



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 20.11.76 (P. 193809)

Pierwszeństwo: 21.11.75 dla zastrz. 2, 5, 8, 9,
14—17, 20, 21,
26—29

18.10.76 dla zastrz. 1, 6, 7,
10—12, 13, 18, 19,
22—24, 25, 30, 31,
34—36

Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 16.01.78

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1982

Int. Cl.² C07D 487/04

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck and Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych N-metylenowych pochodnych tienamycyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych N-metylenowych pochodnych tienamycyny ewentualnie w postaci ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli.

Związki o wzorze 1 są pochodnymi tienamycyny, opisanej i zastrzeżonej w opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3 950 357. Budowa chemiczna tienamycyny, która może być stosowana w sposobie według wynalazku jako produkt wyjściowy, jest przedstawiona wzorem 2.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku przedstawione są wzorem ogólnym 1, w którym R¹ i R² niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, rodnik alkenylowy o 2—6 atomach węgla lub rodnik aminoalkilowy o 1—6 atomach węgla, a R oznacza atom wodoru, rodnik alkenylowy o 2—6 atomach węgla, rodnik alkilowy, alkoksyalkilowy, aminowy, jedno- lub dwualkiloaminoalkilowy, aminoalkilowy, aminonadfluoroalkilowy, alkilotioalkilowy, 3-pirydylowy, 4-tiazolilowy, fenylowy, benzylowy lub fenetylowy, przy czym łańcuchy alkilowe w powyższych grupach zawierają 1—6 atomów węgla. Związki o wzorze 1 można przedstawić jako sole wewnętrzne o wzorze 4, o strukturze rezonansowej. Wzór 1 można przedstawić w postaci uproszczonej o wzorze 5, gdzie Th oznacza dwupierścieniowy rdzeń tienamycyny, a R, R¹ i R² mają wyżej podane znaczenia.

Istnieje stałe zapotrzebowanie na nowe antybio-

2

tyki, ponieważ skuteczność antybiotyków znanych nie jest trwała. Szerokie ich stosowanie powoduje selektywny rozwój opornych szczepów organizmów chorobotwórczych. Ponadto wadą znanych antybiotyków jest ich skuteczność wobec jedynie pewnych typów mikroorganizmów. Poszukiwanie nowych antybiotyków jest stale kontynuowane.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki otrzymywane sposobem według wynalazku mają szerokie spektrum antybiotyczne, co czyni je użytecznymi w leczeniu zwierząt i ludzi oraz w układach nieżywionych.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku wykazują czynność antybiotyczną w stosunku do takich bakterii gram dodatnich jak *S. aureus*, *Strept. pyogenes* i *B. subtilis* i takich bakterii gram ujemnych jak *E. coli*, *Proteus morgani*, *Klebsiella*, *Serratia* i *Pseudomonas*. Związki otrzymywane sposobem według wynalazku należą do klasy amidyn. Reprezentatywnymi przykładami związków tej klasy są następujące /strukturę amidynową tworzy podstawnik i grupa aminowa tienamycyny/:

benzamidyna: R¹, R²=H, R=—C₆H₅,

fermamidyna: R¹, R²=H, R=H,

acetamidyna: R¹, R²=H, R=CH₃,

4-pirydylokarboksamidyna: R¹, R²=H, R=4-pirydył,

N-metyloformamidyna: $R^1=H$, $R^2=CH_3$, $R=H$,
N,N-dwumetyloformamidyna: $R^1, R^2=CH_3$, $R=H$.

W reakcji wytwarzania związków o wzorze 1 według dwóch pierwszych wariantów sposobu według wynalazku, zależnie od substratu tienamycynowego i odczynnika stosuje się takie rozpuszczalniki jak woda, dioksan, czterowodorofuran /THF/, dwumetyloformamid /DMF/, chloroform, aceton, acetonitryl i ich mieszaniny. Reakcję przeprowadza się w temperaturze od 0°C do około 25°C, w ciągu 1—6 godzin. Rodzaj rozpuszczalnika

Odpowiednimi pierwszo- i drugorzędowymi a-
60 minami w trzecim wariantcie sposobu według wy-
nalazku są metyloamina, etyloamina, 2-aminopi-
rymidyna, dwumetyloamina, metylobenzyloamina,
3-aminometylopirydyna, 2-aminometylotiofen, eta-
nololamina, dwumetyloaminoetyloamina, N-2-/ami-
65 noetylo/pirolidyna, cykloheksyloamina, n-heptylo-

amina, izopropyloamina, 2-metyloalliloamina, 3-fenyl-1-propyloamina, 2-amino-4-pikolina, 2-aminopirydyna, 3-amino-4-karboetoksypirazol, 2-aminotiazol, 5-amino-3-metyloizotiazol i 3-amino-1,2,4-triazol.

Pierwszy wariant sposobu można przedstawić schematem 1, gdzie OR'' jest grupę odszczepialną odczynnika imidoestrowego, a R, R', R'', R³ i X' mają wyżej podane znaczenia. Reakcja nadaje się szczególnie do wytwarzania związków, w których R³ i R'' są atomami wodoru, a X' jest atomem tlenu.

Drugi wariant sposobu można przedstawić schematem 2, gdzie poszczególne symbole mają wyżej podane znaczenia. Odpowiednimi rodnikami R³ i R'' są rodniki trójmetylosililowe, a odpowiednim atomem X' jest atom tlenu.

Trzeci wariant sposobu można przedstawić schematem 3, gdzie poszczególne symbole mają wyżej podane znaczenia, a X oznacza grupę -OR lub -SR, przy czym R jest korzystnie niższym rodnikiem alkilowym, jak metylowy lub etylowy. R³ i R'' są łatwo odszczepialnymi grupami ochronnymi i znanymi sposobami można je odszczepiać, otrzymując odpowiednio związek o wzorze 1.

Związki o wzorze 1 można przeprowadzać w rozliczne dopuszczalne w farmacji sole, jak addycyjne sole z kwasami, np. chlorowodorki, bromowodorki, siarczany, azotany, p-toluenosulfoniany i metanosulfoniany. Sole te nie są toksyczne i można je stosować jako składniki czynne odpowiednich jednostkowych dawek farmaceutycznych. Można je również mieszać z innymi lekami w preparaty o szerokim spektrum czynności.

Jako szczególnie korzystne związki wytwarzane sposobem według wynalazku można wymienić:

związki o wzorach 13, 14, 15, w którym R oznacza grupę 3-pirydylową lub grupę 4-tiazolilową, o wzorze 16, 17, 18, 19, 20, 21 i 22.

Związki o wzorze 1 są cennymi antybiotykami, czynnymi wobec rozmaitych gram-dodatnich i gram-ujemnych bakterii, jak np. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia Salmonella*, *typhosa*, *Pseudomonas* i *Bacterium proteus*. Można je stosować również jako dodatki paszowe, jako środki konserwujące żywność i jako czynniki dezynfekujące. Przykładowo można je stosować w wodnych kompozycjach w stężeniu 0,1—100 części antybiotyku na milion części roztworu, w celu zniszczenia lub zahamowania wzrostu szkodliwych bakterii na spręcie medycznym i dentystycznym jako środki bakterio-bójcze w zastosowaniach przemysłowych, np. w celu zahamowania wzrostu szkodliwych bakterii w farbách na bazie wody lub w pulpie celulozowej.

Związki o wzorze 1 można stosować same lub w połączeniu z innymi składnikami czynnymi, w postaci równorodnych preparatów farmaceutycznych. Antybiotyki te i ich odpowiednie sole można stosować w postaci kapsułek, tabletek, proszków, roztworów, zawiesin lub eliksirów, do wprowadzania doustnego, dożylnego lub domięśniowego.

Korzystnymi postaciami kompozycji są absorbowlne z przewodu pokarmowego. Tabletki i kapsułki do podawania doustnego mogą mieć po-

stać dawek jednostkowych i zawierać konwencjonalne dodatki, jak czynniki wężące, np. syrop, guma akacjowa, żelatyna, sorbit, tragant lub poliwinylpirolidon, wypełniacze, np. laktozę, sacharozę, skrobię kukurydzianą, fosforan wapnia, sorbit lub glicynę, czynniki smarne, np. stearynian magnezu, talk, glikol polietylenowy lub krzemionkę, czynniki dezintegrujące, np. skrobię ziemniaczaną lub dopuszczalne czynniki zwilżające, jak laurylosiarczan sodu. Tabletki mogą być znanymi sposobami powlekane. Preparaty doustne mogą mieć postać wodnych lub olejowych zawiesin, roztworów, emulsji, syropów, eliksirów itp. lub produktów suchych, przed użyciem mieszanych z wodą lub innymi odpowiednimi nośnikami. Takie ciekłe preparaty mogą zawierać konwencjonalne dodatki, jak czynniki utralające zawiesinę, np. syrop sorbitowy, metyloceluloza, syrop glukozowo-sacharozowy, żelatyna, hydroksyetyloceluloza, karboksymetyloceluloza, żel stearynianu glinu lub uwodornione oleje jadalne, jak olej migdałowy, frakcjonowany olej kokosowy, estry kwasów olejowych, glikol propylenowy lub alkohol etylowy, środki konserwujące, np. p-hydroksybenzoesan metylu lub propylu lub kwas sorbowy. Składnikami czopków są konwencjonalne materiały podstawowe, jak masło kakowe lub inne glicerydy.

Kompozycje iniekcyjne mogą mieć postać dawek jednostkowych w ampulkach lub pojemnikach wielodawkowych, zawierających środki konserwujące. Kompozycjom można nadawać postać zawiesin, roztworów lub emulsji, w nośnikach olejowych lub wodnych i dodawać do nich czynniki formułujących, jak czynniki zawieszające, utralające i/lub rozpraszające. Alternatywnie składnik czynny może mieć postać proszku, przed użyciem mieszanego z odpowiednim nośnikiem, jak stearyna woda pozbawiona substancji pirogennych.

Kompozycje można sporządzać również w postaci absorbowlnej przez błonę śluzową nosa, gardła lub tkanki oskrzelowej, jak proszki ciecze do rozpylania, preparaty inhalacyjne, pastylki, preparaty do pędzlowania gardła itp. Preparaty przeznaczone do leczenia oczu i uszu mogą mieć postać indywidualnych kapsułek, postać ciekłą lub półstałą lub postać kropli. Preparaty do stosowania miejscowego mogą być sporządzane na bazie hydrofobowej lub hydrofilowej i mieć postać maści, kremów, płynów, pudrów itp.

Oprócz nośnika, kompozycje mogą zawierać również inne składniki, jak czynniki utralające lub wężące, przeciwutleniacze, czynniki konserwujące, czynniki smarne, utralacze zawiesiny, czynniki zwiększające lepkość, czynniki zapachowo-smakowe itp. Ponadto do kompozycji można dodawać innych składników czynnych, w celu poszerzenia spektrum czynności antybiotycznej.

Kompozycje stosowane w medycynie weterynaryjnej mogą mieć postać np. preparatów wprowadzanych do gruczołu mlecznego, o szybkim lub powolnym wydzielaniu składnika czynnego.

Wprowadzana dawka zależy w znacznym stopniu od kondycji i wagi pacjenta, drogi i częstotliwości podawania, z tym, że wprowadzanie pozatrzewnowe jest korzystne przy zakażeniach ogólnych.

nych, a doustne przy zakażeniach jelitowych. Z reguły dobową dawkę doustną wynosi 2–600 mg składnika czynnego na kg wagi ciała, a podaje się ją jednorazowo lub w kilku porcjach. Kompozycje stałe lub ciekłe mogą zawierać 0,1–99% składnika czynnego, a dawki jednostkowe 15–1500 mg składnika czynnego. Jednostka dawkowa do wprowadzania pozajelitowego ma zwykle postać czystego związku w lekko zakwaszonym roztworze wodnym lub postać rozpuszczalnego proszku, przed użyciem przeprowadzanego w roztwór.

Korzystne jest np. sporządzanie następujących postaci leków: roztworów do wstrzykiwań, doustnych, doustnych, maści, kapsulek, tabletek.

Preparaty farmaceutyczne mogą oprócz modyfikowanej tienamycyny zawierać również inne antybiotyki, jak linkomycyna, penicylina, streptomycyna, nowoblocyna, gentamycyna, kolistyna i kanamycyna lub inne składniki lecznicze, jak probenocid.

Wynalazek jest ilustrowany poniższymi przykładami, nie ograniczającymi jego zakresu. Tienamycynę przedstawia się w nich uproszczonym wzorem 23, a produkty końcowe uproszczonym wzorem 5.

Przykład I. Wytwarzanie N-benzimidolotienamycyny /schemat 4/.

59 mg /212 μ mol/ tienamycyny rozpuszcza się w 33% roztworze N,N-dwumetyloformamidu w 0,05 N buforze fosforanowym o pH 7 /4,5 ml/ i za pomocą 2,5 N NaOH doprowadza roztwór do pH 9,5, stosując w tym celu automatyczną biuretę. Roztwór miesza się magnetycznie w 25°C i dodaje do niego w jednej porcji 340 mg /1981 μ mol/ chlorowodoru estru metylowego kwasu imidobenzoesowego. Po 30 minutach roztwór dwukrotnie ekstrahuje się taką samą objętością chloroformu i rozcieńczonym roztworem wodnym kwasu fosforowego doprowadza do pH 7,0. Zbuforowany roztwór poddaje się chromatografii na żywicy XAD-2 /65 ml/. Kolumnę eluuje się w pierwszej wodą, a następnie 10% wodnym roztworem czterowodorofuranu, który eluuje produkt. Tę frakcję zateża się do połowy objętości i liofilizuje, otrzymując 50 mg produktu. Ruchliwość elektroforetyczna /50 V/cm, 20 minut, pH 7, 0,1 N bufor fosforanowy/ wynosi 1,5 cm w kierunku anody. Absorpcja w nadfiolecie: $\lambda_{\max}$ 300 / ϵ 6960/ w 0,1 N buforze fosforanowym pH 7,0.

Przykład II. Wytwarzanie N-formimidolotienamycyny /wzór 24/.

517 mg tienamycyny rozpuszcza się w 25 ml 0,1 N buforu fosforanowego o pH 7 i magnetycznie mieszając oziębia w łaźni lodowej. Za pomocą 2,5 N roztworu wodorotlenku sodu z automatycznej biurety doprowadza się roztwór do pH 8,5. Utrzymując tę wartość pH, w ciągu 2–3 minut dodaje się porcjami 711 mg chlorowodoru imidomrówczanu metylu. Po dalszych 10 minutach za pomocą 2,5 N kwasu solnego doprowadza się roztwór do pH 7,0 i poddaje chromatografii na kolumnie z żywicą XAD-2 /150 ml/, stosując jako czynnik eluujący wodę. N-formimidolotienamycyna eluuje się w 1,5–2,0 objętości kolumny /200–300 ml/. Liofilizuje się ją do ciała stałego barwy białej /217 mg/. Widmo w nadfiolecie /pH 7, 0,1 N

bufor fosforanowy/; $\lambda_{\max}$ 297 nm / ϵ 8590/. Widmo w podczerwieni /Nujol/: 1767 cm^{-1} / β -laktam/. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego D_2 : δ 1,37 /d, J=6 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH/}$, 3,0–33,75 /m, $-\text{CH}_2$ /, 4,2–4,8 /m, C_6H , $\text{C}_6\text{H C}_7\text{H/}$, 7,86 /s, $-\text{CH}=\text{NH-}$ / ppm.

Przykład III. Wytwarzanie N-guanylotienamycyny /schemat 5/.

