



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

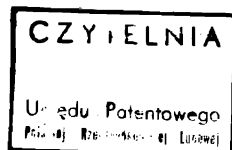
Zgłoszono: 17.01.76 (P. 211100)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 18.12.76

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1983

Int. Cl.² C07D 499/52
//A61K 31/43



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowego kwasu 6-metoksy- α -karboksypenicylanowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego kwasu 6-metoksy- α -karboksypenicylanowego oraz jego soli lub estrów, które są cennymi związkami stosowanymi do zwalczania infekcji u ludzi i zwierząt, łącznie z drobiem, a które to infekcje są powodowane przez bardzo wiele organizmów Gram-ujemnych.

Wynalazek dotyczy zwłaszcza 6-metoksy- α -karboksypenicyliny.

Brytyjski opis patentowy nr 1339007 opisuje 6-podstawione acyloaminopenicyliny o wzorze 2, w którym R_A oznacza grupę acylową, R_B oznacza grupę hydroksylową lub rodnik merkaptu, ewentualnie podstawioną grupę metoksyłową, grupę etoksyłową, metylową, etylową, metylotio, etylotio, karbamoiloksyłową, karbamoilotio, alkanoiloksyłową o 1—6 atomach węgla, alkanoilotio o 1—6 atomach węgla, cyjanową, karboksylową lub grupę pochodną karboksylową, taką jak karbamoilowa, a R_C oznacza atom wodoru lub farmaceutycznie dopuszczalny rodnik estryfikujący albo kation.

W opisie tym podano, że α -karboksypodstawiona grupa acylowa, R_A , oznacza grupę 2-karboksyfenyloacetamidową, a specyficznymi przykładami łańcucha bocznego ilustrującego następujące grupy R_B są grupy metylowa, cyjanowa, aminometylowa i 2-karboksy-2-aminoetoksyłowa. W opisie tym nie przedstawiono 6-metoksy-podstawionych penicylin zawierających α -karboksypodstawiony-acylowy łańcuch boczny.

2

W skrócie nr 368 „Program i skrót Międzynarodowej Konferencji Środków Antymikrobowych i Chemoterapii” konferencji przeprowadzonej 11—13 września 1974 r. w San Francisco, Kalifornia USA przedstawiono raport dotyczący pojedynczej 6-metoksypenicyliny o wzorze 2, a mianowicie kwasu 6 α -metoksy-6- β -2-karboksyfenyloacetamido/penicylanowego.

Obeenie stwierdzono, że pewne nowe estry 6-metoksy- α -karboksypenicyliny obejmujące powyższe związki wykazują nieoczekiwaną absorpcję przy podawaniu doustnym porównywaną z wolnymi związkami α -karboksylowymi.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę fenyłową, 2- lub 3-tienylową, R^2 oznacza atom wodoru lub grupę acyloksyalkilową, alkoksycarbonyloksyalkilową lub laktonową, a R^1 oznacza grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, benzylową, ftalidylową, acetoksymetylową, piwaloiloksymetylową α -acetoksyetylową, α -acetoksybenzylową, α -piwaloiloksyetylową, etoksycarbonyloksymetylową, α -etoksycarbonyloksyetylową, metoksymetylową, chlorowcofenoksymetylową, indenylową, fenyłową lub fenyłową podstawioną jedną, dwoma lub trzema grupami alkilowymi o 1—6 atomach węgla.

Odpowiednie jony tworzące sól grupy R^2 obejmują jony metali, np. glinu, jony metali alkalicznych, takich jak sodu, lub potasu, jony metali ziem alkalicznych, takich jak sodu lub potasu, jony metali

ziem alkalicznych, takich jak wapnia lub magnezu i jony amoniowe lub podstawione jony amoniowe, takie jak niższe alkiloaminowe, takie jak trójetylaminowy, niższy hydroksyetyloaminowy, taki jak 2-hydroksyetyloaminowy, bis-/2-hydroksyetyloaminowy lub trój-/2-hydroksyetyloaminowe, cykloalkiloaminowe, takie jak bicykloheksyloaminowe, 1-fenaminowy, N-etylopiperydynowy, N-benzyl- α -fenetyloaminowy, dehydroabietyloaminowy, N', N'-bis-dehydroetylenodwuaminy lub zasadowy typu pirydyny, takiej jak pirydyna, kolidyna lub chinolina jak również inne jony aminowe w postaci tworzącej sól z benzylopenicyliną.

Oznaczone symbolami R¹ i R² farmaceutycznie dopuszczalne rodniki estrowe są zdolne do hydrolizy in vivo i hydrolizują w ciele człowieka z wytworzeniem macierzystych kwasów.

R² oznacza korzystnie grupę estrową o wzorze 4, w którym X' i Y' oznaczają atom tlenu lub siarki, a Z' oznacza grupę etylenową lub grupę 1,2-fenylenową ewentualnie podstawioną niższą grupą alkoksylową, atomem chlorowca lub grupą nitrową.

Korzystnymi grupami estrowymi oznaczonymi symbolem R² są grupa ftalidowa i 5,6-dwumetoksyftalidowa.

Odpowiednim przykładem grupy alkilowej jest niższa grupa alkilowa, taka jak metylowa, etylowa, n- i izopropylowa, n II rz. i III rz.-butylowa, pentylowa.

Związki, o wzorze 1 wytwarza się sposobem według wynalazku na drodze reakcji związku o wzorze 3, w którym R, R¹ i R² mają znaczenie podane przy omówieniu wzoru 1, a R³ oznacza niższą grupę alkilową lub benzylową z metanolem w obecności jonu metalu, takiego jak tellur (III), ołów (IV), bizmut (VI), rtęć, ołów, kadm lub tel.

