



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 82 12 21 (P. 256903)

Pierwszeństwo: 81 12 22 dla zastrz. 1
82 09 30 dla zastrz. 2,3
Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 85 01 16

Opis patentowy opublikowano: 89 04 15

Int. Cl.⁴ C07D 499/00
C07D 499/32
C07D 499/68

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc.,
Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych dwukarboksylanów 1,1-alkanodioli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych dwukarboksylanów 1,1-alkanodioli, monoestrów i dwuestrów w których grupa karboksylowa reszty penicyliny i/lub karboksylowa reszta pewnych inhibitorów β -laktamazy są zestryfikowane. Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują działanie przeciwbakteryjne.

Z opisu patentowego St. Zjedn. Ameryki nr 4 234 579 znany jest 1,1-dwutlenek kwasu penicylanowego (sulbactam) jako skutecznie działający inhibitor β -laktamazy i środek przeciwbakteryjny.

W opisie patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 4 244 951 ujawniono bis-estry o ogólnym wzorze 9, w którym sulbactam sprzężony jest ze znanymi, działającymi przeciwbakteryjnie penicylinami poprzez metanodiol. We wzorze 9, R_1 oznacza pewne grupy acylowe znanych działających przeciwbakteryjnie penicylin, np. grupę 2-amino-2-fenyl-acetylową lub grupę 2-amino-2-/p-hydroksyfenyl-acetylową.

W opisie patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 4 342 772 ujawniono analogiczne związki, w których penicyliny i inhibitory β -laktamazy, takie jak 1,1-dwutlenek kwasu penicylanowego, kwas klawulanowy i kwasy 6β -chlorowopenicylanowe połączone są poprzez reszty 1,1-alkanodiolowe.

W opisach patentowych St. Zjedn. Ameryki nr nr 4 540 687 i 4 582 829 ujawniono związki o wzorze 9, w którym R_1 oznacza grupę o ogólnym wzo-

2

rze 28, w którym R_2 oznacza pewne grupy alki-
lowe lub alkoksylowe.

Ampicylina, to jest kwas 6-[D-/2-amino-2-fenyl-acetamido/penicylanowy znana jest z opisu patentowego St. Zjedn. Ameryki nr 2 985 648, amoksy-
cylina, to jest kwas 6-[D-/2-amino-2-/p-hydroksy-
fenylacetamido/penicylanowy, znana jest z opisu
patentowego St. Zjedn. Ameryki nr 3 192 198 (wy-
danego ponownie za nr 28 744), a pochodne β -acy-
lowe amoksyliny z opisu patentowego St. Zjedn.
Ameryki nr nr 2 985 648, 3 520 876 i 4 053 360.

Z opisu patentowego St. Zjedn. Ameryki nr
4 256 733 znany jest 1,1-dwutlenek kwasu 2β -aceto-
ksymetylo-2- α -metyloopenamo-3- α -karboksylowego ja-
ko użyteczny inhibitor β -laktamazy.

1,1-dwutlenek kwasu 2β -chlorometylo-2- α -metylo-
penamo-3- α -karboksylowego ujawniono jako inhibi-
tor β -laktamazy w brytyjskim opisie patentowym
nr 2 070 592.

Bis-estry 1,1-alkanodioli i 1,1-dwutlenku kwasu
 6β -hydroksymetyloopenicylanowego ujawniono w o-
pisie patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 4 342 768.
Stanowiące inhibitory β -laktamazy 1,1-tlenki kwa-
sów 6-aminoalkilopenicylanowych ujawniono w o-
pisie patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 4 427 678.

Sposobem według wynalazku wytwarza się no-
we związki o wzorze 1 o właściwościach przeciw-
bakteryjnych, które szybko wchłaniają się z prze-
wodu pokarmowego ssaka, a następnie ulegają
bardzo szybkiej przemianie w komponentową pe-

nicylinę (PCOOH) i/lub komponentowy inhibitor β -laktamazy (BCOOH), względnie w sole tych związków.

Sposóbem według wynalazku wytwarza się związki, przedstawione wzorem 1, ewentualnie w postaci farmakologicznie dopuszczalnych soli kationowych lub farmakologicznie dopuszczalnych soli z kwasami. We wzorze ogólnym 1, A oznacza grupę C_1-C_8 alkilenową, grupę $/CH_2/$, cykloheksylenową lub grupę fenylenową, R^2 oznacza atom wodoru, n jest równe zero lub 1, R i R^1 są różne i R oznacza grupę P lub grupę B, gdy n jest równe zero, a R^1 oznacza atom wodoru, grupę C_1-C_4 -alkilową, grupę benzylową, grupę CH_2Cl , grupę CH_2J lub grupę czterobutyloamoniową, zaś gdy n jest równe 1, to R^1 oznacza grupę P lub grupę B, przy czym P oznacza grupę o ogólnym wzorze 29, w którym R^2 oznacza atom wodoru, grupę o wzorze 30, grupę o wzorze $C_6H_5OCH_2CO$ lub grupę o ogólnym wzorze 24, w którym Q^1 oznacza atom wodoru, grupę aminową, grupę N_3 , grupę benzyloksykarbonyloaminową lub 4-nitro-benzyloksykarbonyloaminową lub grupę 1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloaminową, a R^4 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub grupę C_2-C_7 -alkanoiloksylową, C_2-C_7 -alkoksykarbonyloksylową, R^5 C_6H_4COO — gdzie R^5 oznacza H; C_1-4 -alkil, C_1-4 alkoksyl, F, Cl, Br lub grupę CN, a B oznacza grupę o wzorze 29a, w którym Y oznacza atom wodoru, a X^1 oznacza atom wodoru lub grupę CH_2OH lub grupę o wzorze CH_2-NH_2 , lub grupę $CH_2NHCOOCH_2C_2H_5$.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze $RCOOCH_2X$, w którym R ma wyżej podane znaczenie a X oznacza oddzielającą się grupę reaktywną poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 21, w którym n, A i R^1 , R^2 mają wyżej podane znaczenie a M oznacza kation tworzący sól karboksylanową, w polarnym rozpuszczalniku organicznym, korzystnie N,N-dimetyloformamidzie, octanie etylu, dichlorometanie lub acetonie w temperaturze 0–80°C, korzystnie 25 do 50°C, a w przypadku gdy R lub R^1 oznacza grupę azydową, benzyloksykarbonyloaminową lub 1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloaminową, przekształca się te grupy w grupę aminową w znany sposób.

Działanie farmakologiczne wykazują związki o wzorze 1 lub ich sole, w którym a) n jest równe zero, a R^1 oznacza grupę C_1-C_4 alkilową, atom wodoru lub kation metalu alkalicznego, tworzący sól, korzystnie sodowy lub potasowy, oraz b) n jest równe 1, a jeden z podstawników R i R^1 oznacza grupę B, zaś drugi z nich oznacza grupę P, przy czym R^2 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, a Q^1 oznacza atom wodoru lub grupę aminową.

Szczególnie korzystne są jako środki przeciwbakteryjne te związki o wzorze 1, w którym n jest równe zero, a R^1 oznacza atom wodoru, a także ich sole kationowe lub addycyjne sole z kwasami, a gdy n = 1 R^2 oznacza grupę o wzorze 22, to jest związki o wzorach 2, 3 i 4.

Szczególnie korzystnymi kwasami karboksylowymi o wzorze BCOOH, od których pochodzą związki wytwarzane sposobem według wynalazku, są

1,1-dwutlenki kwasów o ogólnym wzorze 10, w którym Y i X^1 mają wyżej podane znaczenie.

Szczególnie korzystnymi znaczeniami grupy B są reszty karboksylowych kwasów o wzorze 10, w którym Y oznacza atom wodoru, a X^1 oznacza atom wodoru lub grupę CH_2OH , a zwłaszcza korzystnie reszta kwasu o wzorze 10, w którym Y i X^1 każdy oznacza atom wodoru, to jest pochodne 1,1-dwutlenku kwasu penicylanowego.

W powyższych związkach o ogólnym wzorze 4 i w związkach o wzorze 6, w którym R^2 oznacza grupę $4-R^4C_6H_4CH/Q^1/CO$, szczególnie korzystnymi znaczeniami R^4 są atom wodoru, grupa hydroksylowa, grupa acetoksy, grupa III-rz.-butylokarbonyloksylowa i grupa izobutoksykarbonyloksylowa. Szczególnie korzystnymi znaczeniami podstawnika Q^1 w powyższych związkach są atom wodoru, NH_2 , grupa N_3 , grupa benzyloksykarbonyloaminowa i grupa 1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloaminowa, a zwłaszcza atom wodoru lub grupa NH_2 w przypadku związków wykazujących działanie przeciwbakteryjne.

Inne szczególnie korzystne związki wytwarzane sposobem według wynalazku to związki o wzorze 5, w którym R^1 oznacza atom wodoru, grupę C_1-C_4 alkilową, grupę benzylową (wzór 31), grupę CH_2Cl , grupę CH_2J lub kation tworzący sól karboksylanową, szczególnie korzystny jest kation czterobutyloamoniowy lub kation metalu alkalicznego, zwłaszcza kation sodowy lub potasowy, a także związek o wzorze 7. Szczególnie korzystne są związki w których R^3 oznacza atom wodoru.

Niektóre związki wytwarzane sposobem według wynalazku są cennymi związkami wyjściowymi lub aktywnymi prekursorami leków, gdyż zawarta w nich jest penicylina lub inhibitor β -laktamazy. Przykładowo, związki o wzorze 5, w którym A i R^3 mają wyżej podane znaczenie, a R^1 oznacza atom wodoru, grupę C_1-C_4 alkilową lub farmakologicznie dopuszczalny kation, są cennymi prekursorami sulbactamu, zaś związki o wzorze 6, w którym R^2 oznacza grupę o wzorze $4-R^4C_6H_4CH/Q^1/CO$, w którym R^4 oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, Q^1 oznacza grupę aminową, A i R^3 mają wyżej podane znaczenie, zaś R^1 oznacza grupę C_1-C_4 alkilową lub atom wodoru a także farmakologicznie dopuszczalne sole kationowe tych związków oraz ich addycyjne sole z kwasami są użyteczne jako prekursorzy ampicyliny (R^4 oznacza atom wodoru) lub amoksylicyny (R^4 oznacza grupę hydroksylową). Związki o wzorze 5 lub 6, w których R^1 oznacza np. grupę CH_2Cl , benzylową lub czterobutyloamoniową oraz związki o wzorze 6, w którym Q^1 ma znaczenie inne, niż atom wodoru lub grupa NH_2 są użyteczne jako związki pośrednie.

Podobnie te związki wytwarzane sposobem według wynalazku, które zawierają obie reszty B i P są wartościowymi bądź jako półprodukty bądź jako środki przeciwbakteryjne, które są dobrze absorbowane w przewodzie pokarmowym ssaków, gdzie ulegają szybkiej transformacji w składnik penicylinowy i inhibitor β -laktamazy w zasadzie w ilościach równomolarnych.

Związki wytwarzane sposobem według wynalaz-

ku o ogólnym wzorze 1, mające wolną grupę aminową w jednej lub w obu grupach P i B; jak zdefiniowano wyżej, są zdolne do tworzenia soli addycyjnych z kwasami. Wytwarzanie takich soli z farmaceutycznie dopuszczalnymi kwasami objęte jest sposobem według wynalazku. Przykładem takich kwasów są kwasy chlorowodorowy, bromowodorowy, jodowodorowy, siarkowy, fosforowy, cytrynowy, winny, jabłkowy, maleinowy, fumarowy, glukonowy, cukrowy, benzenosulfonowy, p-toluenosulfonowy, p-chlorobenzenosulfonowy i 2-naftalenosulfonowy.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są pochodnymi kwasu penicylanowego, którego strukturę przedstawia wzór 23. We wzorach pochodnych kwasu penicylanowego linia przerywana obrazująca wiązanie podstawnika z układem dwupięścieniowym oznacza, że podstawnik znajduje się pod płaszczyzną tego układu. O takim podstawniku mówi się, że znajduje się w konfiguracji α . Wiązanie przedstawione za pomocą linii rozszerzającej się oznacza, że podstawnik znajduje się ponad płaszczyzną układu, to jest w konfiguracji β . Wiązanie przedstawione jako ciągła linia prosta oznacza, że podstawnik związany z układem dwupięścieniowym może znajdować się w konfiguracji α lub β .

Związki o wzorach 1—9 określone są jako dwuistry kwasów dwukarboksylowych o wzorze $\text{HOOC}-\text{A}-\text{COOH}$, w którym A ma wyżej podane znaczenie. Przykładowo, związek o wzorze 8, w którym R^4 oznacza atom wodoru, Q^1 oznacza grupę NH_2 a A oznacza grupę $-\text{CH}_2-$ określa się jako bursztynian 6-/2-amino-2-fenilo-acetamido/-penicylanoiloksymetylo-1,1-dwuoksydo-penicylanoiloksymetylowy, związek o wzorze 8, w którym R^4 oznacza grupę hydroksylową, A oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{C}$, a Q^1 oznacza grupę azydową, nosi nazwę dwumetylomalonian 6-[2-azydo-2-/p-hydroksy-fenilo/acetamido]penicylanoiloksymetylo-1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowego, zaś związek o wzorze 5, w którym R^1 oznacza grupę benzylową, R^2 oznacza atom wodoru, a A oznacza grupę $-\text{CH}_2-$, nosi nazwę glutaranu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowobenzylowego.

Ponadto, w niniejszym opisie wszelkie wzmianki dotyczące związków zawierających penicylinowe ugrupowanie P, zdefiniowane powyżej, w którym R^2 oznacza podstawnik o wzorze 24, w którym R^4 i Q^1 mają wyżej podane znaczenie, (z wyjątkiem atomu wodoru jako znaczenia Q^1), odnoszą się do związków w których podstawnik o wzorze 24 znajduje się w konfiguracji D, nawet gdy nie jest to zaznaczone.

Związki o wzorze 1 można wytwarzać wieloma metodami znanymi w chemii estrów, jednak korzystny sposób obejmuje wytwarzanie soli drogą kondensacji soli karboksylanowej i estru chlorowcometylowego, w którym atom chlorowca jest odszczepiającym się podstawnikiem X. Korzystnie X oznacza atom chloru, atom bromu, atom jodu, grupę CH_3SO_2 lub grupę $p-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}$. Na schematach 1—2 przedstawiono przykładowo ogólne metody, stosowane w przypadku, gdy $n = 1$, R^3 oznacza atom wodoru, R oznacza grupę P, R^1

oznacza grupę B, przy czym P oznacza grupę o ogólnym wzorze 25, w którym Q^1 oznacza grupę N_3 , grupę o wzorze $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCONH}$, grupę o wzorze $p-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCONH}$ lub grupę o wzorze 26, zaś B oznacza grupę o wzorze 27, M oznacza kation tworzący sól karboksylanową, korzystnie kation sodowy, potasowy lub kation $\text{N/C}_4\text{H}_9/4$, a X ma wyżej podane znaczenie.

Zgodnie z wynalazkiem w każdej z reakcji przedstawionych na schematach 1—2, w celu wytworzenia produktu o wzorze 8a, odpowiedni karboksylan (wzór 2a) i odpowiedni ester chlorowcometylowy (wzór 11) kontaktuje się w ilościach w przybliżeniu równomolowych, w obecności polarnego rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze około $0-80^\circ\text{C}$, korzystnie $25-50^\circ\text{C}$. Jakkolwiek, jak stwierdzono powyżej, stosuje się w przybliżeniu równomolowe ilości reagentów, można także stosować nadmiar zarówno karboksylanu jak i estru chlorowcometylowego, nawet dziesięciokrotny nadmiar molowy. W reakcji tej można stosować różne rozpuszczalniki, jednak na ogół korzystne jest używanie rozpuszczalników stosunkowo polarnych, co pozwala skrócić czas reakcji. Zazwyczaj stosowanymi rozpuszczalnikami są N,N-dwumetyloformamid, N,N-dwumetyloacetamid, N-metylopirolidon, dwumetylosulfotlenek, octan etylu, dwuchlorometan, aceton i sześciometylotrójamid kwasu fosforowego. Czas, po którym reakcja dobiega zasadniczo końca różni się w zależności od pewnej liczby czynników, takich jak rodzaj reagentów, temperatura reakcji i rozpuszczalnik. W temperaturze około 25°C czas reakcji wynosi zazwyczaj od około 10 minut do około 24 godzin.

Żądane związki o wzorze 8a wyodrębnia się następnie dobrze znanymi metodami. Przykładowo, mieszaninę reakcyjną rozтворя się w rozpuszczalniku nie mieszającym się z wodą, np. w octanie etylu, chloroformie lub dwuchlorometanie, przemycia wodą, a potem solanką i suszy się. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się przejściowy związek o wzorze 8a, który można w razie potrzeby oczyszczać, np. drogą chromatografowania na żelu krzemionkowym.

Usuwanie grupy ochraniającej grupę aminową ze związku przejściowego o wzorze 8a prowadzi się metodami znanymi w technice, patrz na przykład Gross i in. „The peptides, Analysis, Synthesis, Biology”, Academic Press, New York. N.Y. Vol. 3, 1981, ale należy zwrócić uwagę na labilność pierścienia β -laktamowego i wiązań estrowych. Na przykład jeśli Q^1 oznacza grupę 1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloaminową, ochronną grupę 1-metylo-2-metoksykarbonylowinyłową, można usunąć w prosty sposób przez działanie na związek o wzorze 8a. równomolową ilością wodnego roztworu kwasu, na przykład chlorowodorowego w neutralnym rozpuszczalniku w temperaturze w zakresie -10 do 30°C .

W typowym przypadku na pośredni związek enaminiowy działa się równomolową ilością kwasu chlorowodorowego w wodnym roztworze acetonu. Z reguły reakcja szybko dobiega końca, na przykład w ciągu godziny, po czym aceton usuwa się przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnie-

niem, a produkt uboczny acetylooctan metylu usuwa się przez ekstrakcję eterem. Ostatecznie związek o wzorze 8, w którym Q^1 oznacza grupę NH_2 , wyodrębnia się przez liofilizację w postaci chlornowodoru.

Związek pośredni o wzorze 8, w którym Q^1 oznacza grupę azydową lub benzyloksykarbonyloaminową można przekształcić w odpowiedni związek o wzorze 8, w którym Q^1 = grupa NH_2 , podając związek pośredni warunkom powszechnie stosowanym przy katalitycznej hydrogenolizie. Związek pośredni miesza się w atmosferze wodoru, względnie wodoru w mieszaninie z neutralnym gazem rozcieńczającym, na przykład z azotem albo argonem w obecności katalitycznej ilości katalizatora hydrogenolizy. Dogodnymi rozpuszczalnikami do takiej hydrogenolizy są niższe alkanole, takie jak metanol i izopropanol, etery takie jak tetrahydrofuran i dioksan, estry o niskim ciężarze cząsteczkowym, takie jak octan etylu i octan butylu, chlorowane węglowodory, takie jak dwuchlorometan i chloroform, woda i mieszanina takich rozpuszczalników. Zazwyczaj dobiera się takie warunki, w których materiał wyjściowy jest rozpuszczalny. Hydrogenolizę zwykle prowadzi się w zakresie temperatur 0–60°C i pod ciśnieniem od atmosferycznego do 0,99 mPa, korzystnie w zakresie 0,294–0,392 mPa.

Katalizatory stosowane w reakcjach hydrogenolizy są typowymi środkami znanymi w technice tego typu transformacji, a typowymi przykładami są nikiel i metale szlachetne takie jak pallad, platyna i rod.

Katalizator stosuje się zwykle w ilościach 0,5 do 5,0, a korzystnie 1,0 krotniej w stosunku do ilości związku przejściowego o wzorze 8. Często dogodnie jest nanieść katalizator na neutralny nośnik, a szczególnie korzystnym katalizatorem jest pallad naniesiony na neutralny nośnik taki jak węgiel.

Pozostałe związki wytwarzane według wynalazku, zawierające penicylinowy człon P takie jak związek o wzorze 3, 6, 7 czy 8, w których R^2 oznacza grupę o wzorze 30, $C_6H_5OCH_2CO$ lub o wzorze 24, gdzie Q^1 oznacza atom wodoru i nie zawierające grupy aminowej w reszcie B wytwarza się taką samą metodą oczywiście z tym wyjątkiem, że nie wymagany jest ostatni etap usuwania grupy ochronnej aminowej.

Wszystkie pozostałe związki o wzorze 1 albo 2, zawierające element β -laktamazy wytwarza się również według powyższego postępowania, wychodząc z odpowiednich prekursorów.

Korzystny sposób postępowania przy wytwarzaniu związków o wzorze 1 lub 2, zawierających element β -laktamazy wymaga użycia jako substancji wyjściowej substancji z zabezpieczoną grupą aminową czlonu β -laktamazowego takiego jak na przykład 1,1-dwutlenek 6-alfa-/benzyloksykarbonyloaminometylo-/penicylanowy. Następnie grupę ochronną grupy aminowej usuwa się na przykład przez hydrogenolizę, jak opisano wyżej uzyskując pożądaný farmaceutycznie aktywny związek. Oczywiście jeśli pożądaný produkt ma wzór 6, w którym R^2 oznacza atom wodoru albo grupę

o wzorze 22 występująca grupa ochronna w czlonie penicylinowym może być usunięta równocześnie.

Przejściowe związki o wzorze 2 można wytworzyć np. metodą zilustrowaną schematem 3, dla przypadku, w którym R^3 oznacza atom wodoru. We wzorach związków na schemacie 3 A, B, M i X mają wyżej podane znaczenie.

Pierwszy etap zilustrowany na schemacie 3, zgodnie z którym sól pólstru benzylowego (wzór 17) poddaje się reakcji z estrem chlorowcometylowym (wzór 13) kwasu 1,1-dwuoksydopenicylanowego, z wytworzeniem związku o wzorze 2, w którym R^1 oznacza grupę benzylową, prowadzi się w sposób opisany dla przypadku wytwarzania związków o wzorze 8.

Selectywne usuwanie grupy benzylowej prowadzi się zazwyczaj drogą hydrogenolizy katalitycznej taką samą metodą i w takich warunkach jak opisano wyżej dla konwersji związków o wzorze 8, w którym Q^1 oznacza grupę azydową, benzyloksykarbonyloaminową lub 4-nitro-benzyloksykarbonyloaminową do odpowiedniego związku o wzorze 8, w którym Q^1 oznacza grupę NH_2 . Zgodnie ze szczególnie korzystnym wariantem jako katalizator stosuje się pallad na węglu, prowadząc reakcję pod ciśnieniem 294,2–392,3 kPa, w środowisku tetrahydrofuranu lub octanu etylu jako rozpuszczalnika. Kwas karboksylowy o wzorze 2, w którym R^1 oznacza atom wodoru można następnie wyodrębnić znanymi metodami lub poddać go reakcji z odpowiednią zasadą, w celu otrzymania soli o wzorze 2a, w którym M oznacza kation tworzący sól karboksylanową o wyżej zdefiniowanym znaczeniu. Korzystny sposób wytwarzania sodowych i potasowych soli o wzorze 2a polega na stosowaniu soli sodowej lub potasowej kwasu 2-etylopentanokarboksylowego jako zasady. Zazwyczaj kwas karboksylowy o wzorze 2 rozpuszcza się w octanie etylu, po czym w trakcie mieszania dodaje się równomolową ilość soli sodowej (lub potasowej) kwasu 2-etylo-pentanokarboksylowego. Wytrąconą sól o wzorze 2a odsąca się i przemycwa.

Sole o wzorze 2a, w którym M oznacza kation czterobutyloamoniowy, można otrzymać z odpowiedniego kwasu albo z soli sodowej lub potasowej. Przykładowo, w przypadku użycia kwasu karboksylowego o wzorze 2 poddaje się go zazwyczaj reakcji z równomolową ilością wodorotlenku czterobutyloamoniowego w obecności nie mieszającego się z wodą rozpuszczalnika organicznego, korzystnie chloroformu. Warstwę rozpuszczalnikową oddziela się i produkt wyodrębnia się przez odparowanie rozpuszczalnika.

Związki o wzorze 3 można wytwarzać stosując tok postępowania i warunki opisane powyżej dla przypadku wytwarzania związków o wzorze 2, lecz z użyciem analogicznych pochodnych penicylinowych o wzorze $PCOOH/H^3/X$ zamiast związków o wzorze $BCOOCH^3/X$. Przykład takiej reakcji, prowadzonej z użyciem związków, w których R^3 oznacza atom wodoru, przedstawia schemat 4 (ze związków o wzorach ogólnych 17 i 12) na którym we wzorach związków A, M, X, i P mają wyżej po-

dane znaczenie a X^2 ma znaczenie jak grupa X lub oznacza grupę odszczepiającą się łatwiej niż grupa X. Grupę ochronną grupy aminowej można usunąć tak jak opisano wyżej w przypadku konwersji związku pośredniego o wzorze 8 w związek aminowy o tym wzorze.

Związki, w których R^4 oznacza określoną wyżej grupę acyloksylową lub alkoksylkarbonyloksylową, można wytworzyć stosując jako związki wyjściowe odpowiednie pochodne p-acyloamoksycyliny lub p-alkoksylkarbonyloamoksycyliny, wytworzone na przykład drogą acylowania kwasu 6-aminopenicylanowego odpowiednim kwasem o wzorze 22a, w którym Q^1 ma wyżej podane znaczenie, a R^4 oznacza grupę formylksylową, alkanoiloksylową lub alkoksylkarbonyloksylową albo pochodną tego kwasu zaktywowaną przy grupie karboksylowej w sposób ujawniony w opisie patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 4 053 360. Alternatywnie, związki przejściowe o wzorze 8a oraz ich prekursorzy o wzorach 3a i 13, w których R^4 oznacza grupę hydroksylową, można wytwarzać stosując tok postępowania opisany powyżej, a następnie związek o wzorze 8a, w którym R^4 oznacza grupę hydroksylową poddawać acylowaniu lub alkoksylkarbonylowaniu, wytwarzając odpowiedni związek o wzorze 8, w którym R^4 oznacza grupę formylksylową, alkilkarbonyloksylową lub alkoksylkarbonyloksylową jak to opisano wyżej.

Acyłowanie lub alkoksylkarbonylowanie związku o wzorze 8a, w którym R^4 oznacza grupę hydroksylową, a Q^1 ma wyżej podane znaczenie, można prowadzić np. poddając związek o wzorze 8a reakcji z odpowiednim chlorkiem kwasowym, bezwodnikiem kwasowym lub mieszanym bezwodnikiem kwasowym. Reakcję prowadzi się zazwyczaj w obecności układu rozpuszczalnikowego neutralnego dla reakcji. Na ogół stosuje się 0,5–2,0 równoważników molowych, a korzystnie około 1 równoważnika molowego chlorku lub bezwodnika kwasowego, który kontaktuje się z wyjściowym związkiem o wzorze 8a, w którym R^4 oznacza grupę hydroksylową, w neutralnym dla reakcji rozpuszczalniku, w obecności aminy III-rzędowej, w temperaturze od -10°C do 30°C . Neutralnymi dla reakcji rozpuszczalnikami, które można użyć w reakcji acylowania są chlorowane węglowodory, takie jak chloroform i dwuchlorometan, eter, takie jak eter etylowy i tetrahydrofuran, estry o niskiej masie cząsteczkowej, takie jak octan etylu i octan butylu, alifatyczne ketony o niskiej masie cząsteczkowej, takie jak aceton i keton metylowo-etylowy, III-rzędowe amidy, takie jak N,N-dwumetyloformamid i N-metylopirolidon oraz acetonitryl i mieszaniny tych rozpuszczalników. Trzeciordową aminę stosuje się zwykle w ilości równoważnej względem ilości chlorku lub bezwodnika kwasowego, przy czym typowymi odpowiednikami do tego celu aminami są trójetyloamina, trójbutyloamina, dwuizopropylaoetyloamina, pirydyna i 4-dwumetyloaminopirydyna.

Kwasy karboksylowe i sole o wzorach 2 do 6, w których R^1 oznacza atom wodoru lub kation metalu alkalicznego, np. kation sodowy lub potasowy, są nie tylko użytecznymi związkami wyj-

ściowymi do wytwarzania przeciwbakteryjnych związków o wzorze 1, w którym n jest równe 1, ale także użytecznymi substancjami prolekowymi inhibitorów β -laktamazy-BCOOH lub penicyliny-PCOOH, w których grupy B i P mają wyżej podane znaczenie. Szczególnie korzystnymi związkami inhibitującymi β -laktamazy są związki o wzorze 5, w którym R^1 oznacza atom wodoru, kation sodowy lub kation potasowy, a A i R^2 mają wyżej podane znaczenie, będące prolekami 1,1-dwutlenku kwasu penicylanowego (sulbactamu).

Podobnie, penicylinowe pochodne o wzorze 6, w którym R^1 oznacza atom wodoru, kation sodowy lub kation potasowy, a R^2 oznacza grupę 2,6-/CH₃O/2C₆H₅CO, C₆H₅OCH₂CO lub 4-R⁴-C₆H₄CH/NH/CO i farmakologicznie dopuszczalne addycyjne sole z kwasami tych związków, w których R^2 ma podane wyżej znaczenie, są użytecznymi prolekami odpowiednich penicylin.

Szczególnie korzystne są pochodne o wzorze 6, w którym R^2 oznacza grupę o wzorze 22, a specjalnie te, w których R^4 oznacza atom wodoru lub grupę OH są cennymi prolekami tworzącymi dobrze znane środki przeciwbakteryjne: ampicylinę i amoksycylinę.

Związki o wzorze 1, zawierające wolną grupę aminową tworzą sole addycyjne z kwasami, a ich wytwarzanie wchodzi w zakres wynalazku. Takie sole addycyjne z kwasami wytwarza się standardowymi metodami dla związków penicylinowych, na przykład przez połączenie roztworów związków o wzorze 1 w odpowiednim rozpuszczalniku (na przykład w wodzie, octanie etylu, acetonie, metanolu, etanolu lub butanolu) a roztworem zawierającym stechiometryczną ilość odpowiedniego kwasu. Jeśli sól wytrąci się, oddziela się ją przez odsączenie. Alternatywnie można ją wydzielić przez odparowanie rozpuszczalnika albo w przypadku roztworów wodnych przez liofilizację. Szczególnie cenne są siarczany, chlorowodorki, bromowodorki, azotany, fosforany, cytryniany, winiany, sole kwasu 4,4'-metyleno-bis/3-hydroksy-2-naftoesowego/, nadchlorany, sulfosalicyany, benzenosulfoniany, 4-toluenosulfoniany i 2-naftyleno-sulfoniany.

Związki o wzorze 1 i ich sole można oczyszczać metodami znanymi w chemii penicylin, np. drogą rekrytalizacji lub chromatografowania, przy czym odpowiednią uwagę należy zwrócić na nietrwałość pierścieniowych układów β -laktamowych i wiązań estrowych.

Jak podano w opisie stanu techniki, wiele inhibitorów β -laktamazy stosowanych jako związki wyjściowe w sposobie według wynalazku to związki znane, 1,1-dwutlenek kwasu 6a-hydroksymetyloopenicylanowego wytwarza się w reakcji 6,6-dwubromopenicylanianu benzylu z chlorkiem III-rzęd.-butylolitu lub III-rz.butylomagnezu, w temperaturze od -70 do -20°C , w rozpuszczalniku neutralnym dla reakcji. Powstały enolan poddaje się działaniu formaldehydu i wyodrębnia się otrzymaną mieszaninę izomerów 6-bromo-6-hydroksymetyloopenicylanianu benzylu. Mieszaninę tę utlenia się do odpowiedniego 1,1-dwutlenku, na przykład stosując nadkwas organiczny, taki jak kwas m-chloronadbenzoesowy. Wyodrębniony sulfon uwodornia się

w obecności stanowiącego katalizator palladu na węglanie wapniowym, uzyskując w rezultacie sulfon kwasu 6 α -hydroksymetylopenicylanowego.

Jak podano powyżej, sulfon kwasu 6 β -hydroksymetylopenicylanowego opisano w opisie patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 4 342 768.

Zgodnie z korzystną metodą wytwarzania 1,1-dwutlenku kwasu 6-aminometylo- i 6-/1-aminoetylo-/penicylanowego jako związek wyjściowy stosuje się także 6,6-dwubromopenicylanian benzylu. Podaje się go reakcji z 1 równoważnikiem molowym bromku metylomagnezowego w rozpuszczalniku eterowym, w temperaturze od -100 do -50°C, w krótkim okresie czasu. Powstały mono-odczynnik Grignarda kontaktuje się z 0,5 równoważnika molowego octanu benzyloksykarboksamidometylu lub octanu 1-benzyloksykarboksamidometylu, w tej samej temperaturze, w ciągu około 0,5–2 godzin, otrzymując mieszaninę epimerów, na przykład 6-bromo-6-benzyloksykarbonyloaminometylopenicylanianu benzylu. Mieszaninę tę poddaje się reakcji w następnym etapie lub rozdziela się ją stosując chromatografię kolumnową. W następnym etapie usuwa się atom bromu, na przykład drogą halogenolizy z użyciem wodoru trój-n-butylocyny, ewentualnie w obecności niewielkiej ilości inhibitora wolnych rodników, korzystnie 2,2'-azobis-izobutyronitrylu (AIBN) i rozpuszczalnika węglowodorowego, np. benzenu lub toluenu w temperaturze 60–100°C. Ester kwasu 6 β -benzyloksykarbonyloaminometylopenicylanowego wyodrębnia się następnie drogą krystalizacji (jeśli jako związek wyjściowy stosuje się mieszaninę epimerów), a epimer 6 α - odzyskuje się odparowując roztwór macierzysty i poddając pozostałość chromatografowaniu. Epimeryczne siarczki utlenia się potem do sulfonów, np. w sposób opisany powyżej w odniesieniu do 6-hydroksymetylopenicylanianów, a zabezpieczające grupy benzytowe usuwa się standardowymi metodami hydrogenolizy.

W terapeutycznych zastosowaniach soli przeciwbakteryjnych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku konieczne jest stosowanie soli farmakologicznie dopuszczalnych, przy czym jednak inne sole mogą mieć wiele różnych zastosowań. Do zastosowań takich należą wyodrębnianie i oczyszczanie poszczególnych związków, a także przeprowadzanie wzajemnych przemian soli farmakologicznie dopuszczalnych i odpowiadających im związków nie będących solami.

Wytwarzane sposobem według wynalazku sprzężone związki o wzorze 1, w którym n jest równe 1, jeden z podstawników R i R¹ oznacza grupę B, określoną wyżej, a drugi z nich oznacza grupę P określoną wyżej, a R² oznacza grupę 2,6-dwumetoksybenzoiłową, grupę fenoksyacetylenową lub grupę 4-R⁴C₆H₄C/HN₂/HCO, kwasy karboksylowe o wzorach 2 lub 5 oraz niższe alkilowe estry tych kwasów i sole metali alkalicznych tych kwasów, a także kwasy karboksylowe o wzorze 6, w którym R² oznacza grupę 2,6-dwumetoksybenzoiłową, grupę fenoksyacetylenową lub grupę 4-R⁴C₆H₄C/NH₂/HCO oraz niższe estry alkilowe tych kwasów i sole metali alkalicznych tych kwasów zawierające wolną grupę NH₂, wykazują przeciwbakteryjne

działanie in vivo wobec ssaków. Działanie to można zademonstrować stosując techniki znane w badaniach związków penicylinowych. Przykładowo, wyżej wymienione związki o wzorze 1, 2, 5 lub 6 podaje się myszom, u których ostre zapalenie wywołano dootrzewnowym wstrzyknięciem standaryzowanej kultury bakterii chorobotwórczych. Nasilenie zapalenia standaryzuje się w ten sposób, że myszom podaje się od jednokrotnej do dziesięciokrotnej dawki LD₁₀₀/ID₁₀₀: minimalne stężenie powodujące śmierć 100% badanych myszy). Po zakończeniu testu działanie związku określa się zliczając populację tych osobników pozostałych przy życiu, które także zarażono bakterią i którym podano badany związek. Przeciwbakteryjnie działające związki o wzorze 1 oraz kwasy karboksylowe, ich estry i sole z metalami alkalicznymi o wzorach 2, 5 i 6 można podawać doustnie (p.o.) lub podskórnie (s.c.).

Działanie przeciwbakteryjne in vivo związków wytwarzanych sposobem według wynalazku umożliwia ich stosowanie do zwalczania zakażeń bakteryjnych u ssaków, w tym także i u ludzi, przez podawanie doustne lub pozajelitowe. Związki te są użyteczne jako środki zwalczające infekcje powodowane u ludzi przez wrażliwe na działanie tych związków bakterie.

Związek wytwarzany sposobem według wynalazku, na przykład związek o wzorze 8, w którym Q¹ = NH₂ a R⁴ ma inne znaczenie niż atom wodoru po podaniu pacjentowi zarówno doustnym jak i pozajelitowym rozpada się na kwas 6-/2-amino-2-[4-hydroksyfenylo]-acetamido-penicylanowy (amoksycylinę) i 1,1-dwutlenek kwasu penicylanowego (sulbactam). Sulbactam następnie działa jako inhibitor beta-laktamazy i zwiększa działanie przeciwbakteryjne amoksycyliny. Podobnie związek o wzorze 8, w którym R⁴ oznacza atom wodoru rozpada się do kwasu 6-/2-amino-2-fenylo-acetamido-/penicylanowego (ampicyliny) i sulbactamu. Tak więc sprzężone związki o wzorze 1 powinny znaleźć zastosowanie w zwalczaniu bakterii, wrażliwych na średnio równomolową mieszaninę penicyliny-PCOOH i BCOOH, na przykład mieszaninę 1:1 amoksycyliny i sulbactam jeśli chodzi o związki o wzorze 8, w którym Q¹ oznacza grupę NH₂ a R⁴ oznacza grupę OH, albo ampicyliny i sulbactam jeśli chodzi o odpowiedni związek, w którym R⁴ oznacza atom wodoru. Przykładem takich bakterii są szczepy Escherichia coli i Staphylococcus aureus.

Kwasy karboksylowe o wzorze 2, a zwłaszcza związki o wzorze 5, w którym R¹ i R² oznaczają atomy wodoru, jak również estry C₁–C₄ alkilowe tych związków i ich sole z metalami alkalicznymi, szczególnie sole sodowe i potasowe, są przydatne jako proleki sulbactamu do podawania doustnego i pozajelitowego i jako takie mają zastosowanie terapeutyczne jako inhibitory β -laktamazy, na przykład w przypadkach dla których takie zastosowanie sulbactamu ujawniono w opisie patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 4 234 579.

Przeciwbakteryjnie działające kwasy karboksylowe, estry i sole o wzorze 6 jak zdefiniowano wyżej, a zwłaszcza związki o wzorze 20, ich C₁–C₄-

-alkilowe estry i farmaceutycznie dopuszczalne sole kationowe są przydatne do podawania doustnego i pozajelitowego jako proleki amoksycyliny (jeśli R^4 ma inne znaczenie niż atom wodoru) i ampicyliny (jeśli R^4 oznacza atom wodoru).

Przykładami farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami związków wytwarzanych według wynalazku o wzorze 1, zawierających wolną grupę aminową jako Q^1 albo X^1 , są sole kwasów chlorowodorowego, bromowodorowego, siarkowego, fosforowego, octowego, maleinowego, fumarowego, bursztynowego, mlecznego, winowego, cytrynowego, glukonowego, cukrowego, benzenosulfonowego, p-tolueno-sulfonowego, p-chloro-benzenosulfonowego i 2-naftaleno-sulfonowego.

Przykładami farmakologicznie dopuszczalnych kationowych soli kwasów karboksylowych o wzorze 2, 3, 5 lub 6 są sole metali alkalicznych, takie jak sole sodowe i potasowe, a także sole amonowe i sole farmakologicznie dopuszczalnych amin, na przykład N-metyloglukaminy, N,N-dwubenzyletylenodwuaminy, etanoloaminy i prokainy.

Opisane wyżej proleki o wzorach 2 i 3, w których R^1 oznacza grupę C_1-C_4 alkilową, atom wodoru lub kation tworzący farmakologicznie dopuszczalną sól można także podawać jako fizyczne mieszaniny dwóch związków, korzystnie jako mieszaniny, w których wagowy stosunek składników wynosi od około 1:3 do 3:1. Takie mieszaniny, po podaniu ssakowi doustnie lub pozajelitowo, również ulegają rozpadowi na inhibitor β -laktamazy ($BCOOH$) i penicylinę ($PCOOH$).

W celu określenia, czy dany szczep *Escherichia coli* lub *Staphylococcus aureus* jest wrażliwy na działanie danego związku lub danej mieszaniny, można stosować opisany powyżej test *in vivo*. Alternatywnie, można na przykład zmierzyć minimalne stężenie inhibujące (MIC) mieszaniny (1:1) amoksycyliny i sulbactamu lub ampicyliny i sulbactamu. Wartość MIC można mierzyć stosując tok postępowania zalecany w International Collaborative Study on Antibiotic Sensitivity Testing (Ericsson and Sherris, *Acta Pathologica et Microbiologia Scandinavica*, Suppl. 217; Section B: 64-68 (1971), zgodnie z którym stosuje się mózgowo-sercowy agar infuzyjny (BHI) i urządzenie replikujące inokulum. Komórki namnożone w próbkach w ciągu nocy rozcieńcza się stukrotnie i stosuje się je jako inokulum standardowe (20 000 - 10 000 komórek w około 0,02 ml umieszcza się na powierzchni agaru, stosując 20 ml agaru BHI na 1 szkiełko). Stosuje się 12 dwukrotnych rozcieńczeń badanego związku, przy czym jego stężenie początkowe wynosi 200 $\mu\text{g/ml}$. Płytki bada się po upływie 18 godzin (utrzymuje się je w temperaturze 37°C), nie biorąc pod uwagę pojedynczych kolonii. Wrażliwość badanego drobnoustroju (MIC) określa się jako najniższe stężenie związku zdolne do całkowitego zahamowania wzrostu dającego się ocenić nieuzbrojonym okiem.

Badania farmakokinetyczne

Dane z badań farmakokinetycznych uzyskano na 80-100 g dorosłych szczurach Sprague-Dawley.

Badane związki podawano doustnie (5 szczurów na 1 związek) w postaci zawiesiny wodnej w ilości 0,5 ml, zawierającej 10 lub 20 mg/kg leku.

Próbki krwi pobierano w określonym czasie i poddawano je różnym badaniom biologicznym w celu określenia poziomu ampicyliny i sulbactamu 1,1-dwutlenku kwasu penicylanowego.

W próbie na ampicylinę wykorzystywano *Sorcin* na lutea (ATCC 9341), który jest wrażliwy na ampicylinę ale niewrażliwy na inhibitory β -laktamazy w stężeniu do 100 $\mu\text{g/ml}$, ponieważ nie zawiera on β -laktamazy. Z tego względu organizm ten nie nadaje się do wykazania synergii połączenia ampicyliny i sulbactamu lub innych inhibitorów β -laktamazy.

Standardową krzywą wykreślono z normalnym osiometrem przy poziomie ampicyliny 4, 2, 1, 0,5, 0,25 i 0,125 $\mu\text{g/ml}$. Sterylne sączki pokryto objętością 25 lambda. Płytki do próby wytworzono przy użyciu agaru posiewowego (Difco). Całoczną hodowlę *Sorcin* na lutea rozcieńczono 1:100 i 1 ml tego rozcieńczenia dodano do 100 ml agaru na tworzywo- wych tackach 30x30 cm. Tacki inkubowano w temperaturze 37°C w ciągu 18 godzin, po czym mierzono strefy.

Próby biologiczne Amoksycyliny i Penicyliny V wykonano w ten sam sposób przy użyciu krzywej standardowej wykreślonej z odpowiednią penicyliną.

Określenie sulbactamu bazowano na intensywności *Pasteurella histolytica* (59BO10) przy dużych stężeniach samej ampicyliny bądź sulbactamu. Jednakże, ponieważ jego oporność jest zmniejszana przez β -laktamazę, hodowla daje odpowiedź synergiczną na połączenia ampicyliny i sulbactamu. Krzywą standardową wykreślono w analogiczny sposób jak opisano wyżej dla ampicyliny.

Płytki do próby wytworzono przez dodanie 1 ml całocząnej hodowli *Pasteurella histolytica* do 100 ml agaru Muller-Hinton z dodatkiem 50 $\mu\text{g/ml}$ ampicyliny i 5% sterylnej krwi bydlęcej. Płytki inkubowano w temperaturze 37°C w ciągu 18 godzin, po czym mierzono strefy. Tą samą metodą określono zawartość 1,1-dwutlenku kwasu 6-beta-hydroksymetylo-penicylanowego i 1,1-dwutlenku kwasu 6-alfa-aminometylo-penicylanowego.

Wyniki zestawiono w tablicy 1.

Wnioski: z danych zawartych w tablicy wynika, że podawanie doustne wytwarzanych sposobem według wynalazku, związków o wzorze 1, w którym $n = 0$, a R oznacza B o takim znaczeniu jak w zastrzeżeniu 2 wywołuje znacząco wysoki poziom we krwi odpowiedniego inhibitora laktamazy - $BCOOH$. Podobnie związki o wzorze 1, w którym $n = 0$, a R oznacza P o takim znaczeniu jak w zastr. 2 wywołują znacząco wysoki poziom we krwi odpowiedniej penicyliny - $PCOOH$. Podawanie doustne związków o wzorze 1, w którym $n = 1$ daje wysoki poziom we krwi zarówno $BCOOH$ jak i $PCOOH$ jednocześnie w ilościach w przybliżeniu równomolowych.

Gdy związki wytwarzane sposobem według wynalazku lub ich sole podaje się jako środki przeciwbakteryjne ssakom, a zwłaszcza człowiekowi, to można je podawać same lub w mieszaninach z in-

Tablica 1

Dane farmakokinetyczne u szczurów przy doustnym podawaniu związków o wzorze 1

1. Związki o wzorze 1, w którym $n = \text{zero}$, $R = B$

B	R ¹	A	Dawka mg/kg	Penicylina**)			Inhibitor **)		
				C _{maks.}	AVC	T _{1/2}	C _{maks.}	AVC	T _{1/2}
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
wzór 27	H	/CH ₂ / ₃	10	—	—	—	4,74	5,12	0,6
wzór 27	H	/CH ₃ / ₂ C	10	—	—	—	3,92	6,19	0,79
wzór 27	C ₂ H ₅	/CH ₃ / ₂ C	10	—	—	—	1,15	2,52	1,27
wzór 27	H	CH ₂	10	—	—	—	1,92	3,45	0,83
wzór 27	H	/CH ₂ / ₄	10	—	—	—	4,94	6,08	0,78/*)
wzór 27	C ₆ H ₅ CH ₂	/CH ₂ / ₄	10	—	—	—	1,63	2,32	1,04
wzór 27	H	wzór 35	10	—	—	—	3,17	4,63	0,76
wzór 27	H	wzór 36a	10	—	—	—	5,67	7,22	0,78/*)
wzór 27	H	wzór 37	10	—	—	—	0,52	1,17	1,22
wzór 27	H	wzór 36b	10	—	—	—	3,26	3,97	0,84
wzór 10, X ¹ =H, Y=H		kontrola	10	—	—	—	1,01	2,17	1,35/*)
wzór 14	Na	/CH ₂ / ₃	10	—	—	—	1,68	2,59	0,91
wzór 14	Na	/CH ₂ / ₄	10	—	—	—	3,52	4,48	0,73
wzór 34	Na	kontrola	10	—	—	—	0,81	1,67	1,25
wzór 29a, X ¹ =CH ₂ NH ₂ Y=H	H	wzór 35	10	—	—	—	0,71	0,69	0,43
wzór 10, X ¹ =CH ₂ NH ₂ Y=H		kontrola	10	—	—	—	0,14	0,27	0,85

2. Związki o wzorze 1, w którym $n = \text{zero}$, $R = P$

P									
AMP	H	/CH ₂ / ₄	10	3,77	3,35	0,57	—	—	—
Pen V	H	/CH ₃ / ₂ C	10	1,67	1,36	0,68	—	—	—
Pen V	H	/CH ₂ / ₃	10	3,11	2,47	0,89	—	—	—
Pen V	H	/CH ₂ / ₄	10	2,65	2,50	0,72	—	—	—

3. Związki o wzorze 1, w którym $n = 1$

P									
AMP	wzór 38	/CH ₂ / ₃	20	1,81	3,26	0,95	1,36	3,60	1,18
AMP	wzór 38	/CH ₂ / ₄	20	2,50	3,73	0,95	2,45	4,00	1 10/*)
AMP	wzór 38	/CH ₃ / ₂ C	20	1,32	2,18	0,89	2,36	4,26	1,08
AMOX	wzór 38	/CH ₃ / ₂ C	20	0,57	2,55	2,40	0,54	2,66	3,00
AMP	wzór 38	/CH ₂ / ₂	20	1,79	2,71	0,86	1,24	2,84	1,05
wzór 39 R ⁴ =/CH ₃ / ₃ CC/									
/O/O	wzór 38	/CH ₃ / ₂ C	20	1,05	2,72	1,63	0,93	2,10	1,41
wzór 39 R ⁴ =CH ₃ COO	wzór 38	/CH ₃ / ₂ C	20	1,55	3,14	1,17	1,81	3,26	1,18
AMP	wzór 38	CH ₂	20	1,72	1,78	0,70	1,97	3,09	0,94
AMP R ⁴ = = /CH ₃ / ₂ CHCOO	wzór 38	/CH ₂ / ₄	20	1,97	6,15	1,58	1,11	2,31	1,22
AMP	wzór 38	wzór 36a	20	3,11	5,21	0,99	2,02	4,04	1,17/*)
AMP	wzór 38	wzór 37	20	1,24	1,76	0,92	0,91	1,98	1,40

*) Średnia z kilku powtórzeń

**) C_{maks.} jest maksymalnym poziomem we krwi w $\mu\text{g/ml}$; AVC oznacza obszar pod krzywą surowicy w $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ dla próbek pobranych po 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3 i 4 godzinach; T_{1/2} oznacza połowiczny czas życia badanego związku w godzinach (faza beta).
Dla P wartości AMP, AMOX i Pen V oznaczają produkty handlowe odpowiednio Ampicylinę, Amoksy-cylinę i Penicylinę V.

nymi substancjami antybiotycznymi i/lub farmakologicznie dopuszczalnymi nośnikami lub rozcieńczalnikami. Nośnik lub rozcieńczalnik dobiera się w zależności od drogi podawania leku. Przykładowo, przy podawaniu doustnym przeciwbakteryjny związek wytworzony sposobem według wynalazku można stosować w postaci tabletek, kapsułek, pastylek do ssania, proszków w opłatkach, syropów, eliksirów, wodnych roztworów i zawiesin, itp., zgodnie z powszechną praktyką farmaceutyczną. Stosunek substancji czynnej do nośnika zależy oczywiście od chemicznego charakteru, rozpuszczalności i trwałości substancji czynnej, a także od stosowanej dawki. W przypadku tabletek do podawania doustnego stosowanymi zazwyczaj nośnikami są laktaza, cytrynian sodu i sole kwasu fosforowego. Tabletki zawierają zazwyczaj różne środki ułatwiające rozpad, takie jak skrobia, a także środki poślizgowe, takie jak stearynian magnezu, laurylosiarczan sodowy i talk. W przypadku kapsułek do podawania doustnego użytecznymi rozcieńczalnikami są laktaza i glikole polietylenowe o wysokiej masie cząsteczkowej, np. 2000—4000. Gdy doustnie zamierza się podawać zawiesiny wodne, to na ogół przy ich wytwarzaniu substancję czynną miesza się ze środkami ułatwiającymi powstawanie emulsji i zawiesiny. W razie potrzeby można dodawać pewne środki słodzące i/lub smakowe.

W przypadku podawania pozajelitowego, obejmującego podawanie domięśniowe, dootrzewnowe, podskórne i dożylnie, stosuje się na ogół jałowe roztwory substancji czynnej, przy czym odczyn roztworów doprowadza się do właściwej wartości pH i roztwory te buforuje się. W przypadku podawania dożylnego całkowite stężenie substancji rozpuszczonych należy regulować tak, aby uzyskać preparat izotoniczny.

Jak wspomniano powyżej, przeciwbakteryjne związki wytwarzane sposobem według wynalazku można podawać ludziom, przy czym stosowane dawki dzienne nie różnią się w istotny sposób od dawek innych stosowanych klinicznie antybiotyków penicylinowych. Przepisujący lek lekarz ustali dawkę właściwą dla danego człowieka — pacjenta, przy czym należy przyjąć, że dawka ta będzie zależeć od wieku, wagi i reakcji poszczególnych pacjentów oraz od charakteru i ostrości objawów u nich występujących.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku stosuje się doustnie zazwyczaj w dawce od 20 do około 100 mg na 1 kg wagi ciała dziennie, a pozajelitowo w dawce od około 10 do około 100 mg na 1 kg wagi ciała dziennie, na ogół w dawkach podzielonych. W pewnych przypadkach może być konieczne zastosowanie dawek wykraczających poza podawane zakresy.

Wynalazek ilustrują poniższe przykłady. Widma magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) wykonywano w zdeuterowanym chloroformie CDCl_3 lub deuterowanym dwumetylosulfotlenku $\text{DMSO}-d_6$. Położenie pików podano w częściach na milion w odniesieniu do pików czterometylosilanu jako wzorca wewnętrzznego. Dla określenia kształtu pików stosowano następujące skróty: bs — szeroko-

ki singlet, s — singlet, d — dublet, t — triplet, q — kwadruplet, m — multiplet.

Przykład I. Wytwarzanie estrów monobenzyloowych kwasów dwukarboksylowych

A. Ester monobenzyloowy kwasu trans-1,4-cykloheksanodwukarboksylowego

Do roztworu 10 g (2,8 mola) trans-1,4-cykloheksanodwukarboksylanu dwubenzylu w 20 ml ciepłego III-rz.-butanolu dodano roztwór 19 g wodorotlenku potasowego w 10 ml III-rz.-butanolu. Mieszaninę mieszało się w temperaturze pokojowej w ciągu nocy, po czym z powstałej mętnej mieszaniny odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość roztwarzano w wodzie i odczyn doprowadzono za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego do wartości pH 5,3, a po upływie 30 minut do wartości pH 5,25. Wytrąconą substancję stałą odsączono i rozpuszczono ponownie w rozcieńczonym roztworze wodorowęglanu sodowego. Odczyn powstałego roztworu doprowadzono do wartości pH 5,25. Wytrącono oczyszczony monoester.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ $\text{DMSO}-d_6/\delta$: 1,1—2,3 /m, 10H/, 5,1 /s, 1H/, 7,35 /m, 5H/ ppm.

B. Tereftalan monobenzyloowy

Do ciepłego roztworu 10 g tereftalanu dwubenzylu w 200 ml III-rz.-butanolu dodano 1,9 g wodorotlenku potasowego w 100 ml III-rz.-butanolu i 10 ml wody. Powstałą mieszaninę mieszało się w temperaturze pokojowej w ciągu 60 godzin, po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość roztworzono w wodzie, zakwaszono do wartości pH 5,3 i poddano dalszej obróbce jak w części A, otrzymując żądany monoester (56% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 178°C.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ DMSO/δ : 5,3 /s, 2H/, 7,4 /s, 5H/, 8,1 /s, 4H/ ppm.

Widmo IR: 1690 i 1710 cm^{-1} .

15 g tereftalanu dwubenzylu zmydlono w 225 ml alkoholu benzyloвого zawierającego równomolową ilość wodorotlenku potasu, prowadząc mieszanie w temperaturze pokojowej w ciągu nocy. Po roztrząsaniu produktu w eterze etylowym otrzymano (75% wydajności teoretycznej) sól potasową tereftalanu monobenzyloвого.

Przykład II. Ester monobenzyloowy kwasu cis-1,2-cykloheksanodwukarboksylowego

Do 15,4 g (0,10 mola) bezwodnika kwasu cis-1,3-cykloheksanodwukarboksylowego w 200 ml toluenu wkomponowano roztwór 10,8 g (0,10 mola) alkoholu benzyloвого w 50 ml toluenu. Mieszaninę mieszało się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, a następnie ogrzano do temperatury 60°C, którą utrzymywano w ciągu 1 godziny. Rozpuszczalnik odparowano do uzyskania niewielkiej objętości, a po ochłodzeniu odsączono wytrącony stały produkt, to jest żądany monoester, o temperaturze topnienia 69—71°C.

$^1\text{H-NMR}$ $\text{CDCl}_3/\text{ppm } \delta$: 1,3—2,0 /m, 8H/, 2,4 /m, 2H/, 5,1 /s, 2H/, 7,3 /s, 5H/.

Widmo w podczerwieni CHCl_3 : 1700, 1720, 2400—3700 cm^{-1} .

Alternatywnie, mieszaninę reakcyjną w toluenie poddano działaniu użytego w równomolowej ilości wodorotlenku potasowego w roztworze etanolo-

wym. Otrzymano sól potasową estru monobenzylowego. Sól sodową otrzymano stosując w analogiczny sposób metanolowy roztwór wodorotlenku sodowego.

Stosując wyżej podany tok postępowania z użyciem niżej podanych bezwodników kwasów dwukarbonsowych, otrzymano odpowiednie estry monobenzylowe względnie ich sole sodowe lub potasowe:

bezwodnik kwasu bursztynowego,
bezwodnik kwasu glutarowego (po całkowitym ogrzewaniu w toluenie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną).

Przykład III. Wytwarzanie bursztynianu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-benzylowego

Stosując intensywne mieszanie do mieszaniny 9,2 g (0,044 mola) bursztynianu monobenzylu, 200 ml chloroformu i 25 ml wody dodano 40% wodny roztwór wodorotlenku czterobutyloamoniowego do chwili uzyskania wartości pH 8,5. Warstwę chloroformową oddzielono, warstwę wodną wyekstrahowano chloroformem (1×100 ml). Połączone ekstrakty chloroformowe osuszono nad Na_2SO_4 i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Powstały olej połączono z 200 ml toluenu i dodano 16,5 g (0,044 mola) 1,1-dwutlenku penicylanianu jodometylu. Mieszaninę mieszano w ciągu 30 minut, rozcieńczono do objętości 400 ml octanu etylu i odsączono wytrącony jodek czterobutyloamoniowy. Placcek filtracyjny przemyto 100 ml octanu etylu, po czym połączone przesączy przemyto nasyconym NaHCO_3 (1×100 ml), wodą (1×100 ml) i solanką (1×100 ml), osuszono nad Na_2SO_4 i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem do otrzymania oleju. Olej chromatografowano na 1 kg żelu krzemionkowego mieszaniną (1:1 objętościowo) octanu etylu i heksanu. Otrzymano 8,5 g (43% wydajności teoretycznej) białej substancji stałej.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 : 1,45 /s, 3H/, 1,63 /s, 3H/, 2,77 /s, 4H/, 3,47 /d, 2H/, 4,43 /s, 1H/, 4,62 /t, 1H/, 5,17 /s, 2H/, 5,84 /kwartet AB, 2H/, 7,4 /s, 5H/ ppm.

W analogiczny sposób otrzymano z odpowiednich estrów monobenzylowych następujące związki:

a) Glutaran 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-benzylowy (61% wydajności teoretycznej)

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 : 1,42 /s, 3H/, 1,6 /m, 3H/, 1,8—2,2 /m, 2H/, 2,28—2,68 /m, 4H/, 3,45 /d, 2H/, 4,4 /s, 1H/, 4,6 /t, 1H/, 5,14 /s, 1H/, 5,8 /kwartet AB, 2H/, 7,37 /s, 5H/ ppm.

b) Adypinian 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-benzylowy (47% wydajności teoretycznej)

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 : 1,46 /s, 3H/, 1,63 /s, 3H/, 1,53—1,86 /m, 4H/, 2,22—2,6 /m, 4H/, 3,46 /d, 2H/, 4,42 /s, 1H/, 4,6 /t, 1H/, 5,13 /s, 2H/, 5,82 /kwartet AB, 2H/, 7,33 /s, 5H/ ppm.

c) Dwumetylomalonian 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-benzylowy (73% wydajności teoretycznej)

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 : 1,4 /s, 3H/, 1,53 /s, 9H/, 3,45 /d, 2H/, 4,4 /s, 1H/, 4,56 /t, 1H/, 5,22 /s, 2H/, 5,78 /kwartet AB, 2H/, 7,36 /s, 5H/ ppm.

d) Malonian 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-benzylowy (45% wydajności teoretycznej)

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 : 1,43 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/

3,46 /d, 2H/, 3,53 /s, 2H/, 4,42 /s, 1H/, 4,6 /t, 1H/, 5,2 /s, 2H/, 5,85 /kwartet AB, 2H/, 7,39 /s, 5H/ ppm
Widmo IR /nujol/: 1795 i 1790 cm^{-1} .

e) Sebacynian 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-benzylowy (54% wydajności teoretycznej), olej
Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 : 1,2—1,9 /m, 18H/, 2,1—2,5 /m, 4H/, 3,4 /d, 2H/, 4,4 /s, 1H/, 4,6 /t, 1H/, 5,1 /s, 2H/, 5,8 /q, 2H/, 7,3 /s, 5H/ ppm.

Przykład IV. Wytwarzanie bursztynianu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-sodowego

Roztwór 8,4 g (0,019 mola) bursztynianu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-benzylowego w 75 ml tetrahydrofuranu dodano do zawiesiny 4 g 10% (udział wagowy) palladu na węglu w tetrahydrofuranie (THF) i całość wytrąsano w urządzeniu do uwodorniania w atmosferze wodoru, pod ciśnieniem 344,5 kPa. Po upływie 30 minut odsączono katalizator przez pomocniczy materiał filtracyjny, a placcek filtracyjny przemyto 75 ml THF. Połączone przesączy zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem i roztworzono w 75 ml octanu etylu. Do roztworu dodano w trakcie mieszania 3,07 g (0,019 mola) 2-etylopentanokarboksylanu sodu. Po upływie 15 minut odsączono wytrąconą substancję, przemyto ją eterem etylowym i osuszono w atmosferze azotu, otrzymując 6,8 g (95% wydajności teoretycznej) białego stałego produktu.

Stosując powyższy tok postępowania otrzymano niżej wymienione sole sodowe. W przypadkach gdy po dodaniu 2-etylopentanokarboksylanu sodu nie wytrącił się osad, w celu wywołania wytrącenia dodano eter etylowy.

a) Glutaran 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-sodowy (93% wydajności teoretycznej)

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / D_2O : 1,48 /s, 3H/, 1,63 /s, 3H/, 1,6—2,7 /m, 6H/, 3,22—3,98 /m, 2H/, 4,68 /s, 1H/, 4,8—5,13 /m, 1H/, 5,86 /kwartet AB, 2H/ ppm

b) Adypinian 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-sodowy (79% wydajności teoretycznej)

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / D_2O : 1,46 /s, 3H/, 1,63 /s, 3H/, 1,44—1,8 /m, 4H/, 2,1—2,6 /m, 4H/, 3,1—3,56 /m, 2H/, 4,56—4,76 /pik HOD, boczne C-3H/, 5,0—5,15 /m, 1H/, 5,92 /kwartet AB, 2H/ ppm

c) Dwumetylomalonian 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-sodowy (79% wydajności teoretycznej, po rekrystalizacji z mieszaniną octanu etylu i heksanu otrzymano krystaliczne igły)

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / D_2O : 1,33 /s, 6H/, 1,44 /s, 3H/, 1,58 /s, 3H/, 3,16—3,9 /m, 2H/, 4,65 /s, 1H/, 4,93—5,1 /m, 1H/ (5,93 /kwartet AB, 2H/ ppm.

Widmo IR /nujol/: 1780 cm^{-1} .

d) Malonian 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-sodowy (88% wydajności teoretycznej)

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / D_2O : 1,45 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 3,2—3,93 /m, 2H/, 4,66 /s, 1H/, 4,96—5,13 /m, 1H/, 5,83 /kwartet AB, 2H/ ppm.

Stwierdzono, że nastąpiła wymiana atomów wodoru grupy CH_2 malonianu z D_2O .

e) Sebacynian 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-sodowy (80% wydajności teoretycznej)

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / D_2O : 1,2—1,7 /m, 18H/, 2,15 /t, 1H/, 2,45 /t, 2H/, 3,45 /d, 1H/, 3,65—3,75 /dd, 1H/, 4,75 /s, 1H/, 5,15—5,25 /m, 1H/, 5,8—6,0 /dd, 2H/ ppm.

Widmo IR /KBr/: 1570, 1770 i 1800 cm^{-1} .

f) Pozostałe estry benzylowe wytworzone jak w przykładzie III uwodorniono i przeprowadzono w odpowiednie sole sodowe stosując wyżej podany tok postępowania. Z użyciem 2-etylopentanokarboksylanu potasu uzyskano odpowiednią sól potasową.

Przykład IVA. Wytwarzanie krystalicznego wodzianu adypinianu mono-1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowego

Do 200 ml acetonu dodano 48,5 g (0,19 mola) 1,1-dwuoksydopenicylanianu sodu, 48,0 g (0,17 mola) adypinianu chlorometylowo-benzylowego i 19,3 g (0,06 mola) bromu czterobutyloamoniowego. Mieszaninę ogrzewano w ciągu nocy w atmosferze azotu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przesączono i przemyto acetonem, a przesącz odparowano. Pozostałość rozтворzono w 500 ml octanu etylu, przemyto naprzemiennie 250 ml porcjami solanki i wody i znowu solanką i osuszono nad $MgSO_4$. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano 89,6 g jasno-żółtego oleju. Olej rozтворzono w 250 ml octanu etylu, a po dodaniu 20,9 g 10% Pd/C uwodorniono pod ciśnieniem 344,5 kPa w ciągu 1 godziny. Po dodaniu 15 g świeżego katalizatora uwodornianie kontynuowano w ciągu 2,5 godziny. Po odsączeniu katalizatora placek filtracyjny przemyto 1500 ml acetonu, po czym przesącz połączony z roztworami z przemycania odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując lepki olej. Olej rozтворzono w 150 ml acetonu, po czym w celu zapoczątkowania krystalizacji dodano powoli wodę i dodawanie kontynuowano do zużycia 800 ml. W ciągu 30 minut prowadzono mieszanie, a następnie krystaliczny produkt odsączono, przemyto wodą i osuszono na powietrzu, otrzymując 58,2 g tytułowego związku. Po rekrytalizacji z octanu etylu otrzymano jednowodzian o temperaturze topnienia 100–102°C.

Analiza elementarna dla $C_{15}H_{21}O_9NS \cdot H_2O$

Obliczono: C 44,0 H 5,66 N 3,42

Stwierdzono: C 43,93 H 5,65 N 3,42.

Rentgenogram potwierdził krystaliczność produktu.

Przykład V. Wytwarzanie trans-1,4-cykloheksanodwukarboksylanu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-sodowego

A. Wytwarzanie trans-1,4-cykloheksanodwukarboksylanu benzylowo-chlorometylowego

Do mieszaniny 3,06 g (0,036 mola) wodorowęglanu sodu, 5,46 g (0,018 mola) trans-1,4-cykloheksanodwukarboksylanu benzylowo-potasowego, 50 ml wody i 500 ml chloroformu dodano 6,17 g (0,018 mola) wodorosiarczany czterobutyloamoniowego i mieszaninę mieszało w temperaturze pokojowej w ciągu nocy. Po rozdzieleniu się warstw warstwę wodną wyekstrahowano dwukrotnie chloroformem. Połączone warstwy chloroformowe osuszono i odparowano do sucha. Powstałą sól czterobutyloamoniową rozтворzono w 20 ml chlorku metylenu i roztwór wkróplono w temperaturze 0°C do 20 ml bromochlorometanu. Powstałą mieszaninę mieszało w temperaturze pokojowej w ciągu 70 godzin, po czym odparowano rozpuszczalnik, a do pozostałości dodano octan etylu. Wytrącony bromek czte-

nobutyloamoniowy odsączono, a przesącz osuszono nad Na_2SO_4 i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 5 g (91% wydajności teoretycznej) surowego produktu. Produkt w celu oczyszczenia chromatografowano na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę (1:3) eteru etylowego i heksanu. Otrzymano 1,9 g (35% wydajności teoretycznej) żadanego produktu w postaci oleju.

Widmo 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1,0 — 2,4 (m, 10H), 5,1 (s, 2H), 5,7 (s, 2H), 7,3 (s, 5H) ppm.

B. Wytwarzanie trans-1,4-cykloheksanodwukarboksylanu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-benzylowego

Roztwór 4,2 g (13,5 mmola) trans-1,4-cykloheksanodwukarboksylanu benzylowo-chlorometylowego, 3,63 g (14,2 mmola) 1,1-dwuoksydopenicylanianu sodu, 1,45 g (4,5 mmola) i 100 ml acetonu ogrzewano w ciągu nocy w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu acetonu dodano 100 ml octanu etylu, roztwór przemyto trzykrotnie wodą, a potem solanką i osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 . Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując surowy produkt, który oczyszczono w kolumnie chromatograficznej zawierającej żel krzemionkowy. Jako eluent stosowano mieszaninę (1:1) octanu etylu i heksanu. Otrzymano 5,3 g (78% wydajności teoretycznej) oczyszczonego produktu w postaci oleju, który stosowano w następnym etapie.

Widmo 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1,3 — 1,65 (m, 6H), 1,65 — 2,6 (m, 10H), 3,4 (d, 2H), 4,4 (s, 1H), 4,55 (t, 1H), 5,1 (s, 2H), 5,8 (q, 2H), 7,3 (s, 5H) ppm.

Widmo IR ($CDCl_3$): 1730, 1760 i 1810 cm^{-1} .

Do roztworu 2,5 g (4,9 mmola) estru benzylowego, otrzymanego jak w części B, w 50 ml octanu etylu dodano w atmosferze azotu 1,5 g 10% Pd/C stanowiącego katalizator. Powstałą mieszaninę uwodorniono pod ciśnieniem 98,1 — 196,2 kPa w ciągu około 20 minut. Po odsączeniu katalizatora do przesączu dodano 0,82 g (4,9 mmola) 2-etylopentanokarboksylanu sodu, mieszaninę mieszało w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, potem załężono do 1/3 objętości i dodano do niej trzy objętości eteru etylowego. Wytrącony związek tytułowy odsączono i przemyto eterem i osuszono w atmosferze azotu, otrzymując 1,7 g (78% wydajności teoretycznej w tym etapie) produktu.

Widmo 1H -NMR (D_2O) δ : 1,3 — 2,4 (m, 16H), 3,4 — 3,6 (m, 2H), 4,6 (s, 1H), 4,9 — 5,0 (m, 1H), 5,7 (q, 2H) ppm.

Widmo IR (KBr): 1565, 1760, 1810 i 1780 cm^{-1} .

Przykład VI. Wytwarzanie krystalicznego estru mono-1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowego kwasu trans-1,4-cykloheksanodwukarboksylowego.

Do roztworu 6,07 g (12 mmoli) trans-1,4-cykloheksanodwukarboksylanu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-benzylowego w 100 ml octanu etylu dodano w atmosferze azotu 3,2 g 10% Pd/C stanowiącego katalizator. Mieszaninę uwodorniono w ciągu 45 minut, prowadząc wytrącasanie pod ciśnieniem 344,5 kPa. Mieszaninę przesączono, a przesącz załężono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując jako pozostałość olej, który krystalizo-

wał podczas stania. Produkt rekrytalizowano w atmosferze azotu z mieszaniny octanu etylu i heksanu, otrzymując 2,35 g krystalicznego produktu, który zdawał się zawierać nieco oleju. Produkt ten rozтворzono w 100 ml octanu etylu i dodano doń równomolową ilość 2-etylopentanokarboksyłanu sodu. Wytrąconą sól sodową mieszało w ciągu 45 minut, zateżono do 1/3 objętości i w celu doprowadzenia wytrącania do końca dodano eter etylowy. Sól sodową odsączono, przemyto eterem i osuszono w atmosferze azotu, a następnie rozтворzono w 50 ml wody, zakwaszono kwasem solnym i ekstrahowano octanem etylu. Ekstrakty osuszono nad Na_2SO_4 , a po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość wykrytalizowano z mieszaniny octanu etylu i heksanu i osuszono w atmosferze azotu, otrzymując 1,85 g (37% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 118,5 — 119°C. Krystaliczność produktu potwierdza rentgenogram.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 1,4 (s, 3H), 1,4 — 1,55 (m, 4H), 1,6 (s, 3H), 2,05 — 2,15 (m, 4H), 2,25 — 2,45 (m, 2H), 3,4 — 3,6 (m, 2H), 4,4 (s, 1H), 4,6 — 4,65 (m, 1H), 5,7—5,95 (dd, 2H) ppm.

Widmo IR /KBr/: 1700, 1760, 1780 i 1800 cm^{-1} .

Przykład VII. Wytwarzanie tereftalanu mono-1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylu i jego soli sodowej

A. Tereftalan benzylowo-chlorometyłowy

Do roztworu 18,53 g (0,062 mola) tereftalanu benzylowo-potasowego w 300 ml wody dodano 600 ml chloroformu, 10,38 g (0,12 mola) wodorowęglanu sodu i 20,95 g (0,062 mola) wodorosiarczamu czterobutyloamoniowego. Powstała mieszaninę mieszało w temperaturze pokojowej, w ciągu 3 godzin, po czym oddzielono warstwę organiczną, a warstwę wodną wyekstrahowano dwukrotnie chloroformem. Warzwy organiczne połączone i osuszono nad Na_2SO_4 , po czym odparowano rozpuszczalnik, otrzymując sól czterobutyloamoniową tereftalanu monobenzylu. Sól tę rozтворzono w 25 ml chloru metylenu i roztwór wdroplono w temperaturze 0°C do 100 ml bromochlorometanu. Powstała mieszaninę pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej, a potem mieszało w ciągu nocy. Produkt wyodrębniono i oczyszczono metodami podanymi w części A przykładu V. Tytułowy dwueter otrzymano w postaci kryształów o temperaturze topnienia 64 — 66°C.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 5,3 (s, 2H), 5,9 (s, 2H), 7,3 (s, 5H), 8,1 (s, 4H) ppm.

Widmo IR /KBr/: 1720 i 1735 cm^{-1} .

B. Tereftalan 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetyłowo-benzylowy

Roztwór 6,34 g (0,021 mola) tereftalanu benzylowo-chlorometyłowego, 5,58 g (0,022 mola) i 1,1-dwuoksydopenicylanianu sodu, 2,24 g (0,0069 mola) bromku czterobutyloamoniowego i 200 ml acetonu mieszało w atmosferze azotu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Aceton odparowano, a pozostałość rozтворzono w octanie etylu, przemyto trzykrotnie wodą i osuszono nad Na_2SO_4 , po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 11 g surowego produktu, który oczyszczono na kolumnie (20 × 2 cm) zawierającej żel

krzemionkowy. Jako eluent stosowano mieszaninę (1:1) octanu etylu i heksanu. Po odparowaniu frakcji zawierających produkt otrzymano 10 g (96% wydajności teoretycznej) żadanego estru w postaci oleju.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 1,4 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 3,4 (d, 2H), 4,4 (s, 1H), 4,6 (t, 1H), 5,4 (s, 2H), 6,1 (q, 2H), 7,4 (s, 5H), 8,1 (s, 4H) ppm.

Widmo IR / CDCl_3 /: 1725, 1745, 1780 i 1910 cm^{-1} .

C. Roztwór 9 g estru benzylowego, otrzymanego jak w części B, w 50 ml octanu etylu poddano działaniu zmniejszonego ciśnienia w celu usunięcia powietrza, a następnie umieszczono w atmosferze azotu. Po dodaniu 2,5 g 10% Pd/C prowadzono uwodornianie pod ciśnieniem 294,3 kPa w ciągu 20 minut. Mieszaninę przesączono przez pomocniczy materiał filtracyjny, prowadząc przemycanie octanem etylu. Do przesączu i roztworów z przemycania dodano 2,98 g 2-etylopentanokarboksyłanu sodowego i powstała mieszaninę mieszało w ciągu 30 minut. Po dodaniu 50 ml octanu etylu i 50 ml eteru etylowego do uzyskanej gęstej mieszaniny, przesączono ją i przemyto eterem etylowym. Produkt suszono w ciągu nocy, otrzymując 5,8 g (75% wydajności teoretycznej) krystalicznej soli sodowej.

D. Do roztworu 1 g soli sodowej, otrzymanej jak w punkcie C, w 50 ml wody dodano 5 ml 1n kwasu solnego, a powstała mieszaninę ekstrahowano 75 ml eteru etylowego. Po zateżeniu roztworu octanowego pod zmniejszonym ciśnieniem do konsystencji szlamu dodano octan etylu w takiej tylko ilości aby spowodować rozpuszczenie wytrąconego osadu. Do roztworu mieszanego w temperaturze pokojowej dodano powoli heksan do osiągnięcia punktu zmętnienia, po czym uzyskaną mieszaninę ogrzewano na łaźni parowej do przeprowadzenia jej w roztwór. Po dodaniu kilku kropli heksanu mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej i umieszczono w lodówce. Wytrącone kryształy odsączono i osuszono w atmosferze azotu, otrzymując 900 ml (95% wydajności teoretycznej) tytułowego estru o temperaturze topnienia 167—169°C (z rozkładem).

Widmo $^1\text{H-NMR}$ /DMSO/ δ : 1,4 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 3,4 (d, 2H), 4,6 (s, 1H), 5,1 — 5,3 (m, 2H), 6,1 (q, 2H), 8,1 (s, 4H) ppm.

Widmo IR /KBr/: 1700, 1750, 1780 i 1810 cm^{-1} .

Przykład VIII. Wytwarzanie izoftalanu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetyłowo-sodowego

A. Izoftalan chlorometyłowo-benzylowy

Stosowano tok postępowania z części A przykładu VII. 17,0 g (0,058 mola) izoftalanu benzylowo-potasowego w 45 ml wody i 500 ml chloroformu przeprowadzono w sól czterobutyloamoniową, którą poddano reakcji z nadmiarem bromochlorometanu. Otrzymano 15 g surowego produktu, który rozpuszczono w octanie etylu i dodano 45 g żelu krzemionkowego. Z powstałej papki odparowano rozpuszczalnik, a stanowiący pozostałość żel krzemionkowy, umieszczono w warunkach bezwodnych w kolumnie (19,6 cm) i eluowano mieszaniną (1:3) eteru etylowego i heksanu. Po odparowaniu rozpuszczalnika z frakcji zawierających produkt otrzymano żadany dwueter w postaci oleju.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 5,3 (s, 2H), 5,9 (s, 2H), 7,3 (s, 5H), 8,0–8,3 (m, 3H), 8,55 (t, 1H) ppm.

B. Izoftalan 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-benzylowy

Mieszaninę 12,22 g (0,04 mola) izoftalanu benzylowo-chlorometylowego, 10,75 g (0,042 mola) 1,1-dwuoksydopenicylanianu sodu, 4,31 (0,0134 mola) bromku czterobutyloamoniowego i 400 ml acetonu ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 godzin. Aceton odparowano i zastąpiono octanem etylu, po czym roztwór przemyto trzykrotnie wodą i raz solanką i suszono nad Na_2SO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę (65:35) eteru etylowego i heksanu. Otrzymano produkt (41%, wydajności teoretycznej) w postaci oleju, który krystalizował podczas stania.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 1,3 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 3,4 (d, 2H), 4,5 (s, 1H), 4,6 (t, 1H), 5,3 (s, 2H), 6,0 (q, 2H), 7,4 (s, 5H), 7,5 – 7,7 (m, 1H), 8,1 – 8,4 (m, 2H), 8,7 – 8,8 (m, 1H) ppm.

Widmo IR /KBr/: 1720, 1750 i 1805 cm^{-1} .

C. Mieszaninę 8,14 g (0,016 mola) estru benzylowego, otrzymanego jak w części B, 2,5 g 10% Pd/C i 50 ml octanu etylu uwodorniono stosując tok postępowania z części C przykładu VII. Po odsączeniu katalizatora dodano 2,70 g (0,016 mola) 2-etylopentanokarboksylanu sodu. Powstałą gęstą zawiesinę mieszano w ciągu 20 minut, a następnie zatężono do 1/3 objętości i dodano eter etylowy w celu doprowadzenia wytrącania do końca. Wytrącone kryształy odsączono i osuszono w atmosferze azotu, otrzymując 6,33 g (90% wydajności teoretycznej) tytułowej soli sodowej.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ /DSSO/ δ : 1,3 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 3,3 – 3,4 (m, 1H), 3,5 – 5,6 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 5,0 – 5,2 (m, 1H), 6,05 (q, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,8 – 8,8 (m, 2H), 8,5 (bs, 1H) ppm.

Widmo IR /KBr/: 1575, 1620, 1740 i 1810 cm^{-1} .

Przykład IX. Wytwarzanie 6-{D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloamino-/2-feniloacetamidol]-penicylanianu czterobutyloamoniowego

Do 300 ml chloroformu dodano 39,3 g trójwodorotlenku kwasu 6-[D-/2-amino-2-feniloacetamidol]-penicylanowego, a następnie 50 ml wody, po czym odczyn doprowadzono do wartości pH 8,5 dodając 40% wodny roztwór wodorotlenku czterobutyloamoniowego. Warstwy rozdzielono i warstwę wodną nasycono siarczanem sodowym i ekstrahowano świeżym chloroformem. Ekstrakty i początkowo oddzieloną dolną warstwę połączono i odparowano z nich rozpuszczalnik do uzyskania objętości około 250 ml. Po dodaniu 150 ml octo-octanu metylu i 30 g bezwodnego siarczanu magnezowego mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, a następnie pozostawiono ją do opadnięcia osadu i zdekantowano ciepłą wierzchnią warstwę organiczną. Przezroczysty roztwór chloroformowy pozostawiono do ochłodzenia. Po wytrąceniu się kryształów tytułowego związku otrzymano produkt (52%, wydajności teoretycznej) topniejący z rozkładem w temperaturze 182–184°C.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 0,8 – 2,0 (m, 4H), 1,88

(s, 3H), 3,1 – 3,6 (m, 8H), 3,6 (s, 3H), 4,17 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,38 – 5,6 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,35 (s, 5H), 9,4 (d, 1H) ppm.

Przykład X. Wytwarzanie 5-{D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloamino-/2-/4-hydroksyfenyloacetamidol]-penicylanianu czterobutyloamoniowego

Do 300 ml dwuchlorometanu dodano 41,9 g trójwodorotlenku kwasu 6-[2-amino-2-/4-hydroksyfenyloacetamidol]-penicylanowego i 50 ml wody, po czym odczyn doprowadzono do wartości pH 8,4 za pomocą 40% wodnego roztworu wodorotlenku czterobutyloamoniowego. Otrzymano trzy warstwy. Górną warstwę oddzielono, nasycono siarczanem sodowym i ekstrahowano dwuchlorometanem. Ekstrakty połączono z warstwą środkową i dolną i powstałą mieszaninę odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując olej, który krystalizował po roztarciu w acetonie. Otrzymano 44,6 g 6-[2-amino-2-/4-hydroksyfenyloacetamidol]-penicylanianu czterobutyloamoniowego. Sól tę dodano do 150 ml acetooctanu metylu i powstałą zawiesinę ogrzewano w temperaturze około 65°C do uzyskania przejrzystego roztworu (około 8 minut). Mieszaninę pozostawiono do ostygnięcia, po czym odsączono stałą substancję, którą przemyto kolejno acetonem metylu i eterem etylowym. Otrzymano 49,25 g 6-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloamino-/2-/4-hydroksyfenyloacetamidol]-penicylanianu czterobutyloamoniowego w postaci kryształów.

Przykład XI. Wytwarzanie dwumetylomalonianu 6-/2-fenoksyacetamidol]-penicylanoiloksymetylowo-sodowego

A. Dwumetylomalonian 6-/2-fenoksyacetamidol]-penicylanoiloksymetylowo-benzylowy

Do 50 ml dwumetyloformamidu dodano 3,88 g (0,01 mola) 6-/fenoksyacetamidol]-penicylanianu potasowego i 2,7 g (0,01 mola) dwumetylomalonianu benzylowo-chlorometylowego, po czym mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin, a następnie wlewano do 150 ml octanu etylu, przemyto wodą (3×50 ml) i solanką (1×50 ml), osuszono nad Na_2SO_4 i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w niewielkiej ilości octanu etylu i umieszczono w kolumnie chromatograficznej zawierającej 200 g żelu krzemionkowego. Jako eluent stosowaną mieszaninę (1:1) octanu etylu i heksanu. Frakcje zawierające produkt połączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 2,0 g produktu w postaci bezbarwnego oleju.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 1,42 (s, 9H), 1,5 (s, 3H), 4,4 (s, 1H), 4,5 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,4 – 5,86 (m, 4H), 6,8 – 7,5 (m, 5H), 7,3 (m, 5H) ppm.

B. Mieszaninę 2,0 g (3,4 mmola) produktu z części A, 40 ml octanu etylu i 2,0 g 10% Pd/C mieszano w atmosferze wodoru pod ciśnieniem 344,5 kPa w ciągu 45 minut. Po dodaniu jeszcze 1 g katalizatora mieszanie kontynuowano w ciągu 30 minut. Mieszaninę przesączono, a placek filtracyjny przemyto octanem etylu. Przesącz i roztwory z przemywania zmieszano, dodając 0,56 g (3,37 mmola) 2-etylopentanokarboksylanu sodu. Mieszanie kontynuowano, dodając równoobjętościową ilość octanu etylu. Wytrącone substancje stałe

granulowano mieszając przez 30 minut, a następnie odsączając te substancje, przemywając je eterem i susząc w atmosferze azotu. Otrzymano 1,35 g (77% wydajności teoretycznej) tytułowej soli sodowej.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,33 (s, 9H), 1,4 (s, 4H), 4,4 — 4,6 (s nałożony na szeroki singlet, 3H), 5,5 (bs, 2H), 5,8 (dd, 2H), 6,63 — 7,33 (m, 5H) ppm.

Przykład XII A. Wytwarzanie 6-{D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloamino/-2-feniloacetamido]}penicylanianu chlorometylu

Do 42,9 g (0,062 mola) 6-{D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloamino/-2-feniloacetamido]}penicylanianu czterobutyloamoniowego dodano 500 ml chlorojodometanu i mieszaninę mieszało w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, a następnie załężono i chromatografowano na 1 kg żelu krzemionkowego, stosując jako eluent mieszaninę (80:20 objętościowego) octanu etylu i heksanu i odbierając frakcje o objętości 75 ml. Frakcje 5—13 połączono i odparowano do sucha, otrzymując żółty olej. Olej poddano ponownemu chromatografowaniu, stosując jako eluent mieszaninę (1:1 objętościowo) tych samych rozpuszczalników. Otrzymano 30,6 g (80% wydajności teoretycznej) żądanego estru chlorometylowego w postaci piany.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,5 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,9 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,4 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,42 — 5,7 (m, 2H), 5,75 (dd, 2H), 6,8 (d, 1H), 7,4 (s, 5H), 9,35 (d, 1H) ppm.

B. Wytwarzanie 6-{D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloamino/-2-feniloacetamido]}penicylanianu jodometylu

4,96 g (10 mmola) estru chlorometylowego, otrzymanego jak w części A, połączono z 7,5 g (50 mmola) jodku sodu i 50 ml acetonu i mieszało w ciągu nocy. Mieszaninę załężono do sucha, a pozostałość rozpuszczono w 150 ml octanu etylu, przemyto wodą (3×50 ml) i solanką (1×50 ml) osuszono nad Na_2SO_4 i załężono otrzymując 8,0 g produktu w postaci białozółtej piany. Po roztrąceniu w eterze naftowym otrzymano 5,2 g (89% wydajności teoretycznej) jasnożółtej substancji stałej.

C. Stosując jako związek wyjściowy 6-{D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloamino/-2-/4-hydroksyfeniloacetamido]}penicylanian czterobutyloamoniowy w wyżej opisanym toku postępowania, z użyciem dwumetyloformamidu jako współrozpuszczalnika w etapie opisanym w części A, otrzymano ester jodometylowy azoksycylinoenaminy.

Przykład XIII. Wytwarzanie glutaranu 6-/2-fenoksyacetamido/penicylanoiloksymetylowo-sodowego

A. Glutaran 6-/2-fenoksyacetamido/penicylanoiloksymetylowo-benzylowy

Do 50 ml dwumetyloformamidu dodano 3,88 g (0,01 mola) 6-/2-fenoksyacetamido/penicylanianu potasowego i 2,7 g (0,01 mola) glutaranu benzylowo-chlorometylowego, po czym mieszaninę mieszało w ciągu 3 godzin, a następnie dodano 3,0 g (0,02 mola) jodku sodowego i mieszaninę kontynuowano w ciągu nocy. Do mieszaniny reakcyjnej dodano 150 ml octanu etylu, przemyto ją wodą (3×50 ml) i solanką (1×50 ml) i osuszono nad Na_2SO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ci-

śnieniem otrzymano 6,0 g oleju, który chromatografowano na kolumnie zawierającej 300 g żelu krzemionkowego. Jako eluent stosowano mieszaninę (1:1) acetonu i heksanu. Po załężeniu frakcji zawierających produkt otrzymano 5,0 g (85% wydajności teoretycznej) produktu w postaci bezbarwnego oleju.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,45 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,73 — 2,16 (m, 2H), 2,16 — 2,6 (m, 4H), 4,4 (s, 1H), 4,5 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,4 — 5,83 (m, 2H), 5,73 (s, 2H), 6,66 — 7,4 (m, 5H), 7,28 (s, 5H) ppm.

B. 5,0 g (0,0085 mola) produktu z części A, 50 ml octanu etylu i 5 g 10% Pd/C uwodorniono pod ciśnieniem 294,3 kPa w ciągu 1 godziny. Po dodaniu jeszcze 2,5 g katalizatora, uwodornianie kontynuowano w ciągu 2 godzin. Mieszaninę przesączono przez ziemię okrzemkową, stosując przemylwanie octanem etylu. Przesącz połączony z rozтворami z przemylwania (200 ml) umieszczono w czystej kolbie, do której dodano 6,13 ml 2-etylopentanokarboksylanu sodu i octan etylu (0,23 g/ml). W ciągu 30 minut prowadzono mieszanie, po czym mieszaninę rozcieńczono równą objętością octanu etylu i przesączono otrzymując 2,25 g (51% wydajności teoretycznej) soli sodowej.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,4 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,4 — 2,5 (m, 6H), 4,4 — 4,8 (HOD), 5,46 (bs, 2H), 5,73 (bs, 2H), 6,64 — 7,4 (m, 5H) ppm.

Przykład XIV. Wytwarzanie dwumetylomalonianu 6-/2,6-dwumetoksybenzamido/penicylanoiloksymetylowo-sodowego.

Mieszaninę 4,02 g (0,01 mola) 6-/2,6-dwumetoksybenzamido/penicylanianu sodowego, 3,3 g (0,01 mola) dwumetylomalonianu benzylowo-chlorometylowego i 30 ml dwumetyloformamidu mieszało w temperaturze 25°C w ciągu 60 godzin, po czym produkt wyodrębniono i oczyszczono stosując tok postępowania z przykładu XIII. Otrzymano dwumetylomalonian 6-/2,6-dwumetyloksybenzamido/penicylanoiloksymetylowo-benzylowy (65% wydajności teoretycznej).

Widmo $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,46 (s, 9H), 1,6 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 4,38 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,5 — 6,1 (m, 4H), 6,53 (d, 2H), 7,1 — 7,43 (m, 1H), 7,3 (s, 5H) ppm.

Do 3,5 g (5,7 mmola) tego estru benzylowego w 50 ml octanu etylu dodano 2,5 g 10% Pd/C i mieszaninę uwodorniono pod ciśnieniem 344,5 kPa w ciągu 1 godziny. Po odsączeniu katalizatora do przesączu dodano równomolową ilość 2-etylopentanokarboksylanu sodu w octanie etylu. Stanowiącą produkt sól sodową wytrącono dodając eter etylowy i odsączono, otrzymując 1,95 g (63% wydajności teoretycznej) tytułowego związku.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1,33 (s, 6H), 1,42 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 3,73 (dd, 2H), 6,6 (d, 2H), 7,13 — 7,46 (m, 1H), ppm.

Widmo IR (KBr): 1787 cm^{-1} .

Przykład XV. Powtórzono tok postępowania z przykładu XIV, z użyciem 6-/2,6-dwumetoksybenzamido/penicylanianu sodu i glutaranu benzylowo-chlorometylowego (skala 2,2 mola). Otrzymano z wydajnością ilościową glutaran 6-/2,6-dwumetoksybenzamido/penicylanoiloksymetylowobenzylowy w postaci oleju.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 1,48 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,7 — 2,2 (m, 2H), 2,2 — 2,62 (m, 4H), 3,8 (s, 6H), 5,38 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,5 — 6,06 (m, 4H), 6,5 (d, 2H), 7,1 — 7,38 (s, 1H), 7,3 (s, 5H) ppm.

1,4 g (2,2 mmola) estru benzyłowego uwodorniono na katalizatorze Pd/C sposobem opisanym w poprzednich przykładach, a następnie przeprowadzono w sól sodową działając 2-etylopentanokarboksylanem sodu. Otrzymano 0,87 g (72,5% wydajności teoretycznej) glutaranu 6-/2,6-dwumetoksybenzamido-/penicylanoiloksymetylowo-sodowego. Widmo $^1\text{H-NMR}$ / D_2O / δ : 1,43 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,5 — 2,5 (m, 6H), 3,75 (s, 6H), 4,4 — 4,7 (sygnał HOD), 5,5 — 5,9 (m, 4H), 6,6 (d, 2H), 7,13 — 7,5 (m, 1H) ppm.

Widmo IR /KBr/: 1786 cm^{-1} .

Przykład XVI. Wytwarzanie trans-1,4-cykloheksanodwukarboksylanu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-6-{D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonyłowinyloamino/-2-fenylacetamido]}penicylanoiloksymetylowego

Mieszaninę 2,33 g (3,97 mmola) trans-1,4-cykloheksanodwukarboksylanu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-sodowego, 1,72 g (3,97 mola) 6-{D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonyłowinyloamino/-2-fenylacetamido]}penicylanianu jodometylu i 40 ml dwumetyloformamidu mieszało w temperaturze pokojowej w ciągu 5 minut, a następnie rozcieńczono octanem etylu, przemyto trzykrotnie małymi porcjami wody i raz solanką, a potem osuszono nad Na_2SO_4 . Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowano na kolumnie zawierającej żel krzemionkowy, stosując jako eluent mieszaninę (7:3) octanu etylu i heksanu. Otrzymano 1,4 g (40% wydajności teoretycznej) żądanej enaminy.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 1,3 — 2,4 (m, 16H), 3,3 — 3,7 (m, 5H), 4,3 — 4,4 (s, 2H), 4,5 — 4,7 (m, 2H), 5,0 — 5,2 (d, 1H), 5,3 — 5,4 (m, 2H), 5,5 — 5,9 (m, 4H), 6,5 — 6,8 (d, 1H), 7,3 (s, 5H) ppm.

Widmo IR /KBr/: 1600, 1760 i 1800 cm^{-1} .

Przykład XVII. Wytwarzanie sebacynianu benzylochlorometylowego

Do mieszaniny 48,67 g (0,155 mola) sebacynianu monobenzylu, 26,04 g (0,310 mola) wodorowęglanu sodu, 200 ml wody i 52,55 g (0,155 mola) wodorosiarcznanu czterobutyloamoniowego dodano 100 ml chloroformu i całość wytrząsano. Warstwę organiczną oddzielono, a fazę wodną wyekstrahowano chloroformem, po czym połączone warstwy chloroformowe osuszono nad Na_2SO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpuszczono w 50 ml bromochlorometanu i mieszało w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Mieszaninę odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zmieszano z octanem etylu i przesączono. Przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem, a stanowiący pozostałość surowy produkt chromatografowano w kolumnie na żelu krzemionkowym, otrzymując 2 g oczyszczonego monoestru w postaci oleju.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 1,1 — 1,9 (m, 12H), 2,2 — 2,5 (m, 4H), 5,0 (m, 2H), 5,6 (s, 2H), 7,3 (s, 5H) ppm.

Przykład XVIII. Wytwarzanie sebacynianu

1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-6-{D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonyłowinyloamino/-2-fenylacetamido]}penicylanoiloksymetylu

Do roztworu 0,59 g (1,0 mmol) 6-{D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonyłowinyloamino/-2-fenylacetamido]}penicylanianu jodometylu w 10 ml dwumetyloformamidu dodano 0,47 g (1,0 mmola) sebacynianu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-sodowego i mieszaninę mieszało do całkowitego rozpuszczenia. Mieszaninę podano chromatografowaniu rzutowemu w 23 cm kolumnie ze złożem z żelu krzemionkowego, stosując jako eluent mieszaninę (7:3) octanu etylu i heksanu. Otrzymano 200 mg (22% wydajności teoretycznej) żądanej enaminy.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 1,2 — 1,8 (m, 24H), 1,9 (s, 3H), 2,2 — 2,6 (m, 4H), 3,4 — 3,8 (m, 5H), 4,4 (s, 2H), 4,6 — 4,7 (m, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,3 (s, 1H), 5,6 — 6,0 (m, 4H), 6,9 (d, 1H), 7,3 (s, 5H) ppm.

Przykład XIX. A. Tereftalan 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-6-{D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonyłowinyloamino/-2-fenylacetamido]}penicylanoiloksymetylowy

Do roztworu 0,59 g (1 mmol) 6-{D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonyłowinyloamino/-2-fenylacetamido]}penicylanianu jodometylu w 10 ml dwumetyloformamidu dodano 0,48 g (1,1 mmola) tereftalanu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-sodowego i mieszaninę mieszało do uzyskania roztworu. Roztwór rozcieńczono octanem etylu, trzykrotnie przemyto małymi porcjami wody i raz solanką, a potem osuszono nad Na_2SO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość rozpuszczono w niewielkiej ilości octanu etylu i oczyszczono drogą chromatografowania na żelu krzemionkowym, z użyciem mieszaniny (6:4) octanu etylu i heksanu jako eluenta. Frakcje zawierające produkt odparowano, otrzymując 0,3 g (23% wydajności teoretycznej) produktu.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 1,1 — 1,5 (m, 12H), 1,7 (s, 3H), 3,3 — 3,6 (m, 5H), 4,4 (m, 2H), 4,4 — 4,6 (m, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,4 (s, 1H), 5,8 — 6,1 (s, 4H), 6,9 (d, 1H), 7,2 (s, 5H), 8,0 (s, 4H) ppm.

Przykład XX. Izoftalan 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-6-{D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonyłowinyloamino/-2-fenylacetamido]}penicylanoiloksymetylowego

Do roztworu 0,59 g (1,0 mmol) 6-{D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonyłowinyloamino/-2-fenylacetamido]}penicylanianu jodometylu w 10 ml dwumetyloformamidu dodano 0,43 g (1,0 mmola) izoftalanu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-sodowego i mieszaninę mieszało w temperaturze pokojowej do uzyskania pełnego rozpuszczenia. Mieszaninę reakcyjną poddano dalszej obróbce jak w przykładzie XVIII, otrzymując 200 mg (23% wydajności teoretycznej) produktu.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 1,3 — 1,6 (m, 12H), 1,85 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 3,4 — 3,55 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,6 — 4,7 (m, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,4 — 5,7 (m, 2H), 5,9 — 6,2 (m, 4H), 6,9 (d, 1H), 7,3 (s, 5H), 7,5 — 7,7 (m, 1H), 8,1 — 8,4 (m, 2H), 8,7 (bs, 1H), 9,4 (d, 1H) ppm.

Przykład XXI. Glutaran 6-[D-/2-azydo-2-fenylacetamido]}penicylanoiloksymetylowo-1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowego

Do mieszaniny 1,18 g (0,0023 mola) 6-[D-/2,2-azy-

do-2-fenylacetamido/penicylanianu jodometylu i 1,2 g (0,003 mola) glutaranu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-sodowego dodano 15 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę mieszano do uzyskania roztworu. Po upływie 1 godziny dodano jeszcze 1,0 g soli sodowej, a potem roztwór miesza-
no w ciągu 30 minut, rozcieńczono 100 ml octanu etylu, przemyto solanką (2×30 ml), wodą (2×30 ml) i solanką (1×30 ml), osuszono nad Na_2SO_4 i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując pianę. Pianę chromatografowano na 100 g żelu krzemionkowego, elując mieszaninę (7:3) octanu etylu i heksanu. Otrzymano 0,72 g (43% wydajności teoretycznej) oczyszczonego azydo-związku. Widmo $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,41 /s, 3H/, 1,5 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 1,63 /s, 3H/, 1,77—2,23 /m, 2H/, 2,26—2,66 /m, 4H/, 3,42 /d, 2H/, 4,38 /s, 1H/, 4,43 /s, 1H/, 4,58 /t, 1H/, 5,06 /s, 1H/, 5,4—5,9 /m, 6H/, 7,1 /d, 1H/, 7,33 /s, 5H/ ppm.

Przykład XXII. Wytwarzanie dwumetylomalonianu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-jodometylowego

A. Dwumetylomalonian 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-chlorometylowy

Do roztworu 10 g (0,025 mola) dwumetylomalonianu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-sodowego w 25 ml wody dodano kolejno 150 ml chloroformu i 8,5 g (0,025 mola) wodorosiarczany czterobutyloamoniowego. Odczyn warstwy wodnej doprowadzono do wartości pH 7,5, dodając wodorowęglan sodowy. Warstwę chloroformową oddzielono, a wodną ekstrahowano chloroformem (1×100 ml). Połączone warstwy chloroformowe osuszono nad Na_2SO_4 i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 19,5 g lepkiego oleju zawierającego nadal chloroform. Olej rozpuszczono w 95 ml chlorojodometanu i mieszano w ciągu nocy. Po zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem i przeprowadzeniu chromatografowania na 300 g żelu krzemionkowego z zastosowaniem jako eluentu mieszaniny (1:1 objętościowo) octanu etylu i heksanu, otrzymano 7,4 g (70% wydajności teoretycznej) estru chlorometylowego w postaci oleju.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,43 /s, 3H/, 1,5 /s, 6H/, 1,6 /s, 3H/, 3,45 /d, 2H/, 4,38 /s, 1H/, 4,6 /t, 1H/, 5,68 /s, 2H/, 5,8 /q, AB, 2H/ ppm.

B. Do roztworu 7,4 g (0,0156 mola) dwumetylomalonianu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-chlorometylowego w 50 ml acetonu dodano 11,75 g (0,078 mola) jodku sodu i roztwór mieszano w ciągu 20 godzin. Po zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano oleistą substancję stałą, którą rozdzielono między 50 ml wody i 100 ml octanu etylu. Warstwę wodną oddzielono, a warstwę organiczną przemyto 50 ml wody i 50 ml solanki, osuszono nad Na_2SO_4 i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując żółty olej. Olej chromatografowano na 150 g żelu krzemionkowego, stosując jako eluent mieszaninę (1:1 objętościowo) octanu etylu i heksanu. Otrzymano 8,3 g (100% wydajności teoretycznej) estru jodometylowego w postaci przejrzystego lepkiego oleju.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,48 /s, 3H/, 1,52 /s, 6H/, 1,65 /s, 3H/, 3,46 /d, 2H/, 4,45 /s, 1H/, 4,65 /t, 1H/, 5,89 /q, AB, 2H/, 5,93 /s, 2H/ ppm.

Widmo IR (czysta próbka): 1810 i 1735 cm^{-1} .

C. Powtórzono powyższy tok postępowania, z użyciem jako związków wyjściowych pozostałych soli sodowych lub potasowych z przykładu IV. Otrzymano związki o wzorze 21, w którym X oznacza atom chloru lub jodu.

Przykład XXIII. Dwumetylomalonian 6-{D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloamino/-2-/p-hydroksyfenilo/-acetamido]}penicylanoiloksymetylowo-1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowego

Do mieszaniny 1,83 g (0,0026 mola) 6-{D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloamino/-2-/p-hydroksyfenilo/-acetamido]}penicylanianu czterobutyloamoniowego i 1,35 g (0,0026 mola) dwumetylomalonianu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-jodometylowego dodano 10 ml dwumetyloformamidu i całość mieszało w ciągu 15 minut. Roztwór rozcieńczano 100 ml octanu etylu, przemyto solanką (1×25 /ml), wodą (3×25 ml) i solanką (25 ml), osuszono nad Na_2SO_4 i zateżono, otrzymując pianę. Pianę rozpuszczono w octanie etylu i chromatografowano na 100 g żelu krzemionkowego, stosując jako eluent mieszaninę (1:1 objętościowo) octanu etylu i heksanu. Otrzymuje się 1,2 g (54% wydajności teoretycznej) adduktu o zabezpieczonej grupie aminowej.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,4—1,66 /m, 18H/, 1,96 /s, 3H/, 3,45 /d, 2H/, 3,66 /s, 3H/, 4,46 /s, 1H/, 4,5 /s, 1H/, 4,56—4,73 /m, 2H/, 5,02 /d, 1H/, 5,43—5,96 /m, 6H/, 6,7 /d, 2H/, 7,13 /d, 2H/ ppm.

Widmo IR (nujol): 1810—1725 cm^{-1} (szerokie pasmo).

Przykład XXIV. Wytwarzanie glutaranu 6-{D-[2-/metylo-2-metoksykarbonylowinyloamino/-2-fenylacetamido]}penicylanoiloksymetylowo-benzylowego

1) Glutaran benzylowo-chlorometylowy

Mieszaninę 1,5 g (3,75 mmola) glutaranu benzylowoczerobutyloamoniowego i 20 ml chlorojodometanu mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując lepki olej. Olej rozpuszczono w 20 ml octanu etylu i 30 ml heksanu i przesączono w celu usunięcia jodku czterobutyloamoniowego. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość oczyszczono chromatograficznie na 75 g żelu krzemionkowego. Jako eluent stosowano mieszaninę (70:30 objętościowo) octanu etylu i heksanu, odbierając frakcje o objętości 15 ml co 0,7 minuty. Frakcje zawierające żądany produkt (frakcje 8—11) połączono, a po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano 0,55 g (62,5% wydajności teoretycznej)żądanego produktu.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,65—2,2 /m, 2H/, 2,26—2,64 /m, 4H/, 5,1 /s, 2H/, 5,65 /s, 2H/, 7,3 /s, 5H/ ppm.

2) Mieszaninę 0,55 g (2 mmole) glutaranu benzylowo-chlorometylowego, 1,37 g (2 mmole) 6-{D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloamino/-2-fenylacetamido]}penicylanianu czterobutyloamoniowego i 20 ml acetonu mieszano w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu acetonu pozostałość oczyszczono chromatograficznie na że-

lu. krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę (60:40 objętościowo) octanu etylu i heksanu. Otrzymano 1,2 g (88% wydajności teoretycznej) produktu w postaci oleju.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 1,45 /s, 3H/, 1,53 /s, 3H/, 1,9 /s, 3H/, 1,8–2,2 /m, 2H/, 2,22–2,62 /m, 4H/, 3,64 /s, 3H/, 5,4–5,73 /m, 2H/, 5,76 /s, 2H/, 6,84 /d, 1H/, 7,3 /s, 5H/, 7,34 /s, 5H/, 9,3 /d, 1H/ ppm.

Przykład XXV. Dwumetylomalonian 6-[D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloamino/-2-fenyloacetamido]]-penicylanoiloksymetylowo-1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowego

Do 4,0 g (0,01 mola) dwumetylomalonianu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-sodowego i 6,0 g (0,01 mola) 6-[D-[2-/1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloamino/-2-fenyloacetamido]]-penicylanianu jodometylu dodano 40 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut. Mieszaninę wlało do 300 ml octanu etylu, przemyto wodą (4×100 ml) i solanką (1×100 ml), osuszono nad Na_2SO_4 i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 9,3 g piany. Pianę oczyszczono chromatograficznie na 300 g żelu krzemionkowego, stosując jako eluent mieszaninę (60:40) octanu etylu i heksanu i odbierając frakcje o objętości 25 ml. Frakcje 39–65 połączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 4,3 g (51% wydajności teoretycznej) brązowej piany.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 1,43 /s, 3H/, 1,46 /s, 9H/, 1,53 /s, 3H/, 1,6 /s, 3H/, 1,9 /s, 3H/, 3,42 /d, 2H/, 3,63 /s, 3H/, 4,4 /s, 1H/, 4,42 /s, 1H/, 4,53–4,57 /m, 2H/, 5,06 /d, 1H/, 5,35–5,93 /m, 6H/, 6,73 /d, 1H/, 7,33 /s, 5H/, 9,4 /d, 1H/ ppm.

Przykład XXVI. Wytwarzanie glutaranu 6- β -bromopenicylanoiloksymetylowo-6-[D-/2-amino-2-fenyloacetamido]]penicylanoiloksymetylowego

A. 6- β -bromopenicylanian jodometylu

W trakcie mieszania do roztworu 0,96 g (3 mmole) 6- β -bromopenicylanianu potasu i 1,80 g (18 mmole) wodorowęglanu potasowego w 9 ml wody i 9 ml octanu etylu dodano 0,10 g (0,3 mmola) wodorowęglanu czterobutyloamoniowego, a następnie 0,49 g (4,5 mmola) chlorosulfonianu chlorometylu. Mieszaninę mieszano w ciągu 1,5 godziny; po czym fazę organiczną oddzielono, a wodną wyekstrahowano octanem etylu. Połączone warstwy organiczne przemyto wodą, osuszono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 5 ml. Surowy produkt oczyszczono drogą chromatografowania na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę (9:1) eteru naftowego i octanu etylu. Otrzymano 6- β -bromopenicylanian chlorometylu w postaci prawie bezbarwnego oleju.

Do roztworu 0,82 g (2,5 mmola) tego estru w 5 ml acetonu dodano 0,75 g (5 mmole) jodku sodowego i mieszaninę mieszano w ciągu 24 godzin. Wytrąconą sól odsączono, a przesącz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszczono w octanie etylu, a powstały roztwór przemyto wodą, osuszono nad MgSO_4 , zatężono do małej objętości i oczyszczono tak jak ester chlorometylowy. Żądany ester chlorometylowy otrzymano w postaci żółtego oleju.

Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 1,55 /s, 3H/, 1,69 /s, 3H/,

4,5 /s, 1H/, 5,34 i 5,57 /2d, J = 4 Hz, 2H/, 5,97 /ABq, J = 5 Hz, 2H/ ppm.

B. Glutaran 6- β -bromopenicylanoiloksymetylowo-6-[D-[2-/2-metylo-2-metoksykarbonylowinyloamino/-2-fenyloacetamido]]penicylanoiloksymetylowy

W trakcie mieszania do roztworu 832 mg (1 mmol) glutaranu 6-[D-/2-metylo-2-metoksykarbonylowinyloamino/-2-fenyloacetamido]]penicylanoiloksymetylowego w 3 ml octanu etylu i 3 ml dwuchlorometanu dodano roztwór 430 mg (1 mmol) 6- β -bromopenicylanianu jodometylu w 5 ml octanu etylu i całość mieszano w ciągu kilku minut. Powstałą zawiesinę zatężono w celu usunięcia dwuchlorometanu, przesączono dla usunięcia wytrąconej soli i przesącz przemyto 5 ml wody. Do fazy organicznej dodano 10 ml świeżej wody i odczyn doprowadzono do pH 3 za pomocą 1N kwasu solnego. Fazę wodną oddzielono i liofilizowano, otrzymując związek tytułowy w postaci chlorowodoru.

Przykład XXVIII. Powtórzono tok postępowania z powyższych przykładów z użyciem odpowiednich związków wyjściowych o wzorze BCOOH albo ich soli sodowych lub potasowych. Otrzymano odpowiednie związki o wzorze BCOOH / R^3/Cl lub $\text{BCOOH}/\text{R}^3/\text{K}$, w których R^3 oznacza atom wodoru, a B ma znaczenie podane w tablicy 2.

Tablica 2

B	Sposób otrzymywania związku BCOOH lub jego soli
wzór 32	opis patentowy St. Zjedn. Ameryki nr 4 342 772
wzór 33	opis patentowy St. Zjedn. Ameryki nr 4 342 772
wzór 14	opis patentowy St. Zjedn. Ameryki nr 4 342 768
wzór 15	—
wzór 16	opis patentowy St. Zjedn. Ameryki nr 4 256 733
wzór 18	brytyjski opis patentowy nr 2 070 597
wzór 19	opis patentowy St. Zjedn. Ameryki nr 4 342 772

Przykład XXVIII. Krystaliczne kwasy o wzorze 5, w którym $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$

A. Ester mono-1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowy kwasu glutarowego

Glutaran 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-benzylowy poddano hydrogenolizie metodą z przykładu IV A. Po odparowaniu octanu etylu z przesączu stanowiący pozostałość olej rozpuszczono w izopropanolu. Mieszaninę mieszano w temperaturze 22°C w ciągu 60 minut i pozostawiono w ciągu nocy w temperaturze 50°C. Powstałą stałą substancję rozpuszczono w izopropanolu, przesączono i przemyto zimnym izopropanolem i heksanem. Powstałe kryształy estru mono-1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowego kwasu glutarowego osuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej, otrzymując produkt (63% wy-

dajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 76—78°C.

B. Ester mono-1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowy kwasu dwumetylomalonowego

Na roztwór 10 g dwumetylomalonianu 1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowo-sodowego w 100 ml octanu etylu działano 23 ml 1n kwasu solnego w 50 ml wody. Mieszaninę mieszano, a potem odstawiano. Po oddzieleniu warstwy organicznej osuszono ją i rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowano na 400 g żelu krzemionkowego, stosując jako eluent mieszaninę (1:1) octanu etylu i acetonu. Frakcje zawierające produkt połączono i odparowano. Otrzymano lepki olej rozpuszczono w eterze etylowym i przesączono dla usunięcia substancji nierozpuszczalnych. Przesącz odparowano, otrzymując olej, który wykrystalizował po potarciu ścianki naczynia. Uzyskano 7,2 g białych kryształów o temperaturze topnienia 121—123°C.

Analiza elementarna dla $C_{14}H_{19}O_9NS$

Obliczono: C 44,56 H 5,07 N 3,71

Stwierdzono: C 44,13 H 5,19 N 3,65.

Przykład XXIX. Wytwarzanie dwumetylomalonianu dwubenzylowego

Do 75 ml wody zawierającej 4,0 g wodorotlenku sodowego dodano w temperaturze 0°C 17,0 g (0,05 mola) wodorosiarczuanu czterobutyloamoniowego i mieszaninę mieszano w ciągu 15 minut, pozwalając jej ogrzać się. Po dodaniu 100 ml chloroformu zawierającego 14,2 g (0,05 mola) malonianu dwubenzylu i 6,6 ml (0,10 mola) jodku metylu, mieszaninę (początkowa wartość pH ponad 12) mieszano w ciągu 30 minut. W tym okresie czasu wartość pH mieszaniny zmieniła się do około 8. Mieszanie kontynuowano w ciągu 10 minut, po czym oddzielono fazę organiczną i dodano do niej 4,0 g wodorotlenku sodowego, 17,0 g wodorosiarczuanu czterobutyloamoniowego w 73 ml wody i 6,6 g jodku metylu. Powstałą mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, po czym oddzielono warstwę chloroformową, osuszono ją nad Na_2SO_4 i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Stanowiący pozostałość olej rozdzielono w 500 ml eteru etylowego, odsączono substancją stałą i przemyto ją dokładnie eterem. Przesącz i roztwory z przemycania odparowano, otrzymując 15,0 g (96% wydajności teoretycznej), który identyfikowano za pomocą widma 1H -NMR.

Przykład XXX. Wytwarzanie dwumetylomalonianu monobenzylowego

Roztwór 3,12 g (48 mmola) 85% KOH w 75 ml alkoholu benzylowego dodano do 15,0 g dwumetylomalonianu dwubenzylu w 75 ml alkoholu benzylowego. Powstały roztwór mieszano w ciągu 60 godzin. Po dodaniu 1,5 litra eteru etylowego uzyskaną mieszaninę ekstrahowano wodą (2×100 ml). Połączone warstwy wodne przemyto 100 ml eteru. Do warstwy wodnej dodano 100 ml eteru etylowego i mieszaninę zakwaszono do wartości pH 2,5 za pomocą 6n kwasu solnego. Warstwę eterową oddzielono, a warstwę wodną wyekstrahowano ponownie eterem. Ekstrakty eterowe osuszono nad Na_2SO_4 i po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 8,6 g (81% wydajności teoretycznej) produk-

tu w postaci bezbarwnego oleju o $R_f = 0,1$ (chromatografia cienkowarstwowa, mieszanina 2:1 heksanu i octanu etylu). Budowę związku potwierdziło widmo 1H -NMR.

Przykład XXXI. Wytwarzanie 1,1-dwutlenku penicylanianu chlorometylowego

Na mieszaninę 4,66 g 1,1-dwutlenku kwasu penicylanowego, 50 ml dwuchloroku metanu i 35 ml wody działano taką ilością 40% roztworu wodorotlenku czterobutyloamoniowego w wodzie, aby odczyn mieszaniny doprowadzić do wartości pH 6,0. Fazę dwuchlorometanową oddzielono, a wodną wyekstrahowano świeżym dwuchlorometanem (2×50 ml). Warstwy organiczne połączono, osuszono nad Na_2SO_4 i zateżono otrzymując 10,1 g soli czterobutyloamoniowej 1,1-dwutlenku kwasu penicylanowego. Sól tę dodano do 50 ml chlorojodometanu i mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu nocy. Po zateżeniu mieszaniny reakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem do połowy objętości, pozostałość chromatografowano na 200 g żelu krzemionkowego, stosując jako eluent mieszaninę octanu etylu i heksanu i odbierając frakcje o objętości 12 ml co 30 sekund. Frakcję 41—73 połączono i zateżono do sucha, otrzymując 3,2 g związku tytułowego.

Widmo NMR $CDCl_3/\delta$: 1,5 /s, 3H/, 1,66 /s, 3H/, 3,42 /d, 2H/, 4,38 /s, 1H/, 4,6 /t, 1H/, 5,7 /dd, 2H/ ppm.

Przykład XXXII. Wytwarzanie 1,1-dwutlenku penicylanianu jodometylu

Do roztworu 7,9 g 1,1-dwutlenku penicylanianu chlorometylu w 100 ml bezwodnego acetonu, utrzymanego w atmosferze azotu, dodano 21,0 g jodku sodowego, po czym mieszaninę mieszano w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszczono w 150 ml octanu etylu i 150 ml wody. Warstwę organiczną oddzielono, a warstwę wodną wyekstrahowano świeżym octanem etylu. Organiczne ekstrakty połączono, przemyto wodą (1×500 ml) i solanką (1×50 ml) i osuszono nad Na_2SO_4 . Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymano 10,5 g tytułowego związku o temperaturze topnienia 100—102°C.

Widmo NMR $CDCl_3/\delta$: 1,55 /s, 3H/, 1,68 /s, 3H/, 3,5 /d, 2H/, 4,4 /s, 1H/, 4,65 /t, 1H/, i 6,0 /dd, 2H/ ppm.

Przykład XXXIII. Wytwarzanie 6-[2-benzyl-oksykarbonyloamino-2-/4-hydroksyfenilo]acetamidopencylanianu czterobutyloamoniowego

Do intensywnie mieszanej mieszaniny 1,0 g kwasu 6-[2-benzyl-oksykarbonyloamino-2-/4-hydroksyfenilo]-acetamido-penicylanowego, 30 ml dwuchlorometanu i 20 ml wody dodano 40% wodny roztwór wodorotlenku czterobutyloamoniowego do uzyskania wartości pH 8,0. Mieszanie przy wartości pH 8,0 kontynuowano w ciągu 30 minut, po czym rozdzielono warstwy. Warstwę wodną wyekstrahowano dwuchlorometanem, po czym połączone roztwory dwuchlorometanowe osuszono nad Na_2SO_4 i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 1,1 g tytułowego związku.

Widmo NMR $DMSO-d_6/\delta$: 0,70—1,80 /m, 34H/, 2,90—3,50 /m, 8H/, 3,93 /s, 1H/, 5,10 /s, 2H/, 5,23—5,50

/m, 3H/, 6,67 /d, 2H/, 7,20 /d, 2H/, 7,40 /m, 5H/, 7,76 /d, 1H/ i 8,6 /d, 1H/ ppm.

Przykład XXXIV. Wytwarzanie 6-[D-/2-azydo-2-feniloacetamido/]penicylanianu chlorometylu

Roztwór 12,0 g (0,03 mola) 6-[D-/2-azydo-2-feniloacetamido/]penicylanianu sodu w 25 ml wody, połączono ze 100 ml chlorku metylenu i 10,17 g (0,03 mola) wodorosiarczuanu czterobutyloamoniowego. Odczyn mieszaniny (pH 3,0) doprowadzono do wartości pH 7,5 za pomocą wodorowęglanu sodowego i warstwę wodną wyekstrahowano chlorkiem metylenu (2×100 ml). Połączone warstwy organiczne osuszono nad Na_2SO_4 , a po odparowaniu rozpuszczalnika stałą pozostałość roz tarto w 300 ml octanu etylu i odsączono. Placek filtracyjny przemyto kolejno octanem etylu i eterem etylowym i osuszono w atmosferze azotu, otrzymując 16,5 g (89%, wydajności teoretycznej) soli czterobutyloamoniowej,

Mieszaninę 12,32 g (0,02 mola) tej soli i 70 ml chlorojodometanu miesza no w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, a następnie zateżono do sucha. Pozostałość oczyszczono chromatograficznie na 600 g żelu krzemionkowego, stosując jako eluent mieszaninę (1:1 objętościowo) octanu etylu i heksanu. Otrzymano 8,1 g (95%, wydajności teoretycznej) żadanego estru chlorometylowego w postaci bladożółtego lepkiego oleju.

W analogiczny sposób otrzymano 6-[2-azydo-2- β -p-hydroksyfenilo/acetamido/]penicylanian chlorometylu.

Przykład XXXV. Wytwarzanie 6-[D-/2-azydo-2-fenilo-acetamido/]penicylanianu jodometylu

W kolbie z korkiem połączono z sobą 1,27 g (3 mmole) 6-[D-/2-azydo-2-feniloacetamido/]penicylanianu chlorometylu, 20 ml acetonu i 2,25 g (15 mmoli) jodku sodowego. Mieszaninę miesza no w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, a powstałą zawiesinę zateżono. Pozostałość rozpuszczono w 100 ml octanu etylu, przemyto wodą (3×30 ml) i solanką (1×30 ml), osuszono nad Na_2SO_4 i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując bladożółtą pianę. Pianę oczyszcza się chromatograficznie na 75 g żelu krzemionkowego, stosując jako eluent mieszaninę (1:1 objętościowo) octanu etylu i heksanu i odbierając frakcje o objętości 20 ml. Frakcje 11–15 łączy się i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,18 g (76%, wydajności teoretycznej) produktu w postaci bladożółtej żywicy.

Przykład XXXVI. Wytwarzanie adypinianu benzylowo-chlorometylowego

Do 350 ml bromochlorometanu ochłodzonego do temperatury 0°C dodano 67 g (0,14 mola) adypinianu benzylowo-czterobutyloamoniowego i mieszaninę miesza no w ciągu nocy w temperaturze 0°C, a potem pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej. Nadmiar bromochlorometanu odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodano 400 ml eteru etylowego i mieszaninę miesza no w celu uzyskania kryształów bromku czterobutyloamoniowego. Kryształy odsączono, przemyto eterem, miesza no z 300 ml octanu etylu w ciągu 1 godziny, ponownie odsączono i przemyto octanem etylu. Połączone przesącze od-

parowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyszczono chromatograficznie na 1 kg żelu krzemionkowego. Jako eluent stosowano mieszaninę (2:1) heksanu i octanu etylu. Otrzymano 19,1 g (48%, wydajności teoretycznej) tytułowego związku. Widmo $^1\text{H-NMR}$ ACDCl_3/δ : 1,58–1,9 /m, 4H/, 2,2–2,62 /m, 4H/, 5,13 /s, 2H/, 5,68 /s, 2H/, 7,38 /s, 5H/ ppm.

Pozostałe estry wytwarzano stosując powyższy tok postępowania.

Przykład XXXVII. Wytwarzanie sulfonu kwasu 6 α -hydroksymetylo-penicylanowego

A. 6-bromo-6-hydroksymetylo-penicylanianu benzylu

W trakcie miesza nia w atmosferze gazu obojętnego do roztworu 44,9 g 6,6-dwubromopenicylanianu benzylu w 600 ml bezwodnego czterowodorofuranu ochłodzonego do temperatury –78°C wkroplono 56,4 ml chloru III-rz.-butylomagnezowego, utrzymując temperaturę –60°C. Miesza nie kontynuowano w temperaturze –78°C w ciągu 30 minut, po czym na roztwór działa no w strumieniu azotu gazowym formaldehydem do chwili dodano 5 równoważników molowych. Do mieszaniny reakcyjnej wkroplono w temperaturze –78°C 5,7 ml octanu etylu w ciągu 25 minut. Roztwór reakcyjny pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej, a potem zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodano 200 ml wody i 200 ml octanu etylu. Warstwę organiczną oddzielono, a wodną wyekstrahowano ponownie octanem etylu. Fazy organiczne połączono, przemyto kolejno 200 ml wody, 200 ml 5% wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego i 200 ml solanki i osuszono nad Na_2SO_4 . Po usunięciu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano 38,2 g żadanego produktu, epimerycznego przy atomie węgla w pozycji 6.

B. Wytwarzanie sulfonu 6-bromo-6-hydroksymetylo-penicylanianu benzylu

Do roztworu 500 mg 6-bromo-6-hydroksymetylo-penicylanianu benzylu w 30 ml chlorku metylenu, ochłodzonego na łaźni wodnej do temperatury 0–5°C, wkroplono w ciągu 20 minut 633 mg 85% kwasu m-chloronadbenzoesowego. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej i miesza no w ciągu około 40 godzin. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a na pozostałość działa no wodą i octanem etylu. Odczyn mieszaniny doprowadzono do wartości pH 7,4 za pomocą nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego, po czym fazę organiczną oddzielono i dodano do niej 30 ml świeżej wody. Odczyn mieszaniny doprowadzono do wartości pH 8,2 za pomocą nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego, po czym oddzielono warstwę octanową i przemyto ją kolejno nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i solanki. Po oddzieleniu warstwy octanowej osuszono ją nad Na_2SO_4 i odparowano, otrzymując 500 mg oleju.

C. Sulfon kwasu 6 α -hydroksymetylo-penicylanowego

Zawiesinę 500 mg 5% Pd/C i 500 mg sulfonu 6-bromo-6-hydroksymetylo-penicylanianu benzylu w 200 ml 50% roztworu metanolu w wodzie wytrzą-

sano w atmosferze azotu przy początkowym ciśnieniu 330,7 kPa w ciągu 20 minut. Po dodaniu 500 mg świeżego katalizatora ciśnienia wodoru doprowadzono do wartości 392,4 kPa. Wytrząsanie prowadzono w ciągu 1 godziny, po czym odsączono katalizator, a metanol odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

Odczyn pozostałości doprowadzono do wartości pH 8,0, po czym prowadzono ekstrakcję octanem etylu. Warstwę wodną zakwaszono do wartości pH 2 za pomocą 6*N* kwasu solnego i produkt wyekstrahowano octanem etylu. Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymano 100 mg żadanego produktu, który krystalizowano mieszaniną chloroformu i octanu etylu zawierającą kroplę dwumetylosulfotlenku. Temperatura topnienia 211–212°C z rozkładem. Widmo NMR /100 MHz, DMSO-*d*₆/δ: 4,93 /d, 1H, J = 2 Hz/, 4,27 /s, 1H/, 3,76 /m, 3H/, 1,5 /s, 3H/, 1,4 /s, 3H/ ppm.

Przykład XXXVIII. Wytwarzanie 6*α*-bromo-6*β*-benzyloksykarbonyloaminometylo/penicylanianu benzylu i związku 6*β*-bromo-6*α*-benzyloksy

Do roztworu 108,75 g (0,242 mola) 6,6-dwubromo-penicylanianu benzylu w 600 ml bezwodnego czterowodorofuranu (THF), ochłodzonego do temperatury –78°C, dodano 83,5 ml 2,9 *m* roztworu eterowego bromku metylomagnezowego. W ciągu 15 minut prowadzono mieszanie w temperaturze –78°C, po czym w ciągu 10 minut dodano roztwór 27 g (0,121 mola) octanu benzyloksykarboksamidometylu w 200 ml bezwodnego THF. Mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 1 godziny w temperaturze –78°C, po czym dodano 14,52 ml kwasu octowego. Mieszaninę ogrzewano do temperatury pokojowej i składniki lotne usuwano pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze poniżej 35°C. W celu rozpuszczenia pozostałości dodano octanu etylu, a potem roztwór przemyto wodą (100 ml), wodnym roztworem NaHCO₃ (100 ml) i wodą (2×100 ml), osuszono nad Na₂SO₄ i zateżono pod zmniejszonym, ciśnieniem, otrzymując 115 g oleistego produktu. Olej chromatografowano na kolumnie zawierającej 1,2 kg żelu krzemionkowego, stosując jako eluent najpierw 6 litrów mieszaniny (1:1) heksanu i chloroformu, a następnie chloroform. Pierwsze 6 litrów eluatu odrzucono, a następnie odebrano frakcje o objętości 25 ml. Frakcje 181–190 zateżono. Widmo PNMR pozostałości potwierdziło obecność 6*α*-bromo-6*β*-benzyloksykarbonyloaminometylo/penicylanianu benzylu.

Widmo PNMR /CDCl₃/ TMS/δ: 1,37 /3H, s/, 1,57 /3H, s/, 3,86 /2H, d, J = 6 Hz/, 4,42 /1H, s/, 5,06 /2H, s/, 5,12 /2H, s/, 5,52 /1H, s/, 7,25 /10H, s/ ppm.

Frakcje 201–249 zateżono. Widmo PNMR potwierdziło obecność 6*β*-bromo-6*α*-benzyloksykarbonyloaminometylo/penicylanianu benzylu.

Widmo PNMR /CDCl₃/ TMS/δ: 2,36 /3H, s/, 1,60 /3H, s/, 3,90 /2H, d, J = 6,2 Hz/, 4,47 /1H, s/, 5,07 /2H, s/, 5,14 /2H, s/, 5,40 /1H, t, J = 6,2 Hz/, 5,47 /1H, s/, 7,28 /5H, s/, 7,30 /5H, s/ ppm.

Produkt z frakcji 171–240 połączono i zateżono, otrzymując 22 g piany, którą użyto w następnym doświadczeniu.

Przykład XXXIX. Wytwarzanie 6*β*-benzyloksykarbonyloaminometylo/penicylanianu benzylu

Do roztworu mieszaniny epimerów związku tytułowego z przykładu XXXVII (22 g, 0,0413 mola) w 100 ml benzenu dodano 32,7 ml (0,124 mola) wodoru trój-*n*-butylocyny, po czym mieszaninę ogrzewano w atmosferze azotu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymany olej roztarto czterokrotnie w 100 ml heksanu. Stanowiący pozostałość lepki olej rozpuszczono w 70 ml eteru, z którego w ciągu 1 godziny wykrystalizował tytułowy produkt (8,1 g w dwóch rzutach).

Widmo PNMR /CDCl₃, TMS/δ: 1,37 /3H, s/, 1,57 /3H, s/, 3,58 /3H, m/, 4,34 /1H, s/, 5,04 /2H, s/, 5,12 /2H, s/, 5,33 /1H, d, J = 4 Hz/, 7,32 /10H, s/ ppm.

6*α*-benzyloksykarbonyloaminometylo/penicylanianu benzylu wyodrębniono zateżając roztwory macierzyste i prowadząc chromatografowanie.

Przykład XL. Wytwarzanie 1*α*-tlenku-6*β*-benzyloksykarbonyloaminometylo/penicylanianu benzylu i 1*β*-tlenku-6*β*-benzyloksykarbonyloaminometylo/penicylanianu benzylu

Do roztworu 5,54 g (0,01 mola) tytułowego związku z przykładu XXXVIII w 70 ml octanu etylu dodano 2,02 g (0,01 mola) kwasu *m*-chloronadbenzoesowego w 30 ml octanu etylu. Mieszaninę mieszano w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej, przemyto 50 ml nasyconego roztworu NaHCO₃ i wodą (2×50 ml). Osuszono nad Na₂SO₄ i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym pocierając ściankę naczynia wywołano krystalizację tytułowego 1*α*-tlenku. Otrzymano 2,2 g produktu o temperaturze topnienia 123–124°C.

Widmo PNMR /CDCl₃, TMS/δ: 1,22 /3H, s/, 1,51 /3H, s/, 3,7 /3H, m/, 4,34 /1H, s/, 4,63 /1H, d, J = 4 Hz/, 5,13 /2H, s/, 5,22 /2H, s/, 5,50 /1H, m/, 7,34 /5H, s/, 7,40 /5H, s/ ppm.

Po zateżeniu roztworu macierzystego pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha otrzymano 2,5 g tytułowego 1*α*-tlenku w postaci lepkiego oleju.

Widmo PNMR /CDCl₃, TMS/δ: 1,05 /3H, s/, 1,60 /3H, s/, 3,8 /3H, m/, 4,63 /1H, s/, 4,73 /1H, d, J = 4 Hz/, 5,13 /2H, s/, 5,23 /2H, q/, 5,70 /1H, m/, 7,35 /5H, m/, 7,39 /5H, s/ ppm.

Przykład XLI. Wytwarzanie 1*β*-tlenku 6*α*-benzyloksykarbonyloaminometylo/penicylanianu benzylu

Do 2,3 g (4,9 mmola) tytułowego związku z przykładu XL w 100 ml CHCl₃ dodano 0,607 g (4,9 mmola) 1,5-diaza**bicyklo**[4.3.0]penemu-5 (DBN), po czym mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 15 minut i rozcieńczono 50 ml 1*n* HCl. Po rozdzieleniu warstw, warstwę organiczną przemyto wodą (2×50 ml), osuszono nad Na₂SO₄ i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 2,3 g oleju. Olej chromatografowano na kolumnie zawierającej 100 g żelu krzemionkowego, stosując jako eluent mieszaninę (4:1) CHCl₃ i octanu etylu i odbierając frakcje o objętości 20 ml. Frakcje 41–70 połączono i zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 0,9 g tytułowego związku w postaci lepkiego oleju.

Widmo PNMR /CDCl₃, TMS/δ: 1,03 /3H, s/, 1,60 /3H, s/, 3,67 /3H, m/, 4,46 /1H, s/, 4,88 /1H, m/, 5,08

¹H, s/, 5,17 ²H, q/, 5,39 ¹H, m/, 7,32 ⁵H, s/, 7,37 ⁵H, s/ ppm.

Przykład XLII. Wytwarzanie 1,1-dwutlenku 6β-benzylloksykarbonyloaminometylo/penicylanianu benzylu

Do roztworu 8,0 g (0,0176 mola) tytułowego związku z przykładu XL w 200 ml octanu etylu, ochłodzonego do temperatury 0–5°C, dodano 10,68 g (0,0528 mola) kwasu m-chloronadbenzoowego. Mieszaninę ogrzewano do temperatury pokojowej, mieszano w ciągu 6 godzin, ochłodzono do temperatury 0–5°C i rozcieńczono 50 ml nasyconego NaHSO₃. Warstwę organiczną oddzielono, przemyto nasyconym roztworem NaHCO₃ (2×50 ml) i wodą (2×50 ml), osuszono nad Na₂SO₄ i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 8,6 g lepkiego oleju. Olej chromatografowano na 250 g żelu krzemionkowego, stosując jako eluent mieszaninę (19:1) CHCl₃ i octanu etylu i odbierając frakcje o objętości 25 ml. Frakcje 44–150 połączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 7,6 g tytułowego związku w postaci białej żywcowatej piany.

Widmo PNMR /CDCl₃, TMS/δ: 1,25 ³H, s/, 3,98 ³H, m/, 4,45 ¹H, s/, 4,59 ¹H, d, J = 4 Hz/, 5,09 ²H, s/, 5,19 ²H, q/, 5,36 ¹H, bs/, 7,36 ¹OH, s/ ppm.

Przykład XLIII. Wytwarzanie 1,1-dwutlenku 6α-benzylloksykarbonyloaminometylo/penicylanianu benzylu

Stosując tok postępowania z przykładu XL, 3,3 g (6,79 mmola) tytułowego związku z przykładu XLI przeprowadzono w 3,1 g surowego żadanego produktu. Produkt ten oczyszczono chromatograficznie na kolumnie zawierającej 150 g żelu krzemionkowego, stosując jako eluent mieszaninę (1:9) octanu etylu i CHCl₃ i odbierając frakcje o objętości 20 ml. Frakcje 26–37 połączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując oczyszczony tytułowy związek w postaci lepkiego oleju, który wykrył się podczas stania. Otrzymano 1,9 g produktu o temperaturze topnienia 112–113°C.

Widmo PNMR /CDCl₃, TMS/δ: 1,20 ³H, s/, 1,49 ³H, s/, 3,65 ³H, m/, 4,32 ¹H, s/, 4,59 ¹H, m/, 5,07 ²H, s/, 5,14 ²H, q/, 5,30 ¹H, br/, 7,32 ¹OH, s/ ppm.

Tytułowy związek otrzymano także poddając dalszemu utlenianiu tytułowy związek z przykładu XL za pomocą kwasu m-chloronadbenzoowego, przy zastosowaniu metody z przykładu XLI.

Przykład XLIV. Wytwarzanie 1,1-dwutlenku kwasu 6β-aminometylo/penicylanowego

1,9 g tytułowego związku z przykładu XLI, 40 ml THF, 40 ml H₂O i 1,9 g 10% Pd/C połączono i uwodorniono pod ciśnieniem 344,5 kPa w ciągu 1 godziny. Katalizator odsączono, a THF odparowano z przesączu pod zmniejszonym ciśnieniem. Warstwę wodną przemyto 30 ml octanu etylu i liofilizowano, otrzymując biały proszek. Rozcierając proszek w 5 ml wody uzyskano pierwszy rzut kryształów (0,26 g). Drugi rzut (0,14 g) wykrył się po dodaniu do roztworu macierzystego 10 ml acetonu, a trzeci rzut (0,35 g) po odparowaniu drugiego roztworu macierzystego do objętości 2 ml

i dodaniu 50 ml acetonu. Ogółem otrzymano 0,75 g tytułowego związku.

Widmo PNMR /250 MHz, D₂O, DSS/ δ: 1,47 ³H, s/, 1,59 ³H, s/, 3,74 ²H, m/, 4,36 ¹H, td, J = 4, 5,5 Hz/, 4,45 ¹H, s/, 5,17 ¹H, d, J = 4 Hz/ ppm.

W celu uzyskania soli potasowej 1,0 g tytułowego produktu rozpuszczono w 30 ml wody i chłodzono na łaźni lodowo-wodnej, po czym w trakcie intensywnego mieszania wkropiono 1 równoważnik 1n KOH i powstały roztwór liofilizowano.

Przykład XLV. Wytwarzanie 1,1-dwutlenku kwasu 6α-aminometylo/penicylanowego

Stosując tok postępowania z przykładu XLII, 1,7 g tytułowego związku z przykładu XLII przeprowadzono w żądany związek tytułowy, z tym wyjątkiem, że krystaliczny produkt uzyskano bezpośrednio przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem roztworu po ekstrakcji octanu etylu. Otrzymano 0,7 g produktu.

Widmo PNMR /250 MHz, D₂O, DSS/ δ: 1,44 ³H, s/, 1,59 ³H, s/, 3,63 ²H, d, J = 5,5 Hz/, 4,07 ¹H, td, J = 2, 5,5 Hz/, 4,31 ¹H, s/, 5,06 ¹H, d, J = 2/ ppm.

W celu wytworzenia chlorowodoru 0,7 g produktu rozpuszczono w 30 ml wody, wkropiono 1 równoważnik kwasu solnego (rozcieńczonego) i powstały roztwór liofilizowano.

W celu otrzymania soli sodowej 0,7 g produktu rozpuszczono w 30 ml wody i w temperaturze 0–5°C dodano w trakcie intensywnego mieszania równoważnik rozcieńczonego NaOH. Powstały roztwór poddano liofilizacji.

Przykład XLVI. Wytwarzanie 1,1-dwutlenku 2β-chlorometylo-2α-metylo-3α-karboksylanu potasu

A. 1-tlenek kwasu 6α-bromopenicylanowego

30 g (37,5 mmola) soli kwasu 6α-bromopenicylanowego i N,N'-dwubenzylodietylodwuminy (DBDE) (Nature, 201, 1124 (1964), J. Org. Chem., 27, 2662) rozpuszczono w 330 ml chloru metylenu i do roztworu ochłodzonego do temperatury 0°C wkropiono powoli 13 ml (156 mmola) stężonego kwasu solnego, po czym mieszaninę mieszano w ciągu 10 minut w temperaturze 0–5°C. Wytrącony chlorowodorek DBDF odsączono i przemyto 150 ml chloru metylenu. Możliwie jak najszybciej połączono przesącz i roztwory z przemywania przemyto 60 ml zimnej wody, przy czym przed rozdzieleniem warstw prowadzono mieszanie w ciągu 5 minut. Warstwę organiczną zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 65–80 ml i stężony roztwór ochłodzono w trakcie mieszania do temperatury 5°C. W ciągu 30 minut w temperaturze 15–18°C (łaźnia lodowa) dodano 13 ml (86,9 mmola) 40% kwasu nadoctowego. Powstałą mieszaninę mieszano w ciągu 2 godzin w temperaturze 0–5°C i przesączono. Placek filtracyjny przemyto 10 ml wody o temperaturze 5°C, chlorkiem metylenu o temperaturze 0–5°C i heptanem. Przemytą substancję stałą osuszono, otrzymując 16,26 g (73% wydajności teoretycznej) bromosulfonu.

B. 1-tlenek 6α-bromopenicylanianu p-nitrobenzylu

Do roztworu 12 g (0,04 mola) produktu z części A w 100 ml acetonu dodano 7,5 g (0,041 mola) 2-etylopentanokarboksylanu potasu. Wytrąconą sól

odsączone, przemyto zimnym acetonem i osuszono na powietrzu. 10 g soli potasowej rozpuszczono w 75 ml N,N-dwumetyloacetamidu i dodano 7,8 g (0,04 mola) bromku p-nitrobenzylu, po czym mieszaninę mieszano w temperaturze 23°C w ciągu 24 godzin, rozcieńczono 500 ml wody, wyekstrahowano octanem etylu. Ekstrakty organiczne przemyto wodą, osuszono nad $MgSO_4$ i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując olej krystalizujący podczas stania. Olej rozarto w eterze. Po odsączeniu otrzymano 9 g (70% wydajności teoretycznej) estru topniejącego z rozkładem w temperaturze 124–125°C.

C. 2β-chlorometylo-2α-metylo-6-bromopenamo-3α-karboksylan p-nitrobenzylu

Roztwór 5 g (0,012 mola) estru z części B w 120 ml bezwodnego dioksanu ogrzewano w atmosferze azotu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 1,5 g (0,012 mola) chinoliny i 1,6 g (0,012 mola) chlorku benzolu. Ogrzewanie prowadzono w ciągu 4 godzin, po czym mieszaninę rozcieńczono 600 ml wody i wyekstrahowano octanem etylu. Ekstrakty przemyto 5% roztworem $NaHCO_3$, 5% H_3PO_4 i wreszcie wodą. Warstwę organiczną osuszono nad $MgSO_4$ i odparowano rozpuszczalnik. Stanowiący pozostałość olej przemyto eterem etylowym i zimnym toluenem, otrzymując 3,5 g kryształów topniejących z rozkładem w temperaturze 130–135°C.

D. 1-tlenek 2β-chlorometylo-2α-metylo-6-bromopenamo-3α-karboksylanu p-nitrobenzylu

Do roztworu 1 g (0,0022 mola) produktu z części C w 50 ml chlorku metylenu dodano 473 mg (0,0022 mola) kwasu m-chloronadbenzoesowego i roztwór mieszano w temperaturze 23°C w ciągu 3 godzin. Rozpuszczalnik odparowano do objętości 20 ml, zateżony roztwór rozcieńczono 50 ml heptanu i zdekantowano rozpuszczalnik. Pozostałość rozarto w eterze etylowym, otrzymując 250 mg (24% wydajności teoretycznej) kryształów topniejących z rozkładem w temperaturze 136–137°C.