11 mg tienamycyny rozpuszcza się w 1 ml 0,1 N buforu fosforanowego o pH 7 i za pomocą 0,1 N wodorotlenku sodu z automatycznej biurety doprowadza się pH 8,3. Do magnetycznie mieszanego roztworu porcjami dodaje się 76 mg chlorowodoru 0-2,4,5-trójklorofenyloizomocznika, utrzymując za pomocą autoburety prawie stałą wartość pH. Reakcję prowadzi się w ciągu 4 godzin w 22°C, a następnie ponownie doprowadza mieszaninę do pH 7,0 dodatkiem rozcieńczonego kwasu. Próbkę roztworu zawierającego tienamycynę i N-guanylotienamycynę poddaje się elektroforezie /50 V/cm, 25 minut, 0,1 N bufor fosforanowy o pH 7/ uzyskując w odległości 2,0 cm w kierunku anody strefę Sakaguchi dodatnią i w tym samym kierunku w odległości 1,5 cm strefę reagującą dodatnio z ninhydryną.

Przykład IV. Wytwarzanie N-dwumetyloaminometylenotienamycyny /schemat 6/.

16,5 mg tienamycyny siluluje się w zwykły sposób 200 μ l sześciometylodwusilazanu i 60 μ l trójmetylochlorosilanu. Przy magnetycznym mieszaniu w atmosferze azotu sporządza się zawiesinę sililowanej tienamycyny w 1 ml wolnego od etanolu chloroformu. Mieszaninę oziębia się do -45°C i dodaje do niej kolejno roztwór 21 μ l trójetylaminy w 21 μ l chloroformu i roztwór 11,5 mg chlorku /chlorometyleno/-dwumetyloamoniowego w 50 μ l i chloroformu. W ciągu godziny doprowadza się mieszaninę do -25°C i dodaje 5 ml 0,1 N buforu fosforanowego o pH 7. Całość miesza się energicznie w ciągu 15 minut. Oddziela się fazę wodną, która zawiera N-dwumetyloaminometylenotienamycynę o ruchliwości elektroforetycznej /50 V/cm, 1 godzina, bufor o pH 7/ 2,6 cm w kierunku katody.

Przykład V. Wytwarzanie N-acetimidolotienamycyny /wzór 25/.

190 mg tienamycyny rozpuszcza się w 13 ml 0,1 N buforu fosforanowego o pH 7 i magnetycznie mieszając oziębia roztwór w łaźni lodowej. Z automatycznej biurety 2,5 N roztworem wodorotlenku sodu doprowadza się roztwór do pH 8,5. Utrzymując tę wartość pH, w ciągu kilku minut dodaje się porcjami 400 mg chlorowodoru estru etylowego kwasu imidoctowego. Po dalszych 40 minutach 2,5 N kwasem solnym doprowadza się roztwór do pH 7,0 i poddaje chromatografii na żywicy Dowex 50-X8 /250 ml, cykl Na^+ 100–200 mesh/, prowadząc elucję wodą. Pochodna N-acetimidolowa eluuje w 1–2 objętościach kolumny /240–520 ml/. Po liofilizacji otrzymuje się 88 mg ciała stałego barwy białej. Widmo w nadfiolecie /pH 7, 0,1 N bufor fosforanowy/: $\lambda_{\max}$ 297 nm / ϵ 7620/. Widmo w podczerwieni /Nujol/: 1775 cm^{-1} / β -laktam/. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego: δ 1,27 /d, J=6 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH/}$, 2,24 /s, $-\text{C/}=\text{NH-CH}_2$ /,

3,2—3,5 m, $-\text{CH}_2-$, 3,5—3,9 /m, $-\text{CH}_2-$, 4,2—4,6 /m, C_6H , C_6H , C_7H / ppm.

Przykład VI. Wytwarzanie N-/-3-pirydylo/-imino/-metylo/tienamycyny.

80 mg /0,294 mmola/ tienamycyny rozpuszcza się w wodnym roztworze wodorowęglanu sodu /24,7 mg, 0,294 mmola w 2 ml/, w 25°C. Do roztworu dodaje się 80 mg /0,588 mmola/ estru metylowego kwasu imidonikotynowego. Postęp reakcji śledzi się za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej, stosując przyrząd Waters z kolumną z odwróconą fazą 0,2×61 cm C_{18} Bondapak, elucja 10% wodnym roztworem THF z szybkością 1,5 ml/min. Po upływie 40 minut reakcja jest prawie całkowicie zakończona. Roztwór reakcyjny poddaje się bezpośrednio chromatografii na kolumnie 18,4×270 mm z żywicą XAD, eluując wprawdzie zdejonizowaną, destylowaną wodą, a następnie 10% THF. Eluat kontroluje się spektrometrią w nadfiolecie, a dla umiejscowienia czystego produktu stosuje się chromatografię cieczową. Odpowiednie frakcje łączy się i liofilizuje, otrzymując N-/-3-pirydylo/-imino/metylotienamycynę /77 mg, 70%/. Widmo w nadfiolecie $/\text{H}_2\text{O}/$: λ_{max} 364, 299 nm / ϵ 570, 6120/. Widmo w podczerwieni /Nujol/. 1766 cm^{-1} / β -laktam/. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego /60 MHz, $\text{D}_2\text{O}/$: δ 1,24, 3H /d, J=7 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}/\text{OH}/$, 7,6, 8,2, 8,9 4H /m, m, m, 3-pirydylo/ ppm. Chromatografia cieczowa: retencja 1,57 tienamycyny.

Przykład VII. Sposobem opisanym w przykładzie VI, zastępując ester metylowy kwasu imidonikotynowego estrem metylowym kwasu tiazoloimidokarboksylowego-4, otrzymuje się N-/[4-tiazolilo-imino/metylo]tienamycynę /99 mg, 89%/. Widmo w nadfiolecie $/\text{H}_2\text{O}/$ λ_{max} 300 nm / ϵ 7530/. Widmo w podczerwieni /Nujol/: 1764 cm^{-1} / β -laktam/. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego /60 MHz, $\text{D}_2\text{O}/$: δ 1,23, 3H /d, J=7 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}/\text{OH}/$, 8,60, 9,17, 2H /d, d, J=2 Hz, 4-tiazolilo/. Chromatografia cieczowa: retencja 1,8 tienamycyny.

Przykład VIII. Wytwarzanie N'-2-metylotioetylo/-N-formimidoliotienamycyny /wzór 26/.

105 mg tienamycyny rozpuszcza się w 5 ml 0,1 N buforu fosforanowego o pH 7, a do roztworu dodaje roztwór 300 μl formimidomrówczanu N-2-metylotioetylu w 2 ml czterowodorofuranu. Roztwór doprowadza się do pH 8,5 i za pomocą 1 N NaOH z autobiurety utrzymuje tę wartość pH. Po 30 minutach 2,5 N HCl doprowadza się roztwór do pH 7,0 i poddaje chromatografii na kolumnie z płaszczem wodnym, w temperaturze około 0°C, wypełnionej żywicą Dowex 50-X4 /53 ml, cykl Na^+ , 200—400 mesh/. Elucję prowadzi się zdejonizowaną wodą. N'-2-metylotioetylo/N-formimidolowa pochodna tienamycyny eluuje się w 2—4 objętościach kolumny. Po liofilizacji roztworu otrzymuje się produkt w postaci ciała stałego białej barwy. Widmo w nadfiolecie /pH 7, 0,1 N bufor fosforanowy/: λ_{max} 298 nm / ϵ 7760/. Widmo w podczerwieni /Nujol/: 1760 cm^{-1} / β -laktam/.

Przykład IX. Wytwarzanie N'-IIIrzbutylo/-N-formimidoliotienamycyny /wzór 27/.

105 mg tienamycyny rozpuszcza się w 5 ml 0,1 N

buforu fosforanowego o pH 7, a do roztworu dodaje 290 mg N'-IIIrzbutylo-imidomrówczanu etylu w 1 ml czterowodorofuranu. Roztwór doprowadza się do pH 8,5 i za pomocą 1 N NaOH z autobiurety utrzymuje tę wartość pH. Po 30 minutach 2,5 N HCl doprowadza się roztwór do pH 7,0 i poddaje chromatografii na kolumnie z płaszczem wodnym, o temperaturze około 0°C, wypełnionej żywicą Dowex 50-X4 /53 ml, cykl Na^+ , 200—400 mesh/. Elucję prowadzi się zdejonizowaną wodą. Frakcje zawierające produkt tytułowy łączy się i liofilizuje.