Reakcję tę przeprowadza się korzystnie w temperaturze od -50°C do +25°C w rozpuszczalniku.

Wiadomo, że łańcuch boczny penicylin o wzorze 1 zawiera potencjalnie asymetryczny atom węgla. W zakresie wynalazku wchodzi więc również wszystkie możliwe epimery związków o wzorze 1 jak również ich mieszaniny.

Otrzymany według wynalazku związek poddaje się konwersji w jego sól lub estry i/lub uwalnia z niego grupy blokujące funkcję karboksylową.

W celu stosowania w medycynie i weterynarii antybiotyki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być formowane dla podawania w różny sposób analogicznie jak inne antybiotyki. Środki farmaceutyczne zawierające związek o wzorze 1 mogą również zawierać farmaceutyczne nośniki i zaróbki.

Środki te mogą być stosowane w różnej postaci, chociaż szczególnie korzystnie stosuje się postacie odpowiednie do podawania doustnego. Środki te mogą tworzyć tabletki, kapsułki, proszki, granulki, romby lub preparaty ciekłe, takie jak doustne lub sterylne roztwory lub zawiesiny.

Tabletki i kapsułki do podawania doustnego w jednostkowej postaci mogą zawierać znane zaróbki, takie jak substancje wiążące, na przykład syrop, gumę arabską, żelatynę, sorbit, tragakant lub poliwinyl-pirolidon; wypełniacze, na przykład laktozę, cukier, skrobię, fosforan wapnia, sorbit lub

glicerynę; substancje poślizgowe, na przykład stearynian magnezu, talk, glikol polietylenowy lub krzemionka, substancje rozdrabniające, na przykład skrobię ziemniaczaną lub dopuszczalne substancje zwilżające, takie jak laurylosiarczan sodu. Tabletki mogą być powlekane dobrze znanymi w praktyce farmakologicznej sposobami. Ciekłe preparaty do podawania doustnego mogą być, na przykład w postaci wodnej lub oleistej zawiesiny, roztworu, emulsji, syropu czy eliksiru albo mogą być obecne w suchym produkcie w celu rekonstruowania przed użyciem lub innymi odpowiednimi nośnikami.

Odpowiednie ciekłe preparaty zawierają konwencjonalne dodatki, takie jak substancje tworzące zawiesinę, na przykład sorbit, syrop, metyloceluloza, syrop glukozowy, żel stearynianu glinu, żelatyna, hydroksyetyloceluloza, karboksymetyloceluloza, żel stearynianu glinu lub zdolne do uwodorniania tłuszcze, substancje tworzące emulsję, na przykład lecytyna, sorbit, monooleinian lub guma arabska, niewodne nośniki (które mogą obejmować oleje) na przykład olej migdałowy, frakcjonowany olej kokosowy, oleiste estry, takie jak gliceryna, glikol propylenowy lub alkohol etylowy; substancje chroniące, na przykład p-hydroksybenzoesan metylu lub propylu, kwas sorbitowy oraz ewentualnie substancje smakowo-zapachowe i koloryzujące.

Przykładem nośników stosowanych do otrzymania czopków jest kakao, masło lub inne glicerydy.

Do podawania pozajelitowego, ciekłe postacie jednostkowe wytwarza się z zastosowaniem antybiotyku i sterylnego nośnika, korzystnie wody. Związek ten stosuje się w zależności od nośnika i stężenia, może on być również zawieszony lub rozpuszczony w nośniku. W celu otrzymania roztworu związek rozpuszcza się w wodzie do wstrzykiwania, sączy i sterylizuje przed wprowadzeniem do odpowiednich fiolek lub ampulek i uszczelnia. Korzystnie w nośniku mogą być rozpuszczone zaróbki oraz substancje chroniące i buforujące. W celu stabilizacji kompozycja taka może być zamrażana po wprowadzeniu do fiolek, a woda usuwana pod ciśnieniem. Bezwodny liofilizowany proszek jest następnie uszczelniany we fiolkach, a przed wstrzykiwaniem rekonstruuje się go cieczą odpowiednią do tego celu. Pozajelitowe zawiesiny wytwarza się zasadniczo w sposób analogiczny do opisanego powyżej z wyjątkiem tego, że związek ten zawiesza się w odpowiednim nośniku, a następnie sterylizuje bez sączenia. Przed zawieszeniem w nośniku związek ten może być poddany działaniu tlenu etylenowego. Korzystnie kompozycja taka zawiera substancje powierzchniowo czynne lub zwilżające.

Środki te mogą zawierać 0,1—99% wagowych, korzystnie 10—60% wagowych składnika czynnego zależnie od sposobu dawkowania pacjentom. Jeżeli środek ten występuje w dawkach jednostkowych, każda jednostka zawiera 50—500 mg składnika czynnego. Dawki stosuje się dla dorosłych ludzi korzystnie w ilości 100—3000 mg na dzień w zależności od stanu pacjenta i sposobu podawania.

Właściwości związków wytwarzanych sposobem według wynalazku ilustrują niżej podane wyniki badań biologicznych.

1. Badanie antybakteryjne

Działanie antybakteryjne w określaniu wartości MIC (najmniejszych stężeń hamujących) związków wytworzonych sposobem według wynalazku przedstawiono w tablicach 1, 2 i 3.

Tablica 1 dotyczy α -estrów 6-metoksykarbenicylin (wzór 1, R=Ph, R²=H).

Tablica 2 dotyczy α -estrów 6-metoksytiakarcyliny (wzór 1, R=3 — tienyl, R²=H).

5 Tablica 3 dotyczy estru fenylowego kwasu 6 α -metoksy-6 β -2-karboksy-2-tienylo-2'-acetamido/penicylanowego (wzór 1, R=2-tienyl, R²=H, R¹=Ph).

Tablica 1
 α -estry 6- α -metoksykarbenicyliny

Wzór 7	R ¹ = wzór 8	R ¹ = wzór 9	R ¹ = wzór 10	R ¹ = Ph	R ¹ = wzór 11	R ¹ = wzór 12
	Minimalne stężenie hamujące (μ g/ml)					
1	2	3	4	5	6	7
E. coli JT1	5,0	5,0	2,5	5,0	10	50
E. coli JT4	5,0	12,5	25	25	25	250
E. coli JT 425	5,0	5,0	5,0	10	25	125
Salm typhi	5,0	12,5	5,0	10	10	50
Shig sonnei	5,0	2,5	2,5	2,5	10	50
Ps. neruginosa 10662	100	500	500	100	100	500
Ps. aeruginosa 10662(10 ⁻²)	100	250	250	100	100	500
Serrata marcescens US32	25	25	12,5	25	25	250
Klebsiella aerogenes A	1,0	0,5	0,5	1,0	2,5	25
Enterobacter cloacae N1	5,0	5,0	2,5	5,0	10	50
P. mirabilis 0977	5,0	2,5	2,5	2,5	10	50
P. mirabilis 889	5,0	5,0	2,5	5,0	10	50
P. morganii	5,0	2,5	2,5	2,5	10	50
P. rettgeri	2,5	2,5	1,25	2,5	10	50
B. subtilis	100	500	500	100	100	250
Staph. aureus Oxford	100	500	500	100	100	50
Staph. aureus Russell	100	500	500	100	100	50
Staph. aureus 1517	100	500	500	100	100	500
Strep. faecalis	25	500	500	100	100	500
β -haemolytic Strep. CN10	—	125	500	50	100	0,5

Seria rozcieńczeń w 50% agarze z krwi

Tablica 2
 α -estry 6- α -metoksytiakarcyliny

Związek o wzorze 13	R ¹ = Ph	R ¹ = wzór 12	R ¹ = wzór 14	R ¹ = wzór 11	R ¹ = wzór 15	R ¹ = wzór 16
	Minimalne stężenie hamujące (μ g/ml)					
1	2	3	4	5	6	7
E. coli JT1	2,5	25	5,0	5,0	2,5	0,5
E. coli JT4	12,5	50	5,0	5,0	5,0	2,5
E. coli JT 425	6,2	25	5,0	5,0	2,5	2,5
Salm typhi	6,2	50	2,5	5,0	2,5	2,5
Shig sonnei	125	5,0	2,5	2,5	0,5	0,5
Ps. aeruginosa 10662	125	500	100	250	250	500

1	2	3	4	5	6	7
<i>Ps. aeruginosa</i> 10662(10 ⁻²)	125	500	100	125	250	250
<i>Serratia marcescens</i> US32	25	500	10	12,5	12,5	5,0
<i>Klebsiella aerogenes</i> A	1,25	50	1,0	2,5	0,5	0,25
<i>Enterobacter cloacae</i> N1	6,2	50	5,0	5,0	2,5	1,25
<i>P. mirabilis</i> 0977	1,25	50	2,5	5,0	2,5	1,25
<i>P. mirabilis</i> 889	25	25	2,5	5,0	2,5	1,25
<i>P.morganii</i>	2,5	25	2,5	5,0	2,5	0,5
<i>P. rettgeri</i>	2,5	5,0	2,5	2,5	0,5	0,5
<i>B. Subtilis</i>	125	125	100	500	250	500
<i>Staph. aureus</i> Oxford	125	25	100	500	250	250
<i>Staph. aureus</i> Russell	250	50	100	500	500	500
<i>Staph. aureus</i> 1517	250	250	100	500	500	500
<i>Strep. Faecalis</i>	250	500	100	500	500	500
β -haemolytic <i>Strep.</i> CN10	25	1,25	50	125	12,5	50

Seria rozcieńczeń w 5% agarze z krwi

Tablica 3

Związek o wzorze 17	R ¹ =Ph— R = wzór 18 M.I.C. (μg/ml)
<i>E. coli</i> JT1	5,0
<i>E. coli</i> JT4	12,5
<i>E. coli</i> JT 425	5,0
<i>Salm typhi</i>	12,5
<i>Shig sonnei</i>	2,5
<i>Ps. aeruginosa</i> 10662	250
<i>Ps. aeruginosa</i> 10662(10 ⁻²)	250
<i>Serratia marcescens</i> US32	12,5
<i>Klebsiella aerogenes</i> A	0,5
<i>Enterobacter cloacae</i> N1	5,0
<i>P. mirabilis</i> C977	2,5
<i>P. mirabilis</i> 889	2,5
<i>P.morganii</i>	2,5
<i>P. rettgeri</i>	2,5
<i>B. subtilis</i>	250
<i>Staph. aureus</i> Oxford	50
<i>Staph. aureus</i> Russell	500
<i>Staph. aureus</i> 1517	500
<i>Strep. faecalis</i>	500
β -haemolytic <i>Strep.</i> CN10	25

Seria rozcieńczeń w 5% agarze z krwi

2. Badanie absorpcji związku przy podawaniu doustnym.

30 Poziom 6-metoksytiauracyliny i 6-metoksycarbenicyliny we krwi myszy mierzono po podaniu doustnym estrów. Dla pewnych związków zbierano również mocz myszy i poddawano biochromatografowaniu dla określenia czy niehydrolizowany związek był wydzielony.

35 Rozmiary hydrolizy estru podczas prób mikrobiologicznych mierzono we krwi myszy i solance. Stosowano następujące metody:

40 Rodzaj: myszy żeńskie albino CSI szczep 18—22 g, Dawkowanie: doustne,

Dawka: ester dawkowano tak, że zawierał 100 mg/kg macierzystego, wolnego kwasu penicyliny,

45 Próby: próby przeprowadzano w okresach macierzystej penicyliny z zastosowaniem Neisseria catarrhalis jako organizmu kontrolnego,

50 Chromatografowanie: mocz pobierano od myszy otrzymujących związki otrzymane według przykładu I.

Próby biochromatografowano. Stosowano układ butanol : etanol : woda (4:1:5) i oceniano wizualnie na płytkach z agarem z użyciem Neisseria Catarrhalis.

55 Otrzymane wyniki poziomu związku we krwi myszy przedstawiono w tablicy 4.

Nie stwierdzono we krwi 6-metoksycarbenicyliny w ilości 100 mg/kg w tych samych warunkach.

60 Poniższy przykład ilustruje przedmiot wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. a) Wytwarzanie estru benzylowego kwasu 6 α -metylotio-6- β -(D,L-2-fenoksykarbonylo-2-fenylacetamido)penicylanowego.

65 W 100 ml octanu etylu i 75 ml 0,5 N roztworu wodorowęglanu sodu wstrząsa się 1,57 g (3,0 mmoli)

Tablica 4

Poziom 6-metoksykarbenicyliny we krwi myszy po doustnym podaniu α -karboksyesru w 100 mg/kg

Ester		Numer myszy	Stężenie 6-metoksykarbenicylin w minutach po podaniu					
Numer przykładu	Rodzaj		10	20	30	60	120	240
I	fenylowy	1	3,4	5,4	10,5	3,9	3,0	0,85
		2	5,0	7,0	6,4	4,3	2,9	0,53
		3	3,9	6,1	7,4	5,6	2,0	1,4
		4	3,8	15,9	8,4	2,1	1,4	0,80
		5	2,9	—	5,8	3,5	1,7	0,78
		średnio	3,8	6,1	7,7	3,9	2,2	0,87

estru benzyłowego kwasu 6 β -amino-6 α -metylotio-penicylanotoluenosulfonowego-4- w temperaturze 0—5°C aż do całkowitego rozpuszczenia. Warstwę octanu etylu oddziela się, a warstwę wodną ekstrahuje dwukrotnie po 25 ml octanu etylu. Połączone ekstrakty po osuszeniu $MgSO_4$ i odparowywaniu dają ester benzyłowy kwasu 6- β -amino-6- α -metylotiopenicylanowego.

Związek ten rozpuszcza się w 60 ml dwuchlorometanu zawierającego 06,7 ml pirydyny chłodzi na łaźni lodowej i traktuje chlorkiem 2-fenoksykarbonylo-2-fenylacetanowym otrzymanym z 1,28 g (5,0 moli) wodorofenylmalonianu fenylu w 20 ml dwuchlorometanu. Roztwór miesza się w ciągu dwóch godzin, następnie odparowuje otrzymując substancję oleistą, którą rozpuszcza się w octanie etylu, przemywa wodą, 10% roztworem kwasu cytrynowego, wodą, roztworem wodorowęglanu N-sodowego, nasyca solą, po czym suszy i odparowuje do otrzymania substancji olejistej. Po chromatografowaniu na żelu krzemionkowym otrzymuje się 1,32 gżądanego związku w postaci piany barwy jasno-żółtej z wydajnością 74,5%. T.l.c. (SiO_2 , octan etylu/ 60—80° nafta — 1:3), $R_f=0,16$, V_{max} (proszek nujol), 3300, 1780, 1740 i 1690 cm^{-1} . NMR ($CDCl_3$), $\delta=7,90$ (1H, s, —NHCO—), 7,0—7,8 (15H, m, 3 $\times$ Ph—), 5,67, 5,63 (1H, 2 $\times$ s, C_5 proton), 5,23 (2H, s, —CO $_2$ CH $_2$ Ph), 4,95 (1H, s, PhCH<), 4,50, 4,47 (1H, 2 $\times$ s, C_3 proton), 2,25, 2,22 (3H, 2 $\times$ s, —SCH $_3$), 1,35, 1,30 (6H, 2 $\times$ s, gem-dwumetyli).

b) Ester benzyłowy kwasu 6 α -metoksy-6 β -(D,L)-fenoksykarbonylo-2-fenylacetamido/penicylanowego.

Ester benzyłowy kwasu 6 α -metylotio-6- β -(D,L)-2-fenoksykarbonylo-2-fenylacetamido/penicylanowego w ilości 0,523 g — 0,91 mola i 0,29 g octanu rtęci w 4 ml metanolu miesza się w atmosferze azotu w temperaturze pokojowej w ciągu 1,5 godz. Metanol usuwa się pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość rozciera się z eterem, przesącza przez Celit i przesącza odparowuje się do uzyskania pianki zabarwionej na słomkowo. Po chromatografowaniu na żelu krzemionkowym otrzymuje się 0,270 g produktu z wydajnością 52,7% T.l.c. (SiO_2 , octan etylu/60—80° nafta — 1:3), $R_f=0,14$, NMR ($CDCl_3$), $\delta=$

=8,12, 8,02 (1H, 2 $\times$ s, —NHCO—), 7,9—7,0 (12H, m, 3 $\times$ Ph—), 5,70 (1H, s, C_5 proton), 5,25 (2H, s, —CO $_2$ CH $_2$ Ph), 5,00 (1H, s, PhCH<), 4,49 (1H, s, C_3 proton), 3,50, 3,47 (3H, 2 $\times$ s, —OCH $_3$), 1,33 (6H, s, gem-dwumetyli).

c) Kwas 6 α -metoksy-6 β -(D,L)-fenoksykarbonylo-fenylacetamido/penicylanowy.

Wydzielanie estru benzyłowego przeprowadza się sposobem opisanym poniżej, przy czym otrzymuje się produkt wymieniony w tytule.

Ester benzyłowy kwasu 6 α -metoksy-6 β -(D,L)-fenoksykarbonylo-fenylacetamido/penicylanowy w ilości 620 mg w 20 ml oddestylowanego etanolu traktuje się 4,5 ml wody i dodaje 0,92 ml świeżo otrzymanego roztworu 1-N-sodowodoroku węgla, 620 mg 10% palladu na węglu. Mieszaninę poddaje się uwodornieniu w atmosferze azotu w ciągu 1 godziny. Mieszaninę sączy się przez Celit, a pozostałość przemywa się 10 ml 50% wodnego etanolu. Następnie dodaje się 0,7 g katalizatora i kontynuuje hydrogenolizę aż do całkowitego usunięcia estru benzyłowego, jak wykazuje T.l.c. na żelu krzemionkowym w chloroformie/kwasie octowym w stosunku 50:50:7. Mieszaninę sączy się przez Celit, odparowuje pod obniżonym ciśnieniem do usunięcia etanolu i suszy przez wymrażanie. Widmo NMR wykazało, że grupa estrowa została usunięta.

W sposób analogiczny do opisanego wyżej wytwarza się kwas 6 α -metoksy-6 β -(D,L)-fenoksykarbonylotienylo-3-acetamido/penicylanowy, którego widmo NMR (D_2O) $\delta=1,4$ i 1,6 (6H—, 2s, gem dwumetylowy), 3,45 i 3,60 (3H, 2s, DCH $_3$), 4,35 (1H, s, C_3 proton), 5,1 (1H, s, 2'-proton), 5,6 (1H, C_5 -proton), 7—7,7 (8H, m, protony fenylu i tienylu), kwas 6 β -(D,L)-2-izobutyloksykarbonylo-tienylo-3-acetamido-6 α -metoksy-penicylanowy, którego T.l.c. i $R_f=0,68/$ (SiO_2 : chloroform/acetan/kwas octowy 50:50:7) $V_{max}(KBr)$: 1757, 1606, 1505, 1335, 1102, 1012 i 775 cm^{-1} , NMR (D_2O) $\delta=0,91$ [6H, d/J=17Hz/—CH=CH $_2$ /, 140/6H, m, gem dwumetyli/, 1,92/1H, m, —CH $_2$ CHMe $_2$ /, 3,45/3H, d, —OCH $_3$ /, 4,07/2H, d/J=17Hz/—OCH $_2$ OH], 4,33 (1H, d, C-3 proton), 5,20 (<1H, s, szybko malejące wzdr 19, 5; 6) 1H, d, C-5 proton (7,32 i 7,58) 3H, m, protony tienylu]

kwasy 6β-[D,L-2/indanylo-5-oksokarbonylo/-tienylo-3-acetamido]-6α-metoksypenicylanowy T.l.c.: $R_f = 0,62/\text{SiO}_2$: chloroform/aceton/kwas octowy — 50:50:7/.

kwasy 6α-metoksy-6β-[D,L-2/-4-metylofenoksykarbonylo/-tienylo-3-acetamido]-penicylanowy którego

T.l.c. $R_f = 0,65/\text{SiO}_2$: chloroform/aceton/kwas octowy 50:50:7, NMR/ CDCl_3 : $\delta = 1,40/6\text{H}$, m, gem-dwumetyli/, 2,38/3H, s, tolil- CH_3 /, 3,52/3H, s, $-\text{OCH}_3$ /, 4,51/1H, s, C-3 proton/, 5,17/1H, s, wzór 19, 5,71/1H, s, C-5 proton/, 7,0-7,75/5H, tolil aromatyczny i tienyl-4 proton/, 8,18/3H, m, tienyl-2 i 5-protony, CONH/,

kwasy 6β-[D,L-2/-3,4-dwumetylofenoksykarbonylo/-fenyloacetamido]-6α-metoksypenicylanowy, który wykazuje $V_{\text{max}}/\text{KBr}$: 3410, 2970, 1755, 1675, 1600, 1495, 1240, 1150, 700 cm^{-1} , N.M.R./ D_2O : $\delta = 1,47/6\text{H}$, gem-dwumetyli/, 1,82/6H, s, wzór 8/, 3,54/3H, d, $-\text{OCH}_3$ /, 4,31/1H, s, C-3 proton/, 5,75/1H, C-5 proton/, 6,6-7,7/8H, m, protony aromatyczne, T.l.c.: $R_f = 0,66/\text{SiO}_2$: chloroform/aceton/kwas octowy — 50:50:7/.

