



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

- (22) Přihlášeno 12 02 80  
(21) (PV 929-80)  
(32) (31)(33) Právo přednosti od 13 02 79  
(7905020), 19 06 79 (7921341), 09 08 79  
(7927761), 14 11 79 (7939473)  
Velká Británie  
(40) Zveřejněno 13 08 84  
(45) Vydáno 15 09 86

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 499/48  
C 07 D 499/08

(72) Autor vynálezu

GOTTFREDSEN WAGN OLE dr., VAERLØSE, VON DAHNE WELF dr., RUNGSTED  
KYST (DÁNSKO)

(73) Majitel patentu

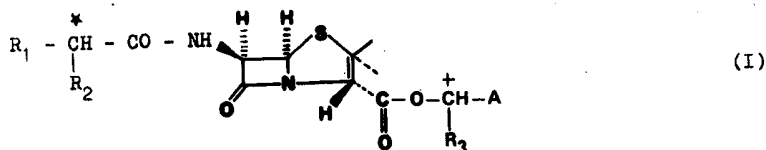
LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S (LØVENS KEMISKE FABRIK  
PRODUKTIONSAKTIESELSKAB), BALLERUP (DÁNSKO)

(54) Způsob výroby nových acyloxyalkyl-6-( $\alpha,\alpha$ -disubstituovaných acetamido)-  
penicilinátů

Vynález se týká způsobu výroby dosud neznámých  $\beta$ -laktamových sloučenin, včetně jejich farmaceuticky přijatelných netoxických solí s kyselinami nebo bázemi. Tyto nové sloučeniny lze podle jejich struktury označit jako acyloxyalkyl-6-( $\alpha,\alpha$ -disubstituované acetamido)penicilináty.

Vynález tak poskytuje nové sloučeniny použitelné při léčení bakteriálních infekcí. Tyto nové sloučeniny jsou významně účinné především proti bakteriím produkujícím enzym  $\beta$ -laktamázu.

Nové sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu, které jsou cennými antibiotiky v humánní a veterinární medicíně, mají obecný strukturní vzorec I



ve kterém

$R_1$  značí fenylovou, 4-hydroxyfenylovou, 1,4-cyklohexadienylovou nebo 3-thienylovou skupinu,

$R_2$  značí aminoskupinu nebo kyseloxylou skupinu,

234015

- $R_3$  značí atom vodíku nebo  $C_1$ - $C_6$ -alkylovou, fenylovou nebo fenylo- $C_1$ - $C_4$ -alkylovou skupinu, s výhodou methylovou, fenylovou nebo benzylovou skupinu, a
- A značí 1,1-dioxo-penicilanoyloxy-, klavulanoyloxy-, 1,1-dioxo-6 $\alpha$ -halogenpenicilanoyloxy-, 1,1-dioxo-6 $\beta$ -/2,6-dimethoxybenz-amido/-penicilanoyloxy- nebo 6 $\beta$ -halogenpenicilanoyloxy-skupinu, přičemž halogen je chlor, brom nebo jod.

Hvězdička v postranním řetězci a v případě, že  $R_3$  je jiné než atom vodíku, znaménko mečíku +, v esterovém zbytku, označují chirální centra, která jsou příčinou vzniku diastereomerních forem sloučenin obecného vzorce I. Vynález zahrnuje výrobu všech takových diastereometrů, právě jako jejich směsí.

Soli sloučenin vyráběných podle vynálezu jsou farmaceuticky přijatelné soli s kyselinami nebo na bázi v závislosti na tom, zda  $R_2$  značí primární aminoskupinu nebo karboxylovou skupinu.

Jako vhodné kyseliny lze uvést kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, fosforečnou, sírovou, dusičnou, p-toluensulfonovou, methansulfonovou, mravenčí, octovou, propionovou, citronovou, vinnou, maleinovou, pamoovou, a p-(dipropylsulfamyl)benzoovou (probenecid). Jako vhodné soli s bázemi lze uvést soli s alkalickými kovy nebo soli s kovyalkalických zemin, například sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté soli, stejně jako amonné soli nebo soli s vhodnými netoxickými aminy, například s nižšími alkylaminami, jako s triethylaminem, nižšími hydroxyalkylaminami, například 2-hydroxyethylaminem, bis-(2-hydroxyethyl)aminem nebo tris-(2-hydroxyethyl)aminem, cykloalkylaminami, například s dicyklohexylaminem, nebo benzylaminami, například s N,N-dibenzylethylendiaminem nebo dibenzylaminem, aniž by tyto příklady nějak omezovaly vynález. Rovněž soli s kyselými nebo zásaditými antibiotiky patří do rozsahu vynálezu. V některých případech je výhodné používat dobře rozpustné soli, zatímco v jiných případech může být vhodné použít jenom málo rozpustné soli, například s cílem získat prodloužený účinek. Prodlouženého účinku lze zejména docílit za použití solí s probenecidem, což blokuje tubulární vylučování  $\beta$ -laktamových sloučenin.

Při klinickém léčení bakteriálních infekcí je vážným problémem to, že bakterie produkující  $\beta$ -laktamázu se vyskytují stále častěji. Tyto enzymy inaktivují většinu penicilinů a cefalosporinů a je dobře známo, že  $\beta$ -laktamázy jak z gramopozitivních, tak z gramnegativních bakterií přispívá významně k rezistenci bakterií vůči  $\beta$ -laktamovým antibiotikům.

Byly popsány četné přirozeně se vyskytující inhibitory  $\beta$ -laktamáz, včetně kyseliny klavulanové a kyseliny olivanové. V současné době bylo nalezeno, že mnohé polysyntetické  $\beta$ -laktamové sloučeniny, například 1,1-dioxid kyseliny penicilanové, 1,1-dioxid kyseliny 6 $\alpha$ -chlorpenicilanové, série derivátů kyseliny klavulanové, kyseliny 6 $\beta$ -brompenicilanové, sulfonu methicilinu a sulfonu chinacilinu, mají podobné biologické vlastnosti. S malými výjimkami tyto sloučeniny mají jenom nízkou antibakteriální účinnost proti většině gramopozitivních a gramnegativních mikroorganismů, jsou však účinnými inhibitory velkého množství  $\beta$ -laktamáz. Tyto sloučeniny působí synergisticky v kombinaci se zvolenými peniciliny a cefalosporiny proti různým bakteriím produkujícím  $\beta$ -laktamázu, protože chrání peniciliny a cefalosporiny proti inaktivaci.

Jak je uvedeno výše, vynález poskytuje nové sloučeniny určené především pro enterální použití, přičemž jsou významně antibakteriálně účinné in vivo. Výhodný účinek proti bakteriím produkujícím  $\beta$ -laktamázu se docílí tím, že sloučeniny obsahují v jedné a téže molekule jako zbytek antibakteriálně vysoce účinného penicilinu tak i zbytek účinného inhibitoