



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 04.05.74. (P. 170814)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75.

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 99/22

Int. Cl.²
C07D 499/46

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania penicylin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania penicylin o szerokim widmie aktywności przeciwbakteryjnej, czynnych wobec licznych gatunków bakterii Gram — dodatnich i Gram — ujemnych. Dzięki temu są one użytecznymi czynnikami terapeutycznymi, w mniejszym zakresie profilaktycznymi, dla ludzi i zwierząt, w tym drobiu.

Wiadomo, że szereg wytwarzanych dotychczas półsyntetycznych penicylin ma szerokie widmo aktywności, jednak żadna z nich pojedynczo nie wykazuje klinicznie użytecznego poziomu aktywności przeciwbakteryjnej wobec wszystkich organizmów patogennych mających znaczenie w praktyce klinicznej. Poszukiwane są penicyliny o szerokim widmie, cenne z powodu albo wyższego poziomu aktywności przeciwbakteryjnej albo szerszego widma aktywności aniżeli wykazywane przez penicyliny dotychczas dostępne.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania penicyliny o ogólnym wzorze 1 lub jej farmaceutycznie dozwolonej soli lub estru, w którym R oznacza grupę fenyłową, fenyłową podstawioną jedną lub więcej grupą funkcyjną taką jak grupa hydroksylowa, atom chlorowca, grupa nitrowa, alkoksylowa zawierająca 1—3 atomów węgla i grupa aminowa, grupę 2— lub 3— tienylową, cykloalkilową zawierającą 3—7 atomów węgla, cykloalkenylową zawierającą 5—7 atomów węgla lub alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, R³ ozna-

2

ca 1—3 atomów węgla, R¹ oznacza atom wodoru albo rodnik organiczny zawierający nie więcej niż 20 atomów węgla, R² oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, w których R⁵ oznacza grupę aminową, mono- albo dwualkiloaminową, w których grupy alkilowe zawierają 1—4 atomów węgla, cykloheksyloaminową, atom wodoru, grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, lub fenyłową, a R⁶ oznacza grupę aminową lub mono- albo dwualkiloaminową, w których grupy alkilowe zawierają 1—4 atomów węgla, lub cykloheksyloaminową.

Grupę oznaczoną symbolem R stanowią mogą takie grupy funkcyjne jak fenyłowa, 4-hydroksyfenylowa, 3-chloro-4-hydroksyfenylowa, 4-nitrofenylowa, 4-chlorofenyłowa, 4-fluorofenyłowa, 4-metoksyfenylowa, 4-aminofenyłowa, 2-tienylowa, 3-tienylowa, cyklopropylowa, cykloheksadienylowa — 1,4, izopropylowa lub metylowa.

Grupę R¹ stanowią mogą takie grupy funkcyjne jak atom wodoru, grupa fenyłowa, 4-hydroksyfenylowa, 4-nitrofenylowa, 4-chlorofenyłowa, 4-fluorofenyłowa, 4-metoksyfenylowa, 4-aminofenyłowa, metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butylowa, izobutylowa, trzeciorzędowa butylowa, metoksylowa, etoksylowa, n-propoksylowa, izopropoksylowa, metylenowa, etylenowa, etylotiolowa, n-propoksymetylowa, karbamylowa, karbamylometylowa, acetoksylowa, fenoksylowa, benzoiloksylo-

dazolilowa-5, cykloheksadienylowa-1,4, cyklopropylowa lub cykloheksylowa.

Grupę R^5 stanowią mogą takie grupy funkcyjne jak aminowa, metyloaminowa, n-butyloaminowa, trzeciorzędowa butyloaminowa, cykloheksyloaminowa, atom wodoru, grupa metylowa, etylowa, n-albo izopropylowa, n-, drugorzędowa lub trzeciorzędowa butylowa lub fenylowa.

Grupę R^6 stanowią mogą takie grupy funkcyjne jak aminowa, metyloaminowa, dwumetyloaminowa, etyloaminowa, dwuetyloaminowa, n-propyloaminowa, izopropylaminowa, trzeciorzędowa butyloaminowa, n-butyloaminowa lub cykloheksyloaminowa.

Korzystnie R oznaczają grupę fenylową, 4-hydroksyfenylową lub 3-tienylową.

Korzystnie R^1 oznacza grupę fenylową, 4-hydroksyfenylową, 4-chlorofenylową, 4-fluorofenylową, 4-nitrofenylową, 3-indolilową lub metylotiometylową.

Korzystnie R^3 oznacza atom wodoru.

Korzystnie R^5 oznacza grupę aminową lub atom wodoru.

Korzystnie R^6 oznacza grupę aminową.

Korzystną konfiguracją atomu węgla, do którego jest przyłączona grupa R we wzorze 1, jest konfiguracja D.

Korzystną konfiguracją atomu węgla, do którego jest przyłączona grupa R^2 we wzorze 1, jest konfiguracja D.

Odpowiednimi solami związków o ogólnym wzorze 1 są takie sole, jak sól sodowa, potasowa, wapniowa, magnezowa lub glinowa oraz sole amonowa lub podstawiona amonowa, takie, jak sole z trójalkiloaminami, takimi jak trójetyloaminą, prokainą, dwubenzylaminą, trójetanolaminą, 1-efenaminą, etylopiperydyną i z innymi aminami, użytymi do utworzenia soli z benzylopenicylinami. W przypadku związków o ogólnym wzorze 1, zawierających zasadowy azot w bocznym łańcuchu, mogą się tworzyć kwaśne sole addycyjne. Do soli takich należą takie sole jak siarczan, azotan, fosforan, boran, tiocyjanian, oraz chlorowcowodorki, takie jak chlorowodorek, bromowodorek i jodowodorek, oraz sole organiczne, takie jak octan, szczawian, winian, jablczan, cytrynian, bursztynian, benzoetan, askorbinian i metanosulfonian.

Odpowiednimi farmaceutycznie dozwolonymi estrami są takie estry, które łatwo rozkładają się w organizmie uwalniając wyjściowy kwas, takie jak estry acyloksyalkilowe, takie jak acetoksymetylowy, trójmetyloacetyloksymetylowy, α -acetoksymetylowy, α -acetoksybenzylowy i α -trójmetyloacetyloksymetylowy, oraz estry alkoksykarbonyloalkilowe takie jak metoksykarbonyloksymetylowe. Do innych odpowiednich łatwo hydrolizujących się estrów należą estry laktonu, tiolaktonu i dwutiolaktonu, a więc związki o wzorze 1, w którym grupa 3-karboksylowa jest zestryfikowana z wytworzeniem ugrupowania o ogólnym wzorze 8, w którym X^1 i Y^1 oznaczają atom tlenu lub siarki, a Z^1 oznacza dwuwartościową grupę węglowodorową, a zwłaszcza ftalidylowe oraz podstawione ftalidylowe, takie jak ester 5,6-dwumetoksyftalidylowy.

Zgodnie z wynalazkiem kwas 6-aminopenicyla-

nowy lub jego sól, lub ester albo pochodną sililową poddaje się reakcji z N-acylującą pochodną kwasu o wzorze 4, którego reaktywne podstawniki można zablokować, w którym to wzorze 4 R , R^1 , R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, a następnie w razie potrzeby przeprowadza się jedno lub więcej takich stadiów jak usunięcie grup sililowych przy pomocy hydrolizy lub alkoholizy, przekształcenie estru w wolny kwas lub jego sól, przekształcenie soli w wolny kwas, albo wolnego kwasu w sól, usunięcie grup blokujących z uwolnieniem żądanej grupy funkcyjnej, przekształcenie wolnego kwasu w ester.

Termin „pochodna sililowa” używany w stosunku do kwasu 6-aminopenicylanowego, 6-APA, oznacza produkt reakcji pomiędzy 6-APA a czynnikiem sililującym, takim jak chlorowcotrójkilosilan, chlorowcodwualkilosilan, chlorowcotrójkalkoksylan, dwuchlorowcodwualkoksyksylan albo odpowiedni arylosilan lub arylkilosilan, oraz związki takie jak sześciometylodwusilazan. Na ogół korzystne są chlorowcotrójkilosilany, a zwłaszcza trójmetylochloresilan.

W omawianym sposobie stosuje się reaktywną N-acylującą pochodną kwasu o wzorze 4. Dobór reaktywnej pochodnej zależy od chemicznej budowy podstawników w cząsteczce kwasu. Jeżeli kwas zawiera tylko stabilne grupy kwasowe, odpowiednią N-acylującą pochodną jest halogenek kwasowy, korzystnie chlorek kwasowy.

Jeżeli kwas zawiera labilną grupę kwasową odczynników takich nie stosuje się. W takich przypadkach odpowiednią N-acylującą pochodną jest mieszanina bezwodnika. Dla tego celu szczególnie dogodnymi mieszaninami bezwodnikami są bezwodniki alkoksymrówkowe.

Stwierdzono, że tak w przypadku użycia chlorku kwasowego jak i mieszanego bezwodnika jako czynników N-acylujących, zachodzi w pewnym zakresie racemizacja. W celu zmniejszenia do minimum tego niepożądanego zjawiska racemizacji korzystnie używa się jakiejś czynnika N-acylującego aktywowanego estru. Takie aktywowane estry, jak ester utworzony z 1-hydroksybenzotrójazołem, lub korzystnie, z N-hydroksybutyrynimidem, można otrzymać in situ przez poddanie kwasu reakcji z odpowiednim hydroksyzwiązkiem w obecności karbodwuimidu, korzystnie dwucykloheksylokarbodwuimidu.

Do innych reaktywnych N-acylujących pochodnych kwasu o wzorze 2 należy reaktywny półprodukt utworzony w wyniku reakcji in situ z karbodwuimidem albo z karbonylodwuimidazolem. Literatura na temat wytwarzania penicylin półsyntetycznych podaje inne jeszcze przykłady reaktywnych N-acylujących pochodnych kwasów, odpowiednie do sprzęgania z 6-APA.

Wszędzie tam, gdzie jest pożądanym wolny kwas typu związku o wzorze 1, lub jego sól, dogodnie jest przeprowadzić acylację z użyciem estru 6-APA, a następnie usunąć grupę estrową. I na odwrót, gdy żądany jest ester, dogodnie jest przeprowadzić acylację z użyciem 6-APA lub jego soli, a następnie zestryfikować wolny kwas.

W powyższym procesie, w razie konieczności za-

blokowania reaktywnych podstawników w cząsteczce kwasu o wzorze 4, użyć można zwykłych, znanych chemicznych grup blokujących. Wolne grupy aminowe można blokować przez przekształcenie ich w grupy benzyloksykarbonyloaminowe, lub grupy aminowe zablokować można w postaci grup nitrowych, które następnie przekształca się w grupy aminowe.

Zgodnie z wynalazkiem związki o wzorze 1 można także wytwarzać przez podanie związku o wzorze 5 lub jego soli, estru lub pochodnej siliłowej, w którym to wzorze 5 R ma wyżej podane znaczenie, i w którym reaktywne podstawniki można zablokować, reakcji z N-acylującą pochodną kwasu o wzorze 6, w którym R¹, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie, i w razie potrzeby, przeprowadzenie jednego lub więcej z takich stadiów jak usunięcie grup siliłowych przy pomocy hydrolizy lub alkoholizy, przekształcenie estru w wolny kwas lub jego sól, przekształcenie soli w wolny kwas, lub wolnego kwasu w sól, usunięcie grup blokujących z uwolnieniem żądanych grup funkcyjnych, przekształcenie wolnego kwasu w ester.

Uwagi zamieszczone w powyższej części opisu dotyczącej pochodnych siliłowych, pochodnych N-acylujących oraz grup blokujących, dotyczą również tego procesu.

Zgodnie z wynalazkiem związki o wzorze 1, w których R¹ oznacza grupę o wzorze 2 wytwarzać także można przez poddanie związku o wzorze 7 lub jego soli, estru lub pochodnej siliłowej, w którym to wzorze 7 R, R¹, R³ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie i w którym reaktywne podstawniki można zablokować, reakcji z jonem cyjanianowym, C₁₋₁₄-alkiloizocyjanianem, cykloheksyloizocyjanianem, czynnikiem formylującym, lub N-acylującą pochodną kwasu o wzorze R⁶COOH, w którym R⁶ oznacza grupę fenyłową lub alkilową o 1 — 4 atomach węgla, i w razie potrzeby, przeprowadzenie jednego lub więcej z takich stadiów jak usunięcie grup siliłowych przy pomocy hydrolizy lub alkoholizy, przekształcenie estru w wolny kwas lub jego sól, przekształcenie soli w wolny kwas, wolnego kwasu w sól, usunięcie grup blokujących z uwolnieniem żądanej grupy funkcyjnej, przekształcenie wolnego kwasu w ester.

Proces powyższy w istocie polega na wprowadzeniu żądanej grupy R² na miejsce wolnej grupy aminowej związku o wzorze 7. Reakcja związków aminowych z jonem cyjanianowym i izocyjaninami z wytworzeniem moczników i podstawionych moczników jest znana. Również znane jest formylowanie związków aminowych, między innymi z użyciem kwasu mrówkowego i bezwodnika kwasu octowego. Bardzo dobrze jest też znane acylowanie związków aminowych, a w powyższej części opisu omówiono odpowiednie N-acylujące pochodne kwasów.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są penicylinami o szerokim zakresie widma, aktywnymi nie tylko wobec bakterii Gram — dodatnich, ale także wobec licznych organizmów Gram — ujemnych, mających znaczenie w praktyce klinicznej. Wyróżniające się związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują aktyw-

ność wobec takich ważnych organizmów jak *Pseudomonas* spp., wobec których najbardziej znana penicylina o szerokim widmie, kwas 6 [D- α -aminofenyloacetamidopenicylanowy...ampicylina], jest zazwyczaj nieczynna. Poza tym wyróżniające się związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują mniej więcej taką samą aktywność wobec *Pseudomonas* spp., jaką ma kwas 6 [D- α -karboksy-3-tienyloacetamidopenicylanowy], najbardziej aktywny wobec tych organizmów ze znanych penicylin.

Dla niektórych wyróżniających się związków wytwarzanych sposobem według wynalazku najmniejsze stężenie hamujące wobec tych szczepów *stafilocoków* wytwarzających β -laktamazę, w przypadku których większość znanych penicylin o szerokim zakresie widma wykazuje tylko nieznaczną aktywność, wynosi 5—12,5 mikrograma/ml. Wyróżniające się związki wytwarzane sposobem według wynalazku nie wiążą się z surowicą w większym stopniu i nie są inaktywowane przez surowicę w znaczącej ilości.

