosfiny w 1 ml chlorku metylenu miesza się w atmosferze azotu w ciągu 5 minut, po czym rozcieńcza 1 ml octanu etylu i dodaje 0,25 ml roztworu soli sodowej kwasu 2-etylokapronowego w octanie etylu. Miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 1 godziny, po czym przesącza i przemywa osad octanem etylowym i eterem dwuetylowym, otrzymując 30 mg soli podanej w tytule, o konsystencji stałej i barwie żółtej.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm (delta): 1,50 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 4,10 (2, 1H); 5,4 (s, 1H); 6,1-6,5 (m, 1H); 7,0 (s, szeroki, 2H); 7,2-7,4 (m, 1H);

Widmo w podczerwieni (KBr) cm^{-1} : 1568, 1616, 1660, 1745, 3465.

Przykład III. Ester allilowy 1,1-dwutlenku kwasu 6-/furylo-2/ -metylenopenicylanowego, izomery /E/ i /Z/. Do roztworu 310 mg (0,84 mmola) estru allilowego 1,1-dwutlenku kwasu 6- α -/furylo-2/ -hydroksymetylopenicylanowego w 5 ml chlorku metylenu dodaje się 0,14 ml (1 mmol) trójetyloaminy i 0,1 ml (0,924 mmola) chlorku trójfluorometylosulfonylu i miesza w atmosferze azotu, w temperaturze pokojowej, w ciągu 2 godzin, po czym rozcieńcza mieszaninę wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi suszy się nad MgSO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 330 mg surowego produktu. Produkt ten oczyszcza się chromatograficznie na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując chloroformem i otrzymuje się 130 mg produktu, stanowiącego mieszaninę obu izomerów /E/ i /Z/ w stosunku 4 : 1, określonego metodą ciśnieniowej chromatografii ciekłowej.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 1,47 (s, 3H); 1,61 (s, 3H); 4,47 (s, 1H); 4,75 (d, 2H); 5,1-6,2 (m, 4H); 5,52 (dd, 1H); 6,8 (m, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,6 (s, 1H).

Przykład IV. Ester allilowy 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/-/N-acetylopirolilo-2/ -metylenopenicylanowego.

A. Ester allilowy 1,1-dwutlenku kwasu 6-/N-acetylopirolilo-2/ -acetoksymetylopenicylanowego. Do roztworu 210 mg (0,51 mmola) estru allilowego 1,1-dwutlenku kwasu 6-/N-acetylopirolilo-2/ -hydroksymetylopenicylanowego w 3 ml tetrahydrofuranu dodaje się 0,16 ml bezwodnika kwasu octowego oraz 0,2 ml pirydyny i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 24 godzin, po czym rozcieńcza mieszaninę wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi odparowuje się otrzymując 171 mg (75% wydajności teoretycznej) produktu w postaci kryształów o barwie żółtej.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 1,4 (s, 3H); 1,6 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,55 (s, 3H); 4,15-4,3 (dd, 1H); 4,4 (s, 1H); 4,6-4,8 (m, 3H); 5,1-6,0 (m, 3H); 6,1-6,6 (m, 2H); 6,6-7,4 (m, 2H).

B. 170 mg (0,38 mmola) N,O-dwuocyanu otrzymanego sposobem podanym w ustępie A rozpuszcza się w chlorku metylenu, dodaje 47 mg (0,38 mmola) 1,5-diazabicyklo[4,3,0]nonenu-5 i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 1 godziny, po czym dodaje wody i ekstrahuje mieszaninę chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi suszy się i odparowuje, otrzymując 158 mg oleistej pozostałości. Produkt ten oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym, eluując 2% roztworem octanu etylu w chloroformie. Otrzymuje się 108 mg oleistego produktu o barwie żółtej.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 1,5 (s, 3H); 1,6 (s, 3H); 2,55 (s, 3H); 4,4 (s, 1H); 4,65 (s, 2H); 5,0-6,0 (m, 4H); 6,3 (t, 1H); 6,8 (dd, 1H); 7,2 (m, 1H); 8,2 (d, 1H).

Przykład V. Izomer /E/ oraz izomer /Z/ estru allilowego 1,1-dwutlenku kwasu fenylometylenopenicylanowego.