Przykład X. Wytwarzanie N'-1-metylo-2-propenylo/-N-formimidoliotienamycyny /wzór 28/.

126 mg tienamycyny rozpuszcza się w 6 ml 0,1 N buforu fosforanowego o pH 7. Roztwór doprowadza się do pH 8,5 i za pomocą 1 N NaOH z automatycznej biurety utrzymuje tę wartość pH. Do mieszanego roztworu dodaje się 300 μl chlorowodoru N-1-metylo-2-propenyloimidomrówczanu etylu. Po 30 minutach za pomocą 2,5 N HCl doprowadza się roztwór do pH 7,0 i poddaje chromatografii na kolumnie z płaszczem wodnym, o temperaturze około 0°C, wypełnionej żywicą Dowex 50-X4 /40 ml, cykl Na^+ , 200—400 mesh/. Elucję prowadzi się zdejonizowaną wodą. N'-1-metylo-2-propenylo/-N-formimidolowa pochodna tienamycyny eluuje się w 2—4 objętościach kolumny. Po liofilizacji roztworem otrzymuje się produkt w postaci ciała stałego białej barwy /59 mg/. Widmo w nadfiolecie /pH 7,0, 0,1 N bufor fosforanowy/: λ_{max} 299 nm widmo w podczerwieni /Nujol/: 1760 cm^{-1} / β -laktam/. ϵ 7820/.

Przykład XI. Wytwarzanie N'-dwumetyloamino-N-formimidoliotienamycyny /wzór 29/.

115 mg tienamycyny rozpuszcza się w 7 ml 0,1 N buforu fosforanowego o pH 7 i za pomocą 1 N NaOH z automatycznej biurety doprowadza roztwór do pH 8,5. Utrzymując tę wartość pH, dodaje się, przy mieszaniu, 284 mg chlorowodoru N-dwumetyloaminoimidomrówczanu metylu. Po 20 minutach za pomocą 2,5 N HCl doprowadza się roztwór do pH 7,0 i poddaje chromatografii na żywicy Dowex 50-X4 /53 ml, cykl Na^+ , 200—400 mesh/ prowadząc elucję zdejonizowaną wodą. Chromatografię prowadzi się w kolumnie z płaszczem wodnym w 3°C. N'-dwumetyloamino-N-formimidolowa pochodna tienamycyny eluuje się w 2 objętościach kolumny i liofilizuje na ciało stałe białej barwy /40 mg/. Widmo w nadfiolecie /pH 7, 0,1 N bufor fosforanowy/: λ_{max} 298 nm / ϵ 6910/. Widmo w podczerwieni /Nujol/: 1760 cm^{-1} / β -laktam/. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego $/\text{D}_2\text{O}/$: δ 1,29 /d, J=6 Hz, $\text{CH}_2\text{OH}/$, 2,59 /s. N/ CH_2 /, 7,76 /s, NCH/ ppm.

Przykład XII. Wytwarzanie N-propionimidoliotienamycyny /wzór 30/.

114 mg tienamycyny rozpuszcza się w 10 ml 0,1 N buforu fosforanowego o pH 7 i za pomocą 1 N NaOH z automatycznej biurety doprowadza roztwór do pH 8,5. Możliwie jak najszybciej dodaje się porcjami 231 mg chlorowodoru estru etylowego kwasu imidopropionowego /stałego/, tak by utrzymać pH roztworu blisko wartości 8,5. Po 30 minutach 2,5 N HCl doprowadza się roztwór do

pH 7,0 i poddaje chromatografii na żywicy Dowex 50-X4 /72 ml, cykl Na^+ , 200—400 mesh/. Pochodna N-propionimidolowa, eluowana zdejonizowaną wodą w 2 objętościach kolumny, jest po liofilizacji uzyskiwana w postaci ciała stałego białej barwy /76 mg/. Widmo w nadfiolecie /pH 7, 0,1 N bufor fosforanowy/: λ_{max} 298 nm / ϵ 7830/. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego / D_2O /: δ 1,28 /d, J=6 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}/\text{OH}/$, 1,23 /t, J=8 Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2/$, 2,50 /q, J=8 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2/$ ppm.

Przykład XIII. Wytwarzanie N'-metylo-N-formimidolotienamycyny /wzór 31/.

140 mg tienamycyny rozpuszcza się w 10 ml 0,1 N buforu fosforanowego o pH 7 i za pomocą 1 N NaOH z automatycznej biurety doprowadza do pH 8,5. Utrzymując pH 8,5 dodaje się do roztworu 200 ml chlorowodoru N-metyloimidomrówczanu metylu. Po 40 minutach 2,5 N HCl doprowadza się roztwór do pH 7,0 i poddaje chromatografii na żywicy Dowex 50-X4 /72 ml, cykl Na^+ , 200—400 mesh/. Elucję prowadzi się zdejonizowaną wodą. Pochodna N'-metylo-N-formimidolowa eluuje w 2 objętościach kolumny. Liofilizacja roztworu daje produkt w postaci ciała stałego białej barwy /43 mg/. Widmo w nadfiolecie /pH 7, 0,1 N bufor fosforanowy/: λ_{max} 298 nm / ϵ 7250/. Widmo w podczerwieni /Nujol/: 1765 cm^{-1} / β -laktam/. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego / D_2O /: δ 1,29 /d, J=6 Hz, $\text{CH}_2-\text{CH}/$, 2,92 /s, N- $\text{CH}_2/$, 7,80 /s, N- $\text{CH}/$.

Przykład XIV. Wytwarzanie N'-benzylo-N-formimidolotienamycyny /wzór 32/.

110 mg tienamycyny rozpuszcza się w 7 ml buforu fosforanowego o pH 7 /0,1 N/ i za pomocą 1 N NaOH z automatycznej biurety doprowadza do pH 8,5. Do zbuforowanego roztworu dodaje się, utrzymując pH 8,5, roztwór 572 mg fluoroboranu imidomrówczanu N-bezylu w 2 ml p-dioksanu. Po 20 minutach 2,5 N HCl doprowadza się roztwór do pH 7,0 i poddaje chromatografii na żywicy Dowex 50-Xa /53 ml, cykl Na^+ . Elucję prowadzi się zdejonizowaną wodą, a chromatografię przeprowadza w kolumnie z płaszczem wodnym w 3°C, N'-benzylo-N-formimidolowa pochodna eluuje się z 2 objętościach kolumny. Po liofilizacji roztworu uzyskuje się produkt w postaci ciała stałego białej barwy /5 mg/. Widmo w nadfiolecie /pH 7, 0,1 N bufor fosforanowy/: λ_{max} 295 nm / ϵ 3980/. Widmo w podczerwieni /Nujol/: 1765 cm^{-1} / β -laktam/. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego / D_2O /: δ 1,29 /d, J=6 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}/$, 4,44 /s, $\text{CH}_2-\text{Ar}/$, 7,37 /s, aryl/, 8,14 /s, NCH/.

Przykład XV. Wytwarzanie N'-izopropylu-N-formimidolotienamycyny /wzór 33/.

110 mg tienamycyny rozpuszcza się w 7 ml 0,1 N buforu fosforanowego o pH 7 i za pomocą 1 N NaOH z automatycznej biurety doprowadza do pH 8,5. Utrzymuje tę wartość pH, przy magnetycznym mieszanu dodaje się roztwór 300 mg chlorowodoru N-izopropylomidomrówczanu metylu w 1 ml p-dioksanu. Po 25 minutach za pomocą 2,5 N HCl doprowadza się roztwór do pH 7,0 i poddaje chromatografii na żywicy Dowex 50-X4 /53 ml, cykl Na^+ , 200—400 mesh/. Elucję

proceedzi się zdejonizowaną wodą, a chromatografię w kolumnie z płaszczem wodnym w 3°C, N'-izopropylu-N-formimidolowa pochodna eluuje się w 2 objętościach kolumny. Po liofilizacji roztworu otrzymuje się produkt w postaci ciała stałego białej barwy /12 mg/. Widmo w nadfiolecie /pH 7, 0,1 N bufor fosforanowy/: λ_{max} 299 nm / ϵ 8130/. Widmo w podczerwieni /Nujol/: 1760 cm^{-1} / β -laktam/. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego / D_2O /: δ 1,26 /d, J=6 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}/\text{OH}/$, 1,29 /d, J=6 Hz, $\text{CH}/\text{CH}_2/$, 7,89 /s, NHCH/, 7,96 /s, NHCH/.

