



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 31.01.77 (P. 195694)

Pierwszeństwo: 31.01.76 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 07.11.77

Opis patentowy opublikowano: 15.09.1982

Int. Cl.⁸

C07D 498/04

CZYTELNIJA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych tioeterów kwasu klawulanowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych tioeterów kwasu klawulanowego tj. nowych związków zawierających grupę β -laktomową.

W belgijskim opisie patentowym nr 827 926 między innymi opisano kwas klawulanowy o wzorze 1 oraz jego sole i estry.

Stwierdzono, że związki tego rodzaju można przekształcić w tioetery posiadające zdolność hamowania β -laktamazy oraz wykazujące aktywność antybakteryjną.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom siarki, R oznacza grupę alkilową o 1-6 atomach węgla ewentualnie podstawioną grupę fenyłową, hydroksylową lub alkoksylową albo grupy tetrazolilową, tiadiazolilową, tiazolinyłową, triazolilową, benzotiazolilową, tiadiazolilową korzystnie podstawione grupą metylową lub metoksylową albo grupę fenyłową.

A w związkach o wzorze 2 oznacza atom wodoru lub jon tworzący sól, taki jak lit, sód, potas, wapń, magnez lub jon amoniowy, aminowy, taki jak alkoilaminowy, dwualkiloaminowy, trójkalkiloaminowy, piroolidynowy i temu podobne albo grupę alkilową, alililową, metoksymetyłową, benzyłową lub antrylometyłową.

Najbardziej odpowiednim podstawnikiem o symbolu A jest farmaceutycznie dozwolony jon metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych.

2

Często korzystne są sole litowe związków wytworzonych sposobem według wynalazku, dlatego, że łatwo się je wyodrębnia, oraz dlatego, że dobrze się przechowują.

5 Sole sodowe i potasowe, a zwłaszcza sole sodowe związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są korzystne ze względu na niewątpliwą farmaceutyczną dopuszczalność jonu sodowego i potasowego.

10 Korzystna jest krystaliczna postać soli związków wytwarzanych sposobem według wynalazku. Poza tym, ponieważ związki te są stosowane jako farmaceutyki lub półprodukty przy ich wytwarzaniu, korzystne jest, że odznaczają się one wysokim stopniem czystości, niezbędnym dla farmaceutyków.

15 Grupę szczególnie ważnych związków o wzorze 2 stanowią związki o wzorze 3 i ich farmaceutycznie dozwolone sole, w którym R^{13} oznacza grupę fenyłową ewentualnie podstawioną atomem fluoru, chloru, bromu lub grupę o wzorze OR^{13} , $O.CO.R^{13}$, COR^{13} , CO_2R^{13} , w których R^{13} oznacza grupę węglowodorową o nie więcej niż 8 atomach węgla.

25 Następną szczególnie ważną grupę związków o wzorze 2 stanowią związki o wzorze 4 i ich farmaceutycznie dozwolone sole, w których R^{14} oznacza pięcioczłonową grupę heterocykliczną ewentualnie podstawioną grupą alkilową o nie więcej niż 3 atomach węgla.

Związek o wzorze 2, lub jego sól lub ester, może znajdować się w środku farmaceutycznym jako samodzielny czynnik terapeutyczny, lub też może występować łącznie z innymi czynnikami terapeutycznymi, takimi jak penicylina lub cefalosporyna. Do penicylin lub cefalosporyn nadających się do włączenia w skład środków, w których działają synergicznie, należą nie tylko te, które są znane z wysokiej wrażliwości na działanie β -laktamaz, ale również te, które są w pewnym stopniu odporne na działanie β -laktamaz.

Antybiotykami β -laktamazowymi odpowiednimi do włączenia w skład środków farmaceutycznych są: penicylina benzylowa, penicylina fenoksymetylowa, karbenicylina, metycylina, propicylina, ampicylina, amoksycylina, epicylina, tikarcylin, cyklacylina, cefalorydyna, cefalotina, cefazolina, cefaleksyna, cefoksytina, cefacetyl, cefamandol, cefapiryna, cefradyna, cefaloglicyna oraz inne znane penicyliny lub cefalosporyny, albo związki przechodzące in vivo w substancje czynne terapeutycznie, takie jak hetacylina, metampicylina, ester acetoksymetylowy, trójmetyloacetyloksymetylowy lub italdylowy penicyliny benzylowej, ampicyliny, amoksycyliny lub cefaloglicyny, albo α -ester fenyłowy, toliłowy lub indanyłowy karbenicyliny lub tikarcyliny i temu podobne.

W przypadku, gdy obecna w środku farmaceutycznym penicylina lub cefalosporyna nie nadaje się do podawania doustnego, środek należy przystosować od podawania pozajelitowego.

W przypadku wytwarzania środków farmaceutycznych zawierających związki wytwarzane sposobem według wynalazku łącznie z penicyliną lub cefalosporyną, wzajemny stosunek ilościowy związku o wzorze 2, lub jego soli lub estru, do penicyliny lub cefalosporyny może wahać się w szerokich granicach, np. od 1:10 do 3:1, a korzystnie może wynosić od 1:5 do 2:1, np. od 1:1 do 1:3.

Całkowita ilość czynników antybakteryjnych w dawce jednostkowej na ogół wynosi 50—1500 mg, zazwyczaj 100—1000 mg. Wyżej opisyanych środków farmaceutycznych można używać do zwalczania zakażeń u ludzi, między innymi zakażeń układu oddechowego i moczowego oraz tkanek miękkich, a także można używać ich do zwalczania zakażeń u zwierząt domowych, np. do leczenia zapalenia wymienia u bydła.

Normalnie w trakcie kuracji podaje się każdego dnia 50—3000 mg związku wytwarzanego sposobem według wynalazku, jednakże, częściej podaje się dziennie 100—1000 mg związku wytwarzanego sposobem według wynalazku. Tym niemniej, w leczeniu ciężkich zakażeń ogólnoustrojowych lub zakażeń szczególnie opornymi drobnoustrojami, można używać dawek wyższych, zgodnie z praktyką kliniczną.

Ilość synergicznie działającej penicyliny lub cefalosporyny znajdującej się w środku farmaceutycznym sięga, lub jest w przybliżeniu równa zazwyczaj stosowanej ilości penicyliny lub cefalosporyny, używanej w zwalczaniu zakażeń jako samodzielny czynnik terapeutyczny.

Szczególnie korzystne środki farmaceutyczne zawierają od 150 do 1000 mg amoksycyliny, ampicy-

liny lub związków przechodzących in vivo w te substancje, takich jak jedna z ich soli, wodnianów lub estrów ulegających in vivo hydrolizie i od 50 do 500 mg związku o wzorze 2 lub jego soli lub estru ulegającego in vivo hydrolizie, a korzystnie od 200 do 500 mg amoksycyliny, ampicyliny lub związków przechodzących in vivo w te substancje i od 50 do 250 mg związku o wzorze 2 lub jego soli lub estru ulegającego in vivo hydrolizie.

Związkami szczególnie nadającymi się do włączenia w skład środka farmaceutycznego są trójwodzian amoksycyliny oraz sole metali alkalicznych amoksycyliny.

Przykład działania synergicznego. Minimalne stężenie inhibitujące (MIC) związków o wzorze 10 oznaczono wobec *Staphylococcus aureus* Russel. Próby prowadzono stosując same związki o wzorze 10 oraz amficylinę w obecności związków o wzorze 10. Uzyskane wyniki podane są w tabeli.

Tabela

R ₁	R ₂	MIC (μ g/ml)		
		Amficylina + związek o wzorze		Związek o wzorze 10 (sam)
		Stężenie o wzorze	związku (μ g/ml)	
		5	6	
Li	CH ₃	0,01	—	31,1
H	C ₂ H ₅	0,02	0,3	—
Li	CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃	0,6	1,25	62,5
Li	C ₆ H ₅	0,01*)	0,04	1,0
Na	CH ₂ C ₆ H ₅	0,02	0,2	16,0

*) wskazują na inhibitowanie podawane przez sam związek

Wartości MIC	(μ g/ml)
Klawulanian sodowy	31,2
Amficylina	500
Amficylina + 5 μ g/ml klawulanianu sodowego	0,02
Amficylina + 1 μ g/ml klawulanianu sodowego	0,3

Przykład I. Sposób wytwarzania estru benzylowego kwasu 3-(2-tiobenzylideno)-7 keto-4-okasa-1-azabicyklo [3,2,0] heptanokarboksylowego-2.

Według schematu 1, 500 mg estru benzylowego kwasu klawulanowego rozpuszczono w 50 ml chlorku metylenu i otrzymany roztwór oziębiono do temperatury -30°C . Następnie w temperaturze -30°C dodano 7 kropli związku trójfluorku boru z eterem, po czym, również w temperaturze -30°C , wkropiono roztwór 220 mg merkaptanu benzylowego w 5 ml chlorku metylenu. Otrzymany roztwór mieszało w temperaturze -30°C 0°C w ciągu 1 1/2 godziny, po czym przemyto 3 razy po 25 ml 3% roztworu wodorowęglanu sodowego i otrzymany tak ekstrakt osuszono siarczanem magnezowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika i chromatografii otrzymano 150 mg związku tytulowego w postaci bezbarwnego oleju. Wydajność: 25%.

IR (CDCl₃): 1800, 1745, 1690 cm^{-1} .

NMR (CDCl₃): 3,00 (δ 1 H, dublet, J = 17 Hz,

6 β -CH), 3,52 (1 H, podwójny dublet, $J = 17$ Hz, $J' = 2,5$ Hz, 6 α -CH), 3,20 (2 H, dublet, $J = 8$ Hz, CH_2SB_2), 3,77 (2 H, singlet, $\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,77 (1 H, tryplet, $J = 8$ Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 5,18 (1H, poszerzony singlet, 3-CH), 5,30 (2H, singlet, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5,72 (1 H, dublet, $J = 2,5$ Hz, 6-CH), 7,40 i 7,50 (10 H, dwa dublety, $\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ i $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

Masa cząsteczkowa (spektrometria masowa): 395

Wartości ID_{50} hamowania aktywności β -laktamazy w $\mu\text{g/ml}$:

<i>Escherichia coli</i>	0,3
<i>Klebsiella aerogenes</i> E 70	0,2
<i>Staphylococcus aureus</i> Russell	< 0,07
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A.	1,8
<i>Pseudomonas dalgleish</i>	0,76
<i>Citrobacter maitio</i>	24

Przykład II. Sposób wytwarzania estru metylowego kwasu 3-[2-(1-metylo-1,2,3,4-tetrazolilo-5) tioetylideno]-7-keto-4-oksa-1-azabicyklo [3,2,0] heptanokarboksylowego-2.

Według schematu 2, do 213 mg estru metylowego kwasu klawulanowego w 10 ml chlorku metylenu dodano w temperaturze -20°C 5 kropli związku trójfluorku boru z eterem, a następnie 120 mg 1-metylo-1,2,3,4-tetrazoliotolu-5. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 2 godzin, pozwalając w tym czasie na stopniowe podniesienie się temperatury do -10°C . Otrzymany roztwór przemyto 3 razy po 10 ml 3% wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego. Następnie fazę organiczną osuszono i odparowano rozpuszczalnik. Surowy produkt poddano chromatografii, otrzymując związek tytułowy. Wydajność: około 40%.

IR (CHCl_3): 1800, 1750, 1690 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): 3,04 (1 H, d, $J = 17$ Hz, 6 β -CH), 3,50 (1 H, dd podwójny dublet, $J = 17$ Hz, $J' = 2,5$ Hz, 6 α -CH), 3,73 (3 H, singlet, CO_2CH_3), 3,88 (3H, singlet, N-CH₃), 3,97 (2 H, dublet, $J = 8$ Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 4,92 (1 H, poszerzony tryplet, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 5,00 (1 H, poszerzony singlet, 3-CH), 5,72 (1H, dublet $J = 2,5$ Hz, 5-CH). $[\alpha]_D^{25} = +13^\circ$ ($c = 1,34$, CH_3OH).

Przybliżone wartości I_{50} hamowania aktywności β -laktamazy w $\mu\text{g/ml}$ dla związku tytułowego wynosiły:

<i>Escherichia coli</i> JT 4	0,02
<i>Klebsiella aerogenes</i> E 70	$\gg 1,0$
<i>Staphylococcus aureus</i> Russell	0,21
<i>Proteus mirabilis</i> C 809	0,56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A	0,035
<i>Pseudomonas dalgleish</i>	0,08
<i>Enterobacter</i> P 99	0,01

Przykład III. Sposób wytwarzania estru metylowego kwasu 3-(2-tiobenzylotetylideno)-7-keto-4-oksa-1-azabicyklo- [3,2,0] - heptanokarboksylowego-2.