A. Stosując 1,98 mmola estru allilowego 1,1-dwutlenku kwasu 6-fenylhydroksymetylenopenicylanowego i postępując w sposób podany w ustępie A przykładu IV, przy użyciu 4,2 mmola chlorku acetylu i 0,4 ml pirydyny, wytwarza się 0,7 g (84% wydajności teoretycznej) estru allilowego 1,1-dwutlenku kwasu 6-fenylacetoksymetylenopenicylanowego o konsystencji gumy i barwie żółtej.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,3 i 1,4 (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 2,08 i 2,2 (s, 3H); 4,2 (dd, 1H); 4,4 (s, 1H); 4,5 (d, 1H); 4,65 (d, 2H); 6,25 (m, 1H); 7,3 (m, 5H).

B. 0,7 g (1,66 mmola) produktu otrzymanego sposobem podanym w ustępie A rozpuszcza się w chlorku metylenu, dodaje 0,25 ml (1,67 mmola) 1,5-diazabicyklo[5,4,0]undecenu-5 i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 10 minut, po czym dodaje się wody i chlorku metylenu, rozdziela warstwy, płucze warstwą organiczną 0,1n kwasem solnym, solanką i wodą, suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje. Otrzymuje się 660 mg surowego produktu, który oczyszcza się chromatograficznie na kolumnie ze 100 g żelu krzemionkowego, eluując chloroformem. Otrzymuje się 68 mg (11% wydajności teoretycznej) izomeru /Z/ podanego w tytule.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,45 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 4,45 (s, 1H); 4,68 (d, 2H); 5,37 (d, 1H); 5,1-6,05 (m, 3H); 7,35 (d, 1H); 7,45 (s, 1H).

Eluując dalej otrzymuje się 100 mg (16,7% wydajności teoretycznej) izomeru /E/ związku podanego w tytule, w postaci bezbarwnego oleju, który krystalizuje podczas stania.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,45 (s, 3H); 1,58 (s, 3H); 4,45 (s, 1H); 4,75 (d, 2H); 5,45 (d, 1H); 5,2-6,2 (m, 3H); 7,36 (d, 1H); 7,45 (s, 5H).

Przykład VI. Postępując sposobem podanym w przykładzie III i stosując odpowiednie związki wyjściowe, wytwarza się związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę allilową, R^{12} oznacza atom wodoru, a R^{13} ma niżej podane znaczenie (tabela 2).

Tabela 2

| R^{13} | Wydajność % | Eluent | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ) |
|--------------------------|----------------|-----------------------------|--|
| wzór 18 | 22/E/ 19/Z/ | Eter dwuetylowy | Izomer /E/: 1,5 (s, 3H); 1,7 (s, 3H); 4,5 (s, 1H); 4,7 (d, 2H); 5,5 (d, 1H); 5,1-6,2 (m, 3H); 7,3-7,5 (m, 2H); 7,7-8,0 (m, 1H); 8,53-8,83 (m, 2H). Izomer /Z/: 1,48 (s, 3H); 1,6 (s, 3H); 4,5 (s, 1H); 4,7 (d, 2H); 5,25 (s, 1H); 5,1-6,2 (m, 3H); 6,88 (s, 1H); 7,2-7,5 (m, 1H); 8,43-9,0 (m, 3H). |
| wzór 19 | 36 | octan etylu/heksan 1 : 1 | Mieszanina izomerów: 1,45 (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 4,5 (s, 1H); 4,7 (d, 2H); 5,2-6,2 (m, 4H); 6,75 (s, 0,3H); 7,2-7,5 (m, 1,7H); 7,6-7,85 (m, 1H); 8,5-8,83 (m, 2H). |
| wzór 24 | 14 | CHCl_3 | 1,45 (s, 3H); 1,6 (s, 3H); 4,4 (s, 3H); 4,7 (d, 2H); 5,0-6,2 (m, 3H); 5,25 (d, 1H); 7,0-7,65 (m, 4H). |
| $\text{CH}_2=\text{CH-}$ | 18 | CHCl_3 | 1,45 (s, 3H); 1,65 (s, 3H); 3,7-4,2 (m, 1H); 4,45 (s, 0,6H); 4,5 (s, 0,4H); 4,75 (d, 2H); 5,1-6,4 (m, 7H). |

Przykład VII. Postępując sposobem opisanym w przykładzie II i stosując jako produkty wyjściowe estry utworzone sposobami podanymi w przykładach III i VI, wytwarza się sole o wzorze 1, w którym R^{12} oznacza atom wodoru, R^1 oznacza atom sodu, a R^{13} ma niżej podane znaczenie. Stosując sól potasową kwasu 2-etylokapronowego otrzymuje się odpowiednie sole potasowe (tabela 3).

