



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 02.01.1969 (P. 131041)

Pierwszeństwo: 05.01.1968  
Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.1973

Opis patentowy opublikowano: 10.03.1976

MKP C07d 99/16

Int. Cl. 2  
C07D 499/12

CZYTELNIA

Urzedu Patentowego  
Warszawa, Al. Niepodleglosci 100

Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

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

### Sposób wytwarzania nowych acylopenicylin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych penicylin o ogólnym wzorze 1, w którym M oznacza atom wodoru, sodu lub potasu lub niższą grupę trójalkiloaminową, R<sub>1</sub> oznacza grupę tienylową, furylową, pirydylową lub rodnik fenylowy, ewentualnie zawierający podstawnik, taki jak niższy rodnik alkilowy, atom chloru lub bromu, niższa grupa alkoksylowa lub alkiloaminowa albo grupa trójfluorometylowa, a X' oznacza grupę o wzorze —OR<sub>2</sub> lub —SR<sub>2</sub>, przy czym R<sub>2</sub> we wzorze —OR<sub>2</sub> oznacza atom wodoru lub sodu, rodnik fenylowy, ewentualnie zawierający co najmniej jeden z podstawników takich jak atom chloru, bromu lub fluoru, niższy rodnik alkilowy, niższa grupa alkoksylowa, alkanoilowa lub karboalkoksylowa, grupa nitrowa lub niższa grupa dwualkiloaminowa, grupę furylową, chinolilową, metylochinolilową, fenazy-  
nylową, 9,10-antrachinonylową, fenantrenochinony-  
lową, antracenylową, fenantrylową, 1,3-benzodwu-  
oksyliłową, 3-(2-metylo-4-pironylo-  
wą), 3-(4-pirony-  
lową), N-metylopirydylową, grupę o wzorze ogólnym 2, w którym Y<sub>2</sub> oznacza grupę —CH=CH—O—,  
—CH=CH—S—, —CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—S—, —CH=N—CH=  
=CH—, —CH=CH—CH=CH—, —C(O)—CH=CH—  
—C(O)— lub —C(O)—C(O)—CH=CH—, albo R<sub>2</sub> oznacza grupę o ogólnym wzorze 3, w którym Z' oznacza niższy rodnik alkilenowy —(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>— lub —(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>— ewentualnie podstawiony rodnikami metylowymi, atomami chloru lub bromu albo R<sub>2</sub> ozna-  
cza rodnik benzylowy ewentualnie zawierający pod-

2

stawnik taki jak atom chloru lub bromu, niższy rodnik alkilowy, niższa grupa alkoksylowa, alkanoilowa, karboalkoksylowa lub dwualkiloaminowa, grupa nitrowa albo R<sub>2</sub> oznacza grupę ftalimidometylową, benzohydrylową, trójfluorometylofenylo-  
wą lub cholesterylową, rodnik alkenylo-  
wy lub alki-  
nylowy o najwyżej 8 atomach węgla, rodnik cyklo-  
alkilowy, podstawiony niższy rodnik cykloalkilowy o 3—7 atomach węgla w pierścieniu, grupę dwu-  
cyklo[4,4,0]decylową, tujulową, fencylową, izofen-  
chylową, 7-adamantylową, 2-pirolidonometylową,  
4-imidazolilometylową, 1-indanylo-  
metylową, 2-inda-  
nylometylową, niższą grupę (2,2-dwualkilo-1,3-dwu-  
oksolon-4-ylo)-metylową, furylometylową, pirydylo-  
metylową, acetyloindanylową, ewentualnie podsta-  
wioną rodnikiem metylowym lub atomem chloru  
albo bromu, grupę acetyloczterowodoronaftylową  
i jej podstawione pochodne, w których podstawni-  
kiem jest rodnik metylowy, chlor lub brom lub też  
R<sub>2</sub> oznacza rodnik alkilowy lub niższy rodnik alki-  
lowy zawierający co najmniej jeden podstawnik  
taki jak chlor, brom, fluor, grupa nitrowa, niższa  
grupa alkoksylowa, alkanoilowa lub karboalkoksy-  
lowa, grupa cyjanowa, niższa grupa alkilomerkapto,  
alkilosulfinylo-  
wa lub alkilosulfonylo-  
wa, grupa o wzo-  
rze —CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, —CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,  
—CH<sub>2</sub>—CH(CH<sub>3</sub>)—NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, w których to wzorach  
grupa —NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> oznacza niższą grupę alkanoiloi-  
minową, dwualkiloaminową, alkiloamiloaminową lub  
niższą grupę alkilenoacetydynową, alkilenoazyrydy-

nową, alkilenopirolidynową, alkilenopiperydynową, alkilenotiomorfolinową, alkileno-N-alkilopiperazy-  
nową, alkilenopirołową, alkilenoimidazolową, alkileno-2-imidazolinową, alkileno-2,5-dwumetylopiroli-  
dynową, alkileno-1,4,5,6-czterowodoropirymidynową, 5  
alkileno-4-metylopiperydynową lub alkileno-2,6-  
dwumetylopiperydynową, przy czym niższe rodniki  
alkilowe w tych grupach zawierają 1—4 atomy  
węgla, a niższe rodniki alkilenowe zawierają 1—3  
atomów węgla, zaś  $R_7$  we wzorze  $-SR_7$  oznacza  
atom wodoru lub sodu, rodnik fenylowy, ewentu-  
alnie zawierający 1—3 podstawników, z których co  
najmniej jeden stanowi atom chloru, bromu lub  
fluoru, niższy rodnik alkilowy, niższą grupę alko-  
ksylową lub grupę trójfluorometylową, przy czym  
w pierścieniu fenylowym tylko jedna z pozycji orto  
do grupy tio jest podstawiona, a niższe rodniki al-  
kilowe zawierają 1—4 atomów węgla.

Sposób według wynalazku polega na tym, że  
związek o ogólnym wzorze 4, w którym M ma  
wyżej podane znaczenie acyluje się przy atomie  
azotu za pomocą związku o ogólnym wzorze 5,  
w którym R' i X' mają wyżej podane znaczenia.

Znane sposoby wprowadzania grup  $\alpha$ -karboksy-  
aryloacetylowych do związków aminowych, takich  
jak kwas 6-aminopenicylanowy, polegają na stoso-  
waniu prostych lub mieszanych bezwodników kwa-  
sowych albo halogenków kwasów arylomalono-  
wych. Takie reakcje acylowania trzeba jednak pro-  
wadzić niezwykle ostrożnie, jak również zachowy-  
wać specjalną ostrożność przy wyosabnianiu pro-  
duktu, aby nie dopuścić do rozłożenia grupy karbo-  
ksylowej i uzyskać dobrą wydajność produktu. Na-  
tomiaś środki acylujące stosowane sposobem we-  
dług wynalazku reagują z aminami szybko, nawet  
w niskiej temperaturze, a podczas reakcji nie po-  
wstają produkty uboczne.

Stosowane zgodnie z wynalazkiem estry arylo-  
karboksylketenu lub arylokarbotrioloketenu o wzo-  
rze 5 nadają się bardzo dobrze do acylowania amin  
w celu otrzymania  $\alpha$ -karbotiolo- i  $\alpha$ -karboksyarylo-  
acetyloamin i są szczególnie cennymi środkami do  
acylowania kwasu 6-aminopenicylanowego. Wiele  
estrów penicylin o wzorze 1 otrzymanych sposobem  
według wynalazku wykazuje przy stosowaniu do-  
stępnym lepszą absorpcję od tych związków, które  
stosuje się w postaci odpowiedniego wolnego kwasu  
lub soli metalu alkalicznego. Dzięki temu związki  
te są dogodnie do skutecznego stosowania  $\alpha$ -karbo-  
tiolo- i  $\alpha$ -karboksyarylopenicylin.

Ponadto wiele związków o wzorze 1 choć nieakty-  
wnych lub o stosunkowo małej aktywności wobec  
gram-ujemnych organizmów po pozajelitowym po-  
daniu zwierzęciu lub człowiekowi metabolizuje do  
macierzystego kwasu, np.  $\alpha$ -karboksybenzylopenicy-  
lina. Konwersja metaboliczna takich estrów do ma-  
cierzystego kwasu zachodzi z prędkością, która za-  
pewnia skuteczne i przedłużone stężenie kwasu ma-  
cierzystego w ciele zwierzęcia. Dzięki temu estry te  
działają jako zmagazynowane źródła kwasu macie-  
rzystego. Zwłaszcza użytecznymi pod tym względem  
są związki o grupie estrowej o wzorze  $-COOCH_2$   
 $CH_2Y_1$ , w których  $Y_1$  oznacza zasadową grupę taką  
jak niższa grupa dwualkiloaminowa, grupa pirolo-  
wa, pirolidynowa, piperydynowa, ftalimidowa, imi-  
55

dazolinowa i dwuizopropylaminowa i takie, w któ-  
rych grupa estrowa ( $-COOR_2$ ) zawiera trzeciorzę-  
dowy atom węgla, jak np. III-rzęd butylowa, trój-  
fenylometylowa i 2-naftylowa.

Acylowanie kwasu 6-aminopenicylanowego pro-  
wadzi się w temperaturze od około  $-70^\circ\text{C}$  do około  
 $50^\circ\text{C}$ , korzystnie w temperaturze  $0^\circ\text{C}$ — $30^\circ\text{C}$ . Czas  
reakcji wynosi na ogół od paru minut do około 5  
godzin. Obojętny w warunkach reakcji rozpusz-  
czalnik, taki jak octan etylu, dioksan, czterowodo-  
rofuran, metyloizobutyloketon, chloroform lub chlo-  
rek metylenu na ogół ułatwia mieszanie i regulo-  
wanie przebiegu reakcji.

Stwierdzono, że szczególnie dogodnie jest naj-  
pierw wytworzyć ester arylokarboksy- lub arylo-  
karbotioloketenu o wzorze 5 i bez wydzielania go  
stosować mieszaninę reakcyjną bezpośrednio do  
acylowania aminy. W takim przypadku stosuje się  
zasadę organiczną, to jest trzeciorzędową aminę,  
taką jak trójetyloamina lub inna trójalkiloamina,  
korzystnie niższa trójalkiloamina, która wiąże chlo-  
rowodór wydzielany podczas wytwarzania estru  
ketenu. W praktyce kwas 6-aminopenicylanowy  
stosuje się w postaci soli z trójetyloaminą. Z tego  
względem chlorek metylenu jest korzystnym roz-  
puszczalnikiem, ponieważ sól trójetyloaminowa roz-  
puszcza się w nim łatwo. Mogą być również sto-  
sowane sole takie jak sodowa lub potasowa kwasu  
6-aminopenicylanowego, lecz sól trójetyloaminowa  
jest korzystniejszą z powodu swej większej roz-  
puszczalności. Nadmiar aminy poddawanej acylo-  
waniu może naturalnie służyć do wiązania kwasu  
ale na ogół nie jest to wskazane nie tylko ze  
względów ekonomicznych, lecz dla zapobieżenia  
możliwej amonolizie grupy estrowej. Reakcję ko-  
rzystnie prowadzi się w atmosferze azotu.

Reakcję N-acylowania można również prowa-  
dzić w obojętnym lub alkalicznym wodnym roz-  
tworze, biorąc pod uwagę, że prędkość reakcji  
estrów arylokarboksy- lub arylokarbotioloketenu  
z wodą o odczynie obojętnym lub alkalicznym jest  
mniejsza niż prędkość reakcji z grupą aminową.  
Reakcję prowadzi się w temperaturze  $0$ — $50^\circ\text{C}$ ,  
a korzystnie  $0$ — $20^\circ\text{C}$ . W celu umożliwienia pro-  
wadzenia reakcji w niskiej temperaturze, korzyst-  
nie stosuje się mieszaninę rozpuszczalników, np.  
wody i mieszanego się z wodą organicznego roz-  
puszczalnika, takiego jak dioksan lub czterowodo-  
rofuran. Otrzymany ester ketonu stosuje się ko-  
rzystnie w roztworze, w tym samym obojętnym  
rozpuszczalniku i dodaje do wodnego roztworu  
kwasu 6-aminopenicylanowego. Otrzymane produkty  
wyosabnia się metodami znanymi.

Na przykład typowa metoda polega na odparo-  
waniu mieszaniny reakcyjnej do suchości pod  
zmniejszonym ciśnieniem, rozpuszczeniu pozosta-  
łości w buforze cytrynianowym ( $\text{pH} = 5,5$ ) i ekstra-  
howaniu produktu chloroformem. Ekstrakty chlo-  
roformowe przemywa się cytrynianem ( $\text{pH} 5,5$ )  
suszy bezwodnym siarczanem sodowym i odparo-  
wuje do suchości. Inna metoda, korzystna do wy-  
odrębniania produktów acylowania mało rozpusz-  
czalnych w chlorku metylenu lub chloroformie po-  
lega na stosowaniu n-butanolu jako środka ekstrak-  
cyjnego zamiast chloroformu. Produkt pozostający  
65

po usunięciu n-butanolowego rozpuszczalnika przez odparowanie, rozciera się z eterem i uzyskuje bezpostaciową stałą substancję.

Według innej metody zamiast buforu cytrynianowego stosuje się nasycony roztwór wodorowęglanu sodowego lub potasowego, przy czym otrzymuje się sól sodową lub potasową produktu acylacji. W celu otrzymania stałego produktu, sól rozciera się z eterem.

Inny sposób postępowania polega na tym, że pozostałość po usunięciu związków lotnych z mieszaniny reakcyjnej wprowadza się do wody przy wartości PH 2,3—2,9, a korzystnie około 2,7 i produkt acylacji w postaci wolnego kwasu ekstrahuje się z kwaśnego roztworu chloroformem, eterem, n-butanolem lub innym odpowiednim rozpuszczalnikiem. Następnie ekstrakt chloroformowy, eterowy lub n-butanolowy przemywa się wodnym roztworem kwasu o wartości pH 2,3—2,9 i produkt wyosabia przez liofilizację lub przeprowadzenie w nierozpuszczalną w rozpuszczalniku sól przez zobojętnienie n-butanolowym roztworem 2-etylopentanokarboksylicyjanu sodu lub potasu.

Otrzymane estry przekształca się znanymi metodami w odpowiednie kwasy: np. gdy  $R_2$  we wzorze  $OR_2$  oznacza grupę benzylową lub podstawioną grupę benzylową, grupę tę usuwa się przez katalityczne uwodornienie w rozpuszczalniku obojętnym w warunkach reakcji, takim jak woda, etanol, dioksan, przy wartości pH od około 5 do około 9 pod ciśnieniem bliskim atmosferycznemu w temperaturze otoczenia. Korzystnymi katalizatorami są: platyna, rod, nikiel i pallad. Gdy  $R_2$  oznacza grupę nie będącą rodnikiem benzylowym, ewentualnie podstawionym grupę tę usuwa się za pomocą łagodnego traktowania kwasem lub na drodze enzymatycznej przez traktowanie esterazą, taką jak shomogenizowana wątroba.

W celu otrzymania penicylin w postaci wolnego kwasu, najkorzystniejszymi grupami estrowymi są te, w których  $R_2$  oznacza grupę trójfenylometylową, III-rzęd. butylową i  $\beta$ -dwuizopropiloaminoetylową. Grupy te usuwa się łatwo przez łagodne traktowanie kwasem i uzyskuje się z zadawalającymi wydajnościami penicyliny w postaci kwasu.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku są wartościowymi produktami, skutecznymi w traktowaniu szeregu gramododatnich i gramujemnych infekcji u zwierząt oraz u ludzi. W tym celu można stosować same te związki lub zmieszane z innymi antybiotykami. Związki te można stosować bezpośrednio lub w połączeniu z farmaceutycznymi nośnikami, zgodnie z farmaceutyczną praktyką. Można więc je podawać doustnie w postaci tabletek zawierających dodatki takie jak skrobia, cukier mlekowy, pewne rodzaje glinki itd. lub w kapsułkach — same lub zmieszane z takimi samymi lub innymi odpowiednimi dodatkami. Można je również stosować doustnie w postaci eliksirów lub zawiesin, które mogą zawierać środki zapachowe, smakowe lub zabarwiające albo pozajelitowe, np. domięśniowo lub podskórnio. Do stosowania pozajelitowego korzystną postacią leku są sterylne wodne roztwory. Środowiskiem w tych roztworach może być poza samą wodą izotoniczna solanka,

izotoniczny roztwór dekstrozy, roztwór Ringer'a. Do iniekcji można stosować również niewodne nośniki, takie jak oleje tłuszczowe pochodzenia roślinnego (olej z nasienia bawełny, olej arachidowy, olej z ziarna zbożowego, olej sezamowy) i inne niewodne nośniki, które nie wpływają na zmniejszenie działania terapeutycznego preparatu i nie są toksyczne w użytej objętości lub ilości (glicerol, glikol propylenowy, sorbitol). Ponadto korzystną postacią preparatu są kompozycje odpowiednie do odrębnego sporządzania roztworów przez zastosowaniem. W takich kompozycjach mogą występować ciekłe rozcieńczalniki, np. glikol propylenowy, węgiel dwuetylowy, glicerol, sorbitol itd., czynniki buforujące, oraz środki o lokalnym działaniu znieczulającym i nieorganiczne sole dla uzyskania pożądaných właściwości farmakologicznych.

Poziom dawek doustnych i pozajelitowych wyżej opisanych związków jest odpowiednio rzędu do 200 kg/kg i 100 mg/kg wagi ciała.

Spektra przeciwbakteryjne licznych estrów  $\alpha$ -karboksybenzylpenicylin wobec *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli* 5 podane są niżej. Testy prowadzono w standardowych warunkach, w których pożywkę z bulionu, zawierającą w różnych stężeniach związki poddawane badaniom, szczepiono określonym organizmem i obserwowano i notowano minimum rozwoju (MIC), to jest taki rozwój organizmów, który jest już nieuchwytny. Testom poddawano związki o niżej podanych podstawnikach ( $R_2$ ). Związki te badano w postaci ich soli sodowych lub potasowych. Testy przeprowadzono z benzylpenicyliną (sól K) wobec *S. aureus* i *Es-*

Tablica I — spektra in vitro

$R_2$	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
1	2	3
1-naftyl	0.39	6.25
5-(1,3-benzodwuoksolil)	3.12	25
2-naftyl	1.56	12.5
6-chinolil	1.56	50
3-(2-metylo-4-pironyl)	0.78	50
H	1.25	3.12
fenyl	3.12	25
o-metylofenyl	0.78	12.5
m-metylofenyl	0.78	6.25
p-metylofenyl	0.39	6.25
o-etylofenyl	0.39	25
o-izopropylfenyl	0.39	12.5
o-formylfenyl	1.56	25
o-acetylofenyl	50	>200
p-acetylofenyl	25	>200
o-nitrofenyl	25	>200
2,3-dwumetylofenyl	0.78	50
3,4-dwumetylofenyl	0.78	25
2,3-dwumetoksyfenyl	1.56	50
2-chloro-5-metylofenyl	3.12	3.12
4-chloro-3-metylofenyl	1.56	1.56
2-chloro-3,5-dwumetylofenyl	1.56	1.56
2-chloro-3,4-dwumetylofenyl	1.56	3.12
2-chloro-4,5-dwumetylofenyl	0.39	0.39
4-chloro-2,3-dwumetylofenyl	0.19	0.19
4-chloro-2,5-dwumetylofenyl	0.19	0.39
4-chloro-2,6-dwumetylofenyl	0.19	0.19
2,4-dwuchloro-6-metylofenyl	0.39	0.39
2,4-dwuchloro-3,5-dwumetylofenyl	1.56	3.12

cd. tablicy I

cd. tablicy I

1	2	3
4,5-dwuchloro-2,3-dwumetylofenyl	0.04	0.09
4-chloro-2-nitrofenyl	25	>200
1-(1,2,3,4-czterowodoronaftyl)	0.39	12.5
2-(1,4-naftochinonyl)	12.5	>200
4-indanyl	0.39	6.25
5-indanyl	0.39	6.25
8-chinolil	1.56	50
8-chinonyl	1.56	50
metyloetyl	0.625	50
n-propyl	1.25	>100
n-butyl	6.25	>200
II-rzęd. butyl	50	>200
2-metylopropyl	3.12	>200
heksyl	3.12	>100
oktyl	>200	>200
decyl	>200	>200
czterodecyl	>200	>200
2-cyanoetyl	1.9	6.25
2-metoksyetyl	3.12	>100
2-acetoksyetyl	3.12	>200
1-(1-karboetoksy)-etyl	100	>200
2-(1,2,3,-trójkarboetoksy)-propyl	1.56	200
2-chloroetyl	50	>200
2,2,2-trójchloroetyl	100	>200
2,2,2,-trójfluoroetyl	1.56	25
2-(2-trójfluorometylo)-propyl	0.78	200
1-etoksy-2,2,2-trójfluoroetyl	0.78	50
1-etoksy-2,2,2-trójchloroetyl	0.78	12.5
1-izopropoksy-2,2,2-trójchloroetyl	1.56	100
1-butoksy-2,2,2-trójchloroetyl	0.39	50
karboetoksyetoksymetyl	25	100
dwukarboetoksyetoksymetyl	1.56	50
1-(2,3-dwubutyryloksy)-propyl	>500	>200
3-ketobutyl	50	>200
1,1-dwumetyloacetonyl	>200	>20
2-nitrobutyl	100	>200
2-dwumetyloaminoetyl	1.56	50
2-dwuetyloaminoetyl	0.78	12.5
2-dwu(n-propylo)-aminoetyl	0.78	6.25
2-dwu(izopropylo)-aminoetyl	1.56	100
2-dwu(n-butylo)-aminoetyl	0.78	12.5
3-dwumetyloaminopropyl	0.78	25
3-dwu-(n-propylo)-amino-2-propyl	0.39	3.12
2-pirolidynoetyl	0.78	6.25
2-(2-imidazolino)-etyl	1.56	50
2-(2,5-dwumetylopirolidyno)-etyl	1.56	12.5
2-(4-metylopiperydylo)-etyl	0.19	6.25
3-(pirolidyno)-propyl	0.19	12.5
3-piperidylopropyl	1.56	12.5
3-morfolino-2-propyl	1.56	6.25
3-pirolidyno-2-propyl	0.39	3.12
3-piperidylo-2-propyl	0.39	1.56
2-azyrydyloetyl	50	—
2-pirolidyno-1-propyl	0.78	6.25
2-azetydyloetyl	3.12	100
2-piperidylo-1-propyl	0.78	6.25
2-(2,6-dwumetylopiperydylo)-etyl	1.56	12.5
2-morfolino-1-propyl	3.12	50
2-dwu-(n-propyloamino)-1-propyl	1.56	6.25
2-(N-metyloanilino)-etyl	0.39	100
3-dwu(n-propyloamino)-propyl	0.19	12.5
3-dwumetyloamino-2-propyl	1.56	25
3-morfolino-2-propyl	1.56	6.25
izopropyl	6.25	>200
III-rzęd. butyl	1.56	100
krótyl	>200	>200
2-imidazoetyl	1.56	50
(2,2-dwumetylo-1,3-dwuokso-1on-4-ylo)-metyl	0.39	50

1	2	3
benzhydryl	0.78	12.5
2-karboetoksyetyl	100	>200
4-chinolil	3.12	>200
2-(4-metylochinolil)	3.12	100
1-butynyl-4-trójfenylometyl	3.12	>200
ftalimidometyl	1.56	25
2-pirydyloetyl	0.78	12.5
4-pirydyloetyl	1.56	25
pirolidonometyl	0.39	25
propargil	0.19	25
4-imidazolometyl	0.78	25
p-metoksyfenyl	1.56	100
p-metoksyfenyl (sól NEP) <sup>(a)</sup>	0.19	12.5
6-chloro-2-metylofenyl	0.39	3.12
6-chloro-2-metylofenyl (sól NEP)	0.39	25
4-chloro-2-metylofenyl	0.04	6.25
4-chloro-2-metylofenyl (sól NEP)	0.78	50
4-chloro-3,5-dwumetylofenyl	0.09	3.12
4-chloro-3,5-dwumetylofenyl (sól NEP)	1.56	25
4-chloro-2,3,5-trójmetylofenyl	0.39	3.12
1,1-dwumetylo-2,2,2-trójfluoroetyl	0.045	6.25
m-fluorofenyl	0.19	50
4-chloro-2,6-dwunitrofenyl	0.78	12.5
6-chloro-2,4-dwunitrofenyl	1.56	200
2,5-dwumetylofenyl	3.12	200
2,5-dwumetylofenyl (sól NEP)	0.39	6.25
3,5-dwumetylofenyl	0.04	3.12
3,5-dwumetylofenyl (sól NEP)	0.78	6.25
2,4-dwumetylofenyl	0.09	3.12
2,4-dwumetylofenyl (sól NEP)	0.09	3.12
2,6-dwumetylofenyl	0.04	3.12
2,6-dwumetylofenyl (sól NEP)	0.39	25
m-etylofenyl	0.01	12.5
m-etylofenyl (sól NEP)	1.56	3.12
metoksyfenyl	0.39	3.12
p-etoksyfenyl	3.12	25
4,6-dwubromo-2-metylofenyl	3.12	12.5
2,6-dwubromofenyl	0.19	6.25
2-metoksy-4-metylofenyl	3.12	25
2-metoksy-4-metylofenyl (sól NEP)	0.39	12.5
4-chloro-2,3-dwuetylofenyl	0.04	3.12
2-metylo-3-metoksyfenyl	0.19	25
2-metylo-3-metoksyfenyl (sól NEP)	0.39	12.5
4-( $\alpha,\alpha$ -dwumetylobenzylo)-fenyl	0.09	6.25
5-etylo-3-metylofenyl	0.78	25
4-(1-indanylo)-fenyl	0.39	12.5
2,4-(dwucyklofenylo-2)-fenyl	0.78	50
p-fluorofenyl	0.005	12.5
p-karbometoksyfenyl	1.56	50
p-karbo-n-propoksyfenyl	0.78	12.5
2-(5,6,7,8-czterowodoronaftyl)	0.78	12.5
2-(5,6,7,8-czterowodoronaftyl) (sól NEP)	0.39	3.12
p-karbo-n-oktylooksyfenyl	0.04	1.56
m-dwumetyloaminofenyl	0.39	50
p-dwumetyloaminofenyl	0.78	12.5
o-propylofenyl	1.56	12.5
p-propylofenyl	0.19	25
2,4-dwubromofenyl	0.39	12.5
2-(N-metyloanilino)-etyl	1.16	25
7-adamantanyl	0.19	25
2-izopropoksyetyl	0.09	50
2-piperidyloetyl	1.56	200
2-morfolinoetyl	0.78	3.12
3-(N-metyloanilino)-2-propyl	1.56	6.25
(sól NEP)	0.09	25
3-(N-etyloanilino)-2-propyl	0.09	25
(sól NEP)	0.09	25

cd. tablicy I

1	2	3
2-(N-etyloanilino)-etyl (sól NEP)	0.04	12.5
1-metoksy-2,2,2-trójkloroetyl	100	>200
dwukarboetoksyetoksymetyl	6.25	50
o-etoksyfenyl (sól NEP)	1.16	6.25
2-n-butoksyetyl	0.39	50
2-izopropoksyetyl	1.56	>200
m-acetylofenyl	6.25	12.5
2-izopropylomerkaptoetyl	3.12	200
5-ındanyl (sól TEA) <sup>(b)</sup>	0.05	6.25
5-ındanyl (sól morfolinowa)	0.05	1.56

ch $\acute{e}$ richia coli wykazały odpowiednie wartości 0,156 > 100.

Spektra in vitro estrów  $\alpha$ -karbotiolopenicylin podane s $\acute{a}$  poniżej:

R <sub>7</sub>	Saureus	E.coli
fenyl	6.25	25
p-chlorofenyl	3.12	25
o-izopropylfenyl	6.25	100
dla R <sub>1</sub> oznaczającego p-chlorofenyl a R <sub>2</sub> = 2-naftyl	1.56	200
<sup>(a)</sup> NEP = N-etylopiperydyna		
<sup>(b)</sup> TEA = trójetiloamina		

Tablica II przedstawia dane z bada $\acute{n}$  przeprowadzonych in vivo, na myszach nad licznymi zwi $\acute{a}$ zkami otrzymanymi sposobem wedlug wynalazku (PO oznacza podawanie doustnie, SQ — podskórnice).

Podane wartości otrzymuje się w standaryzowanych warunkach. Sposób postępowania polega na wywołaniu ostrej doświadczalnej infekcji E. coli 266 u myszy przez zaszczepienie śródtrzewnowo myszy za pomocą standaryzowanej (10<sup>-6</sup>) hodowli E. coli 266 w postaci 5% zawiesiny w śluzówce z żołądka wieprza. Zwi $\acute{a}$ zki poddawane badaniom w postaci ich soli sodowych lub potasowych podaje się zainfekowanej myszy stosując reżim wielokrotnych dawek, w których pierwszą dawkę daje się w 0,5 godziny po zaszczepieniu, a kolejne w 4,24 i 48 godzin później. Następnie oznacza się procent myszy, które pozostały przy życiu.

LD<sub>100</sub> E. coli 266 (najniższe stężenie wymagane dla spowodowania 100% śmiertelności myszy) wynosi 10<sup>-7</sup>. Zwierzęta kontrolne otrzymują szcze-

Tablica II

Dane z bada $\acute{n}$  in vivo na myszach zakażonych E. coli 266

1	% pozostałych przy życiu			
	PO mg/kg		SQ mg/kg	
	200	100	200	100
1	2	3	4	5
karboetoksyetoksyetyl	0	20	0	10
dwukarboetoksyetoksymetyl	30	0	60	40
1-izopropoksy-2,2,2-trójkloroetyl	20	20	40	30
1-butoksy-2,2,2-trójkloroetyl	10	20	0	10
1-naftyl	30	20	30	0

cd. tablicy II

	1	2	3	4	5
2-naftyl	40	0	50	10	
5-ındanyl	100	60	70	60	
5-ındanyl (sól TEA)	100	70	100	100	
4-ındanyl	80	50	80	40	
5-chinolid	10	0	50	30	
6-chinolid	20	20	10	20	
5-(1,3-benzodwuoksolil	30	20	30	50	
m-metylofenyl	70	30	80	70	
p-metylofenyl	30	20	20	20	
o-metylofenyl	30	0	0	10	
o-etylofenyl	20	10	10	0	
o-izopropylfenyl	90	60	50	50	
2,3-dwumetylofenyl	80	10	80	60	
3,4-dwumetylofenyl	80	30	50	20	
4-metoksyfenyl	20	10	40	30	
2,6-dwumetoksyfenyl	10	0	0	20	
m-fluorofenyl	70	20	50	20	
2-chloro-6-metylofenyl	30	10	40	30	
4-chloro-2-metylofenyl	40	0	20	30	
2-chloro-5-metylofenyl	0	0	30	10	
4-chloro-3-metylofenyl	70	10	60	30	
4-chloro-3-metylofenyl	70	10	60	30	
2-chloro-3,4-dwumetylofenyl	20	20	30	0	
4-chloro-3,5-dwumetylofenyl	60	10	60	30	
4-chloro-2,3-dwumetylofenyl	90	60	90	60	
4-chloro-2,6-dwumetylofenyl	10	10	30	10	
2-chloro-4,5-dwumetylofenyl	20	20	70	10	
4-chloro-2,5-dwumetylofenyl	0	0	10	0	
2,4-dwuchloro-6-metylofenyl	10	10	10	20	
2,4-dwuchloro-3,5-dwumetylofenyl	50	10	70	50	
4-chloro-2,3,5-trójmetylofenyl	60	50	80	40	
4-chloro-2,6-dwunitrofenyl	10	0	20	0	
fenyl	0	0	10	0	
2-dwumetyloaminoetyl	0	0	10 <sup>(a)</sup>	10 <sup>(b)</sup>	
2-dwaetyloaminoetyl	0	0	10	10	
2-dwu-(n-propylo)-aminoetyl	20	10	90	80	
2-dwu-(izopropylo)-aminoetyl	0	0	40	0	
2-dwu-(n-butylo)-aminoetyl	0	10	90	80	
3-dwumetyloamino-propyl	0	0	30	10	
3-dwu(n-propylo)-amino-2-propyl	20	0	70	30	
2-pirolidynoetyl	10	10	80	60	
2-(2-imidazolino)-etyl	0	0	40	10 <sup>(c)</sup>	
2-piperydynoetyl	10	10	80	60	
2-morfolinoetyl	0	0	30	0	
2-(2,5-dwumetylopirolidyno)-etyl	0	0	60	50	
2-(4-metylopiperydylo)-etyl	30	0	60	50	
3-(pirolidyno)-propyl	0	0	80	20	
3-piperydynopropyl	0	0	100	80	
3-morfolinopropyl	0	0	80	70	
3-pirolidyno-2-propyl	0	0	70	50	
3-piperydylo-2-propyl	0	0	90	40	
2-pirolidyno-1-propyl	10	0	80	70	
2-azetyldynoetyl	10	0	0	0	
2-piperydylo-1-propyl					
2-(2,6-dwumetylopiperydylo)-etyl	10	0	80	70	
2-morfolino-1-propyl	10	30	40	20	
2-dwu-(n-propyloamino)-1-propyl	0	10	90	60	
2-(N-metyloanilino)-					

1	2	3	4	5
-etyl	40	0	80	10
3-dwu-(n-propylo-amino)-propyl	0	0	80	90
3-dwumetyloamino-2-propyl	0	0	20	20
3-morfolino-2-propyl	0	10	70	20
2-formamidoetyl	20	0	20	10
H	—	0	—	70
2-chloroetyl	10	0	10	0
2-imidazoloetyl	0	0	40	0
p-acetylofenyl	0	0	10	0
2-acetoksyetyl	0	0	0	10
(2,2-dwumetylo-1,3-dwuoksolon-4-ylo)-metyl	0	0	30	10
benzhydryl	0	0	50	10
acetonylometyl	10	0	0	10
2-nitrobutyl	10	0	0	0
2-(1,4-naftochinonyl)	0	0	20	0
2-(4-metylochinoxylil)	0	0	30	0
ftalimidometyl	20	10	30	0
2,3-dwumetoksyfenyl	10	0	0	20
2-pirydylometyl	0	0	10	0
4-pirydylometyl	0	0	40	20
2-formylofenyl	0	0	80	0
3-(2-metylo-4-pironyl) propargil	0	0	30	0
1-etoksy-2,2,2-trójchloroetyl	70	0	70	20
4-imidazolometyl	20	10	30	10
5-indanyl (sól NEP)	100	70	100	100
o-izopropylofenyl	80	50	40	20
o-etylofenyl (sól NEP)	20	10	10	0
(1,2,3-trójkarboetoksy)-2-propyl	0	10	10	0
1,1-dwumetylo-2,2,2-trójfluoroetyl	20	0	60	20
2,2,2-trójfluoroetyl	10	0	20	0
6-chloro-2,4-dwunitrofenyl	0	0	30	0
2,5-dwumetylofenyl	80	70	90	60
3,5-dwumetylofenyl	80	60	80	30
2,4-dwumetylofenyl	90	20	80	50
2,6-dwumetylofenyl	20	0	70	50
m-etylofenyl	90	60	100	70
m-etoksyfenyl	0	0	10	0
p-etoksyfenyl	60	10	70	50
4,6-dwubromo-2-metylofenyl	0	0	10	0
2,6-dwubromofenyl	0	10	60	40
2-metoksy-4-metylofenyl	100	50	100	50
2-metylo-2-metoksyfenyl	30	0	40	30
5-etylo-3-metylofenyl	40	0	30	10
4-(1-indanylo)-fenyl	20	10	10	20
2,4-(dwucyklopent-2-enylo)-fenyl	70	10	60	30
p-fluorofenyl	0	0	60	10
p-karbometoksyfenyl	0	0	80	20
p-karbo-n-propoksyfenyl	0	0	60	20
2-(5,6,7,8-czterowodoronaftyl)	100	60	50	30
2-(5,6,7,8-czterowodoronaftyl (sól NEP)		42		19
p-karbo-n-oktyloksyfenyl	20	0	40	0
m-dwumetyloamino-fenyl	60	50	70	40
p-dwumetyloamino-fenyl	70	0	80	80
p-propylofenyl	80	20	80	80
2,4-dwubromofenyl	60	30	50	30
2-(N-metyloanilino)-etyl	70	40	50	0

1	2	3	4	5
3-(N-metyloanilino)-2-propyl (sól NEP)		135		87
3-(N-etyloanilino)-2-propyl (sól NEP)		100		50
2-(N-etyloanilino)-etyl		60		50
1-metoksy-2,2,2-trójchloroetyl	0	10	0	0
dwukarbometoksyetoksymetyl	0	0	40	20
o-etoksyfenyl		25		37
2-n-butoksyetyl	90	0	70	6
2-izopropoksyetyl	0	0	40	30
m-acetylofenyl	10	0	60	20
2-izopropylomerkaptetoetyl	0	0	20	0
sól morfolinowa				
5-indanylu	100	70	100	100

5 pionkę zakazającą w ilości  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$  i  $10^{-7}$  jako sprawdzian mogącej występować zmiany zjadliwości.

10 Następujące dane dotyczą związku o wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza rodnik fenylowy, a X' oznacza grupę o wzorze  $SR_7$ , w którym  $R_7$  ma niżej podane znaczenia.

25 Badania myszy zakażonych E. coli 266

$R_7$	% pozostałych przy życiu			
	PO/mg/kg		SQ/mg/kg	
1	2	3	4	5
fenyl	0	0	60	20
p-chlorofenyl	0	20	60	0
o-izopropylofenyl	10	0	30	10
(a) 150 mg/kg				
(b) 75 mg/kg				
(c) 50 mg/kg				

35 W tablicy III podano wyniki badań szeregu związków o wzorze 1 metodą analizy widma w podczerwieni i metodą chromatograficzną, przy czym symbol X oznacza, że badano roztwór związku w chloroformie, zaś pozostałe związki badano w pastylkach z bromkiem potasowym.

40 Układy chromatograficzne stosowane przy badaniu były następujące:

45 (a) chloroform : 95% etanol : kwas mrówkowy (2 : 1 : 2)

50 (b) benzen : kwas octowy : woda (2 : 2 : 1)

(c) butanol : woda : kwas octowy (5 : 4 : 1)

(d) octan izoamylu : octan sodu (0,1 mola, pH 4.5)

60 (e) pirydyna : toluen : woda (5 : 20 : 10 ; bufor McIlvaines'a wartość pH 3.0)

Tablica III  
Wyniki badań w podczerwieni i badań chromatograficznych

R <sub>2</sub>	I.R.	R <sub>f</sub>
1	2	3
izopropyl	3.05, 5.61, 5.75, 5.92, 6.0, 6.25, 6.55—6.6	
III-rzęd. butyl	3.05, 5.61, 5.74, 5.82, 5.97, 6.07	0.2 <sup>(a)</sup>
2-cyjanoetyl *	2.98, 4.45, 5.58, 5.68, 5.73, 6.23	
2-metoksyetyl	3.0, 5.58, 5.72, 5.78, 5.91,	0.45 <sup>(b)</sup>
2-chloroetyl		0.6 <sup>(b)</sup>
krotyl	3.05, 5.61, 5.73, 5.80, 5.95, 6.25	0.9 <sup>(b)</sup>
2-imidazoetyl	3.0, 3.2—3.26, 3.83, 3.99, 5.62, 5.72, 5.78 (przebiecie 5.97)	0 <sup>(b)</sup>
p-acetylofenyl *	3.05, 5.63, 5.71, 5.95, 6.25	0.35 <sup>(b)</sup>
2-acetoksyetyl *	3.05, 5.61, 5.75, 5.80, 5.95, 6.00, 6.24	0.3 <sup>(b)</sup>
2-acetylofenyl	2.98, 5.63, 5.73, 5.95, 6.0, 6.25	0.8 <sup>(b)</sup>
2-piperydinoetyl *	3.0, 5.65, 5.76, 5.98, 6.25	0.05 <sup>(b)</sup>
(2,2-dwumetylo-1,3-dioksolon-4-ylo)-metyl	3.05, 5.61, 5.71, 5.75, 5.91, 6.06, 6.25	0.45 <sup>(b)</sup>
benzhydril *	3.05, 5.62, 5.75, 5.78, 5.95, 6.25	0.95 <sup>(b)</sup>
2-dwumetyloaminoetyl *	3.0, 5.63, 5.70, 5.75, 5.84, 5.95, 6.25	0 <sup>(b)</sup>
2-pirolidinoetyl *	3.0, 5.66, 5.76, 5.98, 5.97	0 <sup>(b)</sup>
2,2,2-trójchloroetyl *	3.35, 5.5, 5.73 (przebiecie) 5.92, 6.25, 6.98	0.6 <sup>(b)</sup>
3-ketobutyloacetylometyl	3.36, 4.08, 4.32, 5.13, 5.21, 5.25, 5.33, 5.37, 5.63 (przebiecie) 5.8, 5.97, 6.06, 6.25, 6.67, 6.89	0.6 <sup>(b)</sup>
2-nitrobutyl	3.35, 3.4, (przebiecie), 3.45, (przebiecie), 4.1, 4.3, 5.13, 5.23, 5.35, 5.45, 6.06, 6.25, 6.45, 6.78, 6.92	0.6 <sup>(b)</sup>
2-karboetoksyetyl *	3.36, 5.78, 5.97, 6.25, 6.62, 6.78, 7.09	0.6 <sup>(b)</sup>
1,1-dwumetyloacetylometyl *	3.35, 5.14, 5.63, 5.8, 6.02, 6.26, 6.55, 6.69	0.6 <sup>(b)</sup>
2-dwuetyloaminoetyl	3.0, 5.63, 5.78, 5.95	0 <sup>(b)</sup>
2-piridylometyl	3.05, 5.65, 5.78, 6.0, 6.10, 6.3	
o-nitrofenyl *	3.08, 3.35, 4.33, 5.25, 5.39, 5.63, 5.97, 6.23, 6.27, 6.62, 6.78, 6.99	0.9 <sup>(b)</sup>
4-chloro-2-nitrofenyl *	3.34, 5.43, 5.49, 5.67, 5.85, 5.97, 6.09, 6.21, 6.29, 6.56, 6.80, 6.89	0.9 <sup>(b)</sup>
4-pirydyloetyl	2.97, 5.58—5.70, 5.92, 6.55	0 <sup>(b)</sup>
3-dwumetyloaminopropyl	2.87, 5.6, 5.72, 5.92, 5.98, 6.5 (br)	0.6 <sup>(b)</sup>
2-naftyl	3.05, 5.65, 5.71, 5.77, 5.97, 6.15, 6.25	0.95 <sup>(b)</sup>
pirolidonometyl		0.05 <sup>(b)</sup>
2-dwu-n-propyloaminoetyl	3.0, 4.18, 6.0, 5.73, 5.97, 6.19, 6.25	0 <sup>(b)</sup>
2-dwu-n-butyloaminoetyl	3.0, 5.66—5.79, 5.97, 6.25,	0 <sup>(b)</sup>
2-dwuizopropyloaminoetyl		
2-(2,5-dwumetylopirolidyno)-etyl		0 <sup>(b)</sup>
2-formylofenyl *	2.95, 3.35, 4.1, 5.7, 5.86, 5.95, 6.2, 6.65, 6.8, 7.15	0.85 <sup>(b)</sup>
3-(2-metylo-4-pironyl)-propargil		
2-azyrydinoetyl	2.9, 3.35, 5.7, 4.0, 5.65, 5.7, 6.05, 6.27, 6.7, 6.83, 6.95, 7.15, 7.25	0 <sup>(b)</sup>
1-etoksy-2,2,2-trójchloroetyl		
3-dwu-n-propyloamino-2-propyl	2.98—3.00, 5.68 (Br), 5.83, 6.01, 6.25	0 <sup>(b)</sup>
2-(4-metylopiperydylo)-etyl		
3-pirolidyno-2-propyl	3.0 (Br, W), 5.66, 5.73, 5.80, 6.0, 6.25	
3-piperydylo-2-propyl	3.0 (Br, W), 5.66, 5.72, 5.99, 6.27	
3-piryldynopropyl *	3.05, (Br, W) 5.63, 3.75, 5.97, 6.25	0 <sup>(b)</sup>
1-(2,3-dwubutyrylo*-ksy)-propyl	2.95, 3.35, 4.05, 5.73, 5.95, 6.0, 6.2, 6.75, 6.85, 7.2	0.75 <sup>(b)</sup>
4-imidazolilometyl *	2.7, 2.95, 3.35, 4.05, 4.25, 5.6, 5.75, 5.95, 6.2, 6.75, 6.85, 7.2	0.7 <sup>(b)</sup>
5-(1,3-benzodioksolil) *	2.95, 3.45, 5.6, 5.9, 6.15, 6.6, 6.7, 6.8	0 <sup>(c)</sup>
5-(1,3-benzodioksolil) (sól NEP)		0.9 <sup>(d)</sup>
5-indanyl *		
(sól potasowa)	3.36, 3.51, 5.63, 5.97, 6.21, 6.63, 6.71, 6.78, 7.14	
5-indanyl *	2.95, 3.35, 5.55, 5.7, 5.9, 6.2, 6.7, 6.8, 6.9, 7.15	1.0 <sup>(c)</sup>
5-indanyl *		
(sól TEA)	2.95, 3.35, 5.62, 5.95, 6.20, 6.72, 6.85, 7.15	
5-indanyl (sól morfolinowa)	2.95, 3.4, 3.45, 4.1 (W), 5.6, 5.73, 5.9, (przebiecie), 5.95, 6.2, 6.72, 6.85, 7.25	
5-indanyl *		
(sól NEP)	2.95, 4.5, 5.6, 5.7, 5.92, 6.18	
6-chinolil *	2.95, 3.35, 4.0, 5.55 (przebiecie) 5.65, 5.95, 6.10, 6.20, 6.60, 6.75, 7.25	0.75 <sup>(b)</sup>
5-chinolil		
4-chinolil *	2.95, 3.05, 3.35, 5.60, 5.80, 5.95, 6.07, 6.25, 6.68, 6.85, 7.35	0.75 <sup>(b)</sup>
2-(1,4-naftochino*-lil)	2.9, 3.35, 5.7, 6.0, 6.25, 6.3, 6.50, 6.80, 7.1	1.0 <sup>(c)</sup>
2-(4-metylochinolil)		
1-butyn-4-yl		
3-piperydynopropyl		0 <sup>(b)</sup>
3-morfolinopropyl	2.92, 4 (Br, W), 5.6, 5.7, 5.75, 5.87, 5.92, 6.17, 6.5	0 <sup>(b)</sup>

1	2	3
3-morfolino-2-propyl	2,9, 5,6 (W), 5,12, 5,92, 6,05, 6,22	0 <sup>(b)</sup>
3-dwumetyloamino-2-propyl	2,9, 5,57, 5,70, 5,85, 5,92, 6,2, 6,6	0 <sup>(b)</sup>
2-pirolidyno-1-propyl	3,05, (Br), 5,66—5,75 (Br), 5,81, 5,95, 6,23	0 <sup>(b)</sup>
2-azetyldynoetyl		0 <sup>(b)</sup>
trójfenylometyl *	2,95, 3,35, 5,1, 5,5, 5,7, 5,9, 6,1, 6,25, 6,5, 6,65, 6,85, 7,15	
1-etoksy-2,2,2-trójfluoroetyl *	2,95, 3,35, 5,55, 5,9, 6,2, 6,54, 6,85, 7,15	
ftalimidometyl *	2,95, 3,35, 5,55, 5,70, 5,90, 6,20, 6,60, 6,80, 7,15	
2,3-dwumetoksyfenyl *	2,95, 3,35, 3,50, 5,65, 5,9, 6,2, 6,25, 6,65, 6,70, 7,15	0,8 <sup>(b)</sup>
3-dwu-n-propyloamino-propyl *	3,5 (br), 5,63, 5,77, 5,97, 6,20	
m-tolil *	3,05, 5,65, 5,72, 5,97, 6,22, 6,32	0,95 <sup>(d)</sup>
o-izopropylofenyl *	3,05, 5,65, 5,75, 5,97, 6,27, 6,65	0,8 <sup>(d)</sup>
o-izopropylofenyl (sól potasowa)	3,0, 5,65, 5,72, 5,93, 6,23	
1-naftyl *	2,95, 3,35, 5,55, 5,70, 5,90, 6,20, 6,30, 6,65, 6,80, 7,15	0,95 <sup>(d)</sup>
4-indanyl *	2,95, 3,35, 5,55, 5,70, 5,90, 6,20, 6,27, 6,67, 6,80, 7,15	
4-indanyl (sól NEP)	2,95, 3,10, 3,35, 5,60, 5,90, 6,17, 6,45, 6,75, 7,15	0,9 <sup>(d)</sup>
p-tolil *	2,95, 3,35, 5,59, 5,70, 5,9, 6,20, 6,65, 6,85, 7,15	
o-etylofenyl *	2,95, 3,35, 5,60, 5,72, 5,92, 6,24, 6,55, 6,70, 6,85, 7,15	0,75 <sup>(d)</sup>
o-etylofenyl (sól NEP)	2,97, 4,5 (Br), 5,6, 5,7, 5,93, 6,20	0,95 <sup>(b)</sup>
o-tolil *	2,95, 3,35, 5,60, 5,70, 5,92, 6,20, 6,30, 6,68, 6,85, 7,15	0,75 <sup>(d)</sup>
o-tolil * (sól NEP)	2,95, 3,35, 4,5 (Br), 5,6, 5,69, 5,92, 6,15	0,95 <sup>(b)</sup>
(1,2,3-trójkarboetoksy)-2-propyl	3,0, (Br), 5,65, 5,8, 6,0, 6,2, 6,28	0,95 <sup>(d)</sup>
2-piperidyno-1-propyl	2,92, 5,6, 5,68, 5,82, 5,95, 6,2	0 <sup>(d)</sup>
2-(2,6-dwumetylopiperydy-no)-etyl	2,9, 5,6, 5,7, 5,87, 5,93, 6,20	0 <sup>(d)</sup>
2-morfolino-1-propyl	2,9—2,95, 5,62, 5,70, 5,85, 5,97, 6,23	0 <sup>(d)</sup>
2-dwu-n-propyloamino-1-propyl	2,95, 4 (Br), 5,62, 5,72, 5,9, (przebiecie), 5,95, 6,20	0 <sup>(d)</sup>
2-(N-metyloamino)-etyl	2,97, 4,0 (Br), 5,6, 5,72, 5,87, (przebiecie), 5,95, 6,23	1,0 <sup>(d)</sup>
3,4-dwumetylofenyl	3,0, 5,62, 5,7 (przebiecie), 5,9, 5,95, 6,24	1,0 <sup>(d)</sup>
3,4-dwumetylofenyl (sól NEP)	2,90, 3,10, 3,35, 4,20, 5,60, 5,90, 6,20, 6,42, 6,65, 6,85, 7,15	0,9 <sup>(d)</sup>
2,3-dwumetylofenyl	2,95, 5,6 (Br), 5,87, 5,95, 6,23	0,9 <sup>(d)</sup>
2,3-dwumetylofenyl (sól NEP)	2,95, 3,10, 3,35, 5,62, 5,90, 6,20, 6,45, 6,65, 6,77, 6,85, 7,15	0,9 <sup>(d)</sup>
p-metoksyfenyl *	2,95, 3,35, 3,50, 4,10, 5,60, 5,70, 5,9, 6,20, 6,65, 6,85, 6,92, 7,15	0,95 <sup>(d)</sup>
p-metoksyfenyl * (sól NEP)	3,0, 4,5 (Br), 5,65, 5,75, 5,95, 6,22	0,85 <sup>(d)</sup>
6-chloro-2-metylofenyl *	2,95, 3,35, 5,55, 5,90, 6,20, 6,65, 6,80, 7,15	0,95 <sup>(d)</sup>
6-chloro-2-metylofenyl (sól NEP)	2,95, 3,15, 3,40, 4,45, 5,65, 5,92, 6,23, 6,45, 6,67, 6,85, 7,15	0,9 <sup>(d)</sup>
4-chloro-2-metylofenyl *	2,95, 3,35, 5,69, 5,90, 6,10, 6,20, 6,45, 6,72, 6,92, 7,2	0,95 <sup>(d)</sup>
4-chloro-2-metylofenyl (sól NEP)	2,90, 4,2 (Br), 5,62, 5,92, 6,13, 6,20, 6,40	0,9 <sup>(d)</sup>
2-chloro-3,4-dwumetylofenyl *	2,95, 3,35, 5,55, 5,9, 6,23, 6,65, 6,77, 6,80, 7,15	0,9 <sup>(d)</sup>
2-chloro-5-metylofenyl *	2,95, 3,35, 5,60, 5,9, 6,25, 6,45, 6,70, 6,90, 7,15	0,9 <sup>(d)</sup>
2-chloro-5-metylofenyl (sól NEP)	2,95, 4,2 (Br), 5,62, 5,97, 6,27, 6,40	
4-chloro-3,5-dwumetylofenyl	2,95, 3,35, 5,60, 5,90, 6,20, 6,65, 6,85, 7,15	0,95 <sup>(d)</sup>
4-chloro-3,5-dwumetylofenyl *	2,95, 3,35, 5,60, 5,90, 6,10, 6,20, 6,50, 6,80, 7,15	1,0 <sup>(d)</sup>
4-chloro-3,5-dwumetylofenyl (sól NEP)	2,95, 3,15, 3,35, 4,25, 5,65, 5,95, 6,25, 6,40, 6,48, 6,65, 6,77, 6,88, 7,15	
4-chloro-2,3-dwumetylofenyl *	2,95, 3,35, 5,60, 5,9, 6,20, 6,65, 6,80, 7,15	
4-chloro-2,3-dwumetylofenyl (sól NEP)	2,95, 3,10, 3,40, 5,65, 5,90, 6,20, 6,45, 6,65, 6,85, 7,15	
4-chloro-2,6-dwumetylofenyl *	2,95, 3,37, 5,60, 5,90, 6,23, 6,30, 6,65, 6,80, 7,20	
2-chloro-4,5-dwumetylofenyl *	2,95, 3,37, 5,60, 5,90, 6,25, 6,45, 6,68, 6,87, 7,20	
2,4-dwuchloro-6-metylofenyl *	2,95, 3,37, 5,60, 5,90, 6,25, 6,45, 6,65, 6,65, 6,82, 7,15	0,9 <sup>(d)</sup>
2,4-dwuchloro-3,5-dwumetylofenyl *	2,95, 3,37, 5,60, 5,95, 6,25, 6,65, 6,85, 9,2	0,85 <sup>(d)</sup>
4-chloro-2,3,5-trójmetylofenyl *	2,95, 3,40, 5,62, 5,93, 6,10, 6,20, 6,65, 6,85, 7,2	0,75 <sup>(d)</sup>
1-n-butoksy-2,2,2-trójchloroetyl		1,0 <sup>(c)</sup>
dwukarboetoksyetoksymetyl		0,75 <sup>(d)</sup>
karboetoksyetoksymetyl		1,0 <sup>(d)</sup>
m-fluorofenyl	3,0 (Br), 0,63, 5,70, 5,88, (przebiecie), 5,95, 6,23	