Według schematu 3, 1 g estru metylowego kwasu klawulanowego rozpuszczono w 50 ml suchego chlorku metylenu i otrzymany roztwór oziębiono do temperatury -30°C , po czym dodano 15 kropli związku trójfluorku boru z eterem, a następnie 620 mg merkaptanu benzylowego w 10 ml chlorku metylenu. Otrzymaną mieszaninę mieszano w temperaturze -30° - -10°C w ciągu 2 godzin, po czym

przemyto 3 razy po 50 ml 3% roztworu wodorowęglanu sodowego i osuszono siarczanem magnezowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano pozostałość w postaci żółtego oleju, którą poddano chromatografii otrzymując 219 mg związku tytułowego w postaci oleju o barwie jasnożółtej. Wydajność: 20%.

IR (CHCl_3): 1800, 1750, 1690 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): 2,93 (1 H, dublet, $J = 17$ Hz, 6 β -CH), 3,15 (2 H, dublet, $J = 8$ Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 3,45 (podwójny dublet, $J = 17$ Hz, $J' = 2,5$ Hz, 6 α -CH), 3,67 (2 H, singlet, $\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,74 (3 H, singlet, CO_2CH_3), 4,67 (1 H, poszerzony tryplet, $J = 8$ Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 5,05 (1 H, poszerzony singlet, 3-CH), 5,67 (1 H, dublet, $J = 2,5$ Hz, 5-CH), 1,29 (5 H, singlet, $\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

$[\alpha]_D^{25} = +26^\circ$ ($c = 1,69$, CH_3OH).

Przybliżone wartości I_{50} hamowania aktywności β -laktamazy w $\mu\text{g/ml}$ dla związku tytułowego wynosiły:

<i>Escherichia coli</i> JT 4	0,15
<i>Klebsiella aerogenes</i> E 70	0,28
<i>Staphylococcus aureus</i> Russell	0,01
<i>Proteus mirabilis</i> C 809	0,52
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A	0,54
<i>Pseudomonas dalgleish</i>	0,03
<i>Enterobacter</i> P 99	0,34

Przykład IV. Sposób wytwarzania soli sodowej kwasu 3-(2-tiobenzylotetylideno)-7-keto-4-oksa-1-azabicyklo [3,2,0]-heptanokarboksylowego-2.

Według schematu 4, 95,7 mg estru metylowego kwasu 3-(2-tiobenzylotetylideno)-7-keto-4-oksa-1-azabicyklo [3,2,0] - heptanokarboksylowego-2 hydrolizowano przy użyciu 1 normalnego NaOH, przy pH 9,5, otrzymując stałą wartość pH, aż do uzyskania całkowitej hydrolizy związku wyjściowego. Po chromatografii w układzie n-butanol-etanol-woda 4:1:1 i ucieraniu z eterem otrzymano 32 mg soli sodowej jako bezpostaciowe ciało stałe. Wydajność: 31%.

IR (KBr): 1 785, 1 685 cm^{-1} .

NMR (D_2O): 3,05 (1 H, dublet, $J = 17$ Hz, 6 β -CH), 3,15 (2 H, dublet, $J = 8$ Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 3,60 (1 H, podwójny dublet, $J = 17$ Hz, $J' = 2,5$ Hz, 6 α -CH), 3,80 (2 H, singlet, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,78 ($=\text{CH}-\text{CH}_2$ proton częściowo zakryty pikiem D_2O), 4,93 (1 H, poszerzony singlet, 3-CH), 5,70 (1 H, dublet, $J = 2,5$ Hz, 5-CH), 7,38 (5 H, singlet, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$). $[\alpha]_D^{25} = +19,8^\circ$ ($c = 0,47$, CH_3OH).

Przybliżone wartości I_{50} hamowania aktywności β -laktamazy w $\mu\text{g/ml}$ dla związku tytułowego wynosiły:

<i>Escherichia coli</i> JT 4	0,10
<i>Klebsiella aerogenes</i> E 70	0,13
<i>Staphylococcus aureus</i> Russell	< 0,0076
<i>Proteus mirabilis</i> C889	0,016
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A	$\gg 4,0$
<i>Pseudomonas dalgleish</i>	0,03
<i>Enterobacter</i> P 99	$\gg 4,0$

Przykład V. Sposób wytwarzania estru metylowego kwasu 3-(2-tiofenyloetylideno)-7-keto-4-oksa-1-azabicyklo [3,2,0] - heptanokarboksylowego-2.

Według schematu 5, 1 g estru metylowego kwasu klawulanowego rozpuszczono w 50 ml suchego chlorku metylenu i otrzymany roztwór oziębiono

do temperatury -30°C . Następnie w temperaturze -30°C dodano 15 kropli, 018 ml, związku trójfluorku boru z eterem, po czym dodano roztwór 550 mg tiofenolu w 10 ml chlorku metylenu. Otrzymaną mieszaninę mieszano w temperaturze -30° — -10°C w ciągu 2 godzin, po czym przemyto 3 razy po 50 ml 3% roztworu wodorowęglanu sodowego. Fazę organiczną osuszono siarczanem magnezowym, a następnie odparowano rozpuszczalnik, otrzymując pozostałość w postaci oleju, którą poddano chromatografii, otrzymując 298 mg związku tytułowego w postaci bezbarwnego oleju. Wydajność: 20%.

IR (CHCl_3): 1 800, 1 755, 1 695 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): 2,76 (1 H, $J=17$ Hz, 6 β -CH), 3,38 (1 H, podwójny dublet, $J=17$ Hz, $J'=2,5$ Hz, 6 α -CH), 3,56 (2 H, dublet, $J=8$ Hz, =CH-CH₂), 3,64 (3 H, singlet, CO_2CH_3), 4,70 (1 H, poszerzony tryplet, $J=8$ Hz, =CH-CH₂), 4,97 (1 H, poszerzony singlet, 3-CH), 5,60 (1 H, dublet, $J=2,5$ Hz, 5-CH), 7,32 (5 H, poszerzony singlet, SC_6H_5). $[\alpha]^{20}_D = +2^{\circ}$ ($c=1,16$, CH_3OH).

Przybliżone wartości I_{50} hamowania aktywności β -laktamazy w $\mu\text{g/ml}$ dla związku tytułowego wynosiły:

Escherichia coli JT 4	0,01
Klebsiella aerogenes E70	1,1
Staphylococcus aureus Russell	0,04
Proteus mirabilis C 889	1,72
Pseudomonas aeruginosa A	0,08

Przykład VI. Sposób wytwarzania estru benzylowego kwasu 3-(2-tio-5-metoksytiadiazolilolotolu-2 w 10 ml chlorku metylenu. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze -30° — -10°C w ciągu 2 godzin, po czym poddano obróbkę w sposób jak wyżej opisano w przykładzie VII, otrzymując 625 mg związku tytułowego w postaci bezbarwnego oleju. Wydajność: 15%.

Według schematu 6, 2, 89 g estru benzylowego kwasu klawulanowego rozpuszczono w 100 ml suchego chlorku metylenu i do otrzymanego roztworu dodano w temperaturze -30°C 50 kropli, 0,6 ml, związku trójfluorku boru z eterem. Do otrzymanej mieszaniny wdroplono w ciągu 1/2 godziny w temperaturze -30°C roztwór 1,48 g 5-metoksytiadiazolilolotolu-2 w 10 ml chlorku metylenu. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze -30° — -10°C w ciągu 2 godzin, po czym poddano obróbkę w sposób jak wyżej opisano w przykładzie VII, otrzymując 625 mg związku tytułowego w postaci bezbarwnego oleju. Wydajność: 15%.

IR (CHCl_3): 1 800, 1 750, 1 695 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): 2,92 (1 H, dublet, $J=17$ Hz, 6 β -CH), 3,40 (1 H, podwójny dublet, $J=17$ Hz, $J'=2,5$ Hz, 6 α -CH), 3,76 (2 H, dublet, $J=8$ Hz, =CH-CH₂), 4,03 (3 H, singlet, OCH_3), 5,02 (2 H, poszerzony singlet, =CH-CH₂ i 3-CH), 5,17 (2 H, singlet, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5,69 (1 H, dublet, $J=2,5$ Hz, 5-CH), 7,35 δ (5 H, singlet, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$). $[\alpha]^{23}_D = +5^{\circ}$ ($c=0,92$, CH_3OH).

Przykład VII. Sposób wytwarzania estru metylowego kwasu 3-[2-tio (etoksykarbonylometylo) etylidenol] -7-keto-4-oksa-1-azabicyklo [3, 2, 0] heptanokarboksylowego-2.

Według schematu 7, związek tytułowy wytworzono z estru metylowego kwasu klawulanowego w sposób analogiczny do sposobu jak wyżej opisano w przykładzie VII, z tą różnicą, że zamiast tiofenolu użyto w równoważnej ilości 1-merkaptocetanu etylu.

Przykład VIII. Sposób wytwarzania soli sodowej kwasu 3-[2-tio (etoksykarbonylometylo) etylidenol] -7-keto-4-oksa-1-azabicyklo [3, 2, 0] heptanokarboksylowego-2.

Według schematu 8, związek tytułowy wytworzono z odpowiedniego estru metylowego, poddając go hydrolizie przy użyciu 1 normalnego NaOH, przy pH 9-9, 5, z utrzymaniem stałej wartości pH, aż do momentu przereagowania 1 równoważnika zasady. Po chromatografii i ucieraniu z eterem otrzymano sól sodową jako bezpostaciowe ciało stałe.

Przykład IX. Sposób wytwarzania estru benzylowego 3-(2-tioetylo) etylidenol-7-keto-4-oksa-1-azabicyklo [3, 2, 0] heptanokarboksylowego-2.

Według schematu 9, 3, 18 g estru benzylowego kwasu klawulanowego rozpuszczono w 100 ml chlorku metylenu i otrzymany roztwór oziębiono do temperatury -30°C , po czym dodano roztwór 1,0 ml merkaptanu etylowego w 5 ml chlorku metylenu, a następnie 20 kropli związku trójfluorku boru z eterem. Otrzymany roztwór mieszano w temperaturze -20° — -10°C w ciągu 2,5 godzin, po czym przemyto 3 razy rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodowego i otrzymany ekstrakt osuszono siarczanem magnezowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika i chromatografii otrzymano 804 mg związku tytułowego w postaci bezbarwnego oleju.

IR (CHCl_3): 1 800, 1 750, 1 695 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): 1,22 (3 H, tryplet, $J=6$ Hz, -CH₂-CH₃), 2,40 (2 H kwartet, $J=6$ Hz, -CH₂-CH₂), 2,95 (1 H, dublet, $J=17$ Hz, 6 β -CH), 3,42 (1 H, dublet, $J=17$ Hz, $J'=2,5$ Hz, 6 α -CH), 3,17 (2 H, dublet, $J=8$ Hz, CH₂SC₂H₅), 4,60 (1 H, tryplet, $J=8$ Hz, -CH-CH₂-), 5,00 1 H, poszerzony singlet, 3-CH), 5,18 (2 H, singlet, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5,73 (1 H, dublet, $J=2,5$ Hz, 5-CH), 7,36 (5 H, singlet, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

$[\alpha]^{20}_D = +13,1^{\circ}$ ($c=0,88$, CH_3OH).

Masa cząsteczkowa (spektrometria masowa) $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$: oznaczono 333,103710, wyliczono 333,103469.

Przykład X. Sposób wytwarzania estru allilowego kwasu 3-[2-(β -hydroksyetylo)-tioetylideno] -7-keto-4-oksa-1-azabicyklo [3,2,0] heptanokarboksylowego-2.

Według schematu 10, 500 mg estru allilowego kwasu klawulanowego rozpuszczono w 20 ml chlorku metylenu i do otrzymanego roztworu dodano 0,25 ml 2-merkaptocetanu, a następnie 25 kropli związku trójfluorku boru z eterem. Otrzymany roztwór mieszano w temperaturze -20° — -10°C w ciągu 1 1/2 godziny, po czym reakcję zahamowano dodając rozcieńczony roztwór wodorotlenku sodowego. Ekstrakt organiczny przemyto wodą i osuszono siarczanem magnezowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika i chromatografii kolumnowej otrzymano 22 mg związku tytułowego w postaci bezbarwnego oleju.

IR (CHCl_3): 3450—3550, 1805, 1750, 1695 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): 2,62 (2 H, tryplet, $J=6$ Hz, S-CH₂-CH₂), 3,00 (1 H, dublet, $J=17$ Hz, 6 β -CH), 3,17 (2 H, dublet, $J=8$ Hz, =CH-CH₂S), 3,44 (1 H, podwójny dublet, $J=17$ Hz, $J'=2,5$ Hz, 6 α -CH), 3,64 (2 H, tryplet, $J=6$ Hz, CH₂-CH₂OH), 4,62 (2 H, dublet, $J=6$ Hz, CO_2CH_2), 4,68 1 H, tryplet,

$J = 8$ Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2\text{S}$, 5,02 (1 H, poszerzony singlet, 3—CH), 5,30 (2 H, multiplet, —CH₂), 5,63 (1 H, dublet, $J = 2,5$ Hz, 5—CH), 5,7—6,1 (1 H, multiplet, CH₂—CH=CH₂).

Przykład XI. Sposób wytwarzania estru benzylowego kwasu 3-[2-(2-etoksykarbonylo) metylo] etylideno-7-keto-4-oksa-1-azabicyklo [3,2,0] heptanokarboksylowego-2.

Według schematu 11, 1,9 g estru benzylowego kwasu klawulanowego i 1,5 g 2-merkaptocetanu etylu rozpuszczono w chlorku metylenu i mieszano w temperaturze -20°C , po czym dodano 0,2 ml związku trójfluorku boru z eterem i otrzymany roztwór mieszano w temperaturze -20° — -10°C w ciągu 2 godzin. Reakcję zahamowano dodając 3% roztwór wodorowęglanu sodowego, po czym ekstrakt organiczny przemyto roztworem wodorowęglanu i roztworem chlorku sodowego, a następnie osuszono siarczanem magnezowym. Po chromatografii na żelu krzemionkowym, przy użyciu do elucji mieszaniny octanu i cykloheksanu, otrzymano 95 mg związku tytułowego w postaci bezbarwnego oleju.

IR (CHCl₃): 1800, 1735, 1750, 1695 cm^{-1} .

NMR (CDCl₃): 1,28 (3 H, tryplet, $J = 7$ Hz, CH₂CH₃), 3,12 (2 H, singlet, SCH₂CO₂C₂H₅), 3,10 (1 H, dublet, $J = 17$ Hz, 6β—CH), 3,36 (2 H, dublet, $J = 8$ Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 3,55 (1 H, dublet, $J = 17$ Hz, $J' = 2$ Hz, 6α—CH), 4,23 (2 H, kwartet, $J = 7$ Hz, CH₂CH₃), 4,83 (1 H, tryplet, $J = 8$ Hz, —CH—CH₂), 5,18 (1 H, singlet, 3—CH), 5,18 (2 H, singlet, CO₂CH₂C₂H₅), 5,76 (1 H, dublet, $J = 2$ Hz, 5—CH), 7,42 (5 H, singlet, CO₂CH₂C₂H₅).

Przykład XII. Sposób wytwarzania estru metoksymetylowego kwasu 3-(2-tioetylo) etylideno-7-keto-4-oksa-1-azabicyklo [3, 2, 0] heptanokarboksylowego-2.

Według schematu 12, 1,0 g estru metoksymetylowego kwasu klawulanowego rozpuszczono w 25 ml chlorku metylenu i otrzymany roztwór oziębiono do temperatury -30°C , po czym dodano 0,5 ml merkaptanu etylowego, a następnie 0,2 ml związku trójfluorku boru z eterem. Otrzymany roztwór mieszano w temperaturze -20° — -10°C w ciągu 2 godzin, po czym przemyto 2 razy rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodowego i 2 razy wodnym roztworem chlorku sodowego. Otrzymany ekstrakt osuszono siarczanem magnezowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika i chromatografii otrzymano 101 mg związku tytułowego w postaci bezbarwnego oleju.

NMR (CDCl₃): 1,37 (3 H, tryplet, $J = 7$ Hz, S—CH₂—CH₃), 2,60 (2 H, kwartet, $J = 7$ Hz, S—CH₂—CH₃), 3,13 (1 H, dublet, $J = 17$ Hz, 6β—CH), 3,41 (2 H, dublet, $J = 8$ Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2\text{S}$), 3,65 (1 H, podwójny dublet, $J = 17$ Hz, $J' = 2,5$ Hz, 6α—CH), 3,64 (3 H, singlet, —OCH₃), 4,94 (1 H, tryplet, $J = 8$ Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 5,27 (1 H, poszerzony singlet, 3—CH), 5,85 (1 H, dublet, $J = 2,5$ Hz, 5—CH), 5,48 (2 H, kwartet, $J = 4$ Hz, CO₂CO₂CH₂ OCH₃).

Ester metoksymetylowy kwasu klawulanowego można wytworzyć poddając sól sodową kwasu klawulanowego reakcji z eteremchlorometylometylowym w środowisku dwumetyloformamidu.

Przykład XIII. Sposób wytwarzania estru metylowego kwasu 3-(2-tioetylo) etylideno-7-keto-

-4-oksa-1-azabicyklo [3, 2, 0] -heptanokarboksylowego-2.

Według schematu 13, 3,0 g estru metylowego kwasu klawulanowego dodano 0,9 ml merkaptanu etylowego, następnie 0,1 ml związku trójfluorku boru z eterem. Otrzymany roztwór mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin, po czym reakcję zahamowano dodając roztwór wodorowęglanu sodowego i otrzymany ekstrakt organiczny przemyto wodnym roztworem chlorku sodowego. Po odparowaniu rozpuszczalnika i chromatografii otrzymano 78 mg związku tytułowego w postaci przezroczystego oleju.

ν_{max} (CHCl₃): 1800, 1750, 1690 cm^{-1} .

NMR (CDCl₃): 1,27 (3 H, tryplet, $J = 7$ Hz, S—CH₂CH₃), 2,74 (2 H, kwartet, $J = 7$ Hz, S—CH₂—CH₃), 3,07 (1 H, dublet, $J = 17$ Hz, 6β—CH), 3,30 (2 H, dublet, $J = 7$ Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 3,70 (1 H, podwójny dublet, $J = 17$ Hz, $J' = 2,5$ Hz, 6α—CH), 3,86 (3 H, singlet, —CO₂CH₃), 4,84 (1 H, tryplet, $J = 7$ Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 5,17 (1 H, singlet, 3—CH), 5,77 (1 H, dublet, $J = 2,5$ Hz, 5—CH).

Przykład XIV. Sposób wytwarzania soli sodowej kwasu 3-(2-tioetylo) etylideno-7-keto-4-oksa-1-azabicyklo [3,2,0] heptanokarboksylowego-2.

Według schematu 14, 70 mg estru metylowego rozpuszczono w 10 ml czterowodorofuranu i 30 ml wody. Tioester poddano hydrolizie przy użyciu 1 normalnego NaOH, przy pH 9,0 z utrzymaniem stałej wartości pH, otrzymując z dobrą wydajnością 50 mg soli sodowej.

ν_{max} (KBr): 1785, 1690, 1600 cm^{-1} .

NMR (D₂O): 1,05 (3 H, tryplet, $J = 7$ Hz, SCH₂—CH₃), 2,37 (2 H, kwartet $J = 7$ Hz, SCH₂CH₃), 2,90 (1 H, dublet, $J = 17$ Hz, 6β—CH), 3,14 (2 H, dublet, $J = 7$ Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 3,40 (1 H, podwójny dublet, $J = 17$ Hz, $J' = 2,5$ Hz, 6α—CH), 4,65 (1 H, tryplet, $J = 7$ Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 4,79 (1 H, singlet, 3—CH), 5,50 (1 H, dublet, $J = 2,5$ Hz, 5—CH).

Przykład XV. Sposób wytwarzania estru antrylometylowego kwasu 3-(2-tioetylo) etylideno-7-keto-4-oksa-1-azabicyklo [3,2,0] heptanokarboksylowego-2.

Według schematu 15, 1,3 g estru antrylometylowego kwasu klawulanowego rozpuszczono w chlorku metylenu, po czym do otrzymanego roztworu dodano w temperaturze -70°C 0,2 ml merkaptanu etylowego, a następnie 20 kropli związku trójfluorku boru z eterem. Otrzymanej mieszaninie reakcyjnej pozwolono ogrzać się, przy mieszaniu, do temperatury -30°C , po czym reakcję zahamowano dodając roztwór wodorowęglanu sodowego. Ekstrakt organiczny przemyto 2 razy wodnym roztworem chlorku sodowego i osuszono siarczanem magnezowym. Po chromatografii otrzymano 207 mg związku tytułowego w postaci oleju o barwie fioletowej.

ν_{max} (CHCl₃): 1800, 1750, 1695 cm^{-1} .

NMR (CDCl₃): 1,13 (3 H, tryplet, $J = 7$ Hz, S—CH₂CH₃), 2,28 (2 H, kwartet, $J = 7$ Hz, S—CH₂CH₃), 2,95 (1 H, dublet, $J = 17$ Hz, 6β—CH), 3,10 (2 H, dublet, $J = 7$ Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 3,40 (1 H, podwójny dublet, $J = 17$ Hz, $J' = 2,5$ Hz, 6α—CH), 4,54 (1 H, tryplet, $J = 7$ Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 5,05 (1 H, singlet, 3—CH), 5,55 (1 H, dublet, $J = 2,5$ Hz, 5—

—CH), 6,16 (2 H, singlet, —CO₂CH₂), 7,2—8,5 (9 H, multiplet, aryl).

Ester antrylometylowy kwasu klawulanowego, stosowany jako związek wyjściowy, można wytworzyć w następujący sposób.

0,5 g soli sodowej kwasu klawulanowego i 1,0 g 9-chlorometyloantracenu w dwumetyloformamidzie mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpuszczono w octanie etylu i wodzie. Warstwę organiczną przemyto wodnym roztworem chlorku sodowego, osuszono siarczanem magnezowym i odparowano. Po chromatografii otrzymano 0,5 gżądanego związku w postaci krystalicznego ciała stałego o barwie żółtej. Temperatura topnienia: 120°C.

$\nu_{\max}$ (KBr): 1760, 1740, 1698 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): 1,36 (1 H, poszerzony singlet, —OH), 2,90 (1 H, dublet, J = 17 Hz, 6β—CH), 3,35 (1 H, podwójny dublet, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α—CH), 3,98 (2 H, dublet, J = 7 Hz, =CH—CH₂), 4,62 (1 H, tryplet, J = Hz, =CH—CH₂), 4,80 (1 H, singlet, 3—CH), 5,52 (1 H, dublet, J = 2,5 Hz, 5—CH), 6,14 (2 H, singlet, CO₂CH₂), 7,16—8,42 (9 H, multiplet, aryl).

Przykład XVI. Sposób wytwarzania estru metoksymetylowego kwasu 3-(2-tiometylo) etylideno-7-keto-4-oksa-1-azabicyklo [3,2,0] heptanokarboksylowego-2.

Według schematu 16, 2, 3 g estru metoksymetylowego kwasu klawulanowego rozpuszczono w 50 ml chlorku metylenu. Oziębiono otrzymany roztwór przy mieszaniu do temperatury —30°C, po czym dodano 0,5 ml związku trójfluorku boru z eterem. Następnie przez roztwór przepuszczono powoli, w ciągu 1 godziny, merkaptan metylowy, utrzymując temperaturę —20° — —10°C. Otrzymany roztwór mieszano przez 1/2 godziny w temperaturze —10°C, po czym przepuszczono przez niego azot i reakcję zahamowano dodając 3% roztwór wodorowęglanu sodowego. Otrzymany ekstrakt organiczny przemyto roztworem wodorowęglanu i 2 razy wodnym roztworem chlorku sodowego, po czym osuszono siarczanem sodowym, przesączono i odparowano. Pozostałość poddano chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, przy użyciu do elucji mieszaniny octanu etylu i benzyny o temperaturze wrzenia 60°—80°C, otrzymując 185 mg związku tytułowego w postaci przezroczystego oleju.

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1795 — 1810, 1755, 1695 cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): 1,96 (3 H, singlet, S—CH₃), 2,98 (1 H, dublet, J = 17 Hz, 6β—CH), 3,17 (2 H, dublet, J = 7 Hz, =CH—CH₂S), 3,50 (1 H, podwójny dublet, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α—CH), 3,45 (3 H, singlet, —OCH₃), 4,77 (1 H, tryplet, J = 7 Hz, =CH—CH₂), 5,10 (1 H, poszerzony singlet, 3—CH), 5,32 (2 H, multiplet, CO₂CH₂), 5,72 (1 H, dublet, J = 2,5 Hz, 5—CH).

Przykład XVII. Sposób wytwarzania soli litowej kwasu 3-(2-tiometylo) etylideno-7-keto-4-oksa-1-azabicyklo [3,2,0] heptanokarboksylowego-2.

Według schematu 17, 130 mg estru metoksymetylowego rozpuszczono w 10 ml czterowodofuranu

i 40 ml wody i otrzymany roztwór poddano w ciągu 30 minut hydrolizie przy użyciu 1 normalnego wodorotlenku litowego, utrzymując stałą wartość pH 9. Następnie otrzymany roztwór odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 55 ml i pozostałość tę dokładnie ucierano z 15 ml acetonu. Wydzielony osad o barwie białej odsączono i przemyto eterem, otrzymując 98 mg związku tytułowego.

$\nu_{\max}$ (KBr): 1760, 1690, 1610 cm⁻¹.

NMR (D₂O): 1,87 (3 H, singlet, S—CH₃), 2,86 (1 H, dublet, J = 17 Hz, 6β—CH), 3,03 (2 H, dublet, J = 7 Hz, =CH—CH₂), 3,38 (1 H, podwójny dublet, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α—CH), 4,61 (1 H, tryplet, J = 7 Hz, =CH—CH₂), 4,77 (1 H, singlet, 3—CH), 5,61 (1 H, dublet, J = 2,5 Hz, 5—CH).

Przykład XVIII. Sposób wytwarzania soli litowej kwasu 3-(2-tioetylo) etylideno-7-keto-4-oksa-1-azabicyklo [3,2,0] heptanokarboksylowego-2.

Według schematu 18, 70 mg estru metoksymetylowego rozpuszczono w 10 ml czterowodofuranu i 30 ml wody i otrzymany roztwór poddano w ciągu 35 minut hydrolizie przy użyciu 1 normalnego wodorotlenku litowego, utrzymując stałą wartość pH 9. Następnie otrzymany roztwór odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość dokładnie ucierano z 20 ml acetonu. Wydzielony osad odsączono i przemyto 2 razy po 10 ml eteru, otrzymując 30 mg związku tytułowego.

$\nu_{\max}$ (KBr): 1760, 1690, 1610 cm⁻¹.

NMR (D₂O): 1,20 (3 H, tryplet, J = Hz, =CH₂—CH₃), 2,50 (2 H, kwartet, J = 7 Hz, SCH₂CH₃), 3,05 (1 H, dublet J = 17 Hz 6β—CH), 3,27 (2 H, dublet, J = 7 Hz, =CH—CH₂), 3,55 (1 H, podwójny dublet, J = 17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6α—CH), 4,68 (1 H, tryplet, J = 7 Hz, =CH—CH₂), 4,92 (1 H, singlet, 3—CH), 5,70 (1 H, dublet, J = 2,5 Hz, 5—CH).

Przykład XIX. A. 50 mg soli sodowej kwasu 3-(2-tiobenzyletylideno)-7-keto-4-oksa-1-azabicyklo [3,2,0] heptanokarboksylowego-2 można rozpuścić w 10 ml jałowego fizjologicznego roztworu soli, otrzymując roztwór odpowiedni do wstrzyknięcia.

B. 50 mg soli sodowej kwasu 3-(2-tioetyloetylideno)-7-keto-4-oksa-1-azabicyklo [3,2,0] heptanokarboksylowego-2 można rozpuścić w 10 ml jałowego fizjologicznego roztworu soli i zmieszać z roztworem 250 mg soli sodowej amoksycyliny w 5 ml wody do iniekcji, otrzymując roztwór odpowiedni do natychmiastowego wstrzyknięcia.

Przykład XX. 9-etylotiodezoksyklawulanian p-nitrobenzylu.

W 50 ml chlorku metylenu rozpuszcza się 1 g klawulanianu p-nitrobenzylu i roztwór schładza do temperatury —30°C, po czym, w tej temperaturze dodaje 0,2 ml eteratu trójfluorku borowego, a następnie roztwór 0,24 ml etanotolu w 10 ml chlorku metylenu i całość miesza w ciągu 2 godzin w atmosferze azotu w temperaturze w granicach od —30°C do —10°C. Uzyskaną mieszaninę przemycywa się dwukrotnie porcjami po 50 ml 33% roztworu kwaśnego węglanu sodowego i 50 ml wody. Warstwę ograniczną suszy się nad bezwodnym siarczanem magnezowym, a następnie odpedza rozpuszczalnik uzyskując w wyniku olej, któ-

ry poddaje się oczyszczaniu metodą chromatograficzną na żelu krzemionkowym. Uzyskuje się 204 mg tytułowego związku w postaci bezbarwnego oleju o $[\alpha]^{20}_D + 17,9^\circ$ (C, 1,0; CHCl_3); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1803, 1760 i 1698 cm^{-1} ; $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,25 (3 H, t, J 6 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,48 (2H, q, J 6 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,09 (1H, d, J 17 Hz, $6\beta-\text{CH}$), 3,49 (1H, dd, J 17 i 2,5 Hz, $6\alpha-\text{CH}$), 3,3 (2H, d, J 8 Hz, $9-\text{CH}_2$), 4,8 (1H, t, J 8 Hz, $8-\text{CH}$), 5,2 (1H, s, $3-\text{CH}$), 5,4 (2H, s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5,75 (1H, d, J 2, 5 Hz, $5-\text{CH}$), 7,57 i 8,32 (4H, 2d, $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$).

Przykład XXI. 9-etylosulfinylodezoksyklawulian p-nitrobenzylu.

Do mieszanego roztworu 1, 16 g 9-etylotiodezoksyklawulianu p-nitrobenzylu w 40 ml suchego chlorku metylenu wkrapla się w ciągu ponad 5 minut roztwór 532 g kwasu m-chloronadbenzoowego w 25 ml chlorku metylenu i całość miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°C , po czym przemywa w temperaturze 0°C , po czym przemywa rozcieńczonym roztworem kwaśnego węgla sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Po oczyszczeniu metodą chromatograficzną na żelu krzemionkowym uzyskuje się 0,7 g tytułowego produktu w postaci mieszaniny sulfotlenków RiS o $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1803, 1760 i 1698 cm^{-1} ; $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,35 (3 H, t, J 6 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,1 (1 H, d, J 17 Hz, $6\beta-\text{CH}$), 3,6 (1H, dd, J 17 i 2,5 Hz, $6\alpha-\text{CH}$), 3,48 (2H, d, J 7 Hz, $9-\text{CH}_2$), 4,9 (1H, t, J 7 Hz, $8-\text{CH}$), 5,1 (1H, s, $3-\text{CH}$), 5,32 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 5,75 (1H, d, J 2,5 Hz, $5-\text{CH}$), 7,58 i 8,29 (4H, 2d, $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$).

Przykład XXII. 9-etylosulfonylodezoksyklawulian p-nitrobenzylu.

Do mieszanego i chłodzonego w mieszaninie wody z lodem roztworu 1,39 g 9-etylotiodezoksyklawulianu p-nitrobenzylu w 50 ml suchego dwuchlorometanu wkrapla się roztwór 1,42 g kwasu m-chloronadbenzoowego w 30 ml suchego chlorku metylenu i całość miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze w granicach $0-5^\circ\text{C}$, po czym rozcieńcza octanem etylu. Warstwę organiczną przemywa się jednorazowo nasyconym roztworem wodnym kwaśnego węgla sodowego, solanką, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje, uzyskując tytułowy ester w postaci piany. Po oczyszczeniu chromatograficznym na żelu krzemionkowym uzyskuje się 1 g tytułowego związku o $[\alpha]^{20}_D + 6,6^\circ$ (c. 1,0; CHCl_3); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1805, 1760, 1700 i 1320 cm^{-1} ; $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,35 (3H, t, J 6 Hz, CH_2CH_3), 2,9 (2H, q, J 6 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,05 (1H, d, J 17 Hz, $6\beta-\text{CH}$), 3,65 (1H, dd, J 17 i 2,5 Hz, $6\alpha-\text{CH}$), 3,80 (2H, d, J 7 Hz, $9-\text{CH}_2$), 4,9 (1H, t, J 7 Hz, 8CH), 5,28 (1H, s, $3-\text{CH}$), 5,35 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ar}$), 5,8 (1H, d, J 2,5 Hz, $5-\text{CH}$), 7,58 i 8,31 (4H, 2d, $p\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$).

Przykład XXIII. 9-etylotiodezoksyklawulian sodowy.

Roztwór 103 mg 9-etylotiodezoksyklawulianu sodowego w 5 ml suchego czterowodorofuranu dodaje się wstępnie uwodornionej zawiesiny 100 mg katalizatora 10% Pd/C w 10 ml czterowodorofuranu i całość uwodarnia w ciągu 1,5 godziny pod ciśnieniem 1 atmosfery. Następnie mieszaninę prze-

sącza się przez celit, dodaje jeden równoważnik wodnego roztworu kwaśnego węgla sodowego i odpędza czterowodorofuran. Po dodaniu 10 ml wody warstwę wodną przemywa się eterem i zakwasza 0,1 n roztworem HCl do pH = 7,5. Mieszaninę liofilizuje się uzyskując w wyniku tytułową sól w postaci 38 mg bezpostaciowego osadu o $\nu_{\max}(\text{KBr})$ 1780, 1690 i 1610 cm^{-1} ; $\delta(\text{D}_2\text{O})$ 1,25 (3H, t, J 7 Hz, CH_2CH_3), 2,57 (2H, q, J 7 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,09 (1H, d, J 17,5 Hz, $6\beta-\text{CH}$), 3,32 (2H, d, J 7 Hz, $9-\text{CH}_2$), 3,6 (1H, dd, J 17,5 Hz i 2,5 Hz, $6\alpha-\text{CH}$), 4,85 (1H, t, J 7 Hz, $8-\text{CH}$), 4,99 (1H, s, $3-\text{CH}$), 5,75 (1H, d, J 2,5 Hz, $5-\text{CH}$).

Przykład XXIV. 9-etylosulfinyloklawulian sodowy. W wyniku wodorolizy 0,7 g 9-etylosulfinyloklawulianu p-nitrobenzylu w 50 ml czterowodorofuranu zawierającego 700 mg katalizatora 10% Pd/C, a następnie wydzielania soli sodowej w sposób opisany w przykładzie XXIII uzyskuje się 0,364 g tytułowej soli o $\nu_{\max}(\text{KBr})$ 1785, 1690 i 1620 cm^{-1} ; $\delta(\text{D}_2\text{O})$ 1,36 (3H, t, J 7 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,9 (2H, q, J 7 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,19 (1H, d, J 17 Hz, $6\beta-\text{CH}$), 3,65 (1H, dd, J 17 i 2,5 Hz, $6\alpha-\text{CH}$), 3,75 (2H, d, J 7 Hz, $9-\text{CH}_2$), 4,7 (1H, pod HOD, $8-\text{CH}$), 5,1 (1H, s, $3-\text{CH}$), 5,81 (1H, d, 2,5 Hz, $5-\text{CH}$).

Przykład XXV. 9-etylosulfonyloklawulian sodowy.

W wyniku wodorolizy 1 g 9-etylosulfonyloklawulianu p-nitrobenzylu rozpuszczonego w 30 ml suchego czterowodorofuranu zawierającego 1 g katalizatora 10% Pd/C, a następnie wydzielania soli sodowej w sposób opisany w przykładzie XXIII uzyskuje się 0,69 g tytułowego związku o $[\alpha]^{20}_D + 21^\circ$ (c. 0,338; H_2O), $\nu_{\max}(\text{KBr})$ 1787, 1690 i 1625 cm^{-1} ; $\lambda_{\max}(\text{EtOH})$ 222 nm; $\delta(\text{D}_2\text{O})$ 1,3 (3H, t, J 7 Hz, CH_2CH_3), 3,15 (2H, q, J 7 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,14 (1H, d, J 17 Hz, $6\beta-\text{CH}$), 3,56 (1H, dd, J 17 i 2,5 Hz, $6\alpha-\text{CH}$), 3,97 (2H, d, J 7 Hz, $9-\text{CH}_2$), 4,77 (1H, t, J 7 Hz, $8-\text{CH}$), 5,01 (1H, s, $3-\text{CH}$), 5,76 (1H, d, J 2,5 Hz, $5-\text{CH}$).

Przykład XXVI. 9-fenylotiodezoksyklawulian p-nitrobenzylu.