Przykład VIII. 1,1-dwutlenek kwasu 6/E/-fenylometylenopenicylanowego. Do roztworu 0,1 g (0,28 mmola) estru allilowego 1,1-dwutlenku kwasu 6-fenylometylenopenicylanowego, 20 mg trójfenylofosfiny i 20 mg tetrakis/trójfenylofosfino/-palladu (0) w 3 ml octanu etylu dodaje się 0,57

Tabela 3

| R ¹⁸ | Izomer | Wydajność % | Widmo w podczerwieni (KBr) | ¹ H-NMR (D ₂ O) ppm (delta) |
|--------------------------------|----------------|-------------|---|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| wzór 25 | 3:1 /E/-/Z/ | 47 | 1621, 1678, 1764, 2979, 3402, 2472 cm ⁻¹ | Widmo przy 250 MHz: 1,5 (s, 3H); 1,6 (s, 3H); 4,25 (s, 1H); 5,57 (s, 0,25H); 5,9 (s, 0,75H); 6,65 (m, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,17 (d, 0,25H); 7,36 (s, 0,75H); 7,78 (m, 1H). |
| wzór 23 | /E/ | 56 | 1622, 1728, 1764, 3438 cm ⁻¹ | Widmo przy 60 MHz: 1,56 (s, 3H); 1,65 (s, 3H); 2,68 (s, 3H); 4,25 (s, 1H); 5,88 (s, 1H); 6,5 (t, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,6-8,0 (m, 1H); 8,2 (s, 1H). |
| C ₆ H ₆ | /Z/ | 91 | 1565, 1619, 1667, 1759, 2950, 3453 cm ⁻¹ | Widmo przy 60 MHz: 1,45 (s, 3H); 1,55 (s, 3H); 4,17 (s, 1H); 5,5 (s, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,27-7,6 (m, 3H); 7,6-8,1 (m, 2H). |
| wzór 18 | /E/ | 72 | 1623, 1778, 3462, cm ⁻¹ | 1,55 (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 4,23 (s, 1H); 6,05 (s, 1H); 7,4-8,8 (m, 5H). |
| wzór 18 | /Z/ | 91 | 1303, 1623, 1761, 3445 cm ⁻¹ | 1,55 (s, 3H); 1,65 (s, 3H); 4,3 (s, 1H); 5,6 (s, 1H); 6,96 (s, 1H); 7,1-9,0 (m, 4H). |
| wzór 17 | /E/+ /Z/ | 93 | 1623, 1778, 3448 cm ⁻¹ | 1,5 (s, 3H); 1,6 (s, 3H); 4,3 (s, 0,3H); 5,55 (s, 0,3H); 6,0 (d, 0,7H); 6,95 (s, 0,3H); 7,2-7,8 (m, 4,7H). |
| wzór 24 | /E/ | 33 | 1619, 1773, 3425 cm ⁻¹ | 1,55 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 4,2 (s, 1H); 5,8 (s, 1H); 7,0-7,9 (m, 4H). |
| CH ₂ =CH- 2 | — | 25 | 1620, 1773, 3430 cm ⁻¹ | 1,59 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 4,22 (s, 0,6H); 4,3 (s, 0,4H); 5,53 (s, 0,4H); 5,75 (s, 0,6H); 5,5-6,2 (m, 3H). |
| wzór 29 (sól pota- sowa) | /E/ | 77 | | 1,5 (s, 3H); 1,6 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 4,28 (s, 1H); 6,05 (d, 1H); 7,2-7,35 (m, 2H); 7,4 (d, 1H); 7,67 (t, 1H). ¹³ C-NMR (D ₂ O) ppm (delta): 20,719, 22,436, 26,032, 68,386, 68,533; 74,489, 120,794, 128,334, 132,843, 140,670, 152,549, 163,012, 174,041, 175,657. |
| wzór 30 | /E/ | 92 | 1614, 1770 3406 cm ⁻¹ | (D ₂ O + DMSO): 1,5 (s, 3H); 1,6 (s, 3H); 4,1 (s, 1H); 5,9 (d, 1H); 6,5 (d, 1H); 8,5-9,0 (m, 3H). |