1	2	3
4-chloro-2,6-dwunitrofenyl	3.0 (Br), 5.61, 5.66, 5.95, 6.12, 6.19, 6.23	
6-chloro-2,4-dwunitrofenyl	3.0 (Br), 5.62, 5.97, 6.0, 6.25	
2,5-dwumetylofenyl	3.0, 5.63, 5.71, 5.90, 5.95, 6.17	0.95 <sup>(d)</sup>
2,5-dwumetylofenyl (sól NEP)	2.95, 4.5 (Br), 5.6, 5.7, 5.92, 6.3	0.95 <sup>(d)</sup>
3,5-dwumetylofenyl *	2.98, 5.63, 5.73, 5.91, 6.16, 6.25	0.9 <sup>(d)</sup>
3,5-dwumetylofenyl (sól NEP)	2.90, 3.10, 3.35, 4.15, 5.60, 5.95, 6.15, 6.25, 6.65, 6.85, 7.15	0.95 <sup>(d)</sup>
2,4-dwumetylofenyl	2.95, 5.62, 5.72, 5.91, 5.95, 6.22	0.95 <sup>(d)</sup>
2,4-dwumetylofenyl *		
(sól NEP)	2.97, 4.3 (Br), 5.6, 5.7, 5.93, 6.17	0.95 <sup>(d)</sup>
2,6-dwumetylofenyl	2.95, 5.63, 5.73, 5.91, 6.22	0.95 <sup>(d)</sup>
2,6-dwumetylofenyl (sól NEP)	2.95, 3.10, 3.35, 5.32, 5.65, 5.95, 6.20, 6.45, 6.70, 6.90, 7.15	0.9 <sup>(d)</sup>
m-etylofenyl	2.95, 5.63, 5.71, 5.91, 5.96, 6.22	0.95 <sup>(d)</sup>
m-etylofenyl (sól NEP)	3.0, 4.5, 5.65, 5.74, 5.96, 6.23	0.8 <sup>(d)</sup>
m-etoksyfenyl	3.0, 5.63, 5.71, 5.91, 5.95, 6.21, 6.26	0.95 <sup>(d)</sup>
p-etoksyfenyl	2.95, 5.63, (Br), 5.71, 5.91, 5.95, 6.15, 6.25	0.95 <sup>(d)</sup>
4,6-dwubromo-2-metylofenyl	3.0, 5.63, 5.70, 5.92, 5.97, 6.25	0.95 <sup>(d)</sup>
2,6-dwubromofenyl	3.0, 5.63, 5.66, 5.95, (Br), 6.25	0.95 <sup>(d)</sup>
2-metoksy-4-metylofenyl *	2.97, 3.40, 5.60, 5.70 (przebiecie) 5.92, 6.23, 6.65, 6.83, 7.20	0.9 <sup>(d)</sup>
2-metoksy-4-metylofenyl (sól NEP)	2.95, 3.15, 3.40, 5.65, 5.90, 6.25, 6.47, 6.62, 6.68, 7.15	0.9 <sup>(d)</sup>
4-chloro-2,3-dwuetylofenyl *	2.95, 3.35, 5.60, 5.90, 6.10, 6.23, 6.50, 6.80, 7.20	0.9 <sup>(d)</sup>
2-metylo-3-metoksyfenyl *	2.97, 3.40, 5.62, 5.70 (przebiecie), 5.92, 6.20, 6.30, 6.80, 6.95, 7.15	0.9 <sup>(d)</sup>
2-metylo-3-metoksyfenyl (sól NEP)	2.95, 3.10, 3.40, 5.65, 5.90, 6.20, 6.27, 6.45, 6.65, 6.77, 6.85, 7.15	
4-( $\alpha,\alpha$ -dwumetylobenzyl)-fenyl *	2.95, 3.35, 5.60, 5.70, (przebiecie), 6.92, 6.23, 6.65, 6.90, 7.15	0.95 <sup>(d)</sup>
5-etylo-3-metylofenyl *	2.97, 3.40, 5.60, 5.70 (przebiecie), 5.92, 6.15, 6.27, 6.65, 6.85, 7.15	0.95 <sup>(d)</sup>
4-(1-indanylo)-fenyl	2.95, 3.35, 5.60, 5.70, 5.90, 6.20, 6.45, 6.65, 6.85, 7.15	0.95 <sup>(d)</sup>
2,4-(dwucyklopenten-2-ylo)-fenyl *	2.95, 3.37, 5.58, 5.70, 5.92, 6.23, 6.65, 6.85, 7.15	0.95 <sup>(d)</sup>
p-fluorofenyl *	2.95, 3.35, 5.10, 5.61, 5.65, (przebiecie), 5.90, 6.23, 6.45, 6.65, 6.85, 7.20	0.95 <sup>(d)</sup>
p-karbometoksy	2.95, 3.35, 5.60, 5.75, 6.25, 6.65, 6.92, 7.15	0.95 <sup>(d)</sup>
p-karbo-n-propoksyfenyl *	2.95, 3.25, 5.60, 5.80, 6.20, 6.65, 6.80, 7.15	0.95 <sup>(d)</sup>
2-(5,6,7,8-czterowodoronaftyl) *	2.95, 3.40, 5.60, 5.73, 5.93, 6.18, 6.70, 6.90, 7.15	0.95 <sup>(d)</sup>
2-(5,6,7,8-czterowodoronaftyl) * (sól NEP)	2.85, 3.05, 3.35, 5.60, 5.90, 6.15, 6.40, 6.62, 6.85, 7.10	0.9 <sup>(d)</sup>
p-karbo-n-oktyloksyfenyl *	2.95, 3.35, 5.60, 5.80, 5.92, 6.10, 6.20, 6.65, 6.82, 7.02	
m-dwumetyloaminofenyl *	3.0 (Br), 5.63, 5.73, 5.95, 6.22	
p-dwumetyloaminofenyl	3.0, 5.63, 5.75, 5.97 (Br), 6.22	
o-propylofenyl *	3.35, 5.6, 5.85, 5.95, 6.10, 6.20, 6.35, 6.65, 6.87, 7.15	0.95 <sup>(d)</sup>
p-propylofenyl *	2.95, 3.37, 5.60, 5.70, 5.90, 6.20, 6.65, 6.85, 7.20	0.95 <sup>(d)</sup>
2,4-dwumbromofenyl *	2.95, 3.40, 3.50, 5.60, 5.80, 6.10, 6.25, 6.65, 6.80, 7.10	0.95 <sup>(d)</sup>
p-III-rzęd. butylofenyl		0.9 <sup>(d)</sup>
2-(N-metyloaminoetyl) *	3.0 (Br), 5.63, 5.78, 5.9—6.1 (Br) 6.25	
2-(N-metyloamino)-etyl (sól NEP)	2.98, 4.5 (Br), 5.62, 5.76, 5.95, 6.25	0.85 <sup>(d)</sup>
3-(N-metyloamino)-2-propyl * (sól NEP)	3.0 (Br), 4.1 (Br), NH <sub>3</sub> —, 5.65, 5.84, 6.0, 6.25	0.95 <sup>(d)</sup>
3-(N-etyloamino)-2-propyl * (sól NEP)	3.0, 5.63, 5.97, 5.81, 6.25	0.95 <sup>(d)</sup>
2-(N-etyloamino)-etyl (sól NEP)	2.98, 4.4—4.5 (Br) NH <sub>3</sub> —, 5.62, 5.77, 5.90, 6.25	0.8 <sup>(d)</sup>
1-metoksy-2,2,2-trójchloroetyl		
dwukarbometoksymetyl		
o-etoksyfenyl	2.95, 3.10, 3.35, 5.60, 5.90, 6.20, 6.45, 6.65, 6.75, 6.90, 7.15	
2-n-butoksyetyl	3.01, 5.61, 5.7—5.8, 5.95, 7.7, (Br) 8.1 (Br), 8.85	
2-izopropoksyetyl *	2.98, 5.59, 5.74, 5.92, 7.3 (Br), 8.7, 8.85	
m-acetylofenyl *		
2-etoksyetyl *	3.0, 5.60, 7.56, 5.95, 6.24, 8.89	
8-chinolil *	2.95, 3.35, 4.05, 5.65, 5.95, 6.1, 6.2, 6.3, 6.65, 6.77, 7.25	
2-izopropylmerkaptetyl		
5-chinolil		0.75
metyl	3.05 (Br/W), 5.60, 5.64, 5.79, 5.95, 6.25	0.6 <sup>(b)</sup>
etyl	3.05, (Br, W), 5.61, 5.73, 5.81, 5.92	0.6 <sup>(b)</sup>
n-heksyl	3.05 (Br, W), 5.61, 5.77, 5.80, 5.95	0.75 <sup>(b)</sup>
n-oktyl	3.05, 5.61, 5.80, 5.94	
n-decyl		1.0 <sup>(b)</sup>

1	2	3
cztenodecyl	3.05, 5.61, 5.75, 5.79, 5.95, 6.07	0.95 <sup>(b)</sup>
fenyl	3.05, 5.63, 5.70 (Br), 5.95, 6.27	0.8
fenyl <sup>30</sup>	2.95, 3.35, 4.45 (Br), 5.95, 5.67, 5.90, 6.17	0.95
n-butyl		1.0 <sup>(c)</sup>
II-rzęd. butyl	3.0, (Br, W), 5.63, 5.75, 5.83, 5.97, 6.25	0.8 <sup>(b)</sup>
n-propyl	3.0, (Br, W), 5.63, 5.81, (Br), 5.97, 6.25	0.8 <sup>(b)</sup>
izobutyl	3.0, (Br, W), 5.63, 5.81 (Br), 5.97, 6.08, 6.25	0.75 <sup>(b)</sup>
o-izopropylfenyl		0.95 <sup>(d)</sup>
2-piperidynoetyl	3.38, 5.63, 5.78, 5.97, 6.25, 6.62	0.95 <sup>(c)</sup>
2-morfolinoetyl	3.38, 5.63, 5.78, 5.97, 6.25, 6.62	0.95 <sup>(c)</sup>
R <sub>1</sub>		
p-chlorofenyl	2.95, 4.25 (Br), 5.62, 5.8, 5.85, 5.93, 6.2	
R <sub>2</sub>		
2-naftyl		
R <sub>7</sub> (związki w których X' oznacza SR <sub>7</sub> )		
fenyl	2.95, 3.35, 4.05, 5.05, 5.25, 5.5, 5.85, 6.2, 6.7, 6.8, 6.85, 7.15, 7.25	0.85 <sup>(b)</sup>
p-chlorofenyl	2.95, 3.35, 4.05, 5.25, 5.6, 5.9, 6.25, 6.35, 6.65, 6.75, 6.85, 7.15	0.8 <sup>(b)</sup>

Związki o wzorze 5, w którym R<sub>1</sub> i X' mają wyżej podane znaczenie, stosowane w procesie według wynalazku do acylowania pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze 4, w którym M ma wyżej podane znaczenie, wytwarza się np. w ten sposób, że kwas aryloalanoowy o ogólnym wzorze 6, w którym R<sub>1</sub> ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze środkiem chlorowcującym i otrzymany związek o ogólnym wzorze 7, w którym R<sub>1</sub> ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, poddaje się następnie reakcji ze związkiem o wzorze X' — OH, w którym X' ma wyżej podane znaczenie.