kwasy 6α-metoksy-6β-D,L-2/-4-metylofenoksykarbonylo/-fenyloacetamidopenicylanowy, którego N.M.R./ CDCl_3 : $\delta = 1,38/6\text{H}$, d, gem-dwumetyli/, 2,35/3H, s, tolil- CH_3 /, 3,49/3H, s, $-\text{OCH}_3$ /, 4,37/1H, s, C-3 proton/, 5,00/1H, s, PhOH/, 5,68/1H, s, C-5 proton/, 6,86-7,84/9H, m, aromatyczne 8,16/1H, d, $-\text{NHCO}-$ /, 9,00/1H, s, $-\text{CO}_2\text{H}$ /,

kwasy 6α-metoksy-6β-D,L-fenoksykarbonylofenyloacetamido/penicylanowy w postaci soli, którego

T.l.c.: $R_f = 5,69/\text{SiO}_2$: chloroform/aceton/kwas octowy 50:50:7/, $V_{\text{max}}/\text{KBr}$: 3420/szerokie/, 2 907, 1710, 1680, 1597, 1490, 1190, 690 cm^{-1} .

kwasy 6α-metoksy-6β-[D,L-2/-3-metylofenoksykarbonylo/-2-fenyloacetamido]penicylanowy, którego NMR/ $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{SO}$: $\delta = 1,0-1,7/6\text{H}$, m, gem-dwumetyli/, 2,43/3H, s, tolil, $-\text{CH}_3$ /, 3,29, 3,57/3H, 2×s, $-\text{OCH}_3$ /, 4,2-4,4/1H, m, C₃ proton/, 6,9-7,8/9H, m, protony aromatyczne/, 9,8-10,1/1H, m, $-\text{CONH}-$ /,

kwasy 6β-[D,L-2/-5-indanyloksykarbonylo/-2-fenyloacetamido]-6α-metoksypenicylanowy, którego N.M.R./ CDCl_3 : $\delta = 1,48/6\text{H}$, s, gem-dwumetyli/, 1,8-2,4/2H, m, indanyl 2- CH_2- /, 2,95 [4H, t, $J = 7\text{Hz}$, indanyl 1 i 3- CH_2- s/, 3,52/3H, s, $-\text{OCH}_3$ /, 4,50/1H, m, C₃ proton/, 4,98/1H, s, PhOH/, 5,65/1H, s, C proton/, 6,8-7,8/8H, m, aromatyczne protony/,

kwasy 6β-[D,L-2-izobutoksykarbonylo/-2-fenyloacetamido]-6α-metoksypenicylanowy, którego N.M.R./ CDCl_3 : $\delta = 0,6-2,3/13\text{H}$, m, $-\text{CH}/\text{CH}_2$ i gem-dwumetyli/, 3,52/3H, s, $-\text{OCH}_3$ /, 4,07[2H, d, $J = 7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}-$] 4,46/1H, m, C₃ proton/, 4,80/1H, s, PhOH/, 5,62/1H, s, C₅ proton/, 7,51/5H, s, PH-/, 8,2-8,7/1H, m, $-\text{CONH}-$ /,

kwasy 6α-metoksy-6β-[D,L-2-fenoksykarbonylo-2-tienylo-2'-acetamido]penicylanowy, którego N.M.R./ CDCl_3 : $\delta = 1,40/6\text{H}$, d, gem-dwumetyli/, 3,42/3H, s, $-\text{OCH}_3$ /, 4,40/1H, s, 3-H/, 5,15/1H, s, $>\text{CHCONH}-$ /, 5,57/1H, s, 5-H/, 7,24/9H, m, aromatyczny fenyl i tienyl, $-\text{CO}_2\text{H}$ /, 7,67/1H, d, $-\text{CONH}$ /, kwas 6α-metoksy-6β-[D,L-2/-ftalidyl-3'-oksokarbonylo/-2-tienylo-3'-acetamido]-penicylanowy, którego ester benzylový wykazał $V_{\text{max}}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / 1782, 1750, 1708, 1218, 1133 cm^{-1} , NMR/ CDCl_3 : $\delta = 1,37/6\text{H}$, gem-dwumetyli/, 3,44/3H, m, $-\text{OCH}_3$ /, 4,28/1H, s, C-3 proton/, 5,00/1H, s, wzór 19-5,30/2H, s,

$-\text{OCH}_2\text{Ph}$ /, 5,67 1H, s, C-5 proton/, 7,0-8,2/14H, m, $-\text{CONH}-$, wzór 5, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ /, T.l.c.: $R_f = 0,12/\text{SiO}_2$, octan etylu/60-80° nafta — 1:2/,

kwasy 6β-[D,L-2/-2-irz-butylfenoksykarbonylo/-tienylo-3'-acetamido]-6α-metoksypenicylanowy, którego sól sodowa wykazuje T.l.c.: $R_f = 0,65/\text{SiO}_2$, chloroform/aceton/kwas octowy w stosunku 50:50:7/, $V_{\text{max}}/\text{KBr}$: 3410, 1965, 1755, 1600, 1175, 758 cm^{-1} ,

kwasy 6β-[D,L-2/-2-etylofenoksykarbonylo/-tienylo-3'-acetamido]-6α-metoksypenicylanowy, którego ester benzylový wykazuje