ml 0,5m roztworu soli sodowej kwasu 2-etylokapronowego i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 1 godziny, a następnie umieszcza w chłodziarce. Po upływie 65 godzin w roztworze tym nie występuje osad. Roztwór ten rozcieńcza się octanem etylu i wodą, rozdziela warstwy, warstwę wodną zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym do wartości pH = 1,8 i ekstrahuje octanem etylu. Połączone wyciągi suszy się nad Na₂SO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 62 mg (69% wydajności teoretycznej) produktu, który po przekrystalizowaniu z acetonu ma postać kryształów o barwie żółtej.

¹H-NMR (CD₃COCD₃) ppm (delta): 1,55 (s, 3H); 1,65 (s, 3H); 4,43 (s, 1H); 5,93 (d, 1H); 7,3-7,9 (m, 6H); 8,7 (bs, 1H);

widmo w podczerwieni (KBr) cm⁻¹: 1327, 1685, 1737, 1772, 2929, 2961, 3108, 3477.

Przykład IX. Sól potasowa 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/-/1-metyloimidazolilo-2/ metylenopenicylanowego.

A. Ester allilowy 1,1-dwutlenku kwasu 6-/1-metyloimidazolilo-2/ -acetoksymetyloopenicylanowego. 472 mg (1,23 mmola) estru allilowego 1,1-dwutlenku kwasu 6-/1-metyloimidazolilo-2/ -hydroksymetyloopenicylanowego acetyluje się sposobem podanym w części A przykładu IV, otrzymując 392 mg (75% wydajności teoretycznej) podanego w tytule związku acetoksylogowego w postaci mieszaniny 2 izomerów.

¹H-NMR (CDCl₃) ppm (delta): 1,4 (s, 1,5H); 1,5 (s, 1,5H); 1,6 (s, 1,5H); 1,7 (s, 1H); 2,2 (s, 3H); 3,7 (s, 1,5H); 3,75 (s, 1,5H); 4,0-6,0 (m, 3H); 6,3-6,5 (m, 1H); 6,8 (m, 1H); 7,0 (m, 1H).

B. Ester allilowy 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/-/1-metyloimidazolilo-2/ -metylenopenicylanowego. 392 mg (0,920 mmola) produktu otrzymanego sposobem podanym w poprzedzającym ustępie, 5 ml chlorku metylenu i 0,115 ml 1,5-diazabicyklo[4,3,0]nonenu-5 poddaje się reakcji opisanej w części B przykładu IV, otrzymując ester podany w tytule, z wydajnością 53% wydajności teoretycznej.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 1,5 (s, 3H); 1,6 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 4,35 (s, 1H); 4,7 (m, 2H); 5,0-6,1 (m, 3H); 5,7 (d, 1H); 6,9 (m, 1H); 7,1 (d, 1H); 7,2 (m, 1H).

C. 163 mg (0,45 mmola) estru wytworzonego sposobem podanym w poprzedzającym ustępie przeprowadza się metodą opisaną w przykładzie II w sól potasową, stosując zamiast soli sodowej sól potasową kwasu 2-etylokapronowego. Otrzymuje się 143 mg (87% wydajności teoretycznej) jednego izomeru /E/.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) ppm (delta): 1,38 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 3,8 (s, 4H); 5,68 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,35 (m, 4H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO) ppm (delta): 18,5, 20,2, 32,5, 64,4, 66,2, 70,55, 115,2, 124,6, 129,9, 130,6, 141,2, 167,9, 169,0.

Widmo w podczerwieni (KBr) cm^{-1} : 1614, 1762, 3428.

Przykład X. 50 mg (0,12 mmola) estru allilowego 1,1-dwutlenku kwasu 6-/3-alliloksy-2-pirydylo/-metylenopenicylanowego, 5,2 mg trójfenylofosfiny, 5,2 mg tetrakis/trójfenylofosfino/-palladu (0) i 0,24 mmoli soli potasowej kwasu 2-etylokapronowego (2 równoważniki molowe w stosunku do estru allilowego) poddaje się reakcji w 1,5 ml octanu etylowego, w atmosferze azotu. Miesza się w ciągu 18 godzin, po czym odciąga się octan etylu pipetą i pozostałość przemywa dwukrotnie 1 ml octanu etylu, otrzymując 43 mg stałej pozostałości o ciemnym zabarwieniu. Produkt ten jest solą dwupotasową 1,1-dwutlenku kwasu 6/E/-/3-hydroksy-2-pirydylo/-metylenopenicylanowego.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm (delta): 1,56 (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 4,27 (s, 1H); 6,00 (d, 1H); 7,29 (m, 2H); 7,80 (d, 1H); 8,04 (d, 1H).