W wyniku reakcji 1g klawulianu p-nitrobenzylu z 0,31 ml tiofenolu w 100 ml dwuchlorometanu zawierającego 15 kropli eteratu trójfluorku borowego prowadzonej w temperaturze w granicach od -30°C do 0°C , a następnie wydzielania uzyskanego produktu w sposób opisany w przykładzie XX uzyskuje się 110 mg tytułowego związku w postaci jasnożółtego osadu o $[\alpha]^{20}_D + 9,0^\circ$ (C, 0,98; CHCl_3); $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1805, 1755 i 1690 cm^{-1} ; $\lambda_{\max}(\text{dioksan})$ 258 (14600) nm; $\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,87 (1H, d, J 17 Hz, $6\beta-\text{CH}$), 3,42 (1H, dd, J 17 i 2,5 Hz, $6\alpha-\text{CH}$), 3,58 (2H, d, J 8 Hz, $9-\text{CH}_2$), 4,75 (1H, dt, J 8 i 1 Hz, $8-\text{CH}$), 5,04 (1H, d, J 1 Hz, $3-\text{CH}$), 5,18 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ar}$), 5,57 (1H, d, J 2,5 Hz, $5-\text{CH}$), 7,1—7,5 (5H, m, SC_6H_5), 7,42 i 8,17 (4H 2d, $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$).

Przykład XXVII. 9-fenylsulfinylodezoksyklawulian p-nitrobenzylu.

W wyniku reakcji 0,11 g 9-fenylotiodezoksyklawulianu p-nitrobenzylu z 50 mg kwasu chloronadbenzoowego w 10 ml dwuchlorometanu prowadzonej w ciągu 1 godziny w temperaturze w gra-

nicach 0-5°C, a następnie obróbki uzyskanego produktu w sposób opisany w przykładzie XXI uzyskuje się 103 mg tytułowego związku w postaci białej piany o $[\alpha]^{20}_D + 27,1$ (c. 0,95, CHCl₃); $\nu_{\max}$ (CHCl₃) 1805, 1755, 1690 i 1045 cm⁻¹; $\lambda_{\max}$ (diksan) 262 (11,450) nm; δ (CDCl₃) 2,66 i 2,80 (1H, 2d, J 17Hz 6 β —CH), 3,2-3,8 (3H, m, 6 α —CH) i 9-CH₂, 6,70 i 6,74 (1H, dt, J 4 i 1,5 Hz, 8—CH), 5,07 (1H, dt, J 4 i 1,5 Hz, 8—CH), 5,07 (1H, br, s, 3—CH), 5, 27 (2H, s, —CH₂—Ar), 5,41 i 5,48 (1H, 2d, J 3Hz, 5CH), 7,3—7,7 (7H, m) i 8,22 (2H, d) (Ar—H).

Przykład XXVIII. 9-fenylosulfonylodezoksyklawulian p-nitrobenzylu.

W wyniku reakcji 2,5 g 9-fenyliodezoksyklawulianu p-nitrobenzylu z 2,52 g kwasu m-chloronadbenzoesowego w 180 ml dwuchlorometanu prowadzonej w ciągu 2 godzin w temperaturze w granicach 0-5°C, a następnie obróbki uzyskanego produktu w sposób opisany w przykładzie XXII uzyskuje się 2,25 g tytułowego związku w postaci białego, drobnokrystalicznego osadu o temperaturze topnienia 163-166°C, $[\alpha]^{20}_D + 36,60$, (c. 1,02; DMSO), Wartości oznaczone: C, 55,1; H, 3,8; N, 6,1; S, 7,0%; Wartości obliczone dla C₂₁H₁₈N₂O₈S: C, 55,0; H, 3,9; N, 6,1; S, 7,0%; $\nu_{\max}$ (CHCl₃) 1805, 1752, 1692, 1310 i 1150 cm⁻¹; $\lambda_{\max}$ (dioksan) 261 (s) (10,670), 265,5 (10,970) i 271 (s) (10,160) nm; δ (CD₃)₂SO 2,54 (1H, d, J 17Hz, 6 β —CH), 3,50 (1H, dd, J 17 i 3Hz, 6 α —CH), 4,02 (2H, d, J 8Hz, 9—CH₂), 4,69 (1H, t, J 8—CH), 5,34 (2H, s, CH₂Ar), 5,42 (1H, d, J 3Hz, 5—CH), 5,47 (1H, s, 3—CH), 7,4-8,4 (9H, m, Ar—H).

Przykład XXIX. 9-fenyliodezoksyklawulian litowy.

Do wstępnie uwodornionej zawiesiny 0,5 katalizatora 10% Pd/C w 10 ml czterowodorofuranu dodaje się roztwór 400 mg 9-fenyliodezoksyklawulianu p-nitrobenzylu w 10 ml czterowodorofuranu i całość uwodarnia w ciągu 2 godzin pod ciśnieniem 1 atmosfery. Następnie mieszaninę przesącza się przez celit, roztwór zateża do objętości 15 ml i umieszcza w mieszaninie wody z lodem, po czym wkrapla roztwór 40 mg węglanu litowego w 5 ml wody. Całość miesza się w ciągu 3 minut i dodaje 30 ml wody. Roztwór wodny przemycia się 50 ml eteru i doprowadza do pH = 7. Po liofilizacji uzyskuje się 200 mg tytułowego związku w postaci żółtego osadu o $[\alpha]^{20}_D + 46,70$ (c. 0,94; H₂O), $\nu_{\max}$ (KBr) 1770, 1690 i 1615 cm⁻¹; δ (D₂O/HMDS) 2,56 (1H, d, J 18,5Hz, 6 β —CH), 3,1-3,8 (3H, m, 6 α —CH i 9—CH₂), 4,76 (1H, s, 3—CH), 5,43 (1H, d, J 3Hz, 5—CH), 7,0-7,5 (3H, m, C₆H₅), 8—CH zasłonięty przez HOD.

Przykład XXX. 9-fenylosulfinylklawulian litowy.

W wyniku wodorolizy 1,7 g 9-fenylosulfinylodezoksyklawulianu p-nitrobenzolu w 200 ml suchego czterowodorofuranu zawierającego 2 g katalizatora 10% Pd/C, a następnie wydzielenia soli litowej w sposób opisany w przykładzie XX uzyskuje się 0,6 g tytułowego związku w postaci pomarańczowego osadu będącego mieszaniną diastereomerów w stosunku 1:1 o $\nu_{\max}$ (KBr) 1785, 1687, 1625 i 1020 cm⁻¹; δ (D₂O) (HMDS) 2,52 i 2,54 (1H, 2d, J 16Hz, 6 β —CH), 3,34 (1H, br. d, J 16,5 Hz, 6 α —CH), 3,6—

—4,0 (2H, m, 9—CH₂), 4,80 (1H, s 3—CH), 5,27 i 5,36 (1H, 2d, J 2,5 Hz, 5—CH), 7,59 (5H, s, C₆H₅), 8—CH zasłonięty przez HOD.

Przykład XXXI. 9-fenylosulfonylodezoksyklawulian litowy.

W wyniku prowadzonej w ciągu 1 godziny wodorolizy 1,5 9-fenylosulfonylodezoksyklawulianu p-nitrobenzylu w 200 ml czterowodorofuranu zawierającego 8 g katalizatora 10% Pd/C, a następnie wydzielenia soli litowej w sposób opisany w przykładzie XX uzyskuje się 0,98 g tytułowego związku w postaci białego osadu o $[\alpha]^{20}_D + 4,49$ (c. 1,02; H₂O); $\nu_{\max}$ (KBr) 1787, 1692, 1625, 1309 i 1146 cm⁻¹; $\lambda_{\max}$ (H₂O) 261 (10,700), 267 (10,900) i 274 (9,000) nm; δ D₂O (HMDS) 2,39 (1H, d, J 17,5Hz, 6— β CH), 3,31 (1H, dd, J 17,5 i 2,5 Hz, 6 α —CH), 4,07 (2H, dd, J 8 i 15 Hz, 9—CH₂), 4,83 (1H, s, 3—CH), 5,26 (1H, d, J 2,5Hz, 5—CH), 7,4-8,0 (5H, m, C₆H₅), 8—CH zasłonięty przez HOD.

Przykład XXXII. 9-benzylotio-9-dezoksyklawulian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 2 godzin w temperaturze w granicach od -30°C do -10°C reakcji 4 g klawulianu p-nitrobenzylu z 1,63 g merkaptanu benzylowego w 200 ml dwuchlorometanu zawierającego 0,75 ml eteratu trójfluorku borowego, a następnie obróbki produktu sposobem z przykładu XX uzyskuje się 0,91 g tytułowego związku w postaci oleju o $\nu_{\max}$ (CHCl₃) 1800, 1750, 1690, 1600, i 1520 cm⁻¹; δ (CDCl₃) 3,05 (1H, d, J 17Hz, 6 β —CH), 3,21 (2H, d, J 8Hz, 9—CH₂), 3,55 (1H, dd, J 17 i 2,5Hz, 6 α —CH), 4,8 (1H, t, J 8Hz, 8—CH), 5,2 (1H, s, 3—CH), 5,35 (2H, s, pNO₂CH₂C₆H₄), 5,75 (1H, d, J 2,5 Hz, 5—CH), 7,34 (5H, s, C₆H₅), 7,6 i 8,3 (4H, 2d, p-NO₂C₆H₄).

Przykład XXXIII. 9-benzylsulfinyl-9-dezoksyklawulian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 1 godziny w temperaturze w granicach 0-5°C reakcji 461 mg 9-benzylotio-9-dezoksyklawulianu p-nitrobenzylu w 40 ml dwuchlorometanu z 180 mg kwasu m-chloronadbenzoesowego, a następnie obróbki produktu w sposób opisany w przykładzie XXI uzyskuje się, po oczyszczeniu metodą chromatograficzną, 264 mg tytułowego związku o $[\alpha]^{20}_D + 3,00$ (C 0,84, CHCl₃); $\nu_{\max}$ (CHCl₃) 1805, 1755, 1520 i 1340 cm⁻¹; δ (CDCl₃) 3,04 (1H, d, J 17Hz, 6 β —CH), 3,53 (1H, dd, J 17Hz, i 2Hz, 6 α —CH), 3,39 (2H, d, 9—CH₂), 3,88 (2H, d, CH₂C₆H₅), 4,86 (1H, t, J 8Hz, 8—CH), 5,2 (1H, s, 3—CH), 5,3 (2H, s, CH₂C₆H₄), 5,71 (1H, d, J 2,6Hz, 5—CH), 7,31 (5H, C₆H₅), 7,55 i 8,23 (4H, 2 d, p-NO₂C₆H₄).

Przykład XXXIV. 9-benzylsulfonyl-9-dezoksyklawulian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°C reakcji 446 mg 9-benzylotio-9-dezoksyklawulianu p-nitrobenzylu z 393 mg kwasu m-chloronadbenzoesowego w 30 ml dwuchlorometanu, a następnie obróbki w produkt w sposób opisany w przykładzie XXII uzyskuje się 289 mg tytułowego związku w postaci oleju o $[\alpha]^{20}_D + 4,7$ (C. 0,68; CHCl₃); $\nu_{\max}$ (CHCl₃) 1805 i 1750 cm⁻¹; δ (CDCl₃) 3,07 (1H, d, J 17Hz, 6 β —CH), 3,61 (1H, dd, J 17 i 2,5Hz, 6 α —CH), 3,71 (2H, d, 9—CH₂), 4,18 (2H, s, —CH₂C₆H₅), 4,81 (1H, t, J

8Hz, 8—CH), 5,22 (1H, s, 3—CH), 5,3 (2H, s, p-NO₂CH₂CH₂C₆H₄), 5,76 (1H, d, J 2,5Hz, 5—CH), 7,37 (5H, s, C₆H₅CH₂), 7,51 i 8,24 (4H, 2d, pNO₂C₆H₄).

Przykład XXXV. 9-benzylsulfinylo-9-dezoksyklawulanian sodowy.

W wyniku wodorolizy 259 mg 9-benzylsulfinylo-9-dezoksyklawulaninu p-nitrobenzylu w 15 ml suchego czterowodorofuranu zawierającego 265 mg katalizatora 10% Pd/C, a następnie wydzielania soli sodowej w sposób opisany w przykładzie XXIII uzyskuje się 124 mg tytułowego związku o $\nu_{\max}$ (KBr) 1785 i 1620 cm⁻¹; δ (D₂O) 3,05 (1H, d, J 17Hz, 6 β —CH), 3,41—3,68 (m, 3H, 6 α —CH i 9—CH₂), 4,04—4,3 (2H, m, —CH₂C₆H₅), 4,79 (1H, t, J 8Hz, 8—CH), 4,99 (1H, s, 3—CH), 5,7 (1H, d, J 2,5Hz, 5—CH), 7,38 (5H, s, C₆H₅).