Jako środki chlorowcujące stosuje się korzystnie związki o wzorach P(X)<sub>5</sub>, P(X)<sub>3</sub>, PO(X)<sub>3</sub> lub SQ(X)<sub>2</sub>, w których X ma wyżej podane znaczenie. Reakcję chlorowcowania prowadzi się w temperaturze 0—50°C. Otrzymany dwuhalogenek rozkłada się przez ogrzanie do temperatury 80—100°C, przy czym otrzymuje się arylochlorowodokarbonyloketen o wzorze 7, w którym R<sub>1</sub> i X mają wyżej podane znaczenie. Związek ten poddaje się w temperaturze —70°C do 30°C reakcji z alkoholem lub tiofenolem o wzorze X'—OH, w którym X' ma wyżej podane znaczenie, otrzymując ester arylokarboksylketenu lub arylokarbonyloketenu o wzorze 5, w którym R<sub>1</sub> i X' mają wyżej podane znaczenie. Reakcja ta prawdopodobnie przebiega najpierw z grupą ketenową, przy czym powstaje przejściowy związek o wzorze 8 lub 9, w których to wzorach X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>7</sub> mają wyżej podane znaczenie, po czym związek ten ulega przegrupowaniu z wydzieleniem chlorowcowodoru i powstaje ester o wzorze 5, w którym R<sub>1</sub> i X' mają wyżej podane znaczenie.

Wynalazek jest dokładniej wyjaśniony w niżej podanych przykładach.

Przykład I. 0,1 mola arylochlorowocarbonyloketenu o wzorze 7, w którym R<sub>1</sub> i X mają wyżej podane znaczenie, rozpuszcza się w chlorku metylenu, stosując 5—10 ml rozpuszczalnika na 1 g ke-

25 tenu, po czym do roztworu dodaje się 0,1 mola alkoholu o wzorze X'H, w którym X' ma wyżej podane znaczenie. Mieszaninę utrzymuje się w atmosferze azotu, bez dostępu wilgoci i miesza w temperaturze od —70°C do —20°C w ciągu 1/3—3 30 godzin, po czym bada się widmo mieszaniny w podczerwieni, w celu stwierdzenia zaniku ketenu. Następnie dodaje się roztwór 0,1 mola soli trójetyloaminowej kwasu 6-aminopenicylanowego w 50 ml chlorku metylenu i miesza w temperaturze 35 —70°C do —20°C w ciągu 10 minut, po czym usuwa kąpiel chłodzącą i pozostawia mieszaninę do ogrzania się do temperatury pokojowej. Produkt wyosabia się za pomocą jednej z niżej podanych metod.

40 Metoda A. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza się w roztworze buforowym cytrynianu (pH 5.5). Produkt ekstrahuje się z roztworu buforowego chloroformem. Ekstrakt chloroformowy przemywa się roztworem buforowym cytrynianu (pH 5.5), po czym suszy bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Otrzymuje się sól sodową związku o wzorze 1.

50 Metoda B. Postępuje się jak w metodzie A, lecz zamiast chloroformu jako rozpuszczalnik ekstrahujący stosuje się n-butanol. Otrzymany produkt po odparowaniu n-butanolu rozciera się z eterem uzyskując bezpostaciową substancję stałą.

55 Metoda C. Sposób ten stanowi odmianę metody A. Stosuje się nasycony roztwór wodny wodorowęglanu sodowego lub potasowego zamiast roztworu buforowego cytrynianu. Otrzymuje się sól sodową lub potasową związku penicyliny o wzorze 1. Metodę tę stosuje się na ogół do odzyskiwania takich związków penicyliny, które są mało rozpuszczalne w chlorku metylenu lub w chloroformie.

65 Metoda D. Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się dwukrotnie nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego lub potasowego, przemywa wodą, suszy i odparowuje do sucha. Otrzymuje się

sól sodową lub potasową, którą rozciera się z eterem, o ile nie jest produktem stałym.

Metoda E. Sposób ten stanowi odmianę metody D i stosuje się go do tych związków o wzorze 1, które są trudno rozpuszczalne w chlorku metylenu. Roztwór wodorowęglanu sodowego lub potasowego (metoda D) ekstrahuje się n-butanolem, ekstrakt butanolowy suszy się i odparowuje do sucha.

Metoda F. Metodę tę stosuje się do wyodrębnienia związków o wzorze 1 w postaci wolnego kwasu. Pozostałość po odparowaniu mieszaniny reakcyjnej do sucha rozpuszcza się w roztworze wodnym kwasu, np. kwasu solnego przy wartości pH 2,7 i ekstrahuje produkt n-butanolem. Ekstrakt butanolowy przemywa się wodnym roztworem kwasu (pH 2,7), a następnie liofilizuje.

Metoda F—1. Ekstrakt butanolowy z metody F zubożnia się n-butanolem w roztworze 2-etylo-pentanokarboksyłanu potasowego i wytrąca się sól potasową penicyliny o wzorze 1.

Przykład II. Sole sodowe i potasowe związków o wzorze 1 otrzymane w sposób opisany w

przykładzie I przeprowadza się w odpowiednie kwasy przez ostrożne zubożnienie wodnych roztworów soli wodnym roztworem kwasu fosforowego i następnie ekstrakcją kwasu metyloizobutyloketonem. Roztwory metyloizobutyloketonu przemywa się wodą, suszy bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i odparowuje otrzymując wolne kwasy o wzorze 1.

Przykład III. Wolne kwasy otrzymane w sposób opisany w przykładach I i II przeprowadza się w ich sole: wapniową, magnezową, amonową, prokainową, N,N'-dwubenzylodwuwaminową, N-etylopiperydynową, dwubenzylodwuwaminową, 1-efenaminową, trójetyloaminową, N-benzyl-β-fenetyloaminową, N,N'-bis (dehydroabietyl) etylo-dwuwaminową i benzhydrioloaminową, przez reakcję roztworów wolnych kwasów z równoważnikiem odpowiedniej zasady. Sole wyosabia się metodą liofilizacji. W tablicy IV podano temperatury topnienia otrzymanych związków o wzorze 1, w którym R<sub>1</sub> oznacza rodnik fenyłowy, a X' oznacza grupę o wzorze —OR<sub>2</sub>, zaś znaczenie symboli R<sub>2</sub> i M podano również w tej tablicy.

Tablica IV

R <sub>2</sub>	M	Temperatura topnienia (°C)
1	2	3
2-imidazoloetyl	H	110 (rozkład)
5-indanyl	morfolina	116—117
5-indanyl	N-etylopiperydyna	139—141
5-indanyl	trójetyloamina	141—143
o-izopropylofenyl	potas	193 (rozkład)
4-indanyl	N-etylopiperydyna	136—139
o-etylofenyl	N-etylopiperydyna	140 (rozkład)
o-tolil	N-etylopiperydyna	104—145 (rozkład)
3,4-dwumetylofenyl	N-etylopiperydyna	145—147
2,3-dwumetylofenyl	N-etylopiperydyna	151—153
6-chloro-2-metylofenyl	N-etylopiperydyna	150—151
4-chloro-2-metylofenyl	N-etylopiperydyna	149—151
2-chloro-5-metylofenyl	N-etylopiperydyna	144—145 (rozkład)
4-chloro-3,5-dwumetylofenyl	N-etylopiperydyna	140—142
4-chloro-2,3-dwumetylofenyl	N-etylopiperydyna	144—147
2,5-dwumetylofenyl	N-etylopiperydyna	144—150 (rozkład)
3,5-dwumetylofenyl	N-etylopiperydyna	147—149
2,4-dwumetylofenyl	N-etylopiperydyna	142—149 (rozkład)
2,6-dwumetylofenyl	N-etylopiperydyna	150—151
m-etylofenyl	N-etylopiperydyna	132—137
2-metoksy-4-metylofenyl	N-etylopiperydyna	150—152
2-metylo-3-metoksyfenyl	N-etylopiperydyna	150—152
2-(N-metyloanilinoetyl)	N-etylopiperydyna	69—77
3-(N-metyloanilino)-2-propyl	N-etylopiperydyna	86—92
3-(N-etyloanilino)-2-propyl	N-etylopiperydyna	86—97
2-(N-etyloanilinofenyl)	N-etylopiperydyna	69—77
o-etoksyfenyl	N-etylopiperydyna	138—142

Przykład IV. Estry benzylowe i podstawione estry benzylowe otrzymane w sposób opisany w przykładzie I przeprowadza się w odpowiednie kwasy przez katalityczne uwodornienie w temperaturze pokojowej. Ogólna metoda polega na uwodornianiu estru benzylowego w wodzie w obecności zawiesziny uprzednio uwodornionego 10% palladu na węglu drzewnym aż do zaniku pochłaniania wodoru. Na każde 0,05 mola estru benzylowego stosuje się 5,7 g katalizatora i 1000 ml wody.

Gdy uwodornienie zostaje zakończone, mieszaninę

reakcyjną odsącza się, przesącz doprowadza się do wartości pH 7,5 za pomocą wodorowęglanu sodu lub potasu, po czym odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze poniżej 40°C. Otrzymane produkty oczyszcza się w kolumnie chromatograficznej z celulozą, eluuje mieszaniną butanolu etanolu i wody i wyosabia z eluatu przez odparowanie rozpuszczalnika.