Przykład XVI. Wytwarzanie N/N'-alliloforimidolotienamycyny /wzór 34/.

Do oziębionej próbki tienamycyny /123 mg, 0,452 mmoli/ dodaje się 13 ml zimnego 0,1 N buforu fosforanowego. Za pomocą 1 N wodorotlenku sodu doprowadza się roztwór do pH 9. Do zasadowego roztworu w 2°C dodaje się w jednej porcji 0,3 g chlorowodoru N-allilomidomrówczanu etylu. Po spadku pH do 7,3 wodorotlenkiem sodu doprowadza się je ponownie do 8,5. Mieszaninę reakcyjną miesza się w 2°C w ciągu dalszych 30 minut, po czym zimnym 0,1 N kwasem siarkowym doprowadza się pH 7. Poddanie mieszaniny reakcyjnej wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej na kolumnie C_{18} porosil, rozwijanie 10% wodnym roztworem czterowodorofuranu, wykazuje obecność jedynie śladów tienamycyny /czas retencji 5 minut/ i prawie czystego produktu /czas retencji 10,5 minut/. Mieszaninę reakcyjną poddaje się chromatografii na kolumnie z żywicą Dowex 50X4 /60 ml, cykl Na^+ , 200—400 mesh/, eluując wodą, przy szybkości przepływu przez złożę żywicy 0,5 ml/min/ cm^2 . Po odrzuceniu pierwszych 400 ml eluatu, następne 150 ml poddaje się liofilizacji, uzyskując produkt. Wydajność 96 mg /63%/. Widmo w nadfiolecie: λ_{max} 301 nm. Widmo w podczerwieni /Nujol/: pasmo C=O przy 5,67 i 5,90 μm . Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego /100 MHz, D_2O /, wykazuje, że produkt jest mieszaniną 1:1 syn- i anti- N/N'-alliloforimidolotienamycyny.

Przykład XVII. Wytwarzanie N-izobutyryloimidolotienamycyny.

Sposobem opisanym w przykładzie V, zastępując chlorowodorek imidoocetanu etylu chlorowodorkiem imidomaślanu i prowadząc reakcję w 20°C przy pH 8,2, otrzymuje się N-izobutyryloimidolotienamycynę /14%/. Widmo w nadfiolecie /pH 7, 0,1 N bufor fosforanowy/: λ_{max} 298 nm (ϵ 8290). Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego / D_2O /: δ 1,27 /d, J=7 Hz, $\text{CH}/\text{CH}_2/$, 1,29 /d, J=6 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}/\text{OH}/$, 2,79 /heptet, J=Hz, $\text{CH}/\text{CH}_2/$.

Przykład XVIII. Wytwarzanie N'-metylo-N-acetimidolotienamycyny.

Sposobem opisanym w przykładzie V, zastępując chlorowodorek imidoocetanu etylu N-metylomidoocetanem metylu, otrzymuje się N-metylo-N'-acetimidolotienamycynę /10%/. Widmo w nadfiolecie /pH 7, 0,1 N bufor fosforanowy/: λ_{max} 298 nm / ϵ 6700/. Widmo w podczerwieni /Nujol/: 1750 cm^{-1} / β -laktam/, 1660 cm^{-1} /C-N $\text{CH}_2/$. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego / D_2O /: δ 1,27 /d,

$J=6$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}/\text{OH}/$, 2,22 i 2,25 /s. $\text{N}-\text{C}=\text{NH}/$,



2,97 /s, $\text{NCH}_3/$.

Przykład XIX. Wytwarzanie N'-metylo-N-formimidoilolienamycyny.

Sposobem opisanym w przykładzie V, zastępując chlorowodorek imidoocetanu etylu chlorowodorkiem N-metyloimidomrówczanu etylu otrzymuje się N'-metylo-N-formimidoilolienamycynę /100%. Widmo w nadfiolecie /pH 7, 0,1 N bufor fosforanowy/: λ_{max} 298 nm. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego / D_2O /: δ 1,30 /d, $J=6$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}/\text{OH}/$, 2,92 /s, $\text{N}-\text{CH}_3/$, 7,78 /s, $-\text{CH}/$.



Przykład XX. Postępując sposobem opisanym w przykładzie V, lecz zastępując odczynnik

równoważną ilością metoksyimidoocetanu metylu, otrzymuje się N-/metoksyacetimidoilolienamycynę /34%/. Widmo w nadfiolecie / H_2O /: λ_{max} 198, 301 nm / ϵ 16180, 8700/. Widmo w podczerwieni /Nujol/: 1760 cm^{-1} / β -laktam/. Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego /60 MHz, D_2O /: δ 1,28, 3H /d, $J=6$ Hz, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}/\text{OH}/$, 3,50, 3H /s, $\text{CH}_3 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2/$, 4,35, 2H /s, $\text{CH}_3 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2/$. Wysoko-ciśnieniowa chromatografia cieczowa: $1,50 \times$ czas retencji tienamycyny.

Przykład XXI. Sposobami przedstawionymi w powyższym opisie i przykładach otrzymuje się niżej zestawione w tablicy związki o wzorze

1. Odczynniki, imidoetery i imidohalogenki, stosowane w reakcji z tienamycyną lub jej pochodną są związkami znanymi lub mogą być otrzymywane w wyżej opisany sposób.

Tablica I

Związek	R	R ¹	R ²
1	2	3	4
1	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H
2	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}/\text{CH}_3/2$	H
3	H	$-\text{CH}/\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{CH}_3$	H
4	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H
5	H	$-\text{CH}/\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H
6	H	$-\text{CH}_2\text{CH}/\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{CH}_3$	H
7	H	$-\text{CH}/\text{CH}_3/\text{CH}/\text{CH}_3/2$	H
8	H	$-\text{C}/\text{CH}_3/2-\text{CH}_2\text{CH}_3$	H
9	H	$-\text{CH}_2-\text{C}/\text{CH}_3/3$	H
10	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H
11	H	$-\text{CH}/\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{CH}/\text{CH}_3/2$	H
12	H	$-\text{CH}_2-\text{C}/\text{CH}_3/= \text{CH}_2$	H
13	H	$-\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	H
14	H	$-\text{CH}/\text{CH}_3/\text{CH}=\text{CH}_2$	H
15	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H
16	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	H
17	H	$-\text{CH}_2/\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{OH}=\text{CH}_2$	H
18	H	$-\text{CH}_2\text{CH}/\text{CH}_3/\text{CH}=\text{CH}_2$	H
19	H	$-\text{CH}/\text{CH}_3/\text{C}/\text{CH}_3/= \text{CH}_2$	H
20	H	$-\text{CH}/\text{C}_2\text{H}_5/\text{CH}=\text{CH}_2$	H
21	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H
22	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$	H
23	H	$-\text{CH}/\text{CH}_3/\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$	H
24	H	$-\text{CH}_2/\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_3$	H
25	H	$-\text{CH}/\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H
26	H	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$
27	H	$-\text{CH}/\text{CH}_3/2$	$-\text{CH}/\text{CH}_3/2$
28	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
29	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_2\text{H}_5$
30	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}/\text{CH}_3/2$
31	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
32	H	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
33	H	$-\text{C}/\text{CH}_3/3$	$-\text{CH}_3$
34	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}/\text{CH}_3/\text{C}_2\text{H}_5$
35	H	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}/\text{CH}_3/2$
36	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}/\text{CH}_3/\text{CH}=\text{CH}_2$
37	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}/\text{CH}_3/2$
38	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
39	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H
40	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H
41	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}/\text{CH}_3/2$	H