Penicyliny wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują charakterystyczny brak toksyczności, właściwy na ogół penicylinom. Mogą być podawane w postaci iniekcji pozajelitowych. Dzienna dawka zależy od rodzaju penicyliny i stopnia zakażenia. W przypadku wyróżniających się związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, odpowiednia średnia dzienna dawka dla dorosłego wynosi 100—5000 mg. Średnia pojedyncza dawka dla dorosłego wynosi 20—500 mg.

Niżej podane przykłady ilustrują sposób wytwarzania niektórych związków o ogólnym wzorze 9. W poniższych przykładach nazwa amoksycylina jest przyjętą nazwą kwasu 6 [D- α -amino-p-hydroksyfenyloacetamido] penicylanowego, ampicylina jest przyjętą nazwą kwasu 6 [D- α -aminofenyloacetamido] penicylanowego, epicylina jest przyjętą nazwą kwasu [D- α -aminocykloheksadienyl-1,4-acetamido] penicylanowego. Wszystkie wartości temperatury podano w °C. Wszystkie chromatogramy rozwijano w układzie butanol — etanol — woda. Wszystkie związki otrzymano w jeden z podanych poniżej ogólnie stosowanych sposobów.

Większość związków wyjściowych używanych w poniższych przykładach jest znana. Następujące odnośniki literaturowe podają ogólnie stosowane sposoby, których można użyć do wytworzenia związków wyjściowych:

Ureido kwasy.

- | | |
|--------------------|---------------------------------------|
| Dakin | : Amer. Chem. J. 44, 54 |
| Andreassch | : Monats. 23, 805 |
| Neville, McGe | : Can J. Chem. 41, 2123—9 (1963) |
| Wieland | : Bio. Z. 38, 389, Ann. 3. |
| Davis, Blanchard | : J. Amer. Chem. Soc. 51, 1797. |
| Leuthardt, Brunner | : Helv. Chim. Acta. 30, 964—5 (1947). |

Podstawione

ureido-kwasy

- | | |
|----------------------|--|
| Ball, Skinner, Shive | : Texas Rept. Biol. Med. 21(2). 188—75 (1963). |
|----------------------|--|

Opisy patentowe

brytyjskie : 1 302 961/2

Guanidyno-kwasy.

Kapfhammer, Miller : Z. psysiol. Chem. **225**,
1—12, (1934).Radka, Pant : Ibid. **335**. 272—4 (1964).Framm, Kapeller : Ann. (1925) **442**, 144Habel : Can J. Biochem. Physiol. **38**, 493 (1960).Ramsay : Ber. **41**, 4390

Formamido-kwasy,

Sheehan, Young

: J. Amer. Chem. Soc. (1958), **80**, 1154.

Sposób A. Roztwór 5 milimoli chlorowodoru guanidyno-kwasu w 5 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodano w ciągu 10 minut, mieszając w temperaturze 0°C do roztworu 5 milimoli D- α -aminofenyloacetamidopenicylanianu ftalidylu — 3 i 5,8 milimola N,N'-dwucykloheksylokarboduimidu w bezwodnym dwuchloru metylenu.

Po mieszanii w ciągu 30 minut w temperaturze 0°C, a następnie w ciągu 90 minut w temperaturze otoczenia, mieszaninę oziębiono do temperatury -10°C i odsączono dwucykloheksylomocznik.

Roztwór przemyto rozcieńczonym kwasem solnym przy wartości pH = 1,5, następnie wodą i wodnym roztworem chlorku sodowego, po czym osuszony roztwór zatężono do małej objętości pod zmniejszonym ciśnieniem aż do wywołania krystalizacji. Osad odsączono i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w obecności pięciotlenku fosforu.

Sposób B. Roztwór 0,01 mola ureido-kwasu, względnie podstawionego ureido-kwasu, w 60 ml suchego acetonu zadano w temperaturze -10°C około 0,015 mola trójetyloaminy oraz 0,01 mola izobutylochloromrówczanu, po czym całość miesza-
no w temperaturze -10°C w ciągu nie więcej niż 30 minut. Do roztworu 0,01 mola trójhdydratu kwasu D- α -aminofenyloacetamidopenicylanowego w 60 ml wody dodano trójetyloaminę i otrzymano przejrzysty roztwór o wartości pH = 8,4. Następnie dodano 60 ml acetonu i oziębiono roztwór do temperatury 0°C.

Oziębiony do temperatury -40°C roztwór mieszanego bezwodnika przesączono przez Celit do roztworu penicyliny, mieszając, po czym mieszaninę pozostawiono na okres 20 minut do powolnego ogrzania się do temperatury pokojowej.

Odparowano aceton pod zmniejszonym ciśnieniem, a wodną pozostałość przemyto eterem i zakwaszono przy pomocy 5 π kwasu solnego pod warstwą octanu etylu do wartości pH = 2.

Uzyskany produkt albo w postaci wolnego kwasu po odsączeniu od mieszaniny wodno-octowej, albo, po wytrąceniu z roztworu w octanie etylu przy pomocy 2-etylokapronianu potasowego lub sodowego, w postaci odpowiedniej soli potasowca.

Sposób B I. Jak sposób B, z tą różnicą, że do wytworzenia mieszanego bezwodnika użyto N-metylomorfolinę zamiast trójetaminy.

Sposób B II. Jak sposób B, z tą różnicą, że użyto trójhdydrat kwasu D- α -amino (p-hydroksyfenylo) acetamidopenicylanowego zamiast trójhdydratu kwasu D- α -aminofenyloacetamidopenicylanowego.

Sposób B III. Jak sposób B II, z tą różnicą, że do wytworzenia mieszanego bezwodnika użyto N-metylomorfolinę zamiast trójetaminy.

Sposób B IV. Jak sposób B I, z tą różnicą, że użyto kwas D- α -amino-(3-tienylo)-acetamidopenicylanowy zamiast trójhdydratu kwasu D- α -aminofenyloacetamidopenicylanowego.

Sposób B V. Jak sposób B I, z tą różnicą, że użyto kwas D- α -amino-(1,4-cykloheksadienylo)acetamidopenicylanowy zamiast trójhdydratu kwasu D- α -aminofenyloacetamidopenicylanowego.

Sposób B VI. Jak sposób B I, z tą różnicą, że użyto etylochloromrówczan zamiast izobutylochloromrówczanu oraz trójhdydrat kwasu D- α -aminocyklopropyloacetamidopenicylanowego.

Sposób B VII. Jak sposób B I, z tą różnicą, że użyto kwas D- α -aminowalermidopenicylanowy zamiast trójhdydratu kwasu D- α -aminofenyloacetamidopenicylanowego.

Sposób B VIII. Jak sposób B I, z tą różnicą, że użyto etylochloromrówczan zamiast izobutylochloromrówczanu, oraz kwasu D- α -amino-(2-tienylo)-acetamidopenicylanowego zamiast trójhdydratu kwasu D- α -aminofenyloacetamidopenicylanowego.

Sposób B IX. Jak sposób B I, z tą różnicą, że użyto kwasu D- α -amino- β -fenylopropionamidopenicylanowego zamiast kwasu D- α -aminofenyloacetamidopenicylanowego.

Sposób D. 5 milimoli aminopenicyliny w 100 ml bezwodnego dwumetyloformamidu zadano 12 milimolami trójetyloaminy i mieszano do otrzymania przejrzystego roztworu. Następnie w ciągu 5 minut i w temperaturze pokojowej dodano stopniowo 6 milimoli kompleksu trójtlenek siarki — trójetyloamina i całość miesza-
no w ciągu 1 godziny. Z kolei dodano roztwór około 15 milimoli 2-etylokapronianu potasowego w 150 ml bezwodnego acetonu i wydzielono biały osad.

Po dodaniu do pozostałości 200 ml acetonu odsączono osad, przemyto acetonem i mieszano w bezwodnym eterze w ciągu 20 minut w celu usunięcia resztek dwumetyloformamidu. Osad odsączono i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem.

Sposób E. Roztwór 5 milimoli bezwodnego kwasu D- α -aminofenyloacetamidopenicylanowego w 50 ml bezwodnego dwuchloru metylenu zadano około 10 milimolami trójetyloaminy otrzymując przejrzysty roztwór. Dodano 10 milimoli chlorku trójmetylosililu, po czym mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 1 godziny, a następnie oziębiono do temperatury 0°C.

5 milimoli α -guanidyno-kwasu rozpuszczono w 5 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i dodano 5 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i 50 ml bezwodnego dwuchloru metylenu, po czym całość oziębiono do temperatury 0°C i mieszano w ciągu 5 minut z 5,5 milimolami dwucykloheksylokarboduimidu. Następnie dodano bis-trójmetylosililowaną penicylinę i całość miesza-
no w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°C. Mieszaninę oziębiono do temperatury -20°C i odsączono dwucykloheksylomocznik. Przesącz odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszczono w mieszaninie 20 ml acetonu i 20 ml wody, po czym doprowadzono pH do wartości 2,5

przy pomocy n kwasu solnego. Po mieszanii przy wartości pH = 2,5 w ciągu 25 minut, usunięto aceton pod zmniejszonym ciśnieniem i odsączono osad. Pozostały wodny roztwór poddano liofilizacji i pozostałość zadano wodą przy wartości pH 2. Produkt odsączono i wysuszono.

Sposób F. 5,5 milimola dwucykloheksylokarbo-dwuimidu dodano przy mieszanii do roztworu 5 milimoli N-podstawionego aminokwasu w 20 ml bezwodnego acetonu w temperaturze 0°C. Mieszaninę mieszano w ciągu 15 minut w temperaturze 0–5°C, po czym pozostawiono w chłodni na 18 godzin.

5 milimoli trójhdydratu kwasu D- α -aminofenilo-acetamidopenicylanowego rozpuszczono w mieszaninie 10 mililitrów acetonu i 10 mililitrów wody z 0,7 ml trójetiloaminy, po czym wprowadzono przesączając przez Celit ester hydroksybursztynimidowy. Po mieszanii w ciągu 45 minut usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem aceton i pozostała masa konsystencji żelatyny. Pozostałość tę zakwaszono w wodnym octanie etylu przy pomocy 5 n kwasu solnego i otrzymano produkt w postaci wolnego kwasu, w niektórych przypadkach tylko po zateżeniu warstwy octanowej i zadaniu eterem, albo w postaci soli po podziałaniu na przemytą i osuszoną warstwę octanową 2-etylokapronianem sodowym lub potasowym.

Sposób F I. Jak sposób F, z tą różnicą, że ester hydroksybursztynimidowy utworzono w bezwodnym dwumetyloformamidzie lub w dwumetyloformamidzie rozcieńczonym acetonem.

Sposób F II. Jak sposób F, z tą różnicą, że ester hydroksybursztynimidowy utworzono w bezwodnym 1,2-dwumetoksyetanie.

Sposób F. III. Jak sposób F I, z tą różnicą, że penicylinę rozpuszczono w mieszaninie aceton:chloroform, a produkt wydzielono z roztworu w postaci soli aminowej.

Przykład I. Kwas D- α -[D- β -p-hydroksyfenilo/- α -ureidopropionamido]fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = — p — HO — PhCH₂; R³ = H; R² = NHCONH₂; M = H; α^1 = D).

Wytworzony w sposób B I z kwasu D- β -p-hydroksyfenilo/- α -ureidopropionowego. Wydajność: 68%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3350, 1770, 1650, 1515, 1230, i 700 cm⁻¹. δ [(CD₃)₂SO]: 1,44 (3H. s. gem-metyl); 1,57 (3H. s. gem-metyl); ok. 2,8 (2H. m. —CH₂CH<); 4,29 (1H. s. C-3, proton); ok. 4,5 (1H. m. —CH₂CH<); 5,35 — 5,87 (5H. m. β — laktamu, PhCH<; NHCONH₂*); 6,27 (1H. d. NHCONH₂*); 6,67 (2H. d. wzór 10); 6,99 (2H. d. wzór 11); 7,30 (5H. poszerzony s. PhCH<); 8,47 (1H. m. —CONH*); 9,12 (1H. m. —CONH* —).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 101%.

Biochromatografia: 2 strefa o wartości R_f = 0,32.

Przykład II. Kwas D- α -[D- β -p-hydroksyfenilo/- α -ureidopropionamido]-(p-hydroksyfenilo)-acetamidopenicylanowy.

(R = p — HO — p — Ph; R¹ = — p — HO — PhCH₂; R³ = H; R² = NHCONH₂; M = H; α^1 = D).

Wytworzony w sposób B I, z kwasu D- β -p-hydroksyfenilo/- β -ureidopropionowego i amoksycyliny. Wydajność: 74%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3350 (poszerzony), 1770, 1650, 1515, 1230 oraz 840 cm⁻¹.

δ [(CD₃)₂SO]: 1,42 (3H. s. gem-metyl); 1,57 (3H. s. gem-metyl); około 2,8 (2H. m. —CH₂CH<); 4,3 (1H. s. proton C—3); około 4,4 (1H. m. CH₂CH<); 5,3—5,85 (5H. m. β -laktamu, PhCH<; NHCONH₂*); 6,25 — 7,30 (8H. m. protony aromatyczne); 8,47 (1H. m. CONH* —); 9,12 (1H. m. —CONH* —).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 94%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,18.

Przykład III. Kwas D- α -[D- β -p-hydroksyfenilo/- α -ureidopropionamido]—3-tienylo/-acetamidopenicylanowy.

(R = wzór 12; R¹ = p — HO — PhCH₂; R³ = H; R² = NHCONH₂; M = H; α^1 = D).

Wytworzony w sposób B II, z kwasu D- β -p-hydroksyfenilo/- α -ureidopropionowego i kwasu α -amino/-3-tienylo/-acetamidopenicylanowego. Wydajność: 72%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3350 (poszerzony), 1770, 1650, 1515, 1230, 845 oraz 780 cm⁻¹.

δ [(CD₃)₂SO]: 1,45 (3H. s. gem-metyl); 1,58 (3H. s. gem-metyl); około 2,8 (2H. m. —CH₂CH<); 4,3 (1H. s. proton C—3); około 4,4 (1H. m. —CH₂CH<); 5,35 — 5,90 (5H. m. β -laktamu, Ph—CH<; NHCONH₂*); 6,25 (1H. m. NHCONH₂*); 6,5 — 7,6 (1H. m. aromatyczne); 8,5 (1H. d. CONH*); 9,1 (2H. d. CONH*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 96%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,31.

Przykład IV. Kwas D- α -[DL- β -p-nitrofenilo/- α -ureidopropionamido]—p-hydroksyfenilo/-acetamidopenicylanowy.

(R = p — HO — Ph; R¹ = p — NO₂ — PhCH₂; R³ = H; R² = NHCONH₂; M = H; α^1 = DL).

Wytworzony w sposób B II, z kwasu DL- β -p-nitrofenilo/- α -ureidopropionowego i amoksycyliny. Wydajność: 60%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3350, 1770, 1650, 1514 i 1230 cm⁻¹.

β [(CD₃)₂SO]: 1,42 (3H. s. gem-metyl); 1,55 (3H. s. gem-metyl); 3,0 (2H. m. CH₂CH<); 4,05 (1H. s. proton C—3); ok. 4,60 (1H. m. —CH₂CH<); 5,25 — 5,80 (5H. m. β -laktamu, wzór 13, NHCONH₂*); 6,2 (1H. m. NHCONH₂*); 6,5 — 8,2 (8H. m. aromatyczne); 8,50, 9,00 (2 $\times$ 1H. m. CONH*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 86,5%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,44.

Przykład V. D- α -[DL- γ -metylotio- α -ureidobutyramido]—fenyloacetamidopenicylan sodowy.

(R = Ph; R¹ = CH₃S (CH₂)₂; R³ = H; R² = NHCONH₂; M = Na; α^1 = DL).

Wytworzony w sposób B z N-karbamoilo-DL-metioniny i ampicyliny, wydzielony w postaci soli

sodowej po zadaniu 2-etylokapronianem sodowym. Wydajność: 51%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3320 (poszerzony), 1775, 1650, 1530, 1310, 1230 i 702 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 1,48 (3H. s. gem-metyl); 1,58 (3H. s. gem-metyl); 1,4 — 2,2 (2H. m. —SCH₂CH₂CH<); 2,05 (3H. d. MeS-); 2,3 — 2,7 (2H. m. SCH₂-); 4,24 (1H. s. proton C—3); 4,1 — 4,6 (1H. m. SCH₂CH₂CH<); 5,2 — 5,9 (5H. m. β -laktamu, PhCH< oraz —CONH₂*-); 6,4 (1H. m. CONH*-); 7,40 (5H. m. aromatyczne); 8,60 i 9,00 (2 $\times$ 1H. d. CONH*-).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 93,8%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,36.

Przykład VI. D- α -[DL- γ -metylotio- α -ureido-butylamido]- β -p-hydroksyfenilo/-acetamidopenicylan sodowy.

(R = p-HO-Ph; R¹ = CH₃S (CH₂)₂; R³ = H; R² = NHCONH₂; M = Na; α^1 = DL).

Wytworzony w sposób B II z N-karbamoilo-DL-metioniny i amoksycyliny, wydzielony w postaci soli sodowej po zadaniu 2-etylokapronianem sodowym. Wydajność: 43%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3350 (poszerzony), 1770, 1650, 1510, 1235 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 1,45 (3H. s. gem-metyl); 1,57 (3H. s. gem-metyl); 1,4 — 2,2 (2H. m. —SCH₂CH₂CH<); 2,05 (3H. d. MeS-); 2,3 — 2,7 (2H. m. SCH₂-); 4,24 (1H. s. proton C—3); 4,1 — 4,6 (1H. m. SCH₂CH₂CH<); 5,2 — 5,9 (5H. m. β -laktamu, PhCH< oraz CONH₂* 6,4 (1H. m. CONH*-); 6,3 — 7,34 (4H. m. aromatyczne); 8,60 i 8,90 (2 $\times$ 1H. d. CONH*-).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 85,5%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,29.

Przykład VII. D- α -[DL- α -formamido- γ -metylotiobutylamido]-fenyloacetamidopenicylan sodowy.

(R = Ph; R¹ = CH₃S (CH₂)₂; R³ = H; R² = NHCHO; M = Na; α^1 = DL).

Wytworzony w sposób B, z użyciem N-formylo-DL-metioniny i ampicyliny, wydzielony w postaci soli sodowej po zadaniu 2-etylokapronianem sodowym. Wydajność: 63%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3300 (poszerzony), 1780, 1732, 1645, 1525, 1302, 1225 i 700 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 1,46 (3H. s. gem-metyl); 1,55 (3H. s. gem-metyl); 1,7 — 2,2 (2H. m. CH₃SCH₂CH₂CH<); 2,05 (3H. d. CH₃S-); 2,3 — 2,7 (2H. m. CH₃SCH₂CH₂); 4,23 (1H. s. proton C—3); 4,70 (1H. m. —CHNHCHO); 5,3 — 5,9 (3H. m. β -laktamu oraz PhCH<); 7,37 (5H. m. aromatyczne); 8,08 (1H. s. NHCHO); 8,31, 8,60 i 9,00 (3 $\times$ 1H. d. —CONH*-).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 100%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,40.

Przykład VIII. Kwas D- α -[DL- β -p-chlorofenylo/- α -ureidopropionamido]- β -p-hydroksyfenilo/-acetamidopenicylanowy.

(R = p-HO-Ph; R¹ = p-Cl-PhCH₂-; R³ = H; R² = NHCONH₂; M = H; α^1 = DL).

Wytworzony w sposób B II z kwasu DL- β -p-chlorofenylo/- α -ureidopropionowego i amoksycyliny.

5 Wydajność: 45%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3360, 1770, 1650, 1514 i 1230 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 1,42 (3H. s. gem-dwumetylu); 1,58 (3H. s. gem-dwumetylu); 2,86 (2H. m. —CH₂CH<); 4,26 (1H. s. proton C—3); 4,55 (1H. m. —CH₂CH<); 5,58 (5H. m. β -laktamu, wzór 14, NHCONH₂*); 6,24 (1H. m. NHCONH*); 6,78 oraz 7,27 (8H. m. wzór 15, wzór 16); 8,53 (1H. m. CONH*); 9,04 (1H. m. CONH).

* Usuwane przez D₂O.

15 Biochromatografia: R_f = 0,42.

Analiza: C₂₆H₂₈N₅O₇SCl. Wyliczono: C 52,93; H 4,75; N 11,87; S 5,43; Cl 6,02. Znalezione: C (50,23); H 4,79; N 11,13; S 5,32; Cl 5,97.

Przykład IX. Kwas D- α -[DL- β -p-fluorofenylo/- α -ureidopropionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = p-F-PhCH₂-; R³ = H; R² = NHCONH₂; M = H; α^1 = DL).

25 Wytworzony w sposób B z kwasu DL- β -p-fluorofenylo/- α -ureidopropionowego i ampicyliny. Wydajność: 42%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3360, 1773, 1651, 1510, 1226 i 720 cm^{-1} .

30 δ [(CD₃)₂SO]: 1,42 (3H. s. gem-metyl); 1,57 (3H. s. gem-metyl); 2,87 (2H. m. CH₂CH<); 4,24 (1H. s. proton C—3); 4,56 (1H. m. CH₂CH<); 5,65 (5H. m. β -laktamu, α -proton, —NHCONH₂*); 6,27 (1H. d. NHCONH₂*); 7,24 (9H. m. PhCH<); wzór 17; 8,62 (1H. m. —CONH*-); 9,17 (1H. m. CONH*).

* Usuwane przez D₂O.

Biochromatografia: 1 plama o wartości R_f = 0,42.

40 Przykład X. Kwas D- α -[DL- β -p-chlorofenylo/- α -ureidopropionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = p-Cl-PhCH₂-; R³ = H; R² = NHCONH₂; M = H; α^1 = DL).

45 Wytworzony w sposób B z kwasu DL- β -p-chlorofenylo/- α -ureidopropionowego. Wydajność: 38%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3360, 1770, 1650, 1514 i 1230 cm^{-1} .

50 δ [(CD₃)₂SO]: 1,40 (3H. s. gem-metyl); 1,56 (3H. s. gem-metyl); 2,85 (2H. m. —CH₂CH<); 4,25 (1H. s. proton C—3); 4,55 (1H. m. —CH₂CH<); 5,58 (5H. m. β -laktamu, wzór 18, NHCONH₂); 6,25 (1H. m. NHCONH₂); 7,30 (9H. m. protony aromatyczne); 8,53 (1H. m. CONH); 9,00 (1H. m. CONH).

Próba hydroksyloaminowa: 94%.

55 Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,59.

Przykład XI. D- α -DL- β -p-nitrofenylo/- α -ureidopropionamido]-fenyloacetamidopenicylan sodowy.

60 (R = Ph; R¹ = p-NO₂-PhCH₂-; R³ = H; R² = NHCONH₂; M = Na; α^1 = DL).

Wytworzony w sposób B, z kwasu DL- β -p-nitrofenylo/- α -ureidopropionowego i ampicyliny; wydzielony w postaci soli sodowej po zadaniu 2-etylokapronianem sodowym. Wydajność: 55%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3350, 1770, 1650, 1514 i 1230 cm^{-1} .
 δ [(CD₃)₂SO]: 1,42 (3H. s. gem-metyl); 1,60 (3H. s. gem-metyl); 3,0 (2H. m. —CH₂CH<); 4,20 (1H. s. proton C—3); 4,7 (1H. m. —CH₂CH<); 5,3 — 5,85 (5H. m. β -laktamu, wzór 19, NHCONH₂*); 6,2 (1H. m. NHCONH₂*); 7,18 — 8,25 (9H. m. aromatyczne); 8,50, 9,05 (2 $\times$ 1H. m. CONH*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 93,9%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,5$.

Przykład XII. Kwas D- α -D-p-fenyl- α -ureidopropionamido/-p-hydroksyfenyl-/acetamidopenicylanowy.

(R = —p—HO—Ph; R¹ = PhCH₂; R³ = H; R² = NHCONH₂; M = H; α^1 = D).

Wytworzony w sposób B III, z użyciem kwasu D- β -fenyl- α -ureidopropionowego i amoksycyliny. Wydajność: 63%. Temperatura topnienia: 235—238°C.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3360 (poszerzony), 1740, 1650, 1520 i 1230 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 1,47 (3H. s. gem-metyl); 1,60 (3H. s. gem-metyl); 2,95 (2H. m. PhCH₂CH<); 4,27 (1H. s. proton C—3); 4,60 (1H. m. PhCH₂CH<); 5,30 — 5,80 (5H. m, β -laktamu, ureido —NH₂*, wzór 14); 6,20 (1H. d. ureido —NH*); 6,70 — 7,35 (4H. q. wzór 20); 7,25 (5H. s. aromatyczne benzytowe); 8,50 (1H. d. —CONH-); 9,00 (1H. d. —CONH*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 107,7%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,35$.

Analiza: C₂₆H₂₉N₅O₇S; Wyliczone %: C 56,22; H 5,23; N 12,61; S 5,77. Znaleziono %: C (55,33); H 5,44; N 11,99; S 5,44.

Przykład XIII. Kwas D- α -DL- α -acetamid- β -fenylpropionamido/-fenyl-acetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = PhCH₂; R³ = H; R² = NHCOCH₃; M = H; α^1 = DL).

Wytworzony w sposób BI z kwasu DL- α -acetamid- β -fenylpropionowego i ampicyliny. Wydajność: 94%.

$\nu_{\max}$ (KBr) 3360 (poszerzony), 1774, 1648, 1511, 1215 i 701 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 1,43 (3H. s. gem-metyl); 1,56 (3H. s. gem-metyl); 1,77 (3H. s. NHCOCH₃); 2,7 — 3,2 (2H. m. PhCH₂CH<); 4,24 (1H. s. proton C—3); 4,6 — 4,9 (1H. m. PhCH₂CH<); 5,62 (3H. m. β -laktamu, PhCH<); 7,38 (10H. m. PhCH<); PhCH₂CH<); 8,0 — 9,3 (3H. m. —CONH-).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 62,1%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,26$.

Analiza: C₂₇H₃₀N₄O₆S. Wyliczone %: C 60,22; H 5,58; N 10,41; S 5,95. Znaleziono %: C (57,45); H 5,69; N 9,98; S 6,03.

Przykład XIV. Kwas D- α -[DL- α -/-3-metylo-ureido/- β -fenylpropionamido]-fenylacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = PhCH₂; R³ = NHCONHCH₃; M = H; α^1 = DL).

Wytworzony w sposób BI z kwasu DL- α -/-3-metylo-ureido/- β -fenylpropionowego i ampicyliny. Wydajność: 75%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 1775, 1637, 1560, 1490, 1297, 1219 i 702 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 1,45 (3H. s. gem-metyl); 1,57 (3H. s. gem-metyl); 2,52 (3H. s. —NHCONHCH₃); 2,90 (2H. m. PhCH₂CH<); 4,27 (1H. s. proton C—3); 4,63 (1H. m. PhCH₂CH<); 5,64 (3H. m. β -laktamu, PhCH<); 7,32 (10H. m. PhCH₂CH<); PhCH<); 8,63 (1H. m. —CONH*); 9,18 (1H. m. —CONH*); około 6,25 poszerzony sygnał z —NHCONH-).

* Usuwany przez D₂O.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,47$.

Analiza: C₂₇H₃₁N₅O₆S. Wyliczone %: C 58,48; H 5,60; N 12,64; S 5,78. Znaleziono %: C (56,78); H 5,59; N 12,73; S 5,05.

Przykład XV. Kwas D- α -[DL- β -/-p-fluorofenyl- α -ureidopropionamido]-/-p-hydroksyfenyl-/acetamidopenicylanowy.

(R = —p—HO—Ph; R¹ = —p—F—PhCH₂; R³ = H; R² = NHCONH₂; M = H; α^1 = DL).

Wytworzony w sposób B II z kwasu DL- β -/-p-fluorofenyl- α -ureidopropionowego i ampicyliny. Wydajność: 48%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3360, 1764, 1650, 1510, 1224 i 838 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 1,43 (3H. s. gem-metyl); 1,54 (3H. s. gem-metyl); 2,88 (2H. m. —CH₂CH<); 4,14 (1H. s. proton C—3); 4,2 — 4,8 (1H. m. CH₂CH<); 5,3 — 7,5 (wyjątkowo silne sygnały): β -laktamu, wzór 21, —NHCONH₂*, wzór 22; $\delta = 8,3 — 9,2$ (2H. m. —CONH*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 84,7%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,41$.

Przykład XVI. Kwas D- α -[D- β -fenyl- α -/-n-waleramido/-propionamido]-fenylacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = PhCH₂; R₃ = H; R² = NHCO(CH₂)₃CH₃; M = H; α^1 = D).

Wytworzony w sposób B I z N-waleroilo-D- β -fenylalaniny. Wydajność: 19%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3290 (poszerzony), 1773, 1635, 1525, 1300, 1224, 733, 702 cm^{-1} .

δ [(CD₃)SO]: 0,82 (3H. m. (CH₂)₃CH₃); 1,0 — 1,7 (4H. m. CH₂CH₂CH₂CH₃); 1,45 (3H. s. gem-metyl); 1,58 (3H. s. gem-metyl); 2,09 (2H. m. CH₂(CH₂)₂CH₃); 3,00 (2H. m. PhCH₂); 4,28 (1H. s. proton 3—C); 4,78 (1H. m. PhCH₂CH<); 5,4 — 5,9 (3H. m. β -laktamy oraz PhCH<); 7,2 — 7,5 (10H. m. protony aromatyczne); 8,05 (1H. d. —CONH-); 8,47 (1H. m. CONH); 9,13 (1H. m. —CONH-).

Próba hydroksyloaminowa: 90%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,70$.

Analiza: C₃₀H₃₆N₄O₆S. Wyliczone %: C 62,10; H 6,21; N 9,66; S 5,52. Znaleziono %: C 60,96; H 6,05; N 9,46; S 5,65.

Przykład XVII. Kwas D- α -[D- β -fenyl- α -trójmetyloacetyloaminopropionamido]-fenylacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = PhCH₂; R³ = H; R² = —NHCOC(CH₃)₃; M = H; α¹ = D).

Wytworzony w sposób B I z kwasu α-III-rz-butyr-amido-D-β-fenylopropionowego. Wydajność: 6%.

ν_{max} (KBr): 3350 (poszerzony), 1772, 1639, 1517, 1300, 1212, 702 cm⁻¹.

δ[(CD₃)₂SO]: 0,97 (9H. s. (CH₃)₃); 1,39 (3H. s. gem-metyl); 1,52 (3H. s. gem-metyl); 2,97 (2H. m. PhCH₂); 4,20 (1H. s. proton C—3); 5,35—5,85 (4H. m. β-laktamu oraz PhCH<); 4,65 (1H. m. PhCH₂CH<); 7,25 (5H. s. protony fenylowe); 7,39 (5H. m. protony fenylowe); 7,2—7,6 (1H. m. —NHCO-*); 8,50 (1H. d. —NHCO-*); 9,27 (1H. d. —NH—CO).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 102%.

Biochromatografia: 0,71.

Przykład XVIII. Kwas D-α-[DL-α-benzamido-β-fenylopropionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = PhCH₂; R³ = H; R² = NHCOPH; M = H; α¹ = D,L).

Wytworzony w sposób B I z kwasu α-benzamido-D,L-β-fenylopropionowego. Wydajność: 22%.

ν_{max} (KBr): 3300, 1775, 1635, 1522, 1302, 122; 702 cm⁻¹.

δ[(CD₃)₂SO]: 1,42 (3H. s. gem-metyl); 1,57 (3H. s. gem-metyl); 3,11 (2H. m. PhCH₂); 4,24 (1H. s. proton C—3); 5,00 (1H. m. PhCH₂CH<); 5,4—5,9 (3H. m. β-laktamu oraz PhCH<); 7,2—8,0 (10H. m. protony aromatyczne); 8,65, 8,80 i 9,20 (3 × 1H. d. —NHCO-*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 88%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,70.

Przykład XIX. Kwas D-α-[D,L-γ-fenylo-α-ureidobutyroamido]-p-hydroksyfenyloacetamidopenicylanowy.

(R = p — HO — Ph; R¹ = PhCH₂CH₂; R³ = H; R² = —NHCONH₂; M = H; α¹ = D,L).

Wytworzony w sposób B III z kwasu α-ureido-D,L-α-fenylomaskowego. Wydajność: 35%.

ν_{max} (KBr): 3315 (poszerzony) 1770, 1650, 1510, 1454, 1227, 842, 703 cm⁻¹.

δ[(CD₃)₂SO]: 1,42 (3H. s. gem-metyl); 1,52 (3H. s. gem-metyl); 2,00 (2H. m. PhCH₂CH₂); 2,52 (2H. m. PhCH₂CH₂); 4,1—4,4 (1H. m. PhCH₂CH₂CH<); 4,25 (1H. s. proton C—3); 5,3—5,8 (3H. m. β-laktamu oraz PhCH<); 7,25 (9H. m. protony aromatyczne); 6,34, 6,73 (2 × 1H. d. NHCO*); 8,32—9,10 (3H. m. —CONH-* oraz —CONH₂*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 80%.

Biochromatografia: R_f = 0,5.

Przykład XX. Kwas D-α-[D,L-α-formamido-β-fenylopropionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = PhCH₂; R³ = H; R² = —NHCHO; M = H; α¹ = D,L).

Wytworzony w sposób B I z N-formylo-D,L-fenylalaniny. Wydajność: 55%.

ν_{max} (KBr): 3242 (poszerzony), 1771, 1638, 1522, 1379, 1300, 1226, 731, 701 cm⁻¹.

δ[(CD₃)₂SO]: 1,46 (3H. s. gem-metyl), 1,59 (3H. s. gem-metyl); 2,88 (2H. m. PhCH₂CH<); 4,21 (1H. s. proton C—3); 4,83 (1H. m. PhCH₂CH<); 5,4—5,9 (3H. m. β-laktamu oraz PhCH<); 7,2—7,6 (10 H. m. protony aromatyczne); 7,97 (1H. s. CHO); 2,27, 2,70 oraz 9,11 (3 × 1H. d. —NHCO-*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 79%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,52.

Przykład XXI. Kwas D-α-[D-β-fenylo-α-propionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = PhCH₂; R³ = H; R² = NHCOCH₂CH₃; M = H; α¹ = D).

Wytworzony w sposób B I z kwasu α-propionamido-D-β-fenylopropionowego. Wydajność: 13%.

ν_{max} (KBr): 3229 (poszerzony), 1770, 1637, 1524, 1226, 702 cm⁻¹.

δ[(CD₃)₂SO]: 0,89 (3H. t. COCH₂CH₃); 1,42 (3H. s. gem-metyl); 1,60 (3H. s. gem-metyl), 1,98 (2H. m. —NHCH₂CH₃); 2,90 (2H. m. PhCH₂CH<); 4,21 (1H. s. proton C—3); 4,70 (1H. m. PhCH₂CH<); 5,4—5,9 (3H. m. β-laktamu oraz PhCH<); 7,2—7,6 (10H. m. protony aromatyczne); 8,01, 8,42 i 9,10 (3 × 1H. d. —CONH*-).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 75%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,58.

Przykład XXII. Kwas D-α-[D-α-izobutyroamido-β-fenylopropionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = PhCH₂; R³ = H; R² = NHCOCH(CH₃)₂; M = H; α¹ = D).

Wytworzony w sposób B I z kwasu α-izobutyroamido-D-β-fenylopropionowego. Wydajność: 18%.

ν_{max} (KBr): 3300 (poszerzony), 1771, 1638, 1526, 1300, 1222, 702 cm⁻¹.

δ[(CD₃)₂SO]: 0,85 (6H. t. CH(CH₃)₂); 1,41, (3H. s. gem-metyl); 1,56 (3H. s. gem-metyl), 2,97 (2H. m. PhCH₂CH<); 4,25 (1H. s. proton C—3); 4,70 (2H. m. CH(CH₃)₂ oraz PhCH₂CH<); 5,4—5,9 (3H. m. β-laktamu oraz PhCH<); 7,1—7,6 (10H. m. protony aromatyczne); 7,97, 8,47 i 9,13 (3 × 1H. d. —NHCO-*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa = 103%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,66.

Przykład XXIII. Kwas D-α-[D-α-metylotio-α-[D-α-ureidibutyramido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = CH₃S(CH₂)₂; R³ = H; R² = —NHCONH₂; M = H; α¹ = D).

Wytworzony w sposób FI z N-karbamilo-D-metioniny. Wydajność: 43%.

ν_{max} (KBr): 3320 (poszerzony), 1775, 1650, 1530, 1310, 1230 i 702 cm⁻¹.

δ[(CD₃)₂SO]: 1,48 (3H. s. gem-metyl); 1,61 (3H. s. gem-metyl); 1,42—2,2 (2H. m. —SCH₂CH₂CH<); 2,1 (3H. s. CH₃S-); 2,3—2,7 (2H. m. —SCH₂

CH₂CH); 5,2 — 5,9 (5H. m. β-laktamu, PhCH and —CONH₂*); 6,4 (1H. m. —CONH-*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 98%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,34.

Analiza. C₂₂H₂₉N₅O₆S₂. Wyliczono %: C 50,48; H 5,54, N 13,38, S 12,24. Znaleziono %: C 49,33; H 5,64, N 12,94; S 11,59.

Przykład XXIV. Kwas D-α-[D,L-α-metylo-α-ureidowaleramido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = (CH₃)₂CHCH₂; R³ = H; R² = —NHCONH₂; M = H; α¹ = D,L).

Wytworzony w sposób B z kwasu α-metylo-D,L-α-ureidowalerianowego. Wydajność: 36%.

v_{max} (KBr): 3325 (poszerzony), 1775, 1723, 1650, 1530, 1310, 1222, 702 cm⁻¹.

δ[(CD₃)₂SO]: 0,84 i 0,95 (2 × 3H. s. CH(CH₃)₂); 1,45 (3H. s. gem-metyl); 1,61 (3H. s. gem-metyl), 0,78 — 2,0 (3H. m. CH₂CH(CH₃)₂); 4,25 (1H. s. proton C—3); 4,0 — 4,6 (1H. m. —CHNH—CONH₂); 5,3 — 5,9 (5H. m. β-laktamu, PhCH< oraz CONH₂*); 6,2 (1H. d. —CONH-*); 7,2 — 7,6 (5H. m. protony aromatyczne); 8,48 oraz 9,04 (2 × 1H. d. —CO—NH-*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 79%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,44.

Przykład XXV. Kwas D-α-[D,L-α-formamido-β-/p-hydroksyfenilo/-propionamido]fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = p-HO—PhCH₂; R³ = H; R² = NHCHO; M = H; α¹ = D,L).

Wytworzony w sposób B z N-formylo-D,L-tyrozyny. Wydajność: 23%.

v_{max} (KBr): 3290 (poszerzony), 1773, 1735, 1650, 1518, 1378, 1230 oraz 701 cm⁻¹.

δ[(CD₃)₂SO]: 1,45 (3H. s. gem-metyl); 1,62 (3H. s. gem-metyl); 2,7 — 3,2 (2H. m. PhCH₂-); 4,24 (1H. s. proton C—3); 4,8 (1H. m. —CHNHCHO); 5,35 — 5,96 (3H. m. β-laktamu oraz PhCH<); 6,7 oraz 7,0 (2 × 2H. m. p-HO—C₆H₄-); 7,36 (5H. m. protony aromatyczne); 7,92 (1H. s. —NHCHO); 8,2 (1H. d. —CONH-*); 8,7 oraz 9,12 (2 × 1H. m. —CONH-*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 105%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,39.

Przykład XXVI. Kwas D-α-[D-α-formamido-γ-metylotiobutyramido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = CH₃S(CH₂)₂-; R³ = H; R² = —NHCHO; M = H; α¹ = D).

Wytworzony w sposób F II z N-formylo-D-metioniny. Wydajność: 5,8%.

v_{max} (KBr): 3300 (poszerzony), 1780, 1732, 1645, 1525, 1302, 1225, 700 cm⁻¹.

δ[(CD₃)₂SO]: 1,46 (3H. s. gem-metyl); 1,55 (3H. s. gem-metyl); 1,7 — 2,2 (2H. m. CH₃SCH₂CH₂CH<); 2,0 (s. 15—17% L-CH₃SCH₂CH₂CH<); 2,1 (s. 83—5% D-CH₃SCH₂CH₂CH<); 2,3 — 2,7 (2H. m. CH₃SCH₂CH₂CH₂); 4,23 (1H. s. proton C—3); 4,70 (1H. m. —CHNHCHO); 5,3 — 5,9

(3H. m. β-laktamu oraz PhCH<); 7,37 (5H. m. protony aromatyczne), 8,08 (1H. s. —NH—CHO), 8,31, 8,59 oraz 9,02 (3 × 1H. d. —CONH-).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 102%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,41.

Przykład XXVII. Kwas D-α-[D-γ-metylo-α-ureidowaleramido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = (CH₃)₂CHCH₂; R³ = H; R² = NHCONH₂; M = H; α¹ = D).

Wytworzony w sposób F I z kwasu γ-metylo-D-α-ureidowalerianowego. Wydajność: 28%. Temperatura topnienia: 168—170°C (z rozkładem).

v_{max} (KBr): 3315 (poszerzony), 1775, 1730, 1650, 1530, 1310, 1220, 700 cm⁻¹.

δ[(CD₃)₂SO]: 0,85 oraz 0,92 (6H. d. CH(CH₃)₂); 1,50 (3H. s. gem-metyl); 1,66 (3H. s. gem-metyl); 0,8 — 2,0 (3H. m. CH₂CH(CH₃)₂); 4,28 (1H. s. proton C—3); 4,1 — 4,5 (1H. m. CHNHCONH₂); 5,3 — 5,9 (5H. m. β-laktamu, PhCH< oraz CONH₂*); 6,22 (1H. d. —CONH-*); 7,36 (5H. m. protony aromatyczne), 9,07 oraz 9,40 (2 × 1H. d. —CONH*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 95%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,45.

Analiza: C₂₃H₃₁N₅O₆S. Wyliczono %: C 34,65; M 6,14; N 13,86; S 6,34. Znaleziono %: C 54,71; H 6,15; N 13,78; S 6,49.

Przykład XXVIII. Kwas D-α-[L-γ-metylotio-α-ureidobutyramido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = (CH₃/S/CH₂)₂-; R² = NHCONH₂; R³ = H; M = H; α¹ = L).

Wytworzony w sposób F I z N-karbamoilo-L-metioniny. Wydajność: 19%. Temperatura topnienia: 163—166°C (z rozkładem).

v_{max} (KBr): 3350 (poszerzony), 1775, 1650, 1522, 1305, 1220, 702 cm⁻¹.

δ[(CD₃)₂SO]: 1,46 (3H. s. gem-metyl); 1,60 (3H. s. gem-metyl); 1,5—2,2 (2H. m. CH₃CH₂CH₂CH<); 2,00 (3H. s. CH₃S); 2,2—2,6 (2H. m. CH₃SCH₂CH₂CH); 4,27 (1H. s. proton C—3); 4,38 (1H. m. CH₃CH₂CH₂CH<); 5,60 (5H. m. β-laktamu, PhCH<, —CONH₂*); 7,39 (5H. m. protony aromatyczne), 6,34 (1H. m. —CHCONH₂), 9,12 oraz 9,48 (2 × 1H. d. —CONH-*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 100%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,38.

Analiza: C₂₂H₂₉N₅O₆S₂. Wyliczono %: C 50,48; H 5,54; N 13,38; S 12,24. Znaleziono %: C 49,64; H 5,98; N 13,08; S 11,72.

Przykład XXIX. D-α-[D-β-(3-indolilo)-α-ureido-propionamido]fenyloacetamidopenicylan trójetyloamonowy.

(R = Ph; R¹ = wzór 23; R³ = H; R² = NHCONH₂; M = HN(CH₂CH₃)₃; α¹ = D).

Wytworzony w sposób F III z N-karbamoilo-D-tryptofanu. Wydajność: 52%. Temperatura topnienia: 200—203°C (z rozkładem).

$\nu_{\max}$ (KBr): 3350 (poszerzony), 1787, 1660, 1640, 1610, 1530, 1458, 1392, 749 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 1,11 (3H. t. OCH₂CH₃), 1,42 (3H. s. gem-metyl), 1,53 (3H. s. gem-metyl), 2,7—3,2 (4H. m. —CH₂CH< oraz OCH₂CH₃); 4,00 (1H. s. proton C—3), 4,59 (1H. m. CH₂CH<); 5,3—5,9 (5H. m. β -laktamu, PhCH< oraz CONH₂*); 6,9—7,7 (10H. m. protony aromatyczne), 6,29, 8,53 oraz 8,97 (3 $\times$ 1H, d. —NHCO*); 10,84 (1H. s. indolilu NH*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 94%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,30$.
Analiza: C₃₄H₄₅N₇O₆S. Wyliczone %: C 60,07; H 7,67; N 14,42; S 4,72. Znaleziono %: C 59,38; H 6,65; N 14,35; S 4,60.

Przykład XXX. D- α -[D,L- α -formamido- β -(3-indolilo)-propionamido]fenyloacetamidopenicylan trójetyloamonowy.

(R = Ph; R¹ = wzór 23; R³ = H; R² = —NHCHO; M = HN(CH₂CH₃)₃; α^1 = D,L).

Wytworzony w sposób FI z N-formylo-D,L-tryptofanu. Produkt krystalizuje podczas rozcieńczania eterem. Wydajność: 50%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3310 (poszerzony), 1772, 1770, 1665, 1530, 1458, 1388, 1218, 748 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 1,17 (3H. t. OCH₂CH₃); 1,44 (3H. s. gem-metyl); 1,58 (3H. s. gem-metyl); 2,8—3,3 (4H. m. OCH₂CH₃ oraz CH₂CH<); 4,12 (1H. s. proton C—3); 4,90 (1H. m. CH₂CH<); 5,3—5,9 (3H. m. β -laktamu oraz PhCH<); 7,0—7,8 (11H. m. 10 protonów aromatycznych oraz NHCONH₂); 8,00 (1H. s. CHO), 8,0—9,0 (4H, m. 2 $\times$ —NHCO* oraz —CONH₂*); 10,80 (1H. s. indolilo NH*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 183%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,36$.

Przykład XXXI. D- α -[D- γ -karbamilo- α -ureidobutyrylamido]fenyloacetamidopenicylan trójetyloamonowy.

(R = Ph; R¹ = H₂NCO(CH₂)₂; R³ = H; R² = —NHCONH₂; M = HN(CH₂CH₃)₃; α^1 = D).

Wytworzony w sposób FI z N-karbamilo-D-glutaminą.

Produkt krystalizuje podczas rozcieńczania eterem. Wydajność: 77%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3400 (poszerzony), 1773, 1698, 1660, 1603, 1532, 1458, 1397, 1314, 1220, 703 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 1,16 (3H. t. OCH₂CH₃); 1,43 (3H. s. gem-metyl); 1,54 (3H. s. gem-metyl); 1,5—2,2 (4H. m. —CH₂CH₂-); 4,1 (1H. s. proton C—3); 4,88 (1H. m. CHCH₂CH₂); 5,3—5,8 (3H. m. β -laktamu oraz PhCH<); 6,3 (1H. m. —NHCO*-); 7,3—7,7 (6H. m. protony aromatyczne oraz —NHCO*-); 8,2—9,0 (5H. m. 2 $\times$ —COCH₂* oraz —CONH*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 100%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,34$.

Przykład XXXII. Kwas D- α -[D,L- β -fenylo-

- α -ureidopropionamido]-1,4-cykloheksadienylacetamidopenicylanowy.

(R = wzór 24; R¹ = wzór 25; R³ = H; R² = —NHCONH₂; M = H; α^1 = D,L).

5 Wytworzony w sposób B V z kwasu D,L- β -fenylo- α -ureidopropionowego. Wydajność: 65%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3340, 1762, 1720, 1650, 1530, 1230, 703 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 1,5 (6H. d. gem-dwumetylu); 2,6 (4H. s. grupy metylenowe cykloheksadienu); 2,6—3,2 (2H. m. PhCH₂CH<); 4,3 (1H. s. protony C—3); 4,3—4,8 (1H. m. PhCH₂CH<); 4,9—5,9 (5H. m. β -laktamu, wzór 26, —NHCONH₂*); 5,67 (3H. s. grupy metinowe cykloheksadienu); 6,3—6,7 (1H. m. —NHCONH₂*); 7,25 (5H. s. PhCH₂CH<); 8,0—8,3 (1H. m. —CONH*-); 8,6—9,0 (1H. m. —CONH*-);

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 59%.

20 Biochromatografia: $R_f = 0,56$.

Przykład XXXIII. D- β -[D- β -fenylo- β -ureidopropionamido]-1,4-cykloheksadienylacetamidopenicylan sodowy.

25 (R = wzór 24; R¹ = PhCH₂; R³ = H; R² = —NHCONH₂; M = Na; α^1 = D).

Wytworzony w sposób B VI z kwasu D- β -fenylo- α -ureidopropionowego i epicyliny. Wydajność: 45%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3350, 1760, 1630, 1530, 1230, 703 cm^{-1} .

30 δ [(CD₃)₂SO]: 1,53 (6H. d. gem-dwumetylu); 2,65 (4H. s. metyleny cykloheksadienylowe); 2,8—3,0 (2H. m. PhCH₂-); 4,0 (1H. s. protony C—3); 4,2—4,7 (1H. m. CH₂CH-); 5,0—5,6 (5H. m. protony β -laktamu, HNCHCO oraz HNCONH₂); 5,7 (3H. s. protony winylowe cykloheksadienylowe); 6,4—6,7 (1H. m. —NHCONH₂); 7,25 (5H. s. PH); 8,0—9,0 (2H. m. NH).

Próba hydroksyloaminowa: 76%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,47$.

40

Przykład XXXIV. Kwas D- α -[DL- β -benzyloksy- α -ureidopropionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = PhCH₂OCH₂; R³ = H; R² = NHCONH₂; M = H; α^1 = DL).

45 Wytworzony w sposób B I z kwasu β -benzyloksy- α -ureido-DL-propionowego i ampicyliny. Wydajność: 56%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3350, 1770, 1650, 1520, 1220; 700 cm^{-1} .

50 δ [(CD₃)₂SO]: 1,5 (6H. d. gem-dwumetylu); 3,65 (2H. m. —OCH₂CH<); 4,25 (1H. s. proton C—3); 4,5 (3H. m. —OCH₂CH< oraz PhCH₂O-); 5,4—7,0 (6H. m. protony β -laktamu, HN-CHCO oraz —NHCONH₂); 7,2—7,5 (10 H. m. 2 $\times$ aromatyczne fenylowe); 8,5—9,2 (2H. m. protony amidowe NH).

Analiza: C₂₂H₃₁N₅O₇S.H₂O. Wyliczone %: C 55,3; H 5,63; N 11,9. Znaleziono %: C 56,03; H 5,72; N 11,46.

60 Próba hydroksyloaminowa: 95%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,42$.

Przykład XXXV. Kwas D- α -[DL- β -benzyloksy- α -ureidopropionamido]-p-hydroksyfenylacetamidopenicylanowy.

65

(R = p-HO Ph; R¹ = PHCH₂OCH₂; R³ = H; R² = NH CONH₂; M = H; α¹ = DL).

Wytworzony w sposób B III z kwasu DL-β-benzylloksy-α-ureidopropionowego i amoksycyliny. Wydajność: 59%.

vmax (KBr): 3350, 1775, 1725, 1650, 1515, 1230 oraz 703 cm⁻¹.

δ[(CD₃)₂SO]: 1,5 (6H. d. gem-dwumetylu); 3,5—3,9 (2H. m. —OCH₂CH<); 4,23 (1H. s. proton C—3); 4,3—4,7 (3H. m. PhCH₂O oraz OCH₂CH<); 5,2—5,9 (5H. m. β-laktamu, —HNCHCO oraz CONH₂); 6,2—6,5 (1H. m. —NHCONH₂); 6,5—7,5 (9H. m. protony aromatyczne); 8,3—9,0 (2H. m. protony amidowe NH).

Próba hydroksyloaminowa: 84%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,3.

Przykład XXXVI. Kwas D-α-[D-β-fenilo-α-ureidopropionamido]-3-tienyloacetamidopenicylanowy.

(R = wzór 27); R¹ = PhCH₂-; R³ = H; R² = —NH CONH₂; M = H, α¹ = D).

Wytworzony w sposób B IV z kwasu D-β-fenilo-α-ureidopropionowego. Wydajność: 59%. Temperatura topnienia: 175—177°C (z rozkładem).

vmax (KBr): 3360, 1750, 1650, 1525 oraz 704 cm⁻¹.

δ[(CD₃)₂SO]: 1,53 (6H. m. gem-dwumetylu); 2,92 (2H. m. PhCH₂CH<); 4,28 (1H. s. proton C—3); 4,61 (1H. m. PhCH₂CH<); 5,31—6,05 (5H. m. β-laktamu, CONH₂* oraz ThCH<); 6,26 (1H. d. CONH-*); 7,37 (8H. m. Ph oraz Th); 8,58 oraz 9,07 (2 × 1H. d. —CONH-*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 100%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,40.

Przykład XXXVII. Kwas D-β-[D-α-ureidopropionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = CH₃; R³ = H; R² = NHCONH₂; M = H; α¹ = D).

Wytworzony w sposób B I z kwasu D-α-ureidopropionowego. Wydajność: 28%. Temperatura topnienia: 176—178°C (z rozkładem).

vmax (KBr): 3350 (poszerzony), 1773, 1720, 1635, 1530, 1234 oraz 700 cm⁻¹.

δ[(CD₃)₂SO]: 1,21 (3H. d. CH₃CHNH-); 1,43 (3H. s. gem-dwumetylu); 1,57 (3H. s. gem-dwumetylu); 4,26 (1H. s. proton C—3); 4,33 (1H. m. CH₃CHNH-); 5,33—5,91 (5H. m. β-laktamu, PhCH< oraz CONH₂*); 5,91—6,54 (1H. m. —NHCONH₂); 7,38 (5H. m. protony aromatyczne); 8,47 oraz 9,05 2 × 1H. d. —CONH-*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 106%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,21.

Przykład XXXVIII. Kwas D-α-[D,L-β-fenilo-α-ureidopropionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = PhCH₂; R³ = H; M = H; α¹ = D,L).

Wytworzony w sposób B z kwasu D,L-β-fenilo-α-ureidopropionowego. Wydajność: 37%.

vmax (KBr): 3350 (poszerzony), 1775, 1650, 1525, 1225, 702 cm⁻¹.

δ[(CD₃)₂SO]: 1,45 (3H. s. gem-metyl); 1,57 (3H. s. gem-metyl); 2,88 (2H. m. PhCH₂-); 4,26 (1H. s. proton C—3); 4,60 (1H. m. PhCH₂CH<); 5,33—5,94 (5H. m. β-laktamu: PhCH<, —CONH₂*); 6,24 (1H. d. —CONH-*); 7,27 (10H. m. protony aromatyczne); 8,54 (1H. d. —CONH-*); 9,11 (1H. d. —CONH-*).

* Usuwany przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 87%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,42.

Przykład XXXIX. Kwas D-α-[α-metylo-α-ureidopropionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = R³ = CH₃-; R² = NH₂CONH-; M = H).

Wytworzony w sposób B z kwasu α-ureidoizomasiowego. Wydajność: 6%.

vmax (KBr): 3400 (poszerzone), 1785, 1715, 1650, 1535, 1225 oraz 700 cm⁻¹.

δ[(CD₃)₂SO]: 1,38 (6H. s. (CH₃)₂C<); 1,46 (3H. s. gem-metyl); 1,57 (3H. s. gem-metyl); 4,27 (1H. s. proton C—3); 5,37—5,88 (5H. m. β-laktamu, CONH₂*, PhCH<); 6,37 (1H. s. NHCO*-); 7,40 (5H. m. protony aromatyczne); 8,13 oraz 9,08 (2 × 1H. d. —CONH-*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa:

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,27.

Analiza. C₂₁H₂₇N₅O₆S. Wyliczono %: C 52,82; 5,70; N 14,67; S 6,71. Znaleziono %: C 52,60; H 5,89, N 14,34; S 6,88.

Przykład XL. Kwas D-α-[D,L-α-metylo-β-fenilo-α-ureidopropionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = PhCH₂-; R³ = CH₃; R² = NHCONH₂; α¹ = D,L).

Wytworzony w sposób B z kwasu D,L-α-metylo-β-fenilo-α-ureidopropionowego. Wydajność: 43%.

vmax (KBr): 3370 (poszerzony), 1775, 1720, 1655, 1525, 1220 oraz 704 cm⁻¹.

PhCH₂
δ[(CD₃)₂SO]: 1,24 (3H. s. >C<); 1,43 (3H. CH₃

s. gem-metyl); 1,57 (3H. s. gem-metyl); 2,80—3,70 (2H. m. PhCH₂-); 4,30 (1H. m. proton C—3); 5,38—6,12 (5H. m. β-laktamu, PhCH< oraz CONH₂*); 6,23 (1H. s. —CONH-); 7,39 (10H. m. protony aromatyczne); 8,34 (1H. d. —CONH-*); 9,28 (1H. d. —CONH-*).

Usuwane przez D₂O.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,54.

Analiza. C₂₇H₃₁N₅O₆S. Wyliczono %: C 58,58; H 5,64; N 12,65. Znaleziono %: C 56,49; H 5,66; N 12,16.

Przykład XLI. Kwas D-α-[D,L-α-acetamido-β-fenilopropionamido]-p-hydroksyfenyloacetamidopenicylanowy.

(R = p-HO-Ph; R¹ = PhCH₂; R³ = H; R² = —NHCONH₂; M = H; α¹ = D,L).

Wytworzony w sposób B II z N-acetylo-D,L-β-feniloalaniny. Wydajność: 40%.

vmax (Nujol): 3250 (poszerzony), 1760, 1630, 1515, 1380, 1220 oraz 710 cm⁻¹.

δ [(CD₃)₂SO]: 1,43 (3H. s. gem-metyl); 1,57 (3H. s. gem-metyl); 1,75 (3H. s. —NHCOCH₃); 3,0 (2H. m. PhCH₂); 4,24 (1H. s. proton C—3); 6,72 (1H. m. PhCH₂CH<); 5,4—5,9 (3H. m. β -laktamu oraz PhCH<); 6,58—7,50 (9H. m. protony aromatyczne); 8,10, 8,47 oraz 8,95 (3 $\times$ 1H. m. —CONH-*).

Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 105%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,51$.

Przykład XLII. Kwas D- α -[L- β -(p-metoksyfenylo)- α -ureidopropionamido]fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = p — MeO — PhCH₂—; R³ = H; R² = —NHCONH₂; M = H; α^1 = L);

Wytworzony w sposób B z kwasu α -ureido-L- β -(p-metoksyfenylo)-propionowego. Wydajność: 19%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3300 (poszerzony), 1775, 1640, 1515, 1250 oraz 700 cm⁻¹.

δ [(CD₃)₂SO]: 1,45 (3H. s. gem-metyl); 1,58 (3H. s. gem-metyl); 2,83 (2H. m. PhCH₂); 3,72 (3H. s. CH₃O); 4,28 (1H. s. proton C—3); 4,61 (1H. m. PhCH₂CH); 5,35—5,93 (5H. m. β -laktamu, PhCH, —NHCONH₂*); 6,27 (1H. d. —NHCO-); 6,67—7,50 (9H. m. protony aromatyczne); 8,70 oraz 9,32 (2 $\times$ 1H. d. —NHCO-*).

Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 81%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,43$.

Przykład: XLIII. Chlorowodorek kwasu D- α -[D- α -guanidyno- β -fenylopropionamido]-fenyloacetamidopenicylanowego.

(R = Ph; R¹ = PhCH₂—; R³ = H; R² = —NH—

$\begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{C} \leq \text{NH}_2 \end{array} \cdot \text{HCl}; \text{M} = \text{H}; \alpha^1 = \text{D}.$

Wytworzony w sposób E z kwasu D- α -guanidyno- β -fenylopropionowego. Wydajność: 21%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3330 (poszerzony), 1768, 1663; 1602, 1525, 1458, 1394, 1320, 703 cm⁻¹.

δ [(CD₃)₂SO]: 1,44 (3H. s. gem-metyl); 1,57 (3H. s. gem-metyl); 2,96—3,23 (2H. m. PhCH₂—); 4,17 (1H. m. proton C—3); 4,61 (1H. m. PhCH₂CH<); 5,30—5,94 (3H. m. β -laktamu oraz PhCH<); 7,11—7,71 (14H. m. protony aromatyczne oraz

NH —NH—C $\leq$ $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{NH} \end{array} \cdot \text{HCl}^*$); 8,14—8,47 (1H. m.

—NH—C $\leq$ $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{NH} \end{array} \cdot \text{HCl}^*$); 8,82 oraz 9,12 (2 $\times$ 1H. m. —CONH-*).

Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 90%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,52$.

Przykład XLIV. Kwas D- α -[D,L- β -metoksy- α -ureidopropionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = CH₃OCH₂—; R³ = H; R² = —NHCONH₂; M = H; α^1 = D,L).

Wytworzony w sposób B z kwasu D- α -ureido- β -metoksypropionowego. Wydajność: 23%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3350 (poszerzony), 1775, 1650, 1520, 1310, 1225, 1115 oraz 700 cm⁻¹.

δ [(CD₃)₂SO]: 1,45 3H. s. gem-metyl); 1,58 (3H. s. gem-metyl); 3,27 (3H. d. CH₃OCH₂—); 3,57 (2H. CH₃OCH₂—); 4,18—4,75 (1H. m. —CH₂CH<); 4,27 (1H. s. proton C—3); 5,23—5,98 (5H. m. β -laktamu, —NHCONH₂*, PhCH<); 6,37 (1H. d. —NHCO-*); 7,38 (5H. m. protony aromatyczne); 8,42 (1H. d. —CONH-*); 9,14 (1H. m. —CONH-*).

Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 98%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,24$.

Przykład XLV. Chlorowodorek D- α -[D- α -guanidyno- β -fenylopropionamido]fenyloacetamidopenicylanu ftalidylu — 3.

(R = Ph; R¹ = PhCH₂—; R³ = H; R² = —NH—NH

$\begin{array}{c} \text{C} \leq \text{NH}_2 \end{array} \cdot \text{HCl}; \text{M} = \text{wzór 28}; \alpha^1 = \text{D}.)$

Wytworzony w sposób A z kwasu D- α -guanidyno- β -fenylopropionowego. Wydajność: 23%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3340 (poszerzony), 1785, 1660, 1510, 1285, 980, 755 oraz 705 cm⁻¹.

δ [(CD₃)₂SO]: 1,53 (6H. m. gem-dwumetylu); 3,03 (2H. m. PhCH₂CH); 4,56 (1H. s. proton C—3); 4,37—5,08 (1H. m. PhCH₂CHC); 5,33—6,01 (3H. m. β -laktamu oraz PhCH); 7,52 (1H. s. proton ftalidu-3); 6,95—8,05 (19H. m. protony

NH aromatyczne oraz NH—C $\leq$ $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \end{array} \cdot \text{HCl}$); 8,05 —

9,49 (2 $\times$ 1H. m. —CONH-*).

Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 91%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,87$.

Przykład XLVI. Kwas D- α -[L- β -fenylo- α -fenylo- α -ureidopropionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = PhCH₂—; R³ = H; R² = —NHCONH₂; M = H; α^1 = L).

Wytworzony w sposób B I z kwasu D- α -ureido- β -fenylopropionowego. Wydajność: 15%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3360 poszerzony), 1775, 1650, 1525, 1315, 1230, oraz 705 cm⁻¹.

δ [(CD₃)₂SO]: 1,44 (3H. s. gem-metyl); 1,59 (3H. s. gem-metyl); 2,89 (2H. m. PhCH₂—); 4,25 (1H. s. proton C—3); 4,68 (1H. m. PhCHCH₂<); 5,64 (5H. m. β -laktamu, NHCOCH₂*, PhCH); 6,27 (1H. d. —NHCO-); 7,28 (10H. m. protony aromatyczne); 8,62 oraz 9,17 (2 $\times$ 1H. d. —CONH-*).

Usuwane przez D₂O.

Biochromatografia: 1 strefa.

Przykład XLVII. Kwas D- α -[D,L- α -(3-etyloureido)- β -fenylopropionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = wzór 29; R¹ = wzór 25; R³ = H; R² = NHCONHCH₂CH₃; M = H; α^1 = D,L).

Wytworzony w sposób B I z kwasu D,L-(-3-etyloureido)- β -fenylopropionowego. Wydajność: 16%. Temperatura topnienia 174—176°C (z rozkładem).

$\nu_{\max}$ (KBr): 3380 (poszerzony), 1774, 1637, 1540, 1299, 1218 oraz 701 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 0,96 (3H. trzeciorzędowy —NHCH₂CH₂); 1,44 (3H. s. gem-metyl); 1,58 (3H. gem-metyl); 2,96 (4H. m. PhCH₂CH<, —NHCH₂CH₃); 4,27 (1H. s. proton C—3); 4,59 (1H. m. PhCH₂CH<); 5,38—6,17 (5H. m. β -laktamu, PhCH<, —NHCONH-*); 7,32 (10H. m. PhCH<, PhCH₂CH<); 8,58 (1H. m. —CONH-*); 9,12 (1H. m. —CONH-*).

* Usuwany przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 92,9%.

Biochromatografia: $R_f = 0,71$.

Przykład XLVIII. Kwas D- α -[D,L- β -(2-tienylo)- α -ureidopropionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = wzór 29; R¹ = wzór 30; R³ = H-; R² = —NHCONH₂; M = H; α^1 = D,L).

Wytworzony w sposób B I z kwasu D,L- β -(2-tienylo)- α -ureidopropionowego. Wydajność: 25,9%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3355 (poszerzony), 1773, 1648, 1537, 1307, 1226 oraz 701 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 1,42 (3H. s. gem-metyl); 1,56 (3H. s. gem-metyl); 3,10 (2H. m. —CH₂CH<); 4,21 (1H. s. proton C—3); 4,50 (1H. m. —CH₂CH<); 5,58 (5H. m. β -laktamu, —NHCONH₂); PhCH); 6,28 (1H. m. —NHCONH₂); 6,89 (2H. m. protony 3 i 4 tienylu); 7,35 (6H. s. protony aromatyczne fenylowe oraz 5 tienylu); 8,67 (1H. m. —CONH-*); 9,15 (1H. m. —CONH-*).

* Usuwany przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 70,6%.

Biochromatografia: $R_f = 0,41$.

Przykład XLIX. D- α -[D- α -(3-etyloureido)-p-fenylopropionamido]-fenyloacetamidopenicylan potasowy.

(R = Ph-; R¹ = PhCH₂-; R³ = H-; R² = —NHCONHCH₂CH₃; N = K; α^1 = D).

Wytworzony w sposób B I z kwasu D- α -(3-etyloureido)- β -fenylopropionowego. Wydajność: 65,3%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3350 (poszerzony), 1774, 1630, 1540, 1225, 732 oraz 702 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 0,95 (3H. t. J = 7Hz —NHCH₂CH₃); 1,45 (3H. s. gem-metyl); 1,58 (3H. s. gem-metyl); 2,75—3,35 (4H. m. PhCH₂CH<, —NHCH₂CH₃ (J = 7Hz); 4,28 (1H. s. proton C—3); 4,61 (1H. m. PhCH₂CH<); 5,4—6,3 (5H. m. β -laktamu, PhCH<, —NHCONH-*); 7,37 (10H. m. PhCH<, PhCH₂CH<); 8,53 (1H. d. —CONH-*), 9,12 (1H. m. —CONH-*).

* Usuwany przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 85,4%.

Biochromatografia: $R_f = 0,65$.

Przykład L. Kwas D- α -[D- β -fenylo- α -(3-n-propyloureido)-propionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = wzór 29; R¹ = wzór 25; R³ = H, R² = NHCO NHCH₂CH₂CH₃; M = H; α^1 = D).

Wytworzony w sposób B I z kwasu D- α -(3-n-propyloureido)-propionowego. Wydajność: 70,3%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3320 (poszerzony), 1772, 1633, 1540, 1222, 731 oraz 701 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 0,81 (3H. trzeciorzędowy —NHCH₂CH₂CH₃); 1,45 (3H. s. gem-metyl); 1,58 (3H. s. gem-metyl), 2,7—3,3 (6H. m. PhCH₂CH<, —NHCH₂CH₂CH₃); 4,27 (1H. s. proton C—3); 4,6 (1H. m. PhCH₂CH<); 5,4—6,3 (5H. m. β -laktamu, PhCH<, —NHCONH-*); 7,31 (10H. m. PhCH<, PhCH₂CH<); 8,53 (1H. m. —CONH-*); 9,10 (1H. m. —CONH-*).

* Usuwany przez D₂O.

10 Próba hydroksyloaminowa: 94,7%.

Biochromatografia: $R_f = 0,73$.

Przykład LI. Kwas D- α -[D- β -fenylo- α -(3-izopropyloureido)-propionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = wzór 29; R¹ = wzór 25; R³ = H-;

R² = —NHCONHCH(CH₃)₂; M = H; α^1 = D).

Wytworzony w sposób B I z kwasu D- α -fenylo- α -(3-izopropyloureido)-propionowego. Wydajność: 60%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3363 (poszerzony), 1772, 1626, 1533, 1230, 1128, 729 oraz 701 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 0,99 (6H. d. NHCH(CH₃)₂); 1,45 (3H. s. gem-metyl); 1,58 (3H. s. gem-metyl); 2,92 (2H. m. PhCH₂CH<); 3,3 (1H. m. —NHCH(CH₃)₂); 4,28 (1H. s. proton C—3); 4,6 (1H. m. PhCH₂CH<); 5,4—6,3 (5H. m. β -laktamu, PhCH<, —NHCONH-*); 7,23 (5H. s. PhCH₂CH<); 7,39 (5H. m. PhCH<); 8,4—9,5 (2H. m. 2 $\times$ —CONH-*).

* Usuwany przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 89,7%.

Biochromatografia: $R_f = 72$.

35 Przykład LII. D- α -[D- α -(3-cykloheksyloureido)- β -fenylopropionamido]-fenyloacetamidopenicylan potasowy.

(R = wzór 29; R¹ = wzór 25; R³ = H-; R² = wzór 31; M = K; α^1 = D).

40 Wytworzony w sposób B I z kwasu D- α -(3-cykloheksyloureido)- β -fenylopropionowego. Wydajność: 57%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3330 (poszerzony), 1762, 1628, 1546, 1392, 1320 oraz 701 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 0,6—1,7 (10H. m. metyleny cykloheksylu); 1,44 (3H. s. gem-metyl); 1,54 (3H. s. gem-metyl); 2,75—3,4 (3H. m. PhCH₂CH<, —NH—CH); 3,92 (1H. d. proton C—3); 4,3—4,7 (1H. m. PhCH₂CH<); 5,2—5,6 (2H. m. β -laktamu); 5,65—5,94 (1H. m. PhCH<); 6,1—6,5 (2H. m. —NHCONH-*); 7,23 (5H. s. PhCH₂CH<); 7,37 (5H. m. PhCH<); 8,4—9,0 (2H. m. 2 $\times$ —CONH-*).

* Usuwany przez D₂O.

55 Próba hydroksyloaminowa: 85,9%.

Biochromatografia: $R_f = 0,73$.

Przykład LIII. D- α -[DL- α -(3-trzeciorzędowy-butyloureido)- β -fenylopropionamido]-fenyloacetamidopenicylan potasowy.

(R = Ph; R¹ = PhCH₂-; R³ = H; R² = NHCONHC(CH₃)₂; M = K; α^1 = D,L);

Wytworzony w sposób B I z kwasu D,L- α -(3-trzeciorzędowy-butyloureido)- β -fenylopropionowego.

65 Wydajność: 40,2%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3360 (poszerzony), 1774, 1645 (poszerzony), 1540 (poszerzony), 1456, 1214, 733, 702 cm^{-1} .