T.l.c. $R_f = 0,29/\text{SiO}_2$, octan etylu/60-80° nafta-1:2/, $V_{\text{max}}/\text{CHCl}_3$ / 2950, 1778, 1741, 1490, 1320, 1165 cm^{-1} , NMR/ CDCl_3 : $\delta = 1,25/9\text{H}$, m, gem-dwumetyli/,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2$ /, 2,5/2H, g, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ /, 3,51/3H, s, $-\text{OCH}_3$ /, 4,52 1H, s, C₃ proton/, 5,18/1H, s, $>\text{CHCONH}-$ /, 5,28/2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ph}$ /, 5,75/1H, s, C-5 proton/, 7,4/12H, m, tienyl i aromatyczne protony/, 8,07/1H, d, $-\text{CONH}-$ /,

kwasy 6α-metoksy-6β-[D,L-2/-4-izopropylfenoksykarbonylo/-tienylo-3'-acetamido]penicylanowy, który w postaci soli sodowej wykazuje T.l.c. $R_f = 0,66/\text{SiO}_2$; chloroform/aceton/kwas octowy — 50:50:7/ $V_{\text{max}}/\text{KBr}$ / 3400, 2960, 1765, 1600, 1200, 847 cm^{-1} , NMR/ CDCl_3 : $\delta = 1,4/12\text{H}$, m, gem-dwumetyli/,

$-\text{CH}/\text{CH}_2$ /, 3,0/1H, m, $-\text{CH}/\text{CH}_2$ /, 3,54/3H, s, $-\text{OCH}_3$ /, 4,5/1H, s, C₃ proton/, 5,15/1H, s, $=\text{CHCONH}-$ /, 5,71/1H, s, C₅ proton/, 7,4/7H, m, tienyl i aromatyczne protony/, 8,00/1H, s, $-\text{CONH}-$ /.
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowego kwasu 6-metoksy-α-karboksypenicylanowego o wzorze 1, w którym R oznacza grupę fenylową albo 2- lub 3-tienylową, a R² oznacza atom wodoru lub grupę acyloksyalkilową, alkoksylkarbonyloksyalkilową, laktanową, a R¹ oznacza grupę alkilową o 1-6 atomach węgla, benzylovą, ftalidylową, acetoksymetylovą, piwaloiloksymetylovą, α-acetoksyetylovą, α-acetoksybenzylovą, α-piwaloiloksyetylovą, etoksykarbonyloksymetylovą, α-etoksykarbonyloksyetylovą, metoksymetylovą, fenoksymetylovą, chlorowcofenoksymetylovą, indanylovą, fenylową lub fenylową podstawioną jedną, dwoma lub trzema grupami alkilowymi o 1-6 atomach węgla, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3, w którym R, R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie, a R³ oznacza niższą grupę alkilową lub benzylovą poddaje się reakcji z metanolem w obecności jonu metalu i ewentualnie przeprowadza się wydzielanie grup blokujących funkcję karboksylową i/lub konwersję otrzymanego produktu w jego sól lub ester.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z metanolem poddaje się ester benzylový kwasu 6α-metylotio-6β-2-fenoksykarbonylotienylo-2-acetamido/penicylanowego wydziela grupę benzylovą na drodze uwodornienia i otrzymuje kwas 6α-metoksy-6β-2-fenoksykarbonylotienylo-2-acetamido/penicylanowy.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z metanolem poddaje się ester benzylový kwasu 6α-metylotio-6β-2'-fenoksykarbonylotienylo-

-3-acetamido/penicylanowego wydziela grupę benzylową na drodze uwodornienia i otrzymuje kwas 6 α -metoksy-6 β -2'-fenoksykarbonylotienylo-3-acetamido/penicylanowy.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z metanolem poddaje się ester benzylowy kwasu 6 β -[2-/izobutoksykarbonylo/tienylo-3-acetamido]-6 α -metylotiopenicylanowego, wydziela grupę benzylową na drodze uwodornienia i otrzymuje 6 β -[2-/izobutyloksykarbonylo/tienylo-3-acetamido]-6 α -metoksypenicylanowego.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z metanolem poddaje się ester benzylowy kwasu 6 β -[2-/indanylo-5-oksykarbonylo/tienylo-3-acetamido]-6 α -metylotiopenicylanowego, wydziela grupę benzylową na drodze uwodornienia i otrzymuje kwas 6 β -[2-/indanylo-5-oksykarbonylo/-tienylo-3-acetamido]-6-metoksypenicylanowy.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z metanolem poddaje się ester benzylowy kwasu 6 α -metylotio-6 β -[2-/4-metylofenoksykarbonylo/-tienylo-3-acetamido]penicylanowego, wydziela grupę benzylową na drodze uwodornienia i otrzymuje kwas 6 α -metoksy-6 β -[2-/4-metylofenoksykarbonylo/-tienylo-3-acetamido]penicylanowy.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z metanolem poddaje się ester benzylowy kwasu 6 α -metylotio-6 β -[2-/ftalidylo-3-karbonylotienylo-3-acetamido]penicylanowego, wydziela grupę benzylową na drodze uwodornienia i otrzymuje 6 α -metoksy-6 β -[ftalidylo-3-oksykarbonylo/-tienylo-3'-acetamido]penicylanowy.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z metanolem poddaje się ester benzylowy kwasu 6 β -[2-/2-Il.rz.butylofenoksykarbonylo/tienylo-3'-acetamido]-6 α -metylotiopenicylanowego, wydziela grupę benzylową na drodze uwodornienia i otrzymuje kwas 6 β -[2-/2-Il.rz.-butylofenoksykarbonylo/-tienylo-3'-acetamido]-6 α -metoksypenicylanowy.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z metanolem poddaje się ester benzylowy kwasu 6 β -[2-/2-etylofenoksykarbonylo/tienylo-3'-acetamido]-6 α -metylotiopenicylanowego, wydziela grupę benzylową na drodze uwodornienia i otrzymuje kwas 6 β -[2-/2-etylofenoksykarbonylo/tienylo-3'-acetamido]-6 α -metoksypenicylanowy.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z metanolem poddaje się ester benzylowy