Tablica /ciąg dalszy/

1	2	3	4
42	-CH=CH ₂	-CH ₃	H
43	-CH=CH ₂	-C ₂ H ₅	H
44	-CH=CH ₂	-CH/CH ₃ / ₂	H
45	-CH ₃	-C/CH ₃ / ₃	H
46	-CH ₃	-CH/CH ₃ /CH=CH ₂	H
47	-CH ₃	-CH ₂ -C/CH ₃ /CH=CH ₂	H
48	-CH ₃	-CH ₂ /CH ₃ /CH ₂ CH ₃	H
49	-CH=CH ₂	H	H
50	-CH ₃	-CH ₃	·CH ₃
51	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅
52	-CH ₃	-CH ₃	-CH/CH ₃ / ₂
53	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂
54	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅
55	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ /CH ₃ /CH=CH ₂
56	wzór 35	H	H
57	benzyl	H	H
58	wzór 36	H	H
59	NH ₂	CH ₃	H
60	NH ₂	CH ₃	CH ₃
61	NHCH ₃	CH ₃	CH ₃
62	N/CH ₃ / ₂	CH ₃	CH ₃
63	NH ₂	C ₂ H ₅	H
64	NH ₂	-CH/CH ₃ / ₂	H
65	NH ₂	-CHCH=CH ₂	H
66	NHCH ₃	-CH/CH ₃ / ₂	H
67	NHCH ₃	CH ₃	H
68	NH ₂	N/CH ₃ / ₂	H
69	NH ₂	NHCH ₂	H
70	OCH ₃	H	H
71	OCH ₃	CH ₃	H
72	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
73	OCH ₃	C ₂ H ₅	H
74	OCH ₃	CH/CH ₃ / ₂	H
75	OCH ₃	H	H
76	-CH ₂ N/CH ₃ / ₃	H	H
77	-C/CH ₃ / ₃	H	-C/CH ₃ / ₃
78	-CH/CH ₃ / ₂	CH ₃	-CH/CH ₃ / ₂
79	-CH/CH ₃ / ₂	-CH/CH ₃ / ₂	-CH/CH ₃ / ₂
80	-CH/CH ₃ / ₃	-C/CH ₃ / ₃	-C/CH ₃ / ₃

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych N-metylenowych pochodnych tienamycyny o ogólnym wzorze 1, ewentualnie w postaci ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli, przy czym we wzorze 1 R¹ i R² niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, rodnik alkiłowy o 1—6 atomach węgla, rodnik alkenyłowy o 2—6 atomach węgla lub rodnik aminoalkilowy o 1—6 atomach węgla, R oznacza atom wodoru, rodnik alkenyłowy o 2—6 atomach węgla, rodnik alkiłowy, alkoksyalkiłowy, aminowy, jedno- lub dwualkiloaminoalkilowy, aminoalkilowy, aminonadfluoroalkilowy, alkilotioalkilowy, 3-pirydyłowy, 4-tiazolilowy, fenyłowy, benzylowy lub fenyłowy, przy czym łańcuchy alkiłowe w powyższych grupach zawierają 1—6 atomów węgla, **znamienny** 60 **tym**, że związek o wzorze 2 lub jego odpowiednią O- i/lub karboksylową pochodną poddaje się reakcji z imidoestrem o wzorze 3 lub 3a, w którym -X^oR'' oznacza grupę ochronną, w której R'' oznacza korzystnie rodnik alkiłowy, a X^o oznacza atom

45 tlenu lub siarki, a symbole R¹, R² i R mają wyżej podane znaczenie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 13, stosuje się związek o wzorze 3, w którym R oznacza grupę fenyłową, a R¹ i R² oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 1.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 14, stosuje się związek o wzorze 3, w którym R oznacza grupę aminową, R oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 1.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 15, stosuje się związek o wzorze 3, w którym R oznacza 3-pirydył, R¹ i R² oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 1.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

w przypadku wytwarzania związków o wzorze 15 stosuje się związek o wzorze 3, w którym R oznacza 4-tiazolil, R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 1.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 16 stosuje się związek o wzorze 3, w którym R oznacza R i R^1 oznaczają atomy wodoru, R^2 oznacza grupę metylową, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 1.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 17 stosuje się związek o wzorze 3, w którym R oznacza atom wodoru, a R^1 i R^2 oznaczają grupy metylowe.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 18 stosuje się związek o wzorze 3, w którym, R, R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 1.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 19 stosuje się związek o wzorze 3, w którym R oznacza grupę metylową, a R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 1.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 20 stosuje się związek o wzorze 3, w którym R i R_1 oznaczają atomy wodoru, R_2 oznacza grupę $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 1.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 21 stosuje się związek o wzorze 3, w którym R i R^1 oznaczają atomy wodoru, R^2 oznacza grupę $-\text{CH}/\text{CH}_2$, zaś pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 1.

12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 22 stosuje się związek o wzorze 3, w którym R i R^1 oznaczają atomy wodoru, a R^2 oznacza grupę etylową.

13. Sposób wytwarzania nowych N-metylenowych pochodnych tienamycyny o ogólnym wzorze 1, ewentualnie w postaci ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli, przy czym we wzorze 1 R^1 i R^2 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, rodnik alkenyowy o 2–6 atomach węgla lub rodnik aminoalkilowy o 1–6 atomach węgla, a R oznacza atom wodoru, rodnik alkenyowy o 2–6 atomach węgla, rodnik alkilowy, alkoksylalkilowy, aminowy, jedno- lub dwualikloaminoalkilowy, aminoalkilowy, aminonadfluoroalkilowy, alkilotioalkilowy, 3-pirydylowy, 4-tiazolilowy, fenylowy, benzyloowy lub fenetyloowy, przy czym łańcuchy alkilowe w powyższych grupach zawierają 1–6 atomów węgla, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2 lub jego odpowiednią O- i/lub karboksylową pochodną poddaje się reakcji z imidohalogenkiem o wzorze 1^a, w którym X' oznacza atom chlorowca, a symbole R^1 , R^2 i R mają wyżej podane znaczenie.

14. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 13, stosuje się związek o wzorze 12, w którym R oznacza grupę fenylową, a R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 13.

15. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 14, stosuje się związek o wzorze 12, w którym R oznacza grupę aminową, R oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 13.

16. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 15 stosuje się związek o wzorze 12, w którym R oznacza 3-pirydyl, R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 13.

17. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 15 stosuje się związek o wzorze 12, w którym R oznacza 4-tiazolil, R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 13.

18. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 16 stosuje się związek o wzorze 12, w którym R oznacza R i R^1 oznaczają atomy wodoru, R^2 oznacza grupę metylową, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 13.

19. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 17 stosuje się związek o wzorze 13, w którym R oznacza atom wodoru, a R^1 i R^2 oznaczają grupy metylowe.

20. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 18 stosuje się związek o wzorze 12, w którym R, R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 13.

21. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 19 stosuje się związek o wzorze 12, w którym R oznacza grupę metylową, a R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenia jak w zastrz. 13.

22. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 20 stosuje się związek o wzorze 12, w którym R i R_1 oznaczają atomy wodoru, R_2 oznacza grupę $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 13.

23. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 21 stosuje się związek o wzorze 12, w którym R i R^1 oznaczają atomy wodoru, R^2 oznacza grupę $-\text{CH}/\text{CH}_2$, zaś pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 13.

24. Sposób według zastrz. 13, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 22 stosuje się związek o wzorze 12, w którym R i R^1 oznaczają atomy wodoru, a R^2 oznacza grupę etylową.

25. Sposób wytwarzania nowych N-metylenowych pochodnych tienamycyny o ogólnym wzorze 1,

ewentualnie w postaci ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli, przy czym we wzorze 1 R^1 i R^2 niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, rodnik alkenylo-
 35 nylo- o 2—6 atomach węgla lub rodnik aminoalkilowy o 1—6 atomach węgla, a R oznacza atom wodoru, rodnik alkenylo-
 10 nylo- o 2—6 atomach węgla, rodnik alkilowy, alkoksylalkilowy, aminowy, jedno- lub dwualkiloaminoalkilowy, aminoalkilowy, aminonadfluoroalkilowy, alkilotioalkilowy, 3-pirydylo-
 15 wy, 4-tiazolilo-owy, fenylo-owy, benzylowy lub fenetylo-owy, przy czym łańcuchy alkilowe w powyższych grupach zawierają 1—6 atomów węgla, **znamienny tym**, że związek o wzorze 10 lub jego odpowiednią O- i/lub karboksylową pochodną pod-
 20 daje się reakcji z aminą o wzorze $NH\ R^1\ R^2$, przy czym X' oznacza grupę ochronną OR'' lub $-SR''$, gdzie R'' oznacza korzystnie rodnik alkilowy a symbole R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie.

26. Sposób według zastrz. 25, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 13, stosuje się związek o wzorze 10, w którym R
 25 oznacza grupę fenylo-ową, a R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 25.

27. Sposób według zastrz. 25, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 14, stosuje się związek o wzorze 10, w którym R
 30 oznacza grupę aminową, R oznaczają atomy wodoru a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 25.

28. Sposób według zastrz. 25, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 15
 35 stosuje się związek o wzorze 10, w którym R oznacza 3-pirydył, R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 25.

29. Sposób według zastrz. 25, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 15
 40 stosuje się związek o wzorze 10, w którym R oznacza 4-tiazolil, R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru,

a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 25.

30. Sposób według zastrz. 25, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 16
 45 stosuje się związek o wzorze 10, w którym R i R^1 oznaczają atomy wodoru, R^2 oznacza grupę metylo-ową, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 25.

31. Sposób według zastrz. 25, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 17
 50 stosuje się związek o wzorze 3, w którym R oznacza atom wodoru a R^1 i R^2 oznaczają grupy metylo-owe.

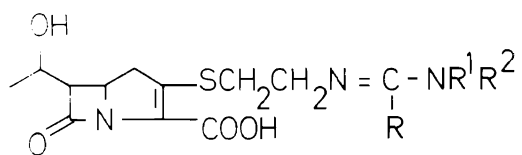
32. Sposób według zastrz. 25, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 18
 55 stosuje się związek o wzorze 10, w którym R, R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 25.

33. Sposób według zastrz. 25, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 19
 60 stosuje się związek o wzorze 10, w którym R oznacza grupę metylo-ową, a R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 25.

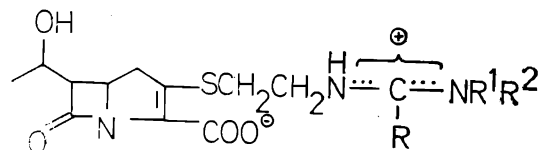
34. Sposób według zastrz. 25, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 20
 65 stosuje się związek o wzorze 10, w którym R i R_1 oznaczają atomy wodoru, R_2 oznacza grupę $-CH_2CH=CH_2$, a pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 25.

35. Sposób według zastrz. 25, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 21
 70 stosuje się związek o wzorze 10, w którym R i R^1 oznaczają atomy wodoru, R^2 oznacza grupę $-CH/CH_3/2$, zaś pozostałe symbole mają znaczenie jak w zastrz. 25.

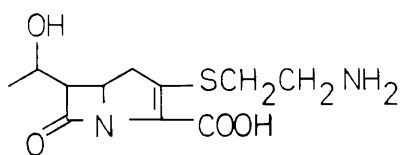
36. Sposób według zastrz. 25, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 22
 75 stosuje się związek o wzorze 10, w którym R i R^1 oznaczają atomy wodoru, a R^2 oznacza grupę etylo-ową.



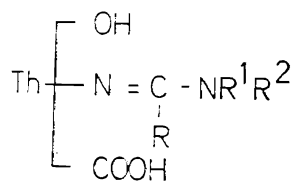
WZOR 1



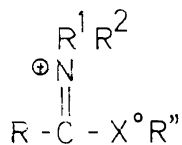
WZOR 4



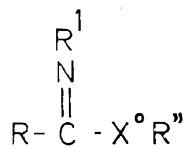
WZOR 2



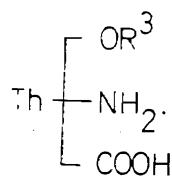
WZOR 5



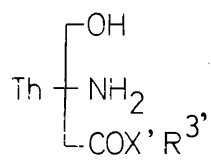
WZOR 3



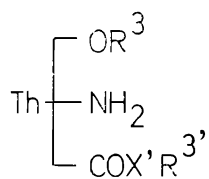
WZOR 3a



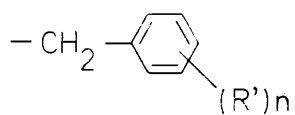
WZOR 6



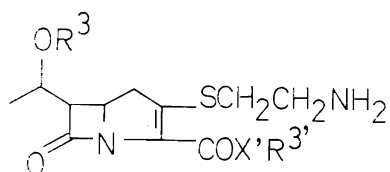
WZOR 7



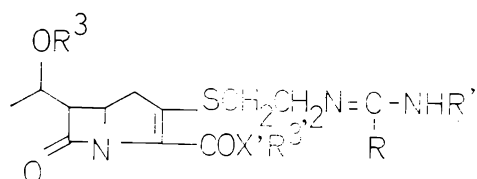
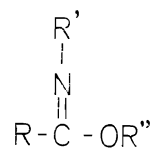
WZOR 8



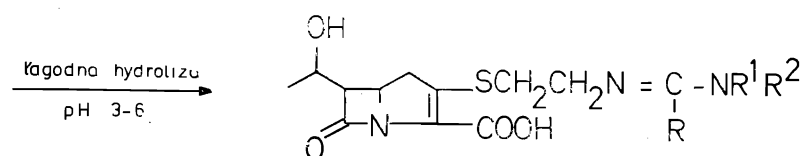
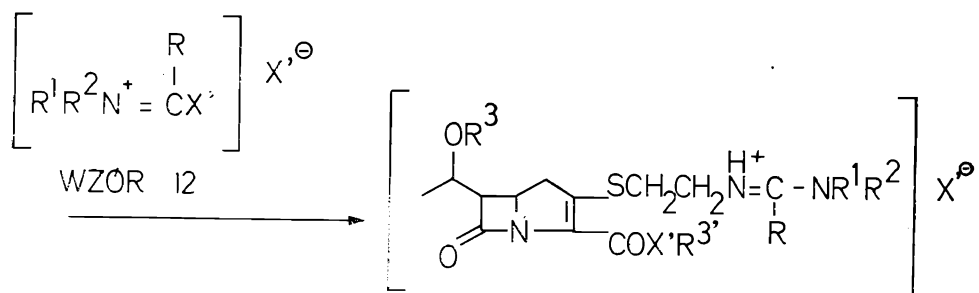
WZOR 9



