



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 08.09.78 (P. 209487) -

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 16.06.80

Opis patentowy opublikowano: 16.06.1983

Int. Cl.³ C07D 499/32
//A61K 31/43

Twórcy wynalazku: Jerzy Cieślak, Irena Buśko-Oszczapowicz, Marek
Stępiak

Uprawniony z patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne,
Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania nowych estrów acetylometylowych amidynopenicylin i ich soli addycyjnych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych estrów acetylometylowych amidynopenicylin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 są takie same lub różne i oznaczają alkil o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 1—6 atomów węgla; jedno- lub dwupierścieniowy aryl lub aralkil, taki jak fenyl, benzyl, naftyl, dwufenylometyl, fenyloetyl lub naftylometyl; cykloalkil zawierający 5—7 atomów węgla; alkil podstawiony układem heterocyklicznym lub układ heterocykliczny, taki jak furyl, tienyl, pirolidyl, piperydyl, morfolil; lub też R_1 i R_2 wraz z atomem azotu utworzą niepodstawiony lub podstawiony grupą aminoalkilową, w której alkil zawiera 1—4 atomów węgla, układ heptametylenoiminy, heksametylenoiminy, piperydyny, pirolidyny lub morfoliny.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób otrzymywania nowych soli addycyjnych estrów acetylometylowych amidynopenicylin o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane powyżej, a Z oznacza kwas organiczny, taki jak winowy, cytrynowy, szczawiowy, octowy, p-toluenosulfonowy lub etanodwusulfonowy-1,2, albo kwas nieorganiczny, taki jak solny, azotowy, siarkowy, fosforowy. Związki te dotychczas nie były opisane w literaturze.

Wymienione amidynopenicyliny w postaci wolnych kwasów o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane powyżej, wykazują bardzo silne działanie przeciwbakteryjne wobec szere-

2

gu chorobotwórczych bakterii Gram-ujemnych, zwłaszcza wobec patogennych szczepów *Escherichia coli*, *Salmonella* i *Shigella* (opis patentowy Wielkiej Brytanii nr 1 293 590, 1 315 566, 1 312 030).

5 Ponadto amidynopenicyliny w postaci wolnych kwasów o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 wraz z atomem azotu oznaczają układ piperydyny lub heksametylenoiminy podstawiony grupą aminoalkilową, wykazują silne działanie przeciwbakteryjne wobec patogennych szczepów *Pseudomonas* (belgijski opis patentowy nr 856 278).

Otrzymane sposobem według wynalazku nowe estry acetylometylowe amidynopenicylin o wzorze ogólnym 1 i sole tych estrów o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, wykazują znacznie wyższą wchłanianiałość w porównaniu z wchłanianiałością amidynopenicylin w postaci wolnych kwasów o wzorze ogólnym 3, do których należy między innymi znany kwas 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowy o wzorze 4.

Okazało się, że nowe estry i ich sole o wzorach ogólnych 1 i 2 ulegają we krwi i w płynach ustrojowych bardzo szybkiej hydrolizie do wolnych kwasów o wzorze ogólnym 3, dając przy tym po podaniu per os zarówno w surowicy krwi, jak i w narządach maksymalne poziomy tych kwasów wyższe od poziomów po podaniu równoważnych dawek wolnych kwasów o wzorze ogólnym 3.

Do najbardziej aktywnych nowych estrów acetylometylowych amidynopenicylin oraz ich soli addy-

cyjnych należy ester acetylometylowy kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego o wzorze 5 i jego chlorowodorek o wzorze 6.

Przykładowo oznaczono poziomy wolnego kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego o wzorze 4 w surowicy krwi szczurów po podaniu per os równoważnych dawek (w przeliczeniu na wolny kwas) estru acetylometylowego kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego o wzorze 5, jego chlorowodoru o wzorze 6, wolnego kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego o wzorze 4 oraz chlorowodoru estru piwaloolooksymetylowego kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego, wprowadzonego obecnie do lecznictwa pod nazwą Pivmecillinam. Wyniki oznaczeń w µg/ml przedstawia tabela I.

mych warunkach dla pivmecillinamu, wynosi 2,6 g/kg wagi ciała.

Dodatkową zaletą jest fakt, że wymieniony ester acetylometylowy o wzorze 5 i jego chlorowodorek o wzorze 6 w przeciwieństwie do pivmecillinamu nie wykazują wpływu na ciśnienie tętnicze zwierząt doświadczalnych.

Sposobem według wynalazku związku o wzorach ogólnych 1 i 2 otrzymuje się w wyniku działania chloroacetonu na sole sodowe, potasowe lub sole z aminą trzeciorzędową amidynopenicylin o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, i otrzymane estry ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne.

Jako substraty stosuje się amidynopenicyliny wyizolowane lub też mieszaninę poreakcyjną, zawie-

Tabela I

Związek \ Czas	5'	10'	15'	30'	45'	1 godz.	2 godz.	3 godz.	4 godz.	5 godz.	6 godz.
Ester o wzorze 5	29,3	35,0	42,7	21,1	21,2	16,9	4,9	1,6	0,8	0,6	0,3
Chlorowodorek estru o wzorze 5	12,9	14,3	16,4	16,1	18,9	14,4	9,1	2,1	1,0	0,8	0,1
Pivmecillinam	6,3	12,7	15,5	19,2	16,3	14,7	7,9	2,1	1,8	1,5	1,1
Kwas o wzorze 4	0,3	0,9	1,7	1,8	1,9	1,9	1,6	1,3	0,8	0,6	0,5

Z tabeli I wynika, że najwyższe poziomy wolnego kwasu o wzorze 4 w surowicy krwi szczurów uzyskuje się po podaniu estru acetylometylowego o wzorze 5. Maksymalne poziomy są przeszło dwudziestokrotnie wyższe od poziomów po podaniu równoważnej dawki wolnego kwasu o wzorze 4 oraz przeszło dwukrotnie wyższe od poziomów po podaniu równoważnej dawki pivmecillinamu.

Wykonano także porównawcze pomiary poziomów kwasu o wzorze 4 w surowicy krwi oraz w wątrobie, płucach i nerkach szczurów po podaniu per os równoważnych dawek estru acetylometylowego kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego o wzorze 5 oraz pivmecillinamu. Wyniki pomiarów w µg/ml przedstawia tabela II.

Dane te wskazują, że po podaniu estru acetylometylowego o wzorze 5 uzyskuje się wysokie poziomy wolnego kwasu o wzorze 4 zarówno w surowicy krwi, jak i w badanych narządach. Maksymalne poziomy są znacznie wyższe od poziomów uzyskanych po podaniu równoważnej dawki pivmecillinamu, tj. w nerkach są przeszło trzykrotnie wyższe, a w wątrobie — przeszło dwukrotnie. Natomiast maksymalne poziomy w płucach po podaniu równoważnych dawek obu preparatów są zbliżone.

Ponadto ester acetylometylowy o wzorze 5 oraz jego chlorowodorek o wzorze 6 odznaczają się bardzo niską toksycznością, niższą od toksyczności pivmecillinamu. Po podaniu per os estru o wzorze 5 wartości LD₅₀, oznaczona na myszach, wynosi powyżej 3 g/kg wagi ciała, a LD₅₀ dla chlorowodoru tego estru o wzorze 6 wynosi powyżej 5 g/kg wagi ciała, zaś wartość LD₅₀, oznaczona w tych sa-

rającą sole amidynopenicylin, powstające np. w wyniku reakcji soli kwasu 6-aminopenicylanowego z aktywnymi pochodnymi amidów (opis patentowy Wielkiej Brytanii nr 1 417 099).

Jako aminy trzeciorzędowe stosuje się korzystnie trójetyloloaminę, N-etylopiperdyne, N-metylomorfolinę. Reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym, takim jak dwumetyloformamid, dwumetylosulfotlenek, dwumetyloacetamid, po czym uzyskany ester wyodrębnia się znanymi metodami w postaci wolnej lub też przeprowadza się w sole o wzorze ogólnym 2 w reakcji z kwasami organicznymi, takimi jak winowy, cytrynowy, szczawiowy, octowy p-toluenosulfonowy lub etanodwusulfonowy-1,2 albo z kwasami nieorganicznymi, takimi jak solny, azotowy, siarkowy lub fosforowy, w rozpuszczalnikach organicznych, takich jak alkohole zawierające od 2 do 5 atomów węgla albo etery, takie jak eter dwuetylowy, dwupropylowy, dwuizopropylowy, dwuizobutyłowy lub dwubutyłowy, a następnie otrzymaną sól addycyjną izoluje się w znany sposób.

Zaletą wynalazku jest prostota operacji chemicznych przy jednoczesnym uzyskiwaniu wysokich wydajności związków o wzorach ogólnych 1 i 2, co stwarza możliwości zastosowania powyższego sposobu w produkcji przemysłowej.

Sposoby wytwarzania nowych związków o wzorach ogólnych 1 i 2 jest objaśniony poniższymi przykładami.

Przykład I. 7,52 g (0,02 mola) kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego zawieszają się w 30 ml suchego dwumetyloformamidu, a nas-

Tabela II

Czas		15'		30'		45'		1 godz.		2 godz.		3 godz.		4 godz.		6 godz.	
		ester o wzorze 5	Piv*)	ester o wzorze 5	Piv	ester o wzorze 5	Piv	ester o wzorze 5	Piv	ester o wzorze 5	Piv	ester o wzorze 5	Piv	ester o wzorze 5	Piv	ester o wzorze 5	Piv
Narząd																	
Nerki	35,7	9,9	32,2	11,8	34,1	9,8	33,2	4,7	6,7	1,5	2,7	0,29	0,5	0,27	0,3	0,36	
Płuca	20,3	23,1	14,2	5,7	16,5	7,0	11,8	8,3	3,9	4,4	1,5	0,76	1,2	1,19	0,7	0,8	
Wątroba	114,1	38,3	78,6	43,6	83,0	50,5	74,2	37,2	38,1	25,6	11,3	6,6	4,3	8,4	1,4	3,1	
Surowica	42,7	15,5	21,2	19,2	21,2	16,3	16,9	14,7	4,9	7,9	1,6	2,1	0,8	1,8	0,3	1,1	

*) Pivmedilnam

tepnie po oziębieniu do temperatury 0°C dodaje 2,8 ml (0,02 mola) trójetyloaminy i podczas intensywnego mieszania wkrapla się powoli 3,4 ml (0,04 mola) chloroacetonu. Roztwór miesza się przez 5 godzin w temperaturze 0°C i pozostawia na noc w lodówce.

Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się przy intensywnym mieszanii do 400 ml wody z solą o temperaturze 0—5°C, doprowadza wartość pH do 8,0—8,5, wydzielony osad odsacza, przemywa zimną wodą (3×50 ml) i suszy nad P₂O₅. Otrzymuje się 6,6 g surowego estru acetylometylowego kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego, co stanowi 86% wydajności teoretycznej. Surowy ester krystalizuje się z alkoholu n-amyłowego, uzyskując preparat w postaci białych, błyszczących igieł o temperaturze topnienia 79—80°C. Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma przy 1770 cm⁻¹ (C=O, β-laktamowe), 1740 i 1720 cm⁻¹ (C=O, estrowe), 1620 cm⁻¹ (C=N).

W widmie NMR zapisanym w DMSO przy 60 MHz występują następujące pasma (w δ ppm): 1,47 s, (3H), 1,59 s, (3H), dwie grupy CH₃— przy C—2; 1,3—1,7 m, (8H), —(CH₂)₄— z układu heksametylenoiminy; 2,06 s, (3H), grupa CH₃— z CH₃COCH₂—; 3,1—3,4 m (4H), —CH₂—N—CH₂—; 4,18 s, (2H), grupa —CH₂— z CH₃COCH₂—; 4,9 d, (H), C—6, J=4; 5,3 d, (H), C—5, J=4; 7,4 s, (H), —N—CH=N—.

Przykład II. Postępując analogicznie jak w przykładzie I, lecz stosując równoważną ilość kwasu 6-/N,N-1',5'-pentylenoformamidyno/-penicylanowego, uzyskuje się ester acetylometylowy kwasu 6-/N,N-1',5'-pentylenoformamidyno/-penicylanowego z wydajnością 75%. Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma przy 1775 cm⁻¹ (C=O, β-laktamowe), 1740 i 1725 cm⁻¹ (C=O, estrowe), 1625 cm⁻¹ (C=N).

W widmie NMR zapisanym w DMSO przy 60 MHz występują następujące pasma (w δ ppm): 1,49 s, (3H) 1,56 s, (3H), dwie grupy CH₃— przy C—2; 1,25—1,68 m, (6H), —(CH₂)₃— z układu piperidyny; 2,05 s, (3H), grupa CH₃— z CH₃COCH₂—; 3,10—3,45 m, (4H), —CH₂—N—CH₂—; 4,17 s, (H), C—3; 4,75 s, (2H), grupa —CH₂ z CH₃COCH₂—; 4,92 d, (H), C—6, J=4; 5,35 d, (H), C—5, J=4; 7,45 s, (H), —N—CH=N—.

Przykład III. Postępując analogicznie jak w przykładzie I, lecz stosując równoważną ilość kwasu 6-/N,N-1',4'-butylenoformamidyno/-penicylanowego, uzyskuje się ester acetylometylowy kwasu 6-/N,N-1',4'-butylenoformamidyno/-penicylanowego z wydajnością 70,5%. Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma przy 1775 cm⁻¹ (C=O, β-laktamowe), 1745 i 1725 cm⁻¹ (C=O, estrowe), 1625 cm⁻¹ (C=N).

W widmie NMR zapisanym w DMSO przy 60 MHz występują następujące pasma (w δ ppm): 1,48 s, (3H), 1,58 s, (3H), dwie grupy CH₃— przy C—2; 1,28—1,67 m, (4H), —(CH₂)₂— z układu pirolidyny; 2,08 s, (3H), grupa CH₃— z CH₃COCH₂—; 3,15—3,42 m, (4H), —CH₂—N—CH₂—; 4,20 s, (H), C—3; 4,76 s, (2H), grupa —CH₂ z CH₃COCH₂—; 4,89 s, (H), C—6, J=4; 5,32 s, (H), C—5, J=4; 7,43 s, (H), —N—CH=N—.

Przykład IV. Postępując analogicznie jak w

przykładzie I, lecz stosując równoważną ilość kwasu 6-/N-metylo,N-furfuryloformamidyno/-penicylanowego, otrzymuje się ester acetylometylowy kwasu 6-/N-metylo,N-furfuryloformamidyno/-penicylanowego z wydajnością 52%. Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma przy 1770 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, β -laktamowe), 1745 i 1725 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, estrowe), 1620 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).

Przykład V. Postępując analogicznie jak w przykładzie I, lecz stosując równoważną ilość dwumetylosulfotlenku, uzyskuje się surowy ester acetylometylowy kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego z wydajnością 84% wydajności teoretycznej.

Przykład VI. 3,8 g (0,01 mola) estru acetylometylowego kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego zawiesza się w 13 ml bezwodnego alkoholu izopropylowego i w temperaturze 0—5°C wkrapla się w ciągu 2—3 minut 8 ml (0,01 mola) 2,5 n roztworu HCl w izopropanolu.

Następnie dodaje się 30 ml eteru i pozostawia w lodówce na 18 godzin. Wydzielony osad odsącza się, przemywa dwukrotnie eterem, suszy nad P_2O_5 i krystalizuje z bezwodnego izopropanolu. Uzyskuje się chlorowodurek estru acetylometylowego w postaci białych, błyszczących igieł z wydajnością 85% w przeliczeniu na użyty ester.

Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma przy 1780 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, β -laktamowe), 1755, 1730 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, estrowe), 1665 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).

W widmie NMR zapisanym w D_2O przy 60 MHz występują następujące pasma (w δ ppm): 1,52 s, (3H), 1,76 s (3H), dwie grupy CH_3 — przy C—2; 1,4—2,0 m, (8H), $-(\text{CH}_2)_4$ — z układu heksametylenoiminy; 2,26 s, (3H), grupa CH_3 — z CH_3COCH_2 —; 3,5—4,0 m, (4H), $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$; 4,15 s, (H), C—3; 5,55 d, (H), C—6, J=4; 5,73 d, (H), C—5, J=4; 8,13 s, (H), $-\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$.

Przykład VII. Postępując analogicznie jak w przykładzie VI, lecz stosując równoważną ilość roztworu kwasu siarkowego, uzyskuje się z wydajnością 78% siarczan estru acetylometylowego kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego.

Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma przy 1775 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, β -laktamowe), 1760, 1735 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, estrowe), 1665 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).

Przykład VIII. Postępując analogicznie jak w przykładzie VI, lecz stosując równoważną ilość roztworu kwasu fosforowego, uzyskuje się z wydajnością 84% fosforan estru acetylometylowego kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego. Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma przy 1780 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, β -laktamowe), 1755, 1730 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, estrowe), 1670 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).

Przykład IX. Postępując analogicznie jak w przykładzie VI, lecz stosując równoważną ilość roztworu kwasu etanodwusulfonowego-1,2, otrzymuje się etanodwusulfonian-1,2 estru acetylometylowego kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego z wydajnością 73%.

Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma przy 1775 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, β -laktamowe), 1755, 1735 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, estrowe), 1675 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).

Przykład X. Postępując analogicznie jak w

przykładzie I, lecz stosując równoważną ilość kwasu 6-/N,N-dwuetyloformamidyno/-penicylanowego, otrzymuje się ester acetylometylowy kwasu 6-/N,N-dwuetyloformamidyno/-penicylanowego z wydajnością 55%.

Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma przy 1775 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, β -laktamowe), 1735, 1720 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, estrowe) 1625 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).

W widmie NMR zapisanym w DMSO przy 60 MHz występują następujące pasma (w δ ppm): 1,48 s, (3H), 1,60 s, (3H), dwie grupy CH_3 — przy C—2; 1,0—1,7 (multiplet nakładający się na pasma grup CH_3 — przy C—2), (6H), dwie grupy CH_3 — z $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$; 3,7—3,9 m, (4H), dwie grupy $-\text{CH}_2-$ z $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}$; 4,4 s, (H), C—3; 4,88 s, (2H), grupa $-\text{CH}_2-$ z CH_3COCH_2 —; 5,1 d, (H), C—6, J=4; 5,5 d, (H), C—5, J=4; 7,85 s, (H), $-\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$.

Przykład XI. 21,6 g (0,1 mola) kwasu 6-aminopenicylanowego zawiesza się w 100 ml chlorku metylenu, dodaje 32,8 ml (0,23 mola) trójetyloaminy i miesza w ciągu 1,5 godziny w temperaturze pokojowej.