Przykład XXXVI. 9-benzylsulfonylo-9-dezoksyklawulanian sodowy.

W wyniku wodorolizy 282 mg 9-benzylsulfonylo-9-dezoksyklawulanianu p-nitrobenzylu w 15 ml suchego czterowodorofuranu zawierającego 285 mg katalizatora 10% Pd/C, a następnie wydzielania soli sodowej w sposób opisany w przykładzie IV uzyskuje się 144 mg tytułowego związku o $\nu_{\max}$ (KBr) 1785, 1690 i 1610 cm⁻¹; δ (D₂O) 3,17 (1H, d, J 17Hz, 6 β —CH), 3,65 (1H, dd, J 17 i 2,5Hz, 6 α —CH), 4,06 (2H, d, 9—CH₂), 4,89 (1H, t, J 8Hz, 8—CH), 5,03 (1H, s, 3—CH), 5,85 (1H, d, J 2,5Hz, 5—CH), 7,51 (5H, s, —CH₂C₆H₅).

Przykład XXXVII. 9-metylotiodezoksyklawulanian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 2 godzin w temperaturze —10°C reakcji 1 g klawulanianu p-nitrobenzylu z 4-krotnym nadmiarem merkaptanu memetylowego w 50 ml dwuchlorometanu zawierającego 0,2 ml eteratu trófluorku borowego, a następnie obróbki produktu w sposób opisany w przykładzie XX uzyskuje się, po oczyszczeniu metodą chromatograficzną na żelu krzemionkowym, 0,252 g tytułowego związku w postaci jasnożółtego oleju o $\nu_{\max}$ (CHCl₃) 1805, 1760 i 1530 cm⁻¹; δ (CDCl₃) 2,0 (3H, s, S—CH₃), 3,05 (1H, d, J 17Hz, 6 β —H), 3,22 (2H, d, 9—CH₂), 3,56 (1H, dd, J 17 i 2,5Hz, 6 α —H), 4,8 (1H, t, J 8Hz, 8—CH), 5,2 (1H, s, 3—H), 5,34 (2H, s, CH₂C₆H₅), 5,74 (1H, d, J 2,5Hz, 5—CH), 7,68 i 8,3 (4H, 2d, p-NO₂C₆H₄).

Przykład XXXVIII. 9-metylosulfinyloklawulanian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 1 godziny w temperaturze w garnicach 0-5°C reakcji 504 mg 9-metylotiodezoksyklawulanianu p-nitrobenzylu z 238 mg kwasu m-chloronadbenzoesowego w 30 ml dwuchlorometanu, a następnie obróbki uzyskanego produktu sposobem z przykładu XXI uzyskuje się, po oczyszczeniu metodą chromatograficzną, 0,423 g tytułowego związku w postaci oleju o $\nu_{\max}$ (CHCl₃) 1805, 1760, 1730 i 1530 cm⁻¹; δ (DCCl₃) 2,49 (3H, 2s, S—CH₃), 3,05 (1H, d, J 17Hz, 6 β —CH), 3,52 (2H, d, 9—CH₂), 3,56 (1H, dd, 17 i 2,5 Hz, 6 α —CH), 4,89 (1H, t, J 8Hz, 8—CH), 5,25 (1H, s, 3—CH), 5,3 (2H, s, —CH₂Ar), 7,51 i 8,23 (4H, 2d, Ar-H).

Przykład XXXIX. 9-metylosulfonylodezoksyklawulanian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°C reakcji 516 mg 9-metylotiodezoksy-

klawulanianu p-nitro-benzylu z 550 mg kwasu m-chloronadbenzoesowego w 45 ml dwuchlorometanu, a następnie oczyszczenia produktu metodą chromatograficzną na żelu krzemionkowym uzyskuje się 0,467 g tytułowego związku w postaci oleju o $\nu_{\max}$ (CHCl₃) 1805, 1760, 1730 i 1530 cm⁻¹; δ (CDCl₃) 2,8 (3H, s, S—CH₃), 3,1 (1H, d, J 17Hz, 6 β —CH), 3,64 (1H, dd, J 17 i 2,5Hz, 6 α —CH), 3,8 (2H, d, J 8Hz, 9—CH₂), 4,89 (1H, t, J 8Hz, 8—CH), 5,25 (1H, s, 3—H), 5,31 (2H, s, CH₂C₆H₅), 7,55 i 8,3 (4H, 2d, p-NO₂C₆H₄).

Przykład XL. 9-metylotiodezoksyklawulanian sodowy.

W wyniku uwodornienia 252 mg 9-metylotiodezoksyklawulanianu p-nitrobenzylu w 10 ml czterowodorofuranu zawierającego 250 mg katalizatora 10% Pd/C, a następnie wydzielania produktu w sposób opisany w przykładzie XXIII uzyskuje się 105 mg tytułowego związku o $\nu_{\max}$ (KBr) 1785 i 1590 cm⁻¹; δ (D₂O) 2,5 (3H, s, —SCH₃), 3,08 (1H, d, J 17Hz, 6 β —CH), 3,23 (2H, d, J 8Hz, 9—CH₂), 3,57 (1H, dd, J 17 i 2,5Hz, 6 α —CH), 4,80 (1H, t, 8—CH), 4,96 (1H, s, 3—CH), 5,7 (1H, d, J 2,5Hz, 5—CH).

Przykład XLI. 9-metylosulfinylodezoksyklawulanian sodowy.

W wyniku wodorolizy 369 mg 9-metylosulfinylodezoksyklawulanianu p-nitrobenzylu w 20 ml suchego czterowodorofuranu 370 mg katalizatora 10% Pd/C, a następnie wydzielania soli sodowej w sposób opisany w przykładzie XXIII uzyskuje się 0,184 g tytułowego związku o $\nu_{\max}$ (KBr) 1780 i 1590 cm⁻¹; δ (D₂O) 2,58 (3H, br. s, SOCH₃), 3,08 (1H, d, J 17Hz, 6 β —CH), 3,54 (1H, dd, J 17 i 2,5Hz, 6 α —CH), 3,65 (2H, d, 9—CH₂), 4,78 (1H, t, 8—CH), 5,10 (1H, s, 3—CH), 5,73 (1H, d, J 2,5Hz, 5—CH).

Przykład XLII. 9-metylosulfonylodezoksyklawulanian sodowy.

W wyniku wodorolizy 422 mg 9-metylosulfonylokawulanianu p-nitrobenzylu w 10 ml suchego czterowodorofuranu zawierającego 420 mg katalizatora 10% Pd/C, a następnie wydzielania soli sodowej w sposób opisany w przykładzie XXIII uzyskuje się 0,195 g tytułowego związku o $\nu_{\max}$ (KBr) 1785 i 1590 cm⁻¹; δ (D₂O) 3,04 (3H, s, SO₂CH₃), 3,13 (1H, d, J 17Hz, 6 β —CH), 3,52 (1H, dd, J 17 i 2,5Hz, 6 α —CH), 4,05 (2H, d, J 8Hz, 9—CH₂), 4,86 (1H, t, 8—CH), 5,1 (1H, s, 3—CH), 5,82 (1H, d, J 2,5Hz, 5—CH).

Przykład XLIII. 9-(1,3, Δ^2 -tiazolin-2-yl)-9-dezoksyklawulanian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 2 godzin w temperaturze —10°C reakcji 2 g klawulanianu p-nitrobenzylu z 0,783 g 2-merkaptotiazoliny w 100 ml dwuchlorometanu zawierającego 0,36 ml eteratu trófluorku borowego, a następnie obróbki produktu sposobem z przykładu XX uzyskuje się 129 mg tytułowego związku w postaci oleju o $[\alpha]_{D}^{20}$ —11,62° (c, 1,29; CHCl₃) $\nu_{\max}$ (CHCl₃) 1802 i 1760 cm⁻¹; δ (CDCl₃) 3,08 (1H, d, J 17Hz, 6— β CH), 3,23—3,7 (3H, m, 6 α —CH i tiazolino—CH₂), 3,8 (2H, d, 9—CH₂), 4,15 (2H, t, tiazolino—CH₂), 4,9 (1H, t, 8—CH), 5,1 (1H, s, 3—CH), 5,28 (2H, Ar—CH), 5,69 (1H, d, J 2,5Hz, 5—CH), 7,49 i 8,2 (4H, 2d, Ar—H).

Przykład XLIV. 9-(1'H—1', 2', 4'-triazol-3'-il)-9-dezoksyklawulanian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 3 godzin w temperaturze -10°C reakcji 1 g klawulanianu p-nitrobenzylu z 0,314 g 1H-1,2,4-triazoliolu-3 w 80 ml acetonitrylu zawierającego 0,4 ml eteratu trójfluorku borowego, a następnie rozcieńczenia uzyskanej mieszaniny 300 ml octanu etylu i wydzielenia produktu w sposób opisany w przykładzie XX uzyskuje się 0,185 g tytułowego związku w postaci jasnożółtej piany o $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -3,76^{\circ}$ (c. 0,96, CHCl_3); ν_{max} (CHCl_3) 3450, 3100 (s), 1810, 1758 i 1695 cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 260 (9400) nm; δ (CDCl_3) 3,04 (1H, d, J 17Hz, 6 β -CH), 3,49 (1H, dd, J 17 i 2,5Hz, 6 α -CH), 3,80 (2H, d, J 8Hz, 9-CH₂), 4,91 (1H, J, Br. t 8Hz 8-CH), 5,1-5,4 (3H, m, -CH₂Ar i 3-CH), 5,66 (1H, d, J 2,5Hz, 5-CH), 7,46 i 8,15 (4H, 2d, Ar-H), 8,1 (1H, s, grupa giazolowa 5-CH).

Przykład XLV. 9-(2'-furanometylotio)-9-dezoksyklawulanian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 2 godzin w temperaturze -10°C reakcji 2 g klawulanianu p-nitrobenzylu z 0,62 ml merkaptanu furfurylowego w 100 ml chlorku metylu zawierającego 0,36 ml eteratu trójfluorku borowego, a następnie obróbki uzyskanego produktu sposobem opisanym w przykładzie XX uzyskuje się tytułowy związek w postaci 449 mg oleju o $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +21,05^{\circ}$ (c. 1,8, CHCl_3); ν_{max} (CHCl_3) 1805, 1755 i 1692 cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 217 (22,500) i 267,5 (11,150) nm; δ (CDCl_3) 3,03 (1H, d, J 17Hz, 6 β -CH), 3,22 (2H, d, J 8Hz, 9-CH₂), 3,45 (1H, dd, J 17 i 2,5Hz, 6 α -CH), 3,60 (2H, s, -SCH₂Ar), 4,70 (1H, br. t 8Hz, 8-CH), 5,10 (1H, s, 3-CH), 5,26 (2H, s, OCH₂Ar), 5,65 (1H, d, J 2,5Hz, 5-CH), 6,0-6,4 (2H, m, 3H i 4H grupy furanylowej), 7,2-7,4 (1H, m, 5-CH grupy furanylowej), 7,48 i 8,20 (4H, 2d, Ar-H).

Przykład XLVI. 9-cykloheksylotio-9-dezoksyklawulanian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 2 godzin w temperaturze -10°C reakcji 1 g klawulanianu p-nitrobenzylu z 0,38 ml merkaptanu cykloheksylowego w 50 ml dwuchlorometanu zawierającego 0,2 ml eteratu trójfluorku borowego, a następnie obróbki uzyskanego produktu sposobem opisanym w przykładzie XX uzyskuje się tytułowy związek w postaci 300 mg jasnożółtego oleju o $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +10,98$ (c. 1,3; CHCl_3); ν_{max} (CHCl_3) 1805, 1755 i 1690 cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 263 (9,100) nm; δ (CDCl_3) 1,0-2,1 (10H, m, -(CH₂)₅-), 2,4-2,8 (1H, m, -S-CH), 3,03 (1H, d, J 17Hz, 6 β -CH), 3,23 (2H, d, J 8Hz, 9-CH₂), 3,50 (1H, dd, J 17Hz i 2,5Hz, 6 α -CH), 4,72 (1H, br. t, J 8Hz, 8-CH), 5,11 (1H, s, 3-CH), 5,28 (2H, s, CH₂-Ar), 5,67 (1H, d, J 2,5Hz, 5-CH), 7,51 i 8,22 (4H, 2d, Ar-H).