Przykład XI. Sposobem podanym w przykładzie IVB, związki o wzorze 28, w którym R^1 oznacza grupę allilową, R^{12} oznacza atom wodoru, R^{18} oznacza grupę COCH_3 , a R^{13} ma niżej podane znaczenie, przeprowadza się w odpowiadające im związki 6-metylenowe o wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik allilowy, R^{12} oznacza atom wodoru i R^{13} ma niżej podane znaczenie, po czym, stosując metodę podaną w przykładzie VII, odszczepia się rodnik allilowy i zastępuje go atomem potasu, wytwarzając związki o wzorze 1, w którym R^{12} oznacza atom wodoru, a R^1 i R^{13} mają niżej podane znaczenie (tabela 4).

Tabela 4.

| R^{13} | R^1 oznacza rodnik allilowy | | | R^1 oznacza atom potasu | |
|-----------------|--------------------------------------|---|---|---|--|
| | Wydajność % | $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta) | Wydajność % | $^1\text{H-NMR}$ (D_2O albo d_6 -aceton) ppm (delta) | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| wzór 15 | 100 proszek barwy żółtej | 1,50 (s, 1,5H); 1,54 (s, 1,5H); 1,65 (s, 3H); 4,58 (s, 1H); 4,80 (d, 2H); 5,30 (s, 1H); 5,50 (m, 2H); 6,0 (m, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,5 (m, 3H); 8,02 (s, 0,5H); 8,25 (m, 2H); 8,87 (s, 0,5H). Mieszanka izomerów E i Z | 42 izomer E | 1,53 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 4,3 (s, 1H); 5,7 (s, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,4-8,0 (m, 5H); 8,7 (s, 1H). | |
| wzór 13 | | Bez wyosobniania przeprowadzono w sól potasową | 40 | 1,55 (s, 3H); 1,65 (s, 3H); 4,35 (s, 1H); 5,12 (d, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 8,85 (m, 1H); 9,2 (m, 1H). | |
| wzór 31 | 46 | 1,48 (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 4,52 (s, 1H); 4,60-4,80 (s, 2H); 5,31-5,44 (m, 2H); 5,74 (s, 1H); 5,87-6,01 (m, 1H); 7,59 (s, 1H); 8,76 (s, 1H). | 32 produkt sta- ły o barwie żółtej | 1,38 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 4,19 (s, 1H); 5,92 (s, 1H); 7,76 (s, 1H); 9,13 (s, 1H); Widmo w podczerwieni (KBr): 1775, 1620 cm^{-1} . | |
| wzór 32 | 59 | 2,46 (s, 3H); 2,60 (s, 3H); 4,46 (s, 1H); 5,20-5,42 (m, 2H); 5,66 (s, 1H); 5,80-6,02 (m, 1H); 7,38-7,42 (m, 2H); 8,71 (m, 1H); Widmo w podczerwieni: 1795 cm^{-1} | 50 stosunek wagowy izomeru silniej polarnego do słabiej polarnego wynosi 3,5:1 | 1,40 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 4,20 (s, 1H); 5,91 (s, 1H); 7,40-7,60 (m, 2H); 8,89 (m, 1H). Widmo w podczerwieni (KBr): 1760, 1610 cm^{-1} . | |
| wzór 33 | 95 | 1,52 (s, 3H); 1,64 (s, 3H); 2,46 (s, 3H); 4,5 (s, 1H); 4,66-4,82 | 84 | 1,38 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 4,16 (s, 1H); 5,89 (s, | |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------|------------|---|--|---|
| | | (m, 2H); 5,34-5,46 (m, 2H); 5,65 (s, 1H); 6,0 (m, 1H); 7,16 (s, 1H); 7,34 (s, 1H). Widmo w podczerwieni: 1790, 1760, 1680 cm^{-1} | | 1H); 7,3 (s, 1H); 7,46 (s, 1H). Widmo w podczerwieni (KBr): 1773, 1683, 1619 cm^{-1} |
| wzór 35 | 8 | 1,49 (s, 3H); 1,63 (s, 3H); 4,52 (s, 1H); 4,60-4,78 (m, 2H); 5,20-5,45 (m, 2H); 5,96-6,02 (m, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,48-7,58 (m, 2H); 9,12-9,21 (m, 1H). | 20 | Widmo w podczerwieni: 1780, 1624 cm^{-1} |
| wzór 34 | 64 olej | 1,46 (s, 3H); 1,60 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 4,51 (s, 1H); 4,60-4,80 (m, 2H); 5,24-5,46 (m, 2H); 5,62 (s, 1H); 5,80-6,02 (m, 1H); 7,32 (s, 1H). Widmo w podczerwieni: 1805 cm^{-1} | 58 | 1,42 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 2,52 (s, 3H); 4,25 (s, 1H); 5,87 (s, 1H); 7,38 (s, 1H). Widmo w podczerwieni (KBr): 1785 cm^{-1} |
| wzór 36 | 21 | 1,5 (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,5 (s, 1H); 4,72 (m, 2H); 5,3-5,5 (m, 2H); 5,7 (s, 1H); 5,9-6,05 (m, 2H); 7,0-7,2 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 8,05 (d, 1H). | 68 stały pro- dukt barwy złotej | 1,54 (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 4,34 (s, 1H); 5,52 (s, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,72 (d, 1H). |