Następnie oziębia się do temperatury 0—5°C, wkrapla się powoli 32 g (0,12 mola) kompleksu N-formyloheksametylenoiminy z siarczanem dwumetylu i miesza przez dalsze 2 godziny, podnosząc stopniowo temperaturę do 20°C. Po dokładnym odparowaniu rozpuszczalnika do pozostałości dodaje się 60 ml dwumetyloformamidu, oziębia do 0°C, wkrapla 16,8 ml (0,2 mola) chloroacetonu i miesza przez 3 godziny, a następnie pozostawia na dalsze 18 godzin w temperaturze 0—5°C. Mieszaninę poreakcyjną wkrapla się do 600 ml zimnej solanki i miesza przez 0,5 godziny. Wydzielony kremowy osad estru odsącza się, przemywa zimną wodą i eterem naftowym. Po wysuszeniu na powietrzu otrzymuje się 24 g estru acetylometylowego kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego, co stanowi 63% wydajności teoretycznej (w przeliczeniu na kwas 6-aminopenicylanowy). Po krystalizacji z alkoholu n-amyłowego uzyskuje się ester w postaci białych, błyszczących igieł o temperaturze topnienia 79—80°C.

Widma w podczerwieni i NMR wykazują zgodność z widmami estru uzyskanego według metody podanej w przykładzie I.

Przykład XII. Postępując analogicznie jak w przykładzie XI, lecz stosując równoważną ilość kompleksu N-formylo-N-metylobenzylaminy z siarczanem dwumetylu, otrzymuje się ester acetylometylowy kwasu 6-/N-metylo,N-benzylformamidyno/-penicylanowego z wydajnością 58% w przeliczeniu na kwas 6-aminopenicylanowy.

Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma przy 1765 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, β -laktamowe) 1740, 1720 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, estrowe), 1625 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).

W widmie NMR zapisanym w DMSO przy 60 MHz występują następujące pasma (w δ ppm): 1,58 s, (3H), 1,62 s, (3H), dwie grupy CH_3 — przy C—2; 2,16 s, (3H), grupa CH_3 — z CH_3COCH_2 —; 2,76 s, (3H), grupa CH_3 — z $\text{CH}_3\text{N}-$; 4,38 s, (H), C—3; 4,45 s, (2H), grupa $-\text{CH}_2-$ z $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ —; 4,90 s, (2H), grupa $-\text{CH}_2-$ z CH_3COCH_2 —; 5,15 d, (H), C—6,

$J=4$; 5,50 d, (H), C—5, $J=4$; 7,2—7,6 m, (5H), C_6H_5 —7,88 s, (H), —N—CH=N—

Przykład XIII. Postępując analogicznie jak w przykładzie XI, lecz stosując równoważną ilość kompleksu N-formylo-N-metylocykloheksyloaminy z siarczanem dwumetylu, otrzymuje się ester acetylometylowy kwasu 6-/N-metylo, N-cykloheksyloformamidyno/-penicylanowego z wydajnością 55% w przeliczeniu na kwas 6-aminopenicylanowy.

Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma przy 1770 cm^{-1} (C=O, β -laktamowe), 1745, 1720 cm^{-1} (C=O, estrowe), 1625 cm^{-1} (C=N).

W widmie NMR zapisanym w DMSO przy 60 MHz występują charakterystyczne pasma (w δ ppm): 1,60 s, (3H), 1,72 s, (3H), dwie grupy CH_3 — przy C—2; 1,0—2,0 m, protony z układu cykloheksylu; 2,18 s, (3H), grupa CH_3 — z CH_3COCH_2 —; 2,92 s, (3H), grupa CH_3 — z CH_3N —; 3,65 m, (H), >CH—N— z układu cykloheksylu; 4,48 s, (H), C—3; 4,96 s, (2H), grupa —CH₂— z CH_3COCH_2 —; 5,38 d, (H), C—6, $J=4$; 5,55 d, (H), C—5, $J=4$; 8,0 s, (H), —N—CH=N—.

Przykład XIV. Postępując analogicznie jak w przykładzie I, lecz stosując równoważną ilość kwasu 6-{N,N-[3'-/γ-azydopropyl/-1',5'-pentylenoformamidyno]}-penicylanowego, otrzymuje się ester acetylometylowy kwasu 6-{N,N-[3'-/γ-azydopropyl/-1',5'-pentylenoformamidyno]}-penicylanowego z wydajnością 65%.

Po redukcji wodorem przy użyciu katalizatora palladowego w kwaśnym środowisku otrzymuje się dwuchlorowodorek estru acetylometylowego kwasu 6-{N,N-[3'-/γ-aminopropyl/-1',5'-pentylenoformamidyno]}-penicylanowego.

Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma przy 1780 cm^{-1} (C=O, β -laktamowe), 1740, 1720 cm^{-1} (C=O, estrowe), 1685 cm^{-1} (C=N).

W widmie NMR zapisanym w D₂O przy 60 MHz występują następujące pasma (w δ ppm): 1,59 s, (3H), 1,75 s, (3H), dwie grupy CH_3 — przy C—2; 1,0—2,0 m, (9H), —CH₂—CH—CH₂— z układu piperydyny oraz —CH₂—CH₂— z grupy NH₂—CH₂—CH₂— —CH₂—CH<; 2,23 s, (3H), grupa CH_3 — z CH_3COCH_2 —; 2,9—4,1 m, (6H), grupa —CH₂— z NH₂Cl₂— oraz —CH₂—N—CH₂—; 4,66 s, (H), C—3; 5,02 s, (2H), grupa —CH₂— z CH_3COCH_2 —; 5,51 d,

(H), C—6, $J=4$; 5,68 d, (H), C—5, $J=4$; 8,0 s, (H), —N—CH=N—

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nowych estrów acetylometylowych amidynopenicylin o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ i R₂ są takie same lub różne i oznaczają alkil o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 1—6 atomów węgla; jedno- lub dwupierścieniowy aryl lub aralkil, tak jak fenyl, benzyl, naftyl, dwufenylometyl, fenyloetyl lub naftylometyl; cykloalkil zawierający 5—7 atomów węgla; alkil podstawiony układem heterocyklicznym lub układ heterocykliczny, taki jak furyl, tienyl, piroolidyl, piperydyl lub morfolil; lub też R₁ i R₂ wraz z atomem azotu tworzą niepodstawiony lub podstawiony grupą aminoalkilową, w której alkil zawiera 1—4 atomów węgla, układ heptametylenoiminy, heksametylenoiminy, piperydiny, pirolidyny lub morfolidy, oraz addycyjnych soli estrów acetylometylowych amidynopenicylin o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza kwas organiczny lub nieorganiczny, **znamienny tym**, że amidynopenicyliny o wzorze ogólnym 3 w postaci soli sodowej, potasowej lub soli z aminą trzeciorzędową, taką jak trójetylamina, N-metylmorfolina lub N-etylpiperydyna, poddaje się reakcji z chloroacetonem w rozpuszczalniku organicznym, takim jak dwumetyloformamid, dwumetylosulfotlenek lub dwumetyloacetamid, po czym uzyskany ester wyodrębnia się znanymi metodami w postaci wolnej lub też przeprowadza go w sól addycyjną o wzorze ogólnym 2, działając na ester kwasem organicznym lub nieorganicznym w rozpuszczalniku organicznym, takim jak alkohol zawierający 2—5 atomów węgla lub eter, zwłaszcza eter dwuetylowy, dwupropylowy, dwuizopropylowy lub dwubutyłowy, a następnie otrzymaną sól addycyjną izoluje się znanymi metodami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do otrzymania soli addycyjnych jako kwas organiczny stosuje się kwas winowy, cytrynowy, szczawiowy, octowy, p-toluenosulfonowy lub etanodwusulfonowy-1,2, a jako kwas nieorganiczny stosuje się kwas solny, azotowy, siarkowy lub fosforowy.