Przykład XLVII. 9-(benzotiazol-2-ilotio)-9-dezoksyklawulanian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 2 godzin w temperaturze -10°C reakcji 1,67 g klawulanianu p-nitrobenzylu z 0,83 g 2-merkaptobenzotiazolu w 50 ml chlorku metylenu zawierającego 20 kropli eteratu trójfluorku borowego, a następnie obróbki uzyskanego produktu sposobem opisanym w przykładzie XX uzyskuje się 200 mg tytułowego związku w postaci jasnożółtego oleju o ν_{max} (CHCl_3) 1805 i 1760 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 3,06 (1H, d, 17Hz, 6 β -CH), 3,54 (1H, dd, J 17 i 2,5Hz, 6 β -CH), 4,04 2H, d, J

8Hz, 9-CH₂, 5,06 (1H, t, J 8Hz, 8-CH), 5,2-5,4 3H, m, 3CH i -CH₂Ar), 5,76 (1H, d, J 2,5Hz, 5-CH), 7,1-8,2 (8H, m, Ar-H).

Przykład XLVIII. 9-(5-metylo-1,3,4-tiadiazol-2-dotio)-9-dezoksyklawulanian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 2 godzin w temperaturze -10°C reakcji 2 g klawulanianu p-nitrobenzylu z 0,369 g 5-metylo-1,3,4-tiadiazoliolu-2 w 100 ml dwuchlorometanu zawierającego 0,36 g eteratu trójfluorku borowego, a następnie obróbki uzyskanego produktu w sposób opisany w przykładzie XX uzyskuje się 500 mg tytułowego związku w postaci pianki o $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1,88^{\circ}$ (c. 0,9; CHCl_3); δ (CDCl_3) 2,7 (3H, s -CH₃), 3,09 (1H, d, J 17Hz, 6 β -CH), 3,52 (1H, dd, J 17 i 2,5Hz, 6 α -CH), 3,95 (2H, d, 9-CH₂), 5,0 (1H, t, J 8Hz, 8-CH), 5,1 (1H, s, 3-CH), 5,28 (2H, CH₂-Ar), 5,7 (1H, d, J 2,5Hz, 5-CH), 7,5 i 8,2 (4H, 2d, Ar-H), ν_{max} (CHCl_3) 1800, 1750, 1520 cm^{-1} .

Przykład XLIX. 9-(1-metylotetrazol-5-ilotio)-9-dezoksyklawulanian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 2 godzin w temperaturze -10°C reakcji 3,34 g klawulanianu p-nitrobenzylu z 1,16 g 1-metylo-1,2,3,4-tetrazoliolu-5 w 100 ml dwuchlorometanu zawierającego 1 ml eteratu trójfluorku borowego, a następnie obróbki uzyskanego produktu sposobem z przykładu XX uzyskuje się tytułowy związek w postaci 1 g żółtej piany o ν_{max} (CHCl_3) 1806, 1760 i 1580 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 3,10 (1H, d, J 17Hz, 6 β -CH), 3,52 (1H, dd J 17 i 2,5Hz, 6 α -CH), 3,9 (3H, s, N-CH₃), 3,96 (2H, d, 9-CH₂), 5,01 (1H, t, J 8Hz, 8-CH), 5,1 (1H, s, 3-CH), 5,27 (2H, s, -CH₂Ar), 5,7 (1H, d, J 2,5Hz, 5-CH) 7,50 i 8,2 (4H, 2d, Ar-H).

Przykład L. 9-(3-fenylpropylotio)-9-dezoksyklawulanian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 2 godzin w temperaturze -10°C reakcji 2,0 g klawulanianu p-nitrobenzylu z 1 ml merkaptanu fenylpropylowego w 100 ml dwuchlorometanu zawierającego 0,36 ml eteratu trójfluorku borowego, a następnie obróbki uzyskanego produktu sposobem z przykładu XXV uzyskuje się 0,48 g tytułowego związku w postaci jasnożółtego oleju o $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +12^{\circ}$ (c. 1,62; CHCl_3); ν_{max} (CHCl_3) 1802, 1780, 1520 i 1340 cm^{-1} ; δ (CDCl_3) 1,6-2,05 (2H, m, -CH₂CH₂CH₂), 5,1 (1H, s, 3-CH), 5,22 (2H, s, -CH₂Ar), 5,6 (1H, d, J 2,5Hz, 5-CH), 7,45 i 8,2 (4H, 2d, Ar-H).

Przykład LI. 9-cykloheksylotio-9-dezoksyklawulanian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 2 godzin w temperaturze -10°C reakcji 1 g klawulanianu p-nitrobenzylu z 0,38 ml merkaptanu cykloheksylowego w 50 ml dwuchlorometanu zawierającego 0,2 ml eteratu trójfluorku borowego, a następnie obróbki uzyskanego produktu sposobem opisanym w przykładzie XXV uzyskuje się tytułowy związek w postaci 300 mg jasnożółtego oleju o $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +10,98$ (c. 1,3; CHCl_3); ν_{max} (CHCl_3) 1805, 1755 i 1690 cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 263 (9,100) nm; δ (CDCl_3) 1,0-2,1 (10H, m, -(CH₂)₅-), 2,4-2,8 (1H, m, -S-CH), 3,03 (1H, d, J 17Hz, 6 β -CH), 3,23 (2H, d, J 8Hz, 9-CH₂), 3,50 (1H, dd, J 17Hz, i 2,5Hz, 6 α -CH), 4,72 (1H, br. t, J 8Hz, 8-CH), 5,11 (1H, s, 3-CH), 5,28 (2H, s,

CH₂Ar), 5,67 (1H, d, J 2,5Hz, 5—CH), 7,51 i 8,22 (4H, 2d, Ar—H).

Przykład LII. 9-(benzotiazol-2-ilotio) -9-dezoksylawulanian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 2 godzin w temperaturze —10°C reakcji 1,67 g klawulanianu p-nitrobenzylu z 0,83 g 2-merkaptobenzotiazolu w 50 ml chlorku metylowego zawierającego 20 kropli eteratu trójfluorku borowego, a następnie obróbki uzyskanego produktu sposobem opisanym w przykładzie XXV uzyskuje się 200 mg tytułowego związku w postaci jasnożółtego oleju o $\nu_{\max}$ (CHCl₃) 1805 i 1760 cm⁻¹; δ (CDCl₃) 3,06 (1H, d, J 17Hz, 6 β —CH), 3,54 (1H, dd, J 17 i 2,5Hz, 6 α —CH), 4,04 (2H, d, J 8Hz, 9—CH₂), 5,06 (1H, t, J 8Hz, 8—CH), 5,2—5,4 (3H, m, 3CH i —CH₂Ar), 5,76 (1H, d, J 2,5Hz, 5—CH), 7,1—8,2 (8H, m, Ar—H).

Przykład LIII. 9-(5-metylo-1,3,4-tiadiazol-2-dotio) -9-dezoksylawulanian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 2 godzin w temperaturze —10°C reakcji 2 g klawulanianu p-nitrobenzylu z 0,869 g 5-metylo-1,3,4-tiadiazolotolu-2 w 100 ml dwuchlorometanu zawierającego 0,36 g eteratu trójfluorku borowego, a następnie obróbki uzyskanego produktu w sposób opisany w przykładzie XXV uzyskuje się 500 mg tytułowego związku w postaci pianki o $[\alpha]^{20}_D + 1,88^\circ$ (c 0,9; CHCl₃); δ (CDCl₃) 2,7 (3H, s, —CH₃), 3,09 (1H, d, J 17Hz, 6 β —CH), 3,52 (1H, dd, J 17 i 2,5Hz 6 α —CH), 3,95 (2H, d, 9—CH₂), 5,0 (1H, t, J 8Hz, 8—CH), 5,1 (1H, s, 3—CH), 5,28 (2H, CH₂—Ar), 5,7 (1H, d, J 2,5Hz, 5—CH), 7,5 i 8,2 (4H, 2d, Ar—H), $\nu_{\max}$ (CHCl₃) 1800, 1750, 1520 cm⁻¹.

Przykład LIV. 9-(1-metylotetrazol-5-ilotio)-9-dezoksylawulanian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 2 godzin w temperaturze —10°C reakcji 3,34 g klawulanianu p-nitrobenzylu z 1,16 g 1-metylo-1,2,3,4-tetrazolotolu-5 w 100 ml dwuchlorometanu zawierającego 1 ml eteratu trójfluorku borowego, a następnie obróbki uzyskanego produktu sposobem z przykładu XXV uzyskuje się tytułowy związek w postaci 1 g żółtej piany o $\nu_{\max}$ (CHCl₃) 1806, 1760 i 1580 cm⁻¹;

δ (CDCl₃) 3,10 (1H, d, J 17 Hz, 6 β —CH), 3,52 (1H, dd, J 17 i 2,5Hz, 6 α —CH), 3,9 (3H, s, N—CH₃), 3,96 (2H, d, 9—CH₂), 5,01 (1H, t, J 8Hz, 8—CH), 5,1 (1H, s, 3—CH), 5,27 (2H, s, —CH₂Ar), 5,7 (1H, d, J 2,5Hz, 5—CH), 7,50 i 8,2 (4H, 2d, Ar—H).

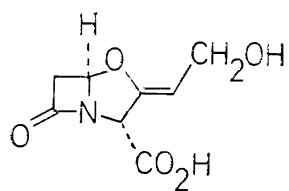
Przykład LV. 9-(3-fenylpropylotio)-9-dezoksylawulanian p-nitrobenzylu.

W wyniku prowadzonej w ciągu 2 godzin w temperaturze —10°C reakcji 2,0 g klawulanianu p-nitrobenzylu z 1 ml merkaptanu fenylpropylowego w 100 ml dwuchlorometanu zawierającego 0,36 ml eteratu trójfluorku borowego, a następnie obróbki uzyskanego produktu sposobem z przykładu XXV uzyskuje się 0,48 g tytułowego związku w postaci jasnożółtego oleju o $[\alpha]^{20}_D + 12^\circ$ (c 1,62; CHCl₃); $\nu_{\max}$ (CHCl₃) 1802, 1780, 1520 i 1340 cm⁻¹; (CDCl₃) 1,6—2,05 (2H, m, —CH₂CH₂CH₂—), 5,1 (1H, s, 3—CH), 5,22 (2H, s, —CH₂Ar), 5,6 (1H, d, J 2,5Hz, 5—CH), 7,45 i 8,2 (4H, 2d, Ar—H).

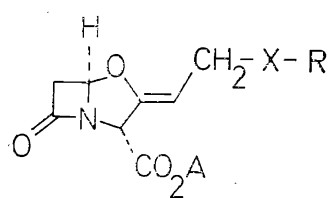
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych tioeterów kwasu klawulanowego o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom siarki, R oznacza grupę alkilową o 1—6 atomach węgla ewentualnie podstawioną grupę fenylową, hydroksylową, lub alkoksylową albo grupy tetrazolilową, tiadiazolilową, tiadiazolilową, triazolilową, benzotiazolilową, tiadiazolilową korzystnie podstawione grupą metylową lub metoksylową albo grupę fenylową, a A oznacza atom wodoru lub jon tworzący sól albo oznacza grupę alkilową, alilową, metoksymetylową, benzylową lub antrylometylową, **znamienny tym**, że ester kwasu klawulanowego o wzorze 11 w którym B oznacza grupę fenylową poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze H—S—R, w którym R ma wyżej podane znaczenie w obecności katalizatora kwasowego, a następnie ewentualnie deestryfikuje się otrzymany ester.

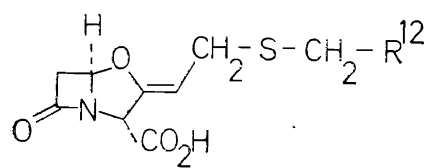
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym** że, jako kwasowy katalizator stosuje się związek trójfluorku boru z eterem.