kwasu 6 α -metylotio-6 β -[2-4-izopropylfenoksykarbonylo/tienylo-3'-acetamido]penicylanowego, wydziela grupę benzylową na drodze uwodornienia i otrzymuje kwas 6 α -metoksy-6 β -[2-/4-izopropylfenoksykarbonylo/-tienylo-3'-acetamido]penicylanowy.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z metanolem poddaje się ester benzylowy kwasu 6 β -[2-/3,4-dwumetylofenoksykarbonylo/-fenyloacetamido]-6 α -metylotiopenicylanowego, wydziela grupę benzylową na drodze uwodornienia i otrzymuje kwas 6 β -[2-/3,4-dwumetylofenoksykarbonylo/-fenyloacetamido]-6 α -metoksypenicylanowy.

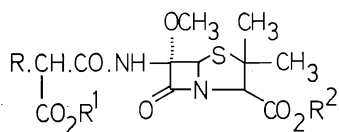
12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że metanol poddaje się reakcji z estrem benzylowym kwasu 6 α -metylotio-6 β -[2-/4-metylofenoksykarbonylo/fenyloacetamido]penicylanowego, wydziela grupę benzylową na drodze uwodornienia, przy czym wytwarza się kwas 6 α -metoksy-6 β -[2-/4-metylofenoksykarbonylo/-fenyloacetamido]penicylanowy.

13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że metanol poddaje się reakcji z estrem benzylowym kwasu 6 α -metylotio-6 β -2-fenoksykarbonylofenyloacetamido/penicylanowego, wydziela grupę benzylową na drodze uwodornienia, przy czym wytwarza się kwas 6 α -metoksy-6 β -2-fenoksykarbonylofenyloacetamido/penicylanowy.

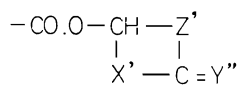
14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że metanol poddaje się reakcji z estrem benzylowym kwasu 6 α -metylotio-6 β -[2-/3-metylofenoksykarbonylo/-2-fenyloacetamido]penicylanowego, wydziela grupę benzylową na drodze uwodornienia, przy czym wytwarza się kwas 6 α -metoksy-6 β -[2-/3-metylofenoksykarbonylo/-2-fenyloacetamido]penicylanowy.

15. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że metanol poddaje się reakcji z estrem benzylowym kwasu 6 β -[2-/5-indanyloksykarbonylo/-2-fenyloacetamido]-6 α -metylotiopenicylanowego, wydziela grupę benzylową na drodze uwodornienia, przy czym wytwarza się kwas 6 β -[2-/5-indanyloksykarbonylo-2-fenyloacetamido]-6 α -metoksypenicylanowy.

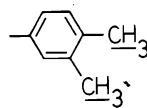
16. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że metanol poddaje się reakcji z estrem benzylowym kwasu 6 β -2-izobutoksykarbonylo-2-fenyloacetamido/-6 α -metylotiopenicylanowego, wydziela grupę benzylową na drodze uwodornienia, przy czym wytwarza się kwas 6 β -2-izobutoksykarbonylo-2-fenyloacetamido/-6 α -metoksypenicylanowy.



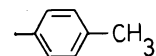
WZÓR 1



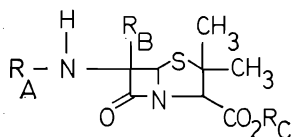
WZÓR 4



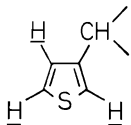
WZÓR 8



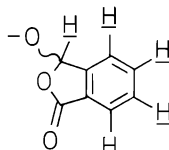
WZÓR 9



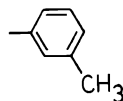
WZÓR 2



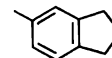
WZÓR 5



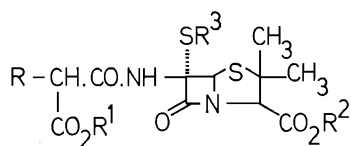
WZÓR 6



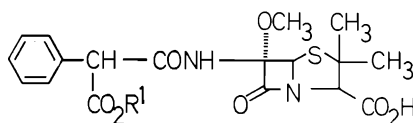
WZÓR 10



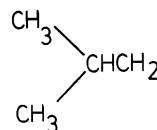
WZÓR 11



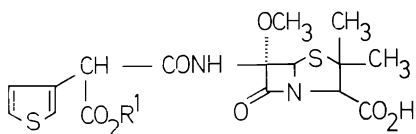
WZÓR 3



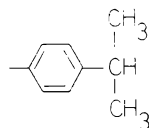
WZÓR 7



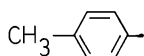
WZÓR 12



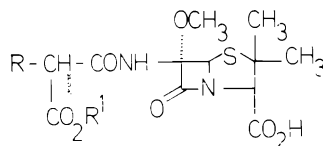
WZÓR 13



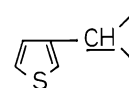
WZÓR 16



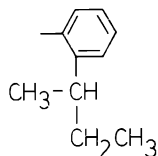
WZÓR 14



WZÓR 17



WZÓR 19



WZÓR 15



WZÓR 18