$\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: 1,22 (9H. s. $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$); 1,45 (3H. s. gem-dwumetylu); 1,58 (3H. s. gem-dwumetylu); 2,89 (2H. m. $\text{PhCH}_2\text{CH}<$); 4,23 (1H. s. proton C—3); 4,53 (1H. m. $\text{PhCH}_2\text{CH}<$); 5,35—6,15 (5H. m. β -laktamu, $\text{PhCH}<$ oraz $-\text{NHCONH}-^*$); 7,30 (10H. m. $\text{PhCH}<$ oraz $\text{PhCH}_2\text{CH}<$); 8,51 (1H. d. $-\text{CONH}-^*$); 9,12 (1H. d. $-\text{CONH}-^*$).

* Usuwany przez D_2O .

Próba hydroksyloaminowa: 99,8%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,72$.

Przykład LIV. Kwas D- β -[DL- β -(p-hydroksyfenilo)- α -ureidopropionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; $R^1 = p - \text{HO} - \text{PhCH}_2$; $R^3 = \text{H}$; $R^2 = -\text{NHCONH}_2$; M = H; $\alpha^1 = \text{D,L}$).

Wytworzony w sposób B z kwasu D,L- β -(p-hydroksyfenilo)- α -ureidopropionowego. Wydajność: 80%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3350 (poszerzony), 1772, 1650, 1517, 1230 oraz 703 cm^{-1} .

$\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: 1,44 (3H. s. gem-metyl); 1,57 (3H. s. gem-metyl); około 2,8 (2H. m. $-\text{CH}_2\text{CH}<$); 4,29 (1H. s. proton C—3); około 4,5 (1H. m. $-\text{CH}_2\text{CH}<$); 5,35—5,87 (5H. m. β -laktamu, $\text{PhCH}<$ oraz $-\text{NHCONH}_2^*$); 6,27 (1H. d. protony o w pierścieniu p-HO—Ph); 6,99 (2H. d. protony w pierścieniu p-HO—Ph); 7,30 (5H. poszerzony singlet PhCH); 8,47 (1H. m. $-\text{CONH}-^*$); 9,12 (1H. m. $-\text{CONH}-^*$).

* Usuwany przez D_2O .

Próba hydroksyloaminowa: 79,4%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,27$.

Przykład LV. Kwas D- α -[D,L- β -(m-hydroksyfenilo)- α -ureidopropionamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; $R^1 = m - \text{HO} - \text{PhCH}_2$; $R^3 = \text{H}$; $R^2 = -\text{NHCONH}_2$; M = H; $\alpha^1 = \text{D,L}$).

Wytworzony w sposób B z kwasu D,L- β -(m-hydroksyfenilo)- α -ureidopropionowego. Wydajność: 46%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3360 (poszerzony), 1775, 1625, 1531, 1236, 1164 oraz 703 cm^{-1} .

$\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: 1,45 (3H. s. gem-metyl); 1,58 (3H. s. gem-metyl); około 2,8 (2H. m. $-\text{CH}_2\text{CH}<$); 4,32 (1H. s. proton C—3); 4,55 (1H. m. $-\text{CH}_2\text{CH}<$); 5,40—5,90 (5H. m. β -laktamu, $\text{PhCH}<$ oraz $-\text{NHCONH}_2^*$); 6,35 (1H. d. $-\text{NHCONH}_2^*$); 6,55—7,15 (4H. m. m-HO—Ph aromatyczne); 7,32 (5H. poszerzony s. $\text{PhCH}<$); 8,52 (1H. d. $-\text{CONH}-^*$); 9,16 (1H. m. $-\text{CONH}-^*$).

* Usuwany przez D_2O .

Próba hydroksyloaminowa: 93,7%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,39$.

Przykład LVI. Kwas D- α -[D- β -fenilo- α -ureidopropionamido]-(-2-tienylo)-acetamidopenicylanowy.

(R = wzór 32; $R^1 = \text{PhCH}_2$; $R^3 = \text{H}$; $R^2 = -\text{NHCONH}_2$; M = H; $\alpha^1 = \text{D}$).

Wytworzony w sposób B VIII z kwasu D- β -fenilo- α -ureidopropionowego. Wydajność 44,8%.

$\nu_{\max}$ (Nujol): 3310 (poszerzony), 1785, 1668, 1539, 1233 oraz 701 cm^{-1} .

$\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: 1,47 (3H. s. gem-metyl); 1,60 (3H. s. gem-metyl); około 3 (2H. m. $\text{PhCH}_2\text{CH}<$); 3,9—4,4 (1H. s. $\text{PhCH}_2\text{CH}<$); 4,26 (1H. s. proton C—3); 5,3—6,6 (6H. m. β -laktamu, $\text{ThCH}<$, oraz $-\text{NHCONH}_2^*$); 7,28 (8H. m. $\text{PhCH}_2\text{CH}<$ oraz $\text{ThCH}<$); 7,7—9,5 (2H. m. $2 \times -\text{CONH}-^*$).

* Usuwany przez D_2O .

Próba hydroksyloaminowa: 78,2%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,62$ oraz niewyraźna strefa o wartości $R_f = 0,27$ pochodząca od wyjściowej aminopenicyliny.

Przykład LVII. Kwas D- α -[D- β -fenilo- α -ureidopropionamido]-waleramidopenicylanowy.

(R = CH_3/CH_2 ; $R^1 = \text{PhCH}_2$; $R^3 = \text{H}$;

$R^2 = \text{NHCONH}_2$; M = H; $\alpha^1 = \text{D}$).

Wytworzony w sposób B VII z kwasu D- β -fenilo- α -ureidopropionowego. Wydajność 30%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3340 (poszerzony) 1774, 1650, 1530, 1231 oraz 703 cm^{-1} .

$\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: 0,92 (3H. m. CH_3/CH_2); 1,1—1,7 (10H. m. gem-dwumetylu, CH_3/CH_2); 2,85—3,0 (2H. m. $\text{PhCH}_2\text{CH}<$); 4,3—4,7 (2H. m. $\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{CH}<$, $\text{PhCH}_2\text{CH}<$); 4,34 (1H. s. proton C—3); 5,47—5,8 (4H. m. β -laktamu, $-\text{NHCONH}_2^*$); 6,30 (1H. d. $-\text{NHCONH}_2^*$); 7,27 (5H. s. aromatyczne); 8,12 (1H. d. $-\text{CONH}-^*$); 8,81 (1H. m. $-\text{CONH}-^*$).

Usuwane przez D_2O .

Próba hydroksyloaminowa: 78%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,59$.

Przykład LVIII. D- α -[D- β -fenilo- α -ureidopropionamido]-cyklopropyloacetamidopenicylanowy.

(R = wzór 33; $R^1 = \text{PhCH}_2$; $R^3 = \text{H}$;

$R^2 = \text{NHCONH}_2$; M = H; $\alpha^1 = \text{D}$).

Wytworzony w sposób B VI z kwasu D- β -fenilo- α -ureidopropionowego. Wydajność: 50%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3345 (poszerzony), 1772, 1645, (poszerzony), 1527, 1230 oraz 703 cm^{-1} .

$\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: 0,25—1,2 (5H. m. protony pierścienia cyklopropylowego); 1,51 (3H. s. gem-metyl); 1,63 (3H. s. gem-metyl); 2,92 (2H. m. PhCH_2); 4,05 (1H. m. wzór 34); 4,3 (1H. s. $\text{PhCH}_2\text{CH}<$); 5,5—5,8 (4H. m. β -laktamu oraz $-\text{CONH}_2^*$); 6,18 (1H. d. $-\text{CONH}-^*$); 7,2—7,4 (5H. m. protony aromatyczne); 8,18 oraz 8,93 ($2 \times$ 1H. d. $-\text{CONH}-^*$).

* Usuwane przez D_2O .

Próba hydroksyloaminowa: 95,6%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości $R_f = 0,37$.

Przykład LIX. Kwas D- α -[D- β -fenilo- α -ureidopropionamido]- β -fenylopropionamidopenicylanowy.

(R = $R^1 = \text{PhCH}_2$; $R^3 = \text{H}$; $R^2 = -\text{NHCONH}_2$; M = H; $\alpha^1 = \text{D}$);

Wytworzony w sposób B IX z kwasu D-p-fenilo- α -ureidopropionowego.

Wydajność: 40%.

$\nu_{\max}$ (KBr): 3322 (poszerzony), 1725, 1638, 1534, 1302, 1231, 702 cm^{-1} .

δ [(CD₃)₂SO]: 1,51 (3H. s. gem-metyl), 1,65 (3H. s. gem-metyl), 3,0 (4H. m. PhCH₂); 4,32 (1H. s. proton C—3); 4,4 oraz 4,8 (2 × 1H. m. PhCH₂ CH<); 5,52 (2H. m. β-laktamu); 6,1 (1H. m. —CONH); 7,1—7,4 (10H. m. protony aromatyczne); 8,20 oraz 8,78 (2 × 1H. m. —CONH*);
* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 87%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,40.

Przykład LX. Kwas D-α-[D-α-ureido-n-enantamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = CH₃(CH₂)₅; R³ = H;

R² = —NHCONH₂; M = H; α¹ = D).

Wytworzony w sposób B I z kwasu D-ureido-enantowego. Wydajność: 45%.

vmax (KBr): 3380 (poszerzony), 1763, 1650, 1600, 1538, 1401, 1323, 1234, 699 cm⁻¹.

δ [(CD₃)₂SO]: 0,87 (3H. m. CH₃(CH₂)₅); 1,0—2,0 (10H. m. CH₃(CH₂)₅); 1,47 (3H. s. gem-metyl); 1,56 (3H. s. gem-metyl); 3,97 (1H. s. proton C—3); 3,34—3,8 (1H. m. (CH₂)₅CH<); 5,3—5,9 (5H. m. β-laktamu, PhCH<, —CONH₂*); 7,2—7,6 (5H. m. protony aromatyczne); 6,6—8,7 oraz 8,9 (3 × 1H. m. —CONH*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 37%.

Biochromatografia: 1 strefa o wartości R_f = 0,67.

Przykład LXI. Kwas D-α-[D-α-ureido-n-kapronamido]-fenyloacetamidopenicylanowy.

(R = Ph; R¹ = CH₃(CH₂)₃; R³ = H;

R² = —NHCONH₂; M = H; α¹ = D).

Wytworzony w sposób B I z kwasu D-α-ureido-kapronowego. Wydajność: 60%.

vmax (KBr): 3340, 1772, 1640, 1312, 1234, 700 cm⁻¹.

δ [(CD₃)₂SO]: 0,84 (3H. m. CH₃(CH₂)₃); 1,0—1,8 (6H. m. CH₃(CH₂)₃); 1,42 (3H. s. gem-metyl); 1,54 (3H. s. gem-metyl); 4,23 (1H. s. proton C—3); 4,23 (1H. m. CH₃(CH₂)₃CH<); 5,4—5,9 (5H. m. β-laktamu, PhCH< oraz CONH₂*); 6,25 (1H. m. —CONH*); 7,40 (5H. m. protony aromatyczne); 8,49 oraz 9,08 (2 × 1H. d. —CONH*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 73%.

Biochromatografia: R_f = 0,59.

Przykład LXII. Kwas D-α-[D-β-(-1,4-cykloheksadienyl)-α-ureidopropionamido]-(-p-hydroksyfenyl)-acetamidopenicylanowy.

(R = p—HO—Ph); R¹ = wzór 35); R³ = H;

R² = —NHCONH₂; M = H; α¹ = D).

Wytworzony w sposób B II z kwasu D-β-(-1,4-cykloheksadienyl)-α-ureidopropionowego. Wydajność: 50%.

vmax (KBr): 3330 (poszerzony), 1770, 1640, 1510, 1223, 961 oraz 840 cm⁻¹.

δ [(CD₃)₂SO]: 1,45 (3H. s. gem-metyl); 1,58 (3H. s. gem-metyl); 2,1—2,4 (2H. m. wzór 36); 2,61 (4H. poszerzony s. metyleny cykloheksadienu); 4,24 (1H. s. proton C—3); 4,2—4,5 (1H. m. wzór 37); 5,35—5,8 (8H. m. β-laktamu, wzór 38, metiny cykloheksadienu, —NHCONH₂*); 5,9—6,2 (1H. m. —NHCONH₂*); 6,72 (2H. d. wzór 39);

7,23 (2H. d. wzór 40); 8,3 (1H. m. —CONH*); 8,9 (1H. m. —CONH*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 98,2%.

5 Biochromatografia: R_f = 0,41.

Przykład LXIII. Kwas D-α-[D-β-(-1,4-cykloheksadienyl)-α-(-3-etyloureido)-propionamido]-(-p-hydroksyfenyl)-acetamidopenicylanowy.

10 (R = wzór 20; R¹ = wzór 35; R³ = HH-;

R² = —NHCONHCH₂CH₃; M = H; α¹ = D).

Wytworzony w sposób B II z kwasu D-β-(-1,4-cykloheksadienyl)-α-(-3-etyloureido)-propionowego.

Wydajność: 20%.

15 vmax (KBr): 3350 (poszerzony), 1760, 1510, 1371, 1258, 1220 oraz 781 cm⁻¹.

δ [(CD₃)₂SO]: 1,1—1,7 (9H. m. gem-dwumetylu, —NHCH₂CH₃); 1,9—2,2 (2H. m. wzór 41); 2,45—2,75 (4H. m. metyleny cykloheksadienu); 20 3,9—4,5 (4H. m. NHCH₂CH₃, proton C—3 oraz wzór 42); 5,0—5,8 (8H. m. β-laktamu, wzór 43, metiny cykloheksadienu, —NHCONH*), 6,6—7,6 (4H. m. aromatyczne), 8,3—9,2 (2H. m. 2 × —CONH*).

25 * Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 88%.

Biochromatografia: R_f = 0,44 oraz dwie mniejsze strefy.

30 Przykład LXIV. Kwas D-α-[D-α-acetamido-n-kaproamido]-(-p-hydroksyfenyl)-acetamidopenicylanowy.

(R = wzór 20); R¹ = CH₃(CH₂)₃-; R³ = H-;

35 R² = NHCOCH₃; M = H; α¹ = D).

Wytworzony w sposób B II z kwasu D-α-acetamido-n-kapronowego. Wydajność: 30%.

vmax (KBr): 3310 (poszerzony), 1770, 1645, 1510, 1374, 1210, 1173 cm⁻¹.

40 δ [(CD₃)₂SO]: 0,8—1,8 (9H. m. CH₃(CH₂)₃); 1,43 (3H. s. gem-metyl); 1,54 (3H. s. gem-metyl); 1,92 (3H. d. COCH₃); 4,28 (1H. s. proton C—3); 4,38 (1H. m. CH₂CH<); 5,4—5,8 (3H. m. β-laktamu oraz PhCH<); 6,22 (1H. d. —CONH*); 7,0—7,6 (4H. m. protony aromatyczne); 8,25 oraz 45 9,3 (2 × 1H. m. —CONH*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksylaminowa: 124,6%.

Biochromatografia: R_f = 0,35 oraz mała strefa pochodząca od aminopenicyliny.

50 Przykład LXV. Kwas D-α-[γ-metylo-α-ureidobutyramido]-(-p-hydroksyfenyl)-acetamidopenicylanowy.

55 (R = wzór 20); R¹ = (CH₃)₂CH-; R³ = H;

R² = —NHCONH₂; M = H; α¹ = D).

Wytworzony w sposób B II z kwasu D-γ-metylo-α-ureidomasłowego. Wydajność: 65%.

vmax (KBr): 3350 (poszerzony), 1770, 1640 (poszerzony) 1510, 1227 oraz 841 cm⁻¹.

60 δ [(CD₃)₂SO]: 0,88 (6H. m. (CH₃)₂CH-); 1,45 (3H. s. gem-metyl); 1,58 (3H. s. gem-metyl); 1,8—2,2 (1H. m. (CH₃)CHCH<); 4,0—4,4 (1H. m. (CH₃)CHCH<); 4,24 (1H. s. proton C—3); 5,4—5,75 (5H. m. β-laktamu, wzór 38, —NHCONH₂*);

6,18 (1H. d. —NHCONH₂*); 6,74 (2H. d. wzór 39); 8,3 (1H. d. —CONH-*); 8,9 (1H. d. —CONH-*).

* Usuwane przez D₂O.

Próba hydroksyloaminowa: 91%.

Biochromatografia: R_f = 0,36.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania penicylin o ogólnym wzorze 1 lub ich farmaceutycznie dozwolonych soli lub estrów, w którym R oznacza grupę fenylową, fenylową podstawioną jedną lub więcej grupą funkcyjną taką jak grupa hydroksylowa, atom chlorowca, grupa nitrowa, alkoksylowa zawierająca 1—3 atomów węgla i grupa aminowa, grupę 2-lub 3-tienylową, cykloalkilową zawierającą 3—7 atomów węgla, cykloalkenylową zawierającą 5—7 atomów węgla lub alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, R¹ oznacza atom wodoru albo rodnik organiczny zawierający nie więcej niż 20 atomów węgla, R² oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, w których R⁵ oznacza grupę aminową, mono- albo dwualkiloaminową, w których grupy alkilowe zawierają 1—4 atomów węgla, cykloheksyloaminową, atom wodoru, grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla lub fenylową, a R⁶ oznacza grupę aminową lub mono- albo dwualkiloaminową, w których grupy alkilowe zawierają 1—4 atomów węgla, lub cykloheksyloaminową, R³ oznacza atom wodoru albo grupę alkilową zawierającą 1—3 atomów węgla, **znamienny tym**, że kwas 6-aminopenicylanowy, lub jego sól, ester lub pochodną siliłową poddaje się reakcji z N-acylującą pochodną kwasu o wzorze 4, w której reaktywne podstawniki można zablokować, w którym R, R¹, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie, a następnie przeprowadza się jedno lub więcej z takich stadiów jak usunięcie grup siliłowych przy pomocy hydrolizy lub alkoholizy, przekształcenie estru w wolny kwas lub jego sól, przekształcenie soli w wolny kwas, albo wolnego kwasu w sól, usunięcie grup blokujących z uwolnieniem żądanej grupy funkcyjnej, przekształcenie wolnego kwasu w ester.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako N-acylującą pochodną kwasu o wzorze 4 stosuje się aktywowany ester.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako ester stosuje się ester utworzony w wyniku kondensacji kwasu o wzorze 4 z N-hydroksyburztynimidem.

4. Sposób wytwarzania penicylin o ogólnym wzorze 1 lub ich farmaceutycznie dozwolonych soli lub estrów, w którym R oznacza grupę fenylową, fenylową podstawioną jedną lub więcej grupą funkcyjną taką jak grupa hydroksylowa, atom chlorowca, grupa nitrowa, alkoksylowa zawierająca 1—3 atomów węgla i grupa aminowa, grupę 2-lub 3-tienylową, cykloalkilową zawierającą 3—7 atomów węgla, cykloalkenylową zawierającą 5—7 atomów węgla lub alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, R¹ oznacza atom wodoru albo rodnik organiczny zawierający nie więcej niż 20 atomów wę-

gla, R² oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, w których R⁵ oznacza grupę aminową, mono- albo dwualkiloaminową, w których grupy alkilowe zawierają 1—4 atomów węgla, cykloheksyloaminową, atom wodoru, grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla lub fenylową, a R⁶ oznacza grupę aminową lub mono- albo dwualkiloaminową, w których grupy alkilowe zawierają 1—4 atomów węgla, lub cykloheksyloaminową, R³ oznacza atom wodoru albo grupę alkilową zawierającą 1—3 atomów węgla, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5 lub jego sól, ester lub pochodną siliłową, w którym R ma wyżej podane znaczenie a reaktywne podstawniki można zablokować poddaje się reakcji z N-acylującą pochodną kwasu o wzorze 6, w którym R¹, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie, a następnie przeprowadza się jedno lub więcej z takich stadiów jak usunięcie grup siliłowych przy pomocy hydrolizy lub alkoholizy, przekształcenie estru w wolny kwas lub jego sól, przekształcenie soli w wolny kwas, albo wolnego kwasu w sól, usunięcie grup blokujących z uwolnieniem żądanej grupy funkcyjnej, przekształcenie wolnego kwasu w ester.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako N-acylującą pochodną kwasu o wzorze 6 stosuje się aktywowany ester.

6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako ester stosuje się ester utworzony w wyniku kondensacji kwasu o wzorze 6 z N-hydroksyburztynimidem.

7. Sposób wytwarzania penicylin o ogólnym wzorze 1 lub ich farmaceutycznie dozwolonych soli lub estrów, w którym R oznacza grupę fenylową, fenylową podstawioną jedną lub więcej grupą funkcyjną taką jak grupa hydroksylowa, atom chlorowca, grupa nitrowa, alkoksylowa zawierająca 1—3 atomów węgla i grupa aminowa, grupę 2-lub 3-tienylową, cykloalkilową zawierającą 3—7 atomów węgla, cykloalkenylową zawierającą 5—7 atomów węgla lub alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, R¹ oznacza atom wodoru albo rodnik organiczny zawierający nie więcej niż 20 atomów węgla, R² oznacza grupę o wzorze 2 lub 3, w których R⁵ oznacza grupę aminową, mono- albo dwualkiloaminową, w których grupy alkilowe zawierają 1—4 atomów węgla, cykloheksyloaminową, atom wodoru, grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla lub fenylową, a R⁶ oznacza grupę aminową lub mono- albo dwualkiloaminową, w których grupy alkilowe zawierają 1—4 atomów węgla, lub cykloheksyloaminową, R³ oznacza atom wodoru albo grupę alkilową zawierającą 1—3 atomów węgla, **znamienny tym**, że związek o wzorze 7 lub jego sól, ester lub pochodną siliłową, w którym R¹, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie, a którego reaktywne podstawniki można zablokować, poddaje się reakcji z jonem cyjanianowym, C₁-4-alkiloizocyjanianem, cykloheksyloizocyjanianem, czynnikiem formylującym, lub N-acylującą pochodną kwasu R⁶ COOH, w którym R⁶ oznacza grupę fenylową lub alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, a następnie przeprowadza się jeden lub więcej takich stadiów jak usunięcie grup siliłowych przy pomocy alkoholizy lub hydro-

33

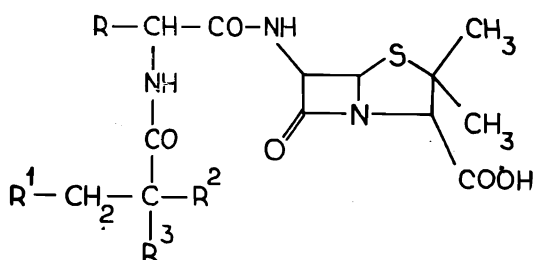
lizi, przekształcenie estru w wolny kwas lub jego sól, przekształcenie soli w wolny kwas, lub wolnego kwasu w sól, usunięcie grup blokujących z uwolnieniem żądanej grupy funkcyjnej, przekształcenie wolnego kwasu w ester.

8. Sposób według zastrz. 7, znamienny tym, że

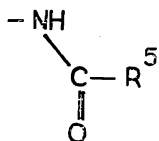
34

jako N-acylującą pochodną kwasu o wzorze $R^6\text{COOH}$ stosuje się aktywowany ester.

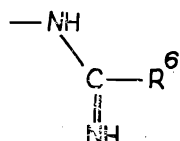
9. Sposób według zastrz. 7, znamienny tym, że jako ester stosuje się ester utworzony w wyniku kondensacji kwasu o wzorze $R^6\text{COOH}$ z N-hydroksybursztynimidem.



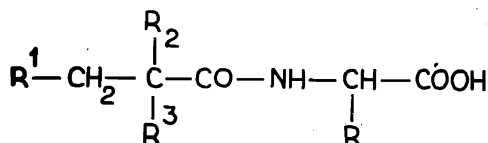
WZÓR 1



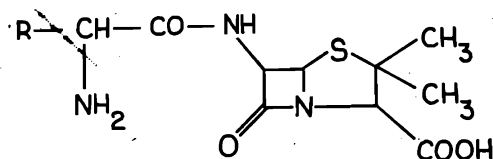
WZÓR 2



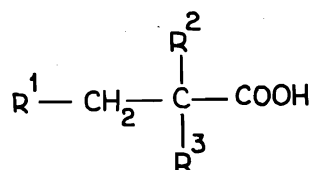
WZÓR 3



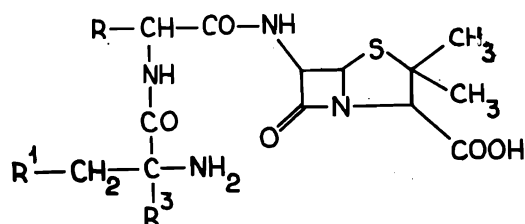
WZÓR 4



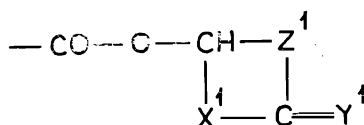
WZÓR 5



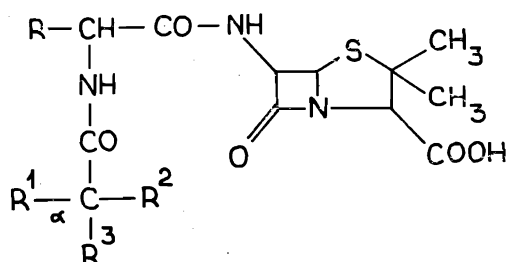
WZÓR 6



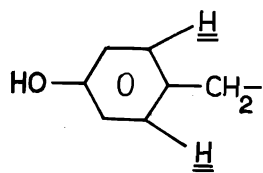
WZÓR 7



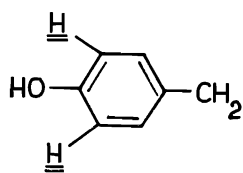
WZÓR 8



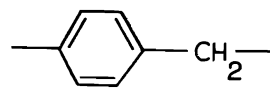
WZÓR 9



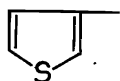
WZÓR 10



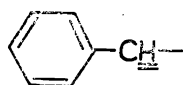
WZÓR 11



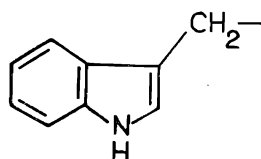
WZÓR 22



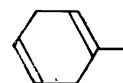
WZÓR 12



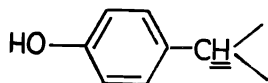
WZÓR 13



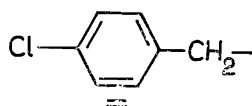
WZÓR 23



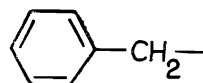
WZÓR 24



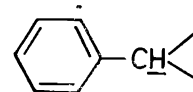
WZÓR 14



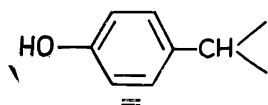
WZÓR 15



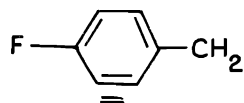
WZÓR 25



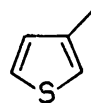
WZÓR 26



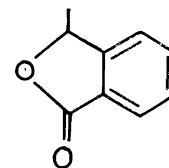
WZÓR 16



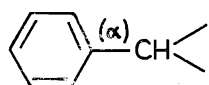
WZÓR 17



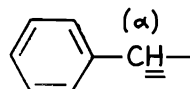
WZÓR 27



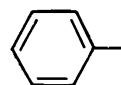
WZÓR 28



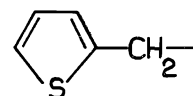
WZÓR 18



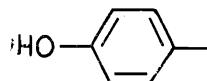
WZÓR 19



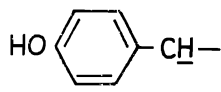
WZÓR 29



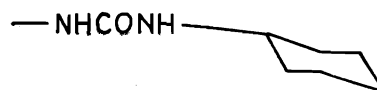
WZÓR 30



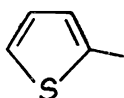
WZÓR 20



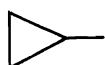
WZÓR 21



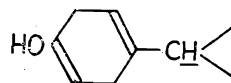
WZÓR 31



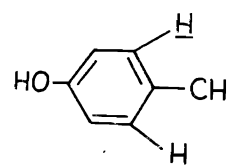
WZÓR 32



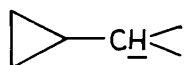
WZÓR 33



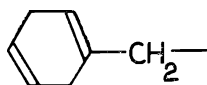
WZÓR 38



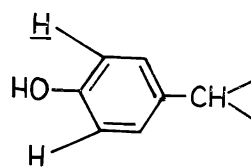
WZÓR 39



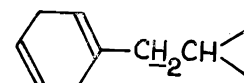
WZÓR 34



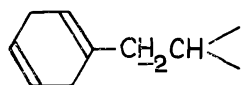
WZÓR 35



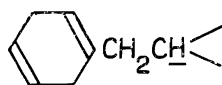
WZÓR 40



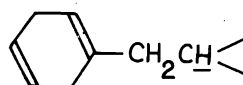
WZÓR 41



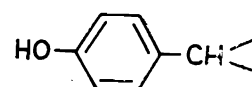
WZÓR 36



WZÓR 37



WZÓR 42



WZÓR 43