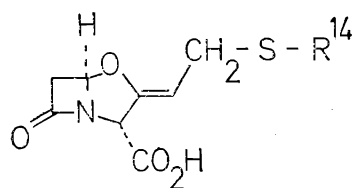
WZÓR 1



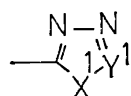
WZÓR 2



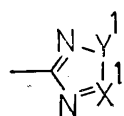
WZÓR 3



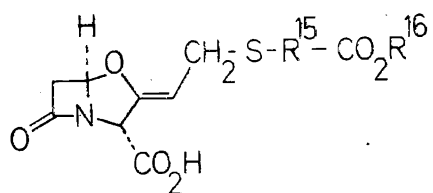
WZÓR 4



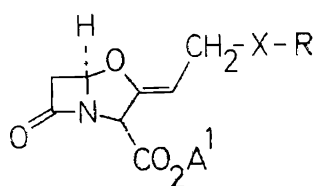
WZÓR 5



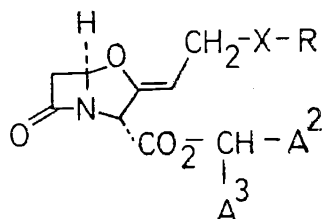
WZÓR 6



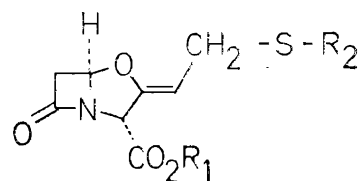
WZOR 7



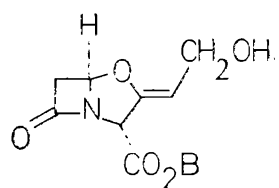
WZOR 8



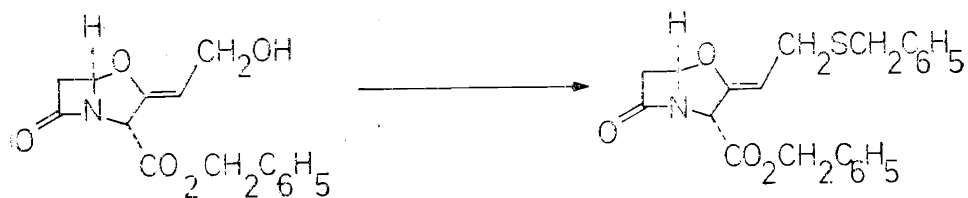
WZOR 9



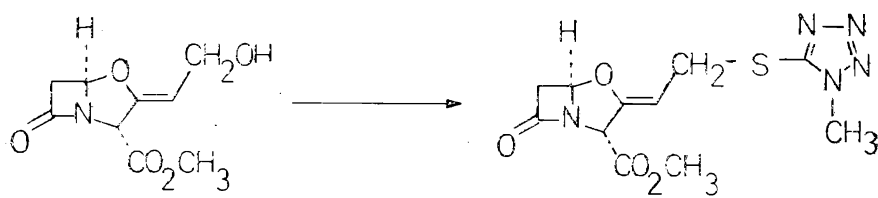
WZOR 10



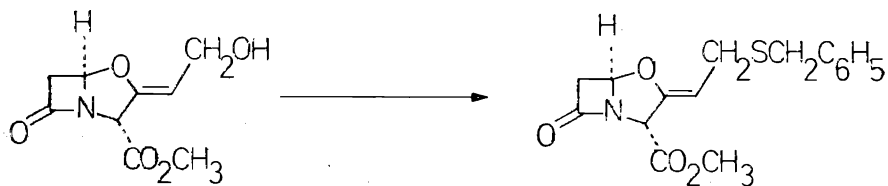
WZOR 11



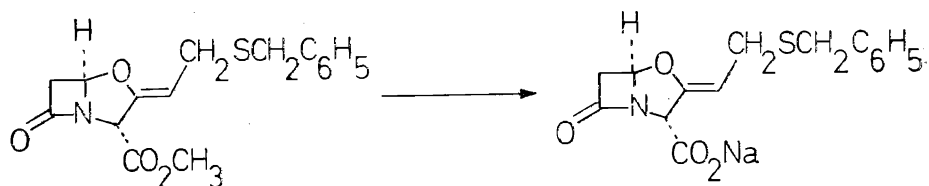
SCHEMAT 1



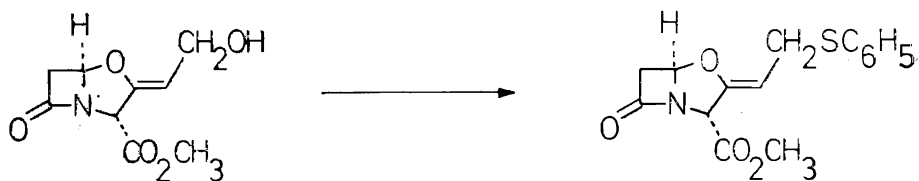
SCHEMAT 2



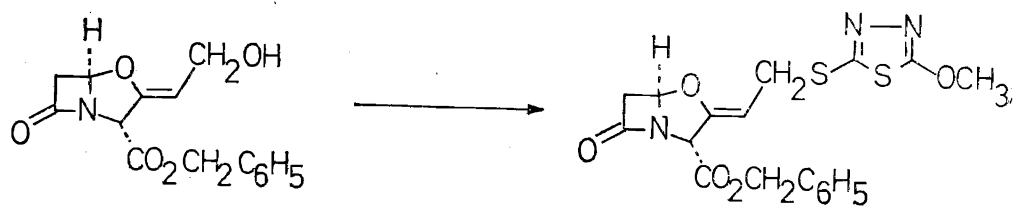
SCHEMAT 3



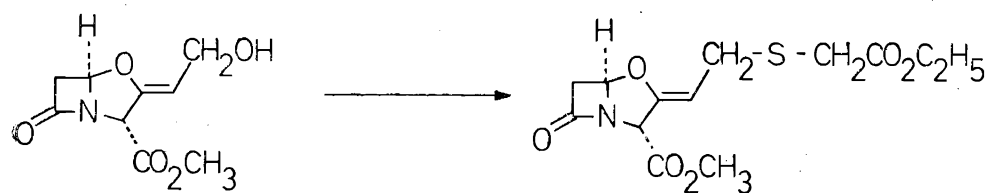
SCHEMAT 4



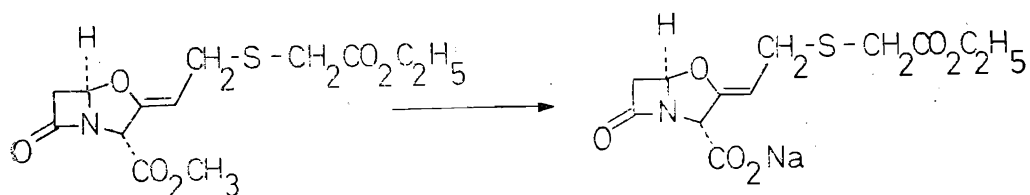
SCHEMAT 5



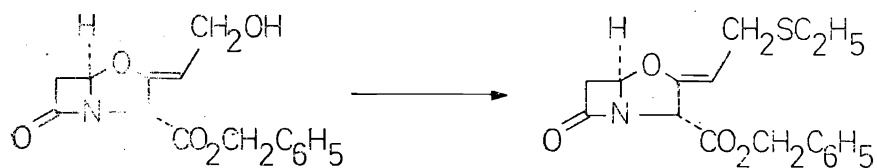
SCHEMAT 6



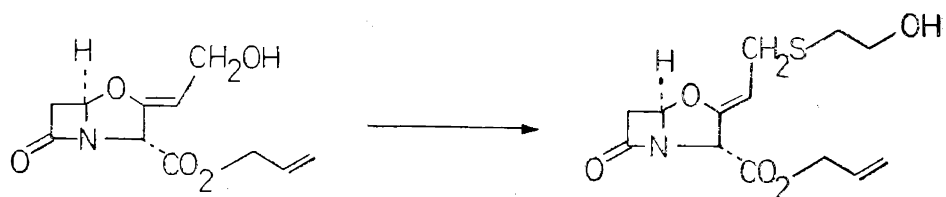
SCHEMAT 7



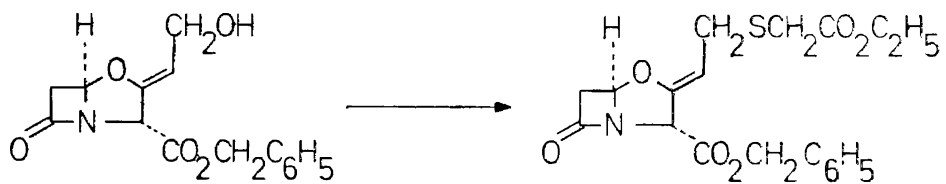
SCHEMAT 8



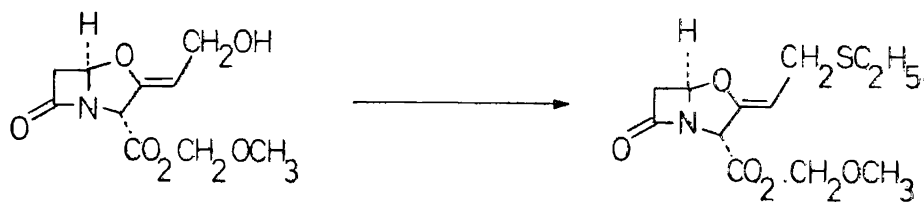
SCHEMAT 9



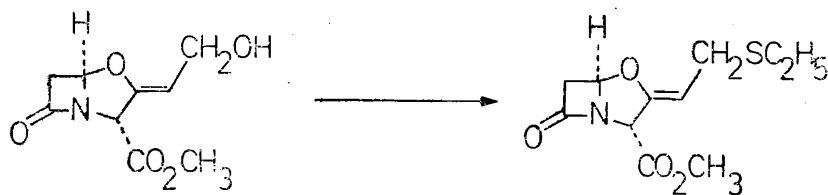
SCHEMAT 10



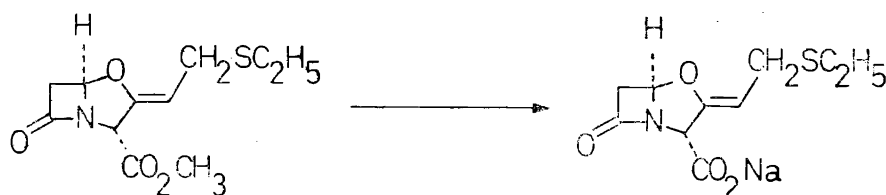
SCHEMAT 11



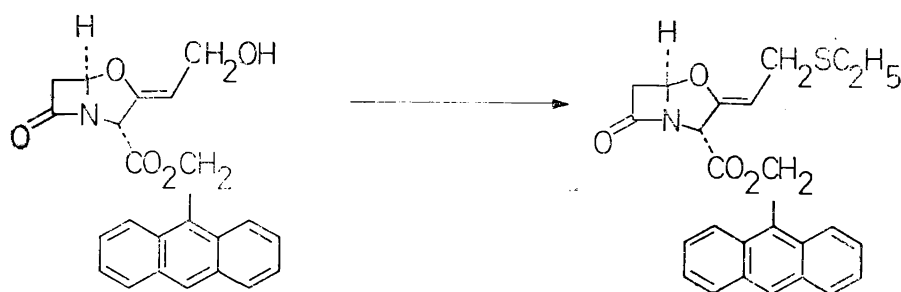
SCHEMAT 12



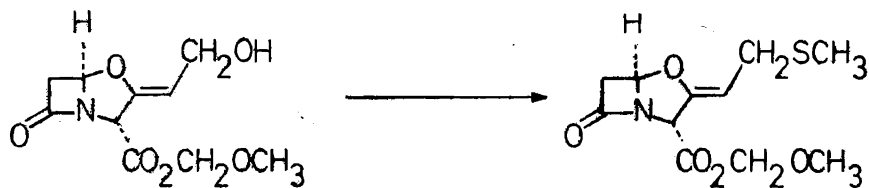
SCHEMAT 13



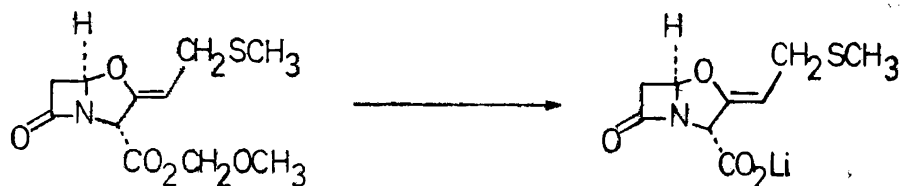
SCHEMAT 14



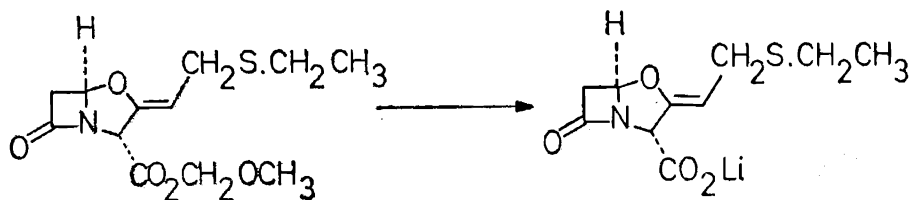
SCHEMAT 15



SCHEMAT 16



SCHEMAT 17



SCHEMAT 18