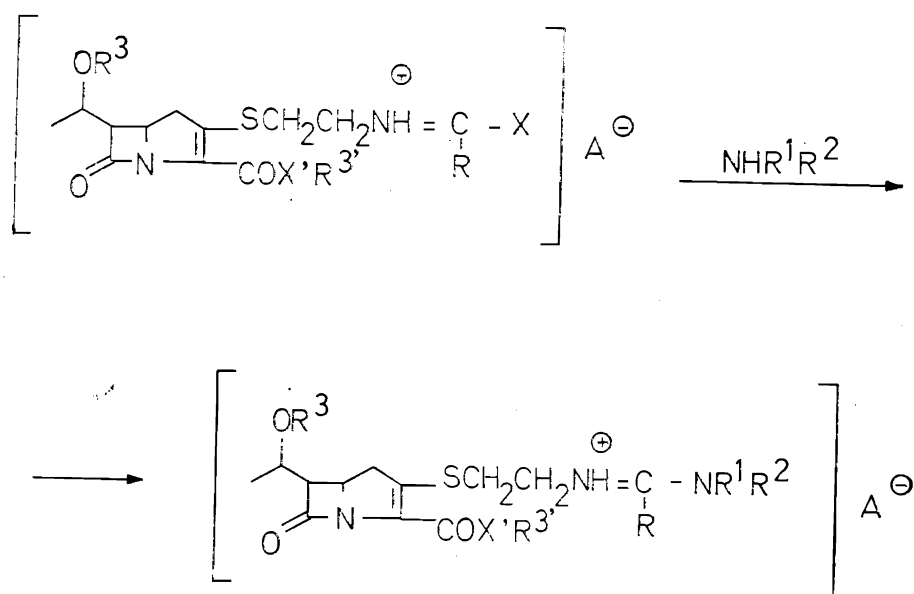
WZOR 11



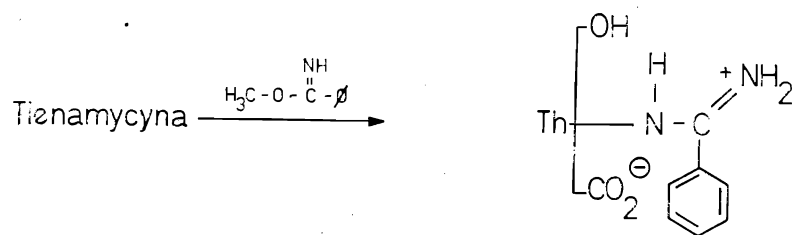
SCHEMAT 1



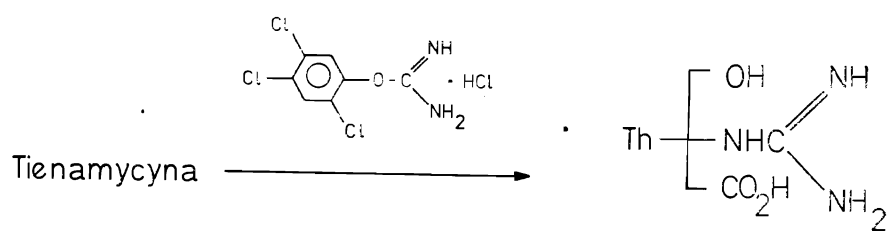
SCHEMAT 2



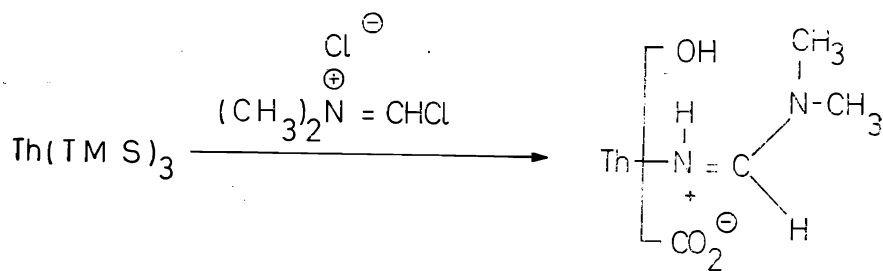
SCHEMAT 3



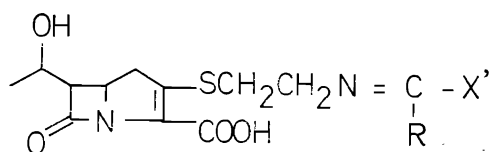
SCHEMAT 4



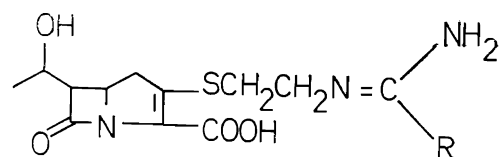
SCHEMAT 5



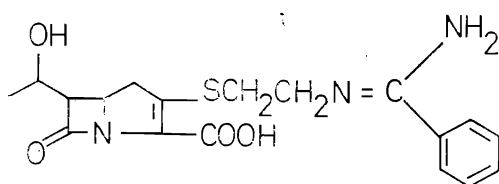
SCHEMAT 6



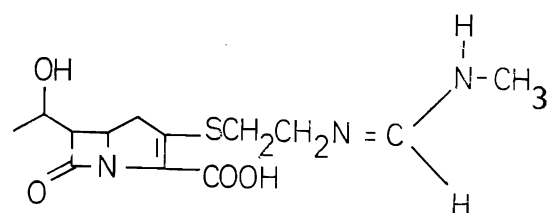
WZOR 10



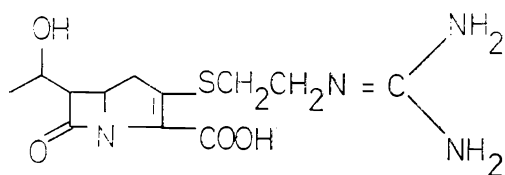
WZOR 15



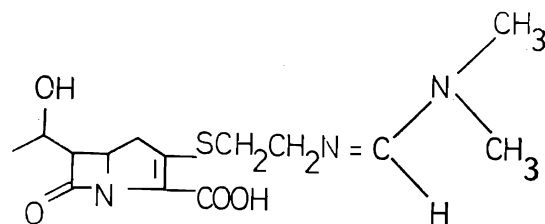
WZOR 13



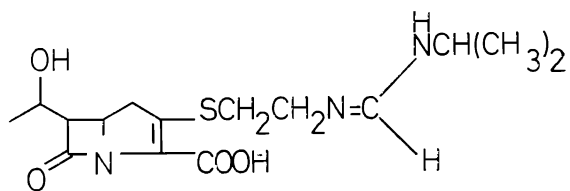
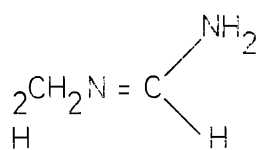
WZOR 16



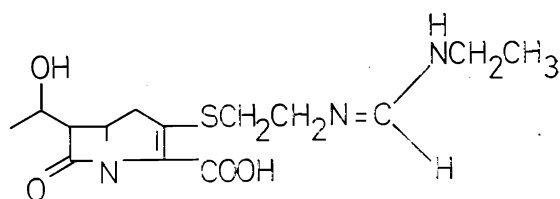
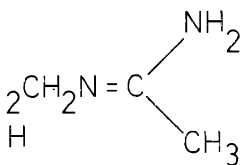
WZOR 14



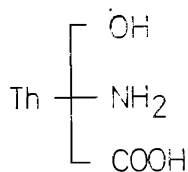
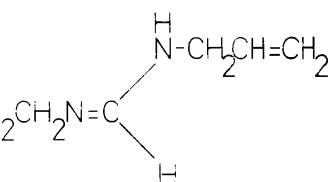
WZOR 17



WZOR 21



WZOR 22



WZOR 23

OH

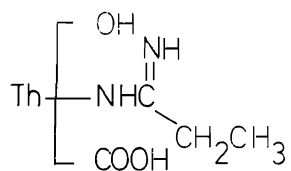
O N

OH

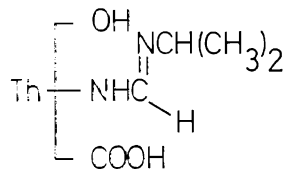
O N

Th [

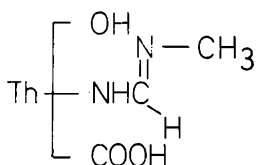
W



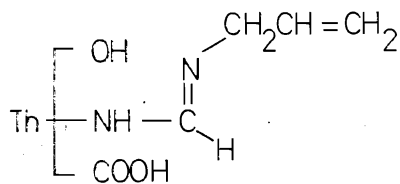
WZOR 30



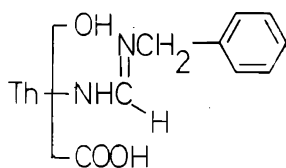
WZOR 33



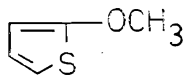
WZOR 31



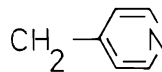
WZOR 34



WZOR 32



WZOR 35



WZOR 36