E. Do roztworu 7 g (0,015 mola) produktu z części D w 150 ml octanu etylu dodano zawiesinę 4 g 30% palladu na ziemi okrzemkowej i 2,8 $NaHCO_3$ w 150 ml wody. Mieszaninę uwodorniono pod ciśnieniem 344,5 kPa w ciągu 3 godzin. Mieszaninę przesączono, wodny przesącz oddzielono i działano nań 1,5 g nadmanganianu potasowego w 50 ml wody. Mieszaninę mieszano w ciągu 1 godziny, a po dodaniu 250 mg wodorosiarczyny sodu przesączono. Odczyn przesączu doprowadzono do wartości pH 2 za pomocą stężonego kwasu solnego, po czym przesącz liofilizowano, otrzymując bezpostaciowy proszek. Proszek ekstrahowano octanem etylu, a ekstrakty zateżono do objętości 20 ml i rozcieńczono 100 ml heptanu dla wytrącenia stałego 1,1-dwutlenku kwasu 2β-chlorometylo-2α-metyloopenamo-3α-karboksylowego. Odsączony kwas rozpuszczono w acetonie i poddano działaniu stałego 2-etylopentanokarboksylanu potasu. Wytrącony krystaliczny związek tytułowy odsączono, otrzymując 170 mg produktu topniejącego, z rozkładem w temperaturze 140°C.

Analiza elementarna dla $C_8H_7ClKNO_6S \cdot 2H_2O$
Obliczono: C 28,27 H 3,24 N 4,12

Stwierdzono: C 28,27 H 3,66 N 3,84.

Widmo 1H -NMR (D_2O/δ): 1,68 /s, 3H/, 3,2–3,9 /m, J około 2 Hz, J około 4 Hz, J około 6 Hz, 2H/, 4,0–4,4 /m, 2H/, 4,3 /s, 1H/, 5,02 /dd, J około 4 Hz, J około 2 Hz, 1H/ ppm.

Przykład XLVI. Analogicznie do powyższych przykładów otrzymano bursztynian 6[D-2/amino-2-fenylacetamido]/penicylanoiloksymetylo-1,1-dwuoksydopenicylanoiloksymetylowy

Widmo NMR (deuterowany dwumetylosulfotlenek) δ : 1,4 /s, 6H/, 1,52 /s, 6H/, 2,7 /s, 4H/, 3,1–3,95 /m, 2H/, 4,4 /s, 1H/, 4,52 /s, 1H/, 5,0–5,28 /m, 2H/, 5,3–5,68 /m, 2H/, 5,68–6,0 /m, 4H/, 7,43 /szerokie s, 5H/ ppm (dla HCl)

Zastrzeżenia patentowe

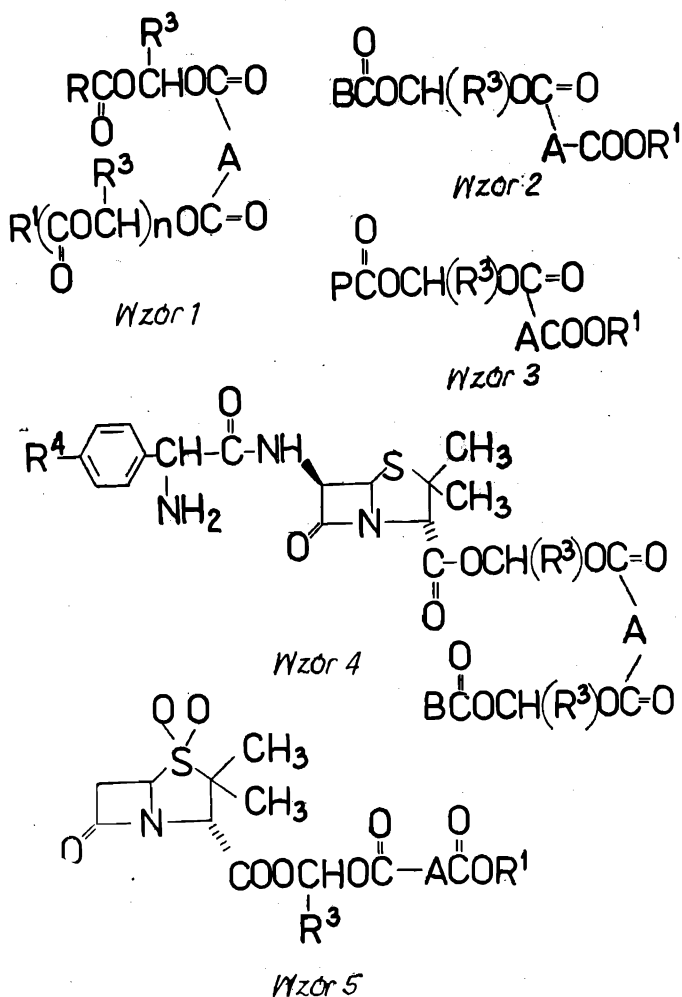
1. Sposób wytwarzania nowych dwukarboksylanów 1,1-alkanodioli o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę C_1 – C_8 -alkilenową, grupę $/CH_2/C$, n ma wartość 1, R oznacza grupę o wzorze 29, w którym R^2 oznacza grupę o wzorze 24, w którym Q^1 oznacza grupę NH_2 , a R^4 oznacza atom wodoru, grupę OH, grupę C_2 – C_7 -alkanoiloksylową, grupę C_2 – C_7 -alkoksykarbonyloksylową lub grupę R^5 – C_6H_4 – COO –, gdzie R^5 oznacza atom wodoru, grupę C_1 – C_4 -alkilową, C_1 – C_4 -alkoksyloową, atom F, Cl, Br lub grupę OH , R^1 oznacza grupę o wzorze 29a, w którym Y oznacza atom wodoru, X^1 oznacza atom wodoru, a R^3 oznacza atom wodoru oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze $R-COOCH_2X$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza oddzielającą się grupę reaktywną poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 21, w którym n ma wartość 1, A, R^1 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, a M oznacza kation tworzący sól karboksylanową w obecności polarnego rozpuszczalnika organicznego, korzystnie N,N-dwumetyloformamidu, octanu etylu, dwuchlorometanu lub acetonu w temperaturze 0–80°C.

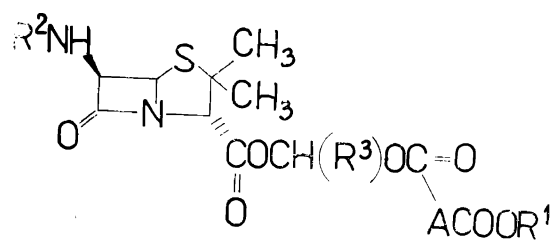
2. Sposób wytwarzania nowych dwukarboksylanów 1,1-alkanodioli o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza grupę C_1 – C_8 -alkilenową, grupę $/CH_2/C$, grupę cykloheksylenową lub fenylenową, R^2 oznacza atom wodoru, n oznacza zero lub 1, R i R^1 są różne i R oznacza P lub B jeśli n ma wartość zero, R^1 oznacza atom wodoru, grupę C_1 – C_4 -alkilową, grupę benzylową, grupę CH_2Cl , grupę CH_2J , jon czterobutyloamoniowy lub jon metalu alkalicznego, zwłaszcza sodu lub potasu, a jeśli n ma wartość 1, R^1 oznacza P lub B, przy czym P oznacza grupę o wzorze 29, w którym R^2 oznacza atom wodoru, grupę o wzorze 30, grupę $C_6H_5OCH_2CO$ lub grupę o wzorze 24, w którym Q^1 oznacza atom wodoru, grupę NH_2 , grupę N_3 , grupę benzyloksykarbonyloaminową, grupę 4-nitrobenzyloksykarbonyloaminową lub grupę 1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloaminową, a R^4 oznacza atom wodoru, grupę OH , grupę C_2 – C_7 -alkanoiloksylową lub grupę C_2 – C_7 -alkoksykarbonyloksylową lub grupę R^5 – C_6H_4 – COO –, gdzie R^5 oznacza atom wodoru, grupę C_1 – C_4 -alkilową, C_1 – C_4 -alkoksyloową, atom F, Cl, Br lub grupę CN, a B

oznacza grupę o wzorze 29a, w którym Y oznacza atom wodoru, a X^1 oznacza grupę CH_2-OH , grupę CH_2-NH_2 lub grupę $CH_2-NH-COOCH_2C_6H_5$ oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli kationowych i soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze $RCOOCH_2X$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza oddzielającą się grupę reaktywną poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 21, w którym n, A i R^1 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, a M ozna-

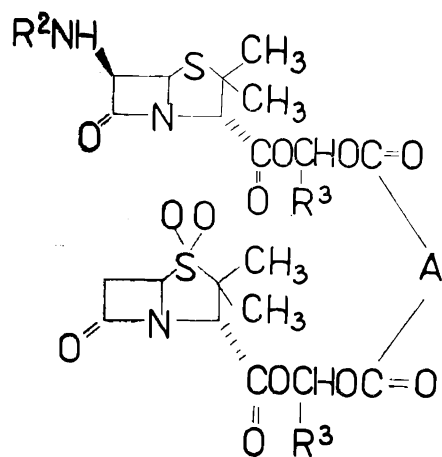
cza kation tworzący sól karboksylanową w obecności polarnego rozpuszczalnika organicznego, korzystnie N,N-dwumetyloformamidu, octanu etylu, dwuchlorometanu lub acetonu w temperaturze 0–80°C i jeśli R lub R^1 zawierają grupy azydowe, benzyloksykarbonyloaminowe lub 1-metylo-2-metoksykarbonylowinyloaminowe przekształca się te grupy w grupę aminową w sposób znany.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 25–50°C.

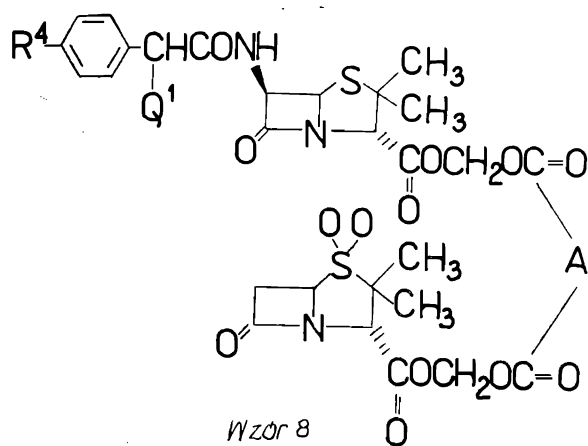




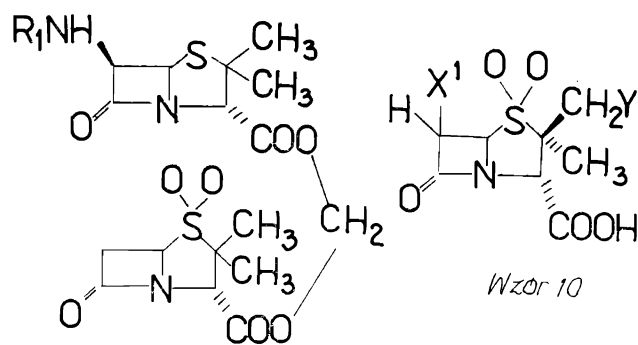
Wzór 6



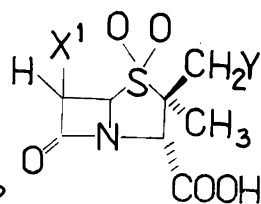
Wzór 7



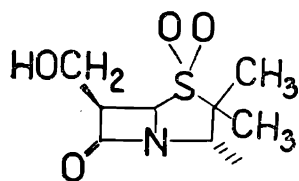
Wzór 8



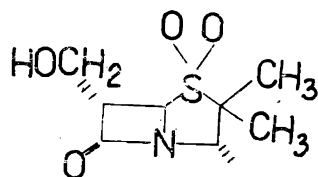
Wzór 9



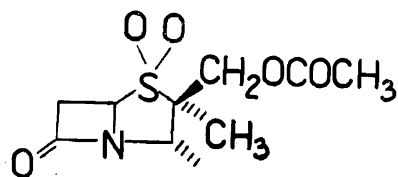
Wzór 10



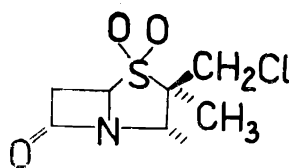
Wzór 14



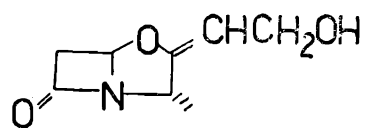
Wzór 15



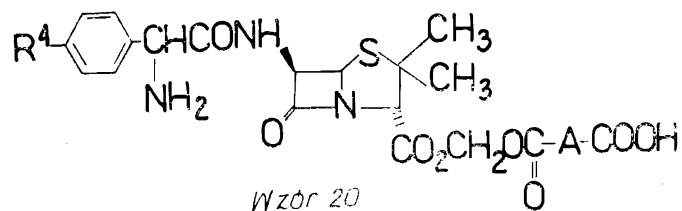
Wzór 16



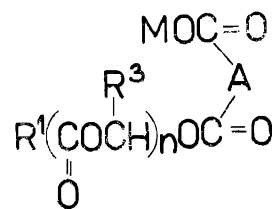
Wzór 18



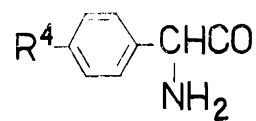
Wzór 19



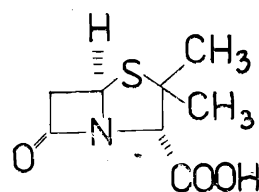
Wzór 20



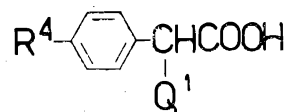
Wzór 21



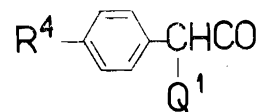
Wzór 22



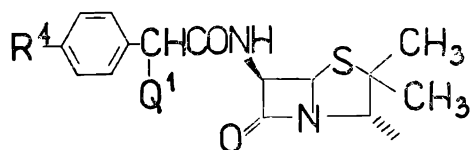
Wzór 23



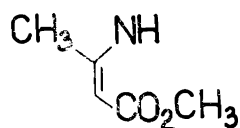
Wzór 22a



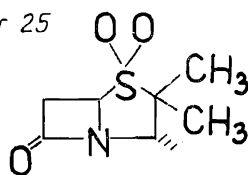
Wzór 24



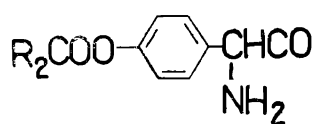
Wzór 25



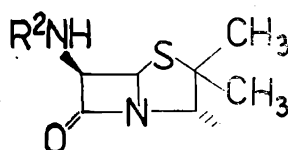
Wzór 26



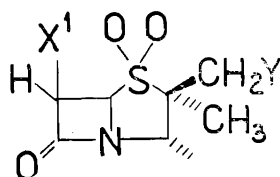
Wzór 27



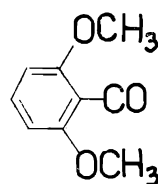
Wzór 28



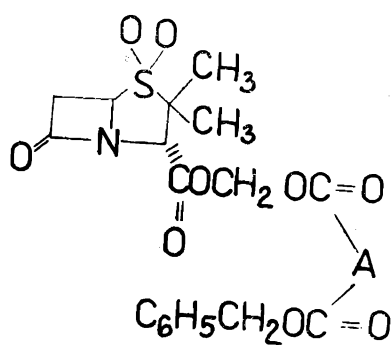
Wzór 29



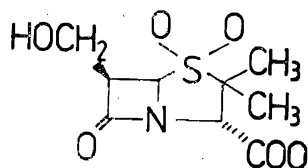
Wzór 29a



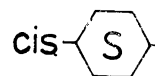
Wzór 30



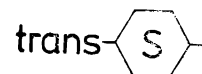
Wzór 31



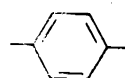
Wzór 34



Wzór 36b



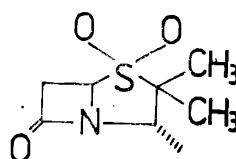
Wzór 36a



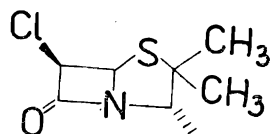
Wzór 35



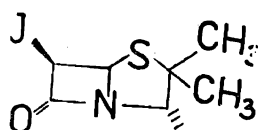
Wzór 37



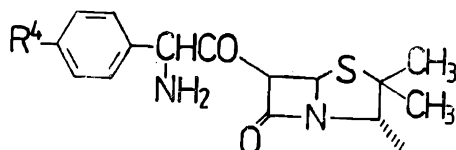
Wzór 38



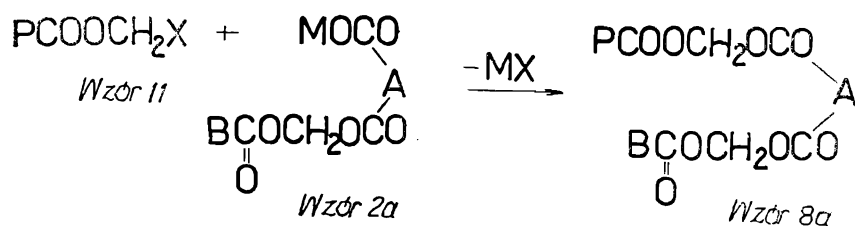
Wzór 32



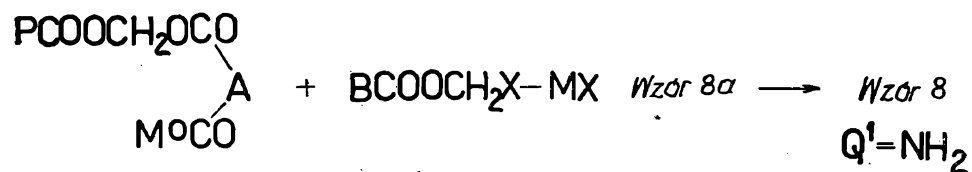
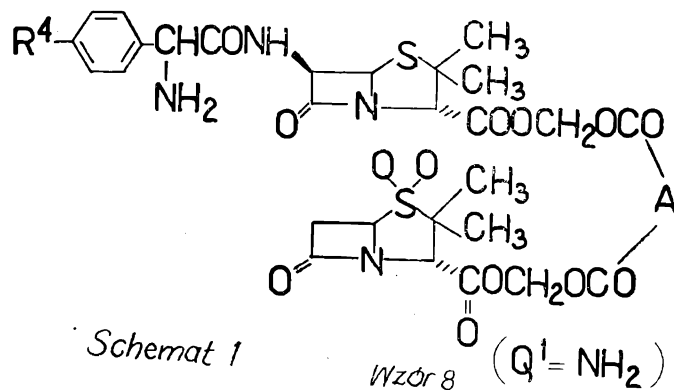
Wzór 33



Wzór 39

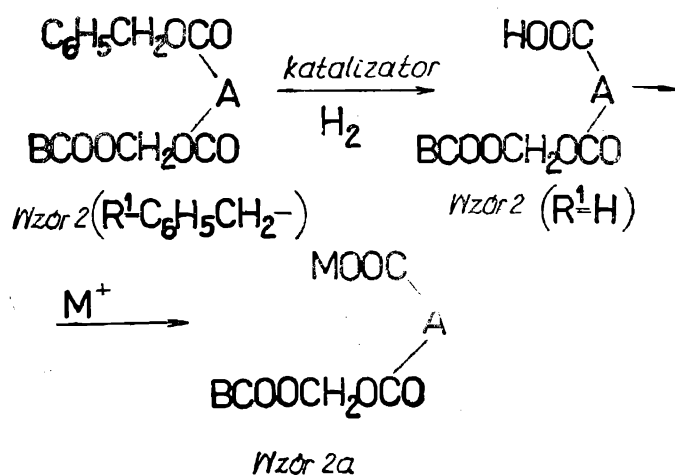
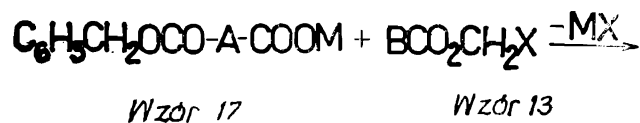


usuwanie
grupy
ochronnej

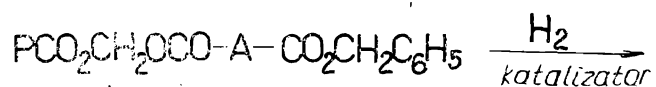
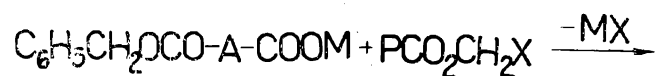


Wzór 13

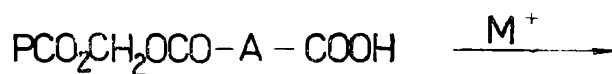
Schemat 2



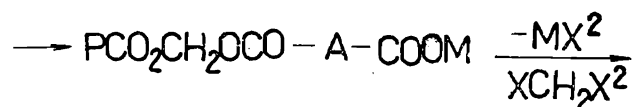
Schemat 3



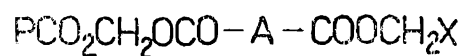
Wzór 3 ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$)



Wzór 3 ($\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{Q}^1 \neq \text{NH}_2$)



Wzór 3 ($\text{R}^1 = \text{M}$ $\text{Q}^1 \neq \text{NH}_2$)



Wzór 3 ($\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{X}$, $\text{Q}^1 \neq \text{NH}_2$)

Schemat 4