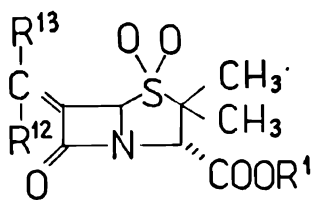
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 6-metylenopenicylanowego o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę allilową, jeden z symboli R^{12} i R^{13} oznacza atom wodoru, a drugi oznacza grupę winylową, N-metylopirolilową, N-acetylopirolilową, furylową, tienylową, fenylową albo grupę o wzorze 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 lub 13, przy czym we wzorach 4, 5, 6, 12 i 13 R^7 oznacza grupę (C_1-C_4)-alkilową, (C_1-C_4)-alkoksyłową lub hydroksyłową i t oznacza liczbę zero lub 1, R^8 we wzorze 8 oznacza grupę fenylową, R^{11} we wzorach 10 i 11 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a X_1 we wzorach 10, 12 i 13 oznacza atom siarki lub grupę o wzorze NR^{11} , w którym R^{11} ma wyżej podane znaczenie, przy czym jeżeli jeden z symboli R^{12} i R^{13} oznacza grupę o wzorze 4, w którym t oznacza liczbę 1, wówczas R^7 ma wyżej podane znaczenie, lecz w wyjątku grupy metylowej, albo farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami związków o wzorze 1, w którym grupa R^{12} albo R^{13} zawiera zasadowy atom azotu lub farmakologicznie dopuszczalnych soli kationowych związków o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, znamienny tym, że związek o wzorze 27, w którym R^1 oznacza grupę allilową, poddaje się w środowisku eterowego rozpuszczalnika, w temperaturze od -80°C do 25°C , reakcji z równomolową ilością halogenku (C_1-C_4)-alkilomagnezowego i aldehydu o wzorze $R^{12}R^{13}CO$, w którym R^{12} i R^{13} mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o wzorze 28a, w którym R^1 oznacza grupę allilową, a R^{12} i R^{13} mają wyżej podane znaczenie, poddaje się dehydratacji, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę allilową, a R^{12} i R^{13} mają wyżej podane znaczenie, albo związek o wyżej opisanym wzorze 28a acyluje się działając chlorkiem lub bromkiem acylowym o wzorze $R^{18}Cl$ lub $R^{18}Br$, w których to wzorach R^{18} oznacza grupę (C_2-C_5)-alkanoilową, w obecności równomolowej ilości trzeciorzędowej aminy i obojętnego rozpuszczalnika organicznego i otrzymany związek o wzorze 28, w którym R^1 oznacza grupę allilową, a R^{12} , R^{13} i R^{18} mają wyżej podane znaczenie, odacetylowuje się, a następnie, otrzymany związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę allilową, a R^{12} i R^{13} mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie przeprowadza się w związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, a R^{12} i R^{13} mają wyżej podane znaczenie i/ albo otrzymany związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę allilową, a R^{12} i R^{13} mają wyżej podane znaczenie i jeden z tych podstawników zawiera zasadowy atom azotu, ewentualnie przeprowadza się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem, lub też otrzymany związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, a R^{12} i R^{13} mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie przeprowadza się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól kationową.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję z aldehydem o wzorze $R^{12}R^{13}CO$, w którym R^{12} i R^{13} mają znaczenie podane w zastrz. 1, prowadzi się w temperaturze -78°C , w środowisku tetrahydrofuranu lub eteru dwuetylowego.