Przykład V. Roztwór 0,5 g soli trójetyloaminowej α-[karbo(5-indanyloksy)]-benzylpenicyliny w 5 ml nasyconego wodnego roztworu wodorowę-

glanu sodowego miesza się w temperaturze pokojowej. Próbkę pobiera się w odstępach 10 minutowych, 30 minutowych, a następnie półgodzinnych i bada za pomocą chromatografii bibułkowej w układzie octan izoamylu: bufor cytrynianowo-fosforanowy (pH 4,5) i za pomocą bioautografii (*Bacillus subtilis*). Próbkę również ekstrahuje się chloroformem (3×3 ml) połączone ekstrakty zateża się i koncentrat oraz wyczerpaną wodną próbkę bada się za pomocą chromatografii bibułkowej oraz bioautografii.

Ester, który początkowo daje pojedynczą plamę ( $R_f$  0,91) na chromatogramie bibułowym, występuje nagle w równowadze w postaci dwóch epimerów, co potwierdza pojawienie się dwóch plam na chromatogramie  $R_f$  0,81 i 0,91.

Hydroliza estru jest zasadniczo zakończona w ciągu 2 godzin, co potwierdza występowanie estru na chromatogramie i obecność  $\alpha$ -karboksybenzylpenicyliny wraz z małą ilością benzylpenicyliny.

W podobny sposób sól sodową  $\alpha$ -[karbo(5-indanyloksy)]-benzylpenicyliny, sól sodową  $\alpha$ -[karbo(1-etoksy-2,2,2-trójchloroetoksy)]-benzylpenicyliny, sól sodową  $\alpha$ -(karboalliloksy)-benzylpenicyliny, sól sodową  $\alpha$ -(karbocykloheksyloksy)-benzylpenicyliny i  $\alpha$ -(karbofenylotio)-benzylpenicylinę przeprowadza się w odpowiednie kwasy.

Przykład VI. Roztwór 0,5 g soli sodowej  $\alpha$ -[karbo(2-*o*-w-n-propylo)-aminoetoksy]-benzylpenicyliny w 5 ml wody pozostawia się w temperaturze pokojowej na przeciąg 24 godzin. Wartość pH reguluje się do poziomu 7,0–7,2 przez dodanie wodorowęglanu sodowego. Następnie roztwór suszy się przez rozcieńczenie pozostałości z etanolem. Otrzymuje się sól dwusodową.

Za pomocą tego sposobu sole sodowe następujących estrów penicyliny przeprowadza się w ich odpowiednie sole dwusodowe:

$\alpha$ -[karbo-(5-indanyloksy)]-benzylpenicyliny,  
 $\alpha$ -[karbo-(dwukarboetoksyetoksymetoksy)]-benzylpenicyliny,  
 $\alpha$ -(karbopropargiloksy)-benzylpenicyliny,  
 $\alpha$ -[karbo-(2-dwucyкло-[4,4,0]-decyloksy)]-benzylpenicyliny i  $\alpha$ -(karbofenylotio)-benzylpenicyliny.

Przykład VII. Do roztworu 0,1 g soli sodowej  $\alpha$ -karbo[(2-N-metyloanilino)-etoksy]-benzylpenicyliny w 5 ml chloroformu dodaje się 5 ml buforowego roztworu cytrynianu (pH 5,5) i otrzymaną mieszaninę starannie wytrząsa się w ciągu 75 minut. Warstwę wodną bada się co 15 minut za pomocą chromatografii bibułkowej, stosując układ octan izoamylu: bufor cytrynianowo-fosforanowy (pH 4,5) i za pomocą bioautografii (*Bacillus subtilis*).

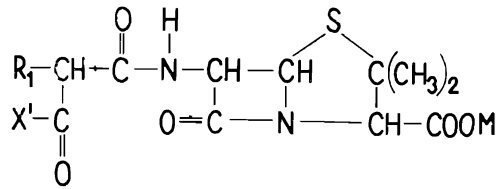
W okresie 15 minut  $\alpha$ -karboksybenzylpenicylina występuje w fazie wodnej razem z wyjściowym estrem w znacznej ilości. Po 60 minutach nie stwierdza się estru w fazie wodnej. Jako główny produkt otrzymuje się  $\alpha$ -karboksybenzylpenicylinę, zaś w fazie wodnej znajdują się również małe ilości produktu rozkładu w postaci benzylpenicyliny.  $\alpha$ -karboksybenzylpenicylinę wyodrębnia się przez liofilizację i surowy produkt oczyszcza za pomocą chromatografowania.

## Zastrzeżenie patentowe

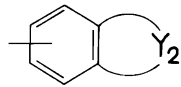
1. Sposób wytwarzania nowych acylopenicylin o ogólnym wzorze 1, w którym M oznacza atom wodoru, sodu lub potasu lub niższą grupę trójalkiloaminową,  $R_1$  oznacza grupę tienylową, furylową, pirydylową lub rodnik fenyłowy, ewentualnie zawierający podstawnik, taki jak niższy rodnik alkilowy, atom chloru lub bromu, niższa grupa alkoksylowa lub alkiloaminowa albo grupa trójfluorometylowa, a  $X'$  oznacza grupę o wzorze  $-OR_2$  lub  $-SR_2$ , przy czym  $R_2$  we wzorze  $-OR_2$  oznacza atom wodoru lub sodu, rodnik fenyłowy, ewentualnie zawierający co najmniej jeden z podstawników takich jak atom chloru, bromu lub fluoru, niższy rodnik alkilowy, niższa grupa alkoksylowa, alkanoilowa lub karboalkoksylowa, grupa nitrowa lub niższa grupa dwualkiloaminowa, grupę furylową, chinolilową, metylochinolilową, fenazyliową, 9,10-antrachinonyliową, fenantrenochinonyliową, antracyliową, fenantryliową, 1,3-benzodwuoksoilową, 3-(2-metylo-4-pironyliową), 3-(4-pironyliową), N-metylopirydylową, grupę o wzorze ogólnym 2, w którym  $Y_2$  oznacza grupę  $-CH=CH-O-$ ,  $-CH=CH-S-$ ,  $-CH_2-CH_2-S-$ ,  $-CH=N-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C(O)-CH=CH-C(O)-$  lub  $-C(O)-C(O)-CH=CH-$ , albo  $R_2$  oznacza grupę o ogólnym wzorze 3, w którym  $Z'$  oznacza niższy rodnik alkilenowy  $-(CH_2)_3-$  lub  $-(CH_2)_4-$  ewentualnie podstawiony rodnikami metylowymi, atomami chloru lub bromu albo  $R_2$  oznacza rodnik benzylowy, ewentualnie zawierający podstawnik taki jak atom chloru lub bromu, niższy rodnik alkilowy, niższa grupa alkoksylowa, alkanoilowa, karboalkoksylowa lub dwualkiloaminowa, grupa nitrowa, albo  $R_2$  oznacza grupę ftalimidometyliową, benzohydryliową, trójfluorometylofenylową lub cholesteryliową, rodnik alkenyloowy lub alkinyloowy o najwyżej 8 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy, podstawiony niższy rodnik cykloalkilowy o 3–7 atomach węgla w pierścieniu, grupę dwucyкло [4,4,0] decylową, tujulową, fenchylową, izofenchylową, 7-adamantylową, 2-pirolidonometyliową, 4-imidazolilometyliową, 1-indanyliometyliową, 2-indanyliometyliową, niższą grupę (2,2-dwualkilo-1,3-dwuokso-4-ylo)-metyliową, furyliometyliową, pirydyliometyliową, acetyloindanyliową, ewentualnie podstawioną rodnikiem metylowym lub atomem chloru albo bromu, grupę acetyloczterowodoronaftylową i jej podstawione pochodne, w których podstawnikiem jest rodnik metylowy, chlor lub brom, lub też  $R_2$  oznacza rodnik alkilowy lub niższy rodnik alkilowy zawierający co najmniej jeden podstawnik taki jak chlor, brom, fluor, grupa nitrowa, niższa grupa alkoksylowa, alkanoilowa lub karboalkoksylowa, grupa cyjanowa, niższa grupa alkilmerkaptu, alkilosulfinylowa lub alkilosulfonylowa, grupa o wzorze  $-CH_2-CH_2-NR_5R_6$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-NR_5R_6$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-NR_5R_6$ , w których to wzorach grupa  $-NR_5R_6$  oznacza niższą grupę alkanoiloinaminową, dwualkiloaminową, alkiloanilinoaminową lub niższą grupę alkilenoacetylenową, alkilenoazyrydynową, alkileno-pirolidynową, alkileno-piperidynową, alkileno-tiomorfolinową, alkileno-N-alkilopiperazynową, alkile-

nopirolową, alkilenoimidazolową, alkileno-2-imidazololinową, alkileno-2,5-dwumetylopirolidynową, alkileno-1,4,5,6-czterowodoropirymidynową, alkileno-4-metylopiperydynową lub alkileno-2,6-dwumetylopiperydynową, przy czym niższe rodniki alkilowe w tych grupach zawierają 1—4 atomy węgla, a niższe rodniki alkilenowe zawierają 1—3 atomów węgla, zaś  $R_7$  we wzorze  $-SR_7$  oznacza atom wodoru lub sodu, rodnik fenylowy, ewentualnie zawierający 1—3 podstawników, z których co najmniej jeden stanowi atom chloru, bromu lub fluoru, niższy rodnik alkilowy, niższą grupę alkoksylową lub grupę trójfluorometylową, przy czym w pierścieniu fenylowym tylko jedna z pozycji orto do grupy tio jest podstawiona, a niższe rodniki alkilowe zawierają 1—4 atomów węgla, **znamienny tym, że związek**

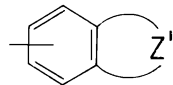
o wzorze ogólnym 4, w którym M ma wyżej podane znaczenie, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, w temperaturze około  $-70^{\circ}\text{C}$  do około  $50^{\circ}\text{C}$ , poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym  $R_1$  i  $X'$  mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze 1, w którym  $X'$  oznacza grupę o wzorze  $-OR_2$ , w którym  $R_2$  oznacza atom wodoru lub sodu, ewentualnie poddaje się hydrolizie za pomocą wodnego roztworu węglanu sodowego lub w środowisku kwaśnym w łagodnych warunkach, albo otrzymany związek o wzorze 1, w którym  $X'$  oznacza grupę o wzorze  $-OR_2$ , w którym  $R_2$  oznacza rodnik benzyłowy lub podstawiony rodnik benzyłowy, ewentualnie poddaje się katalitycznemu uwodornieniu w temperaturze pokojowej.



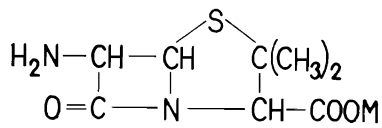
Wzór 1



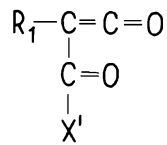
Wzór 2



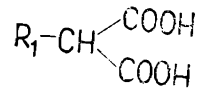
Wzór 3



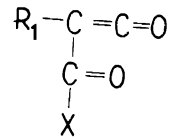
Wzór 4



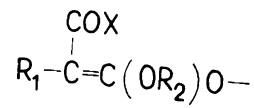
Wzór 5



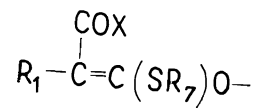
Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8



Wzór 9