3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że stosuje się aldehyd o wzorze $R^{12}R^{13}CO$, w którym jeden z podstawników R^{12} i R^{13} stanowi atom wodoru, a drugi oznacza grupę 2-tiazolilową, 3-izotiazolilową, 3-izotiazolilową, 3-pyridazynyl-3-ową, 1,2,3-tiadiazynyl-4-ową lub 4-pyrimidynilową.

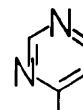
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę allilową, a R^{12} i R^{13} mają znaczenie podane w zastrzeżeniu, poddaje się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego reakcji z katalityczną ilością tetrakis/trójfenylofosfino/palladu (0) i trójfenylofosfiny oraz z równomolową ilością soli sodowej lub potasowej kwasu 2-etylokapronowego, otrzymując związek o wzorze 1 w postaci jego soli sodowej lub potasowej, albo mieszaninę reakcyjną zakwasza się, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, a R^{12} i R^{13} mają wyżej podane znaczenie.



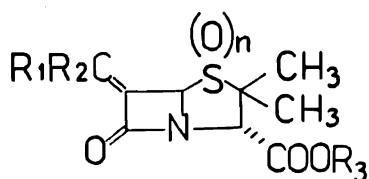
Wzór 1



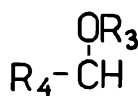
Wzór 13



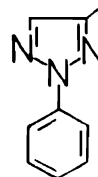
Wzór 14



Wzór 2



Wzór 3



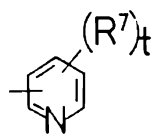
Wzór 15



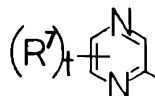
Wzór 16



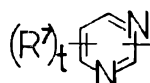
Wzór 17



Wzór 4



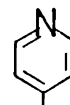
Wzór 5



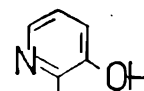
Wzór 6



Wzór 18



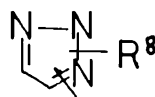
Wzór 19



Wzór 20



Wzór 7



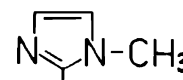
Wzór 8



Wzór 9



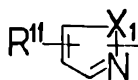
Wzór 21



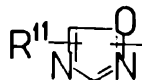
Wzór 22



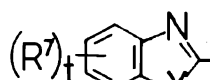
Wzór 23



Wzór 10



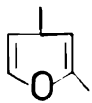
Wzór 11



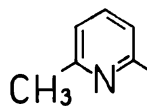
Wzór 12



Wzór 24



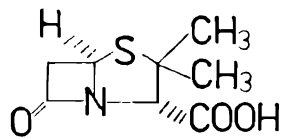
Wzór 25



Wzór 29



Wzór 30



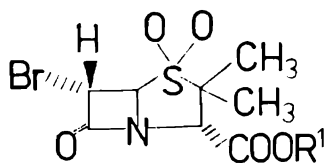
Wzór 26



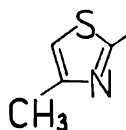
Wzór 31



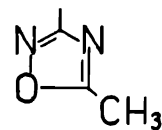
Wzór 32



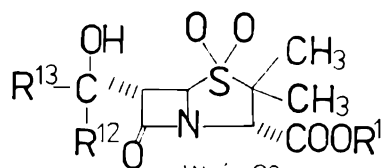
Wzór 27



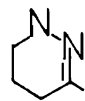
Wzór 33



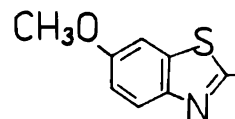
Wzór 34



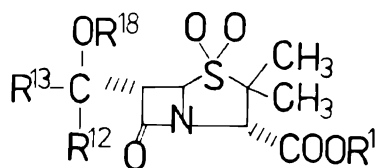
Wzór 28a



Wzór 35



Wzór 36



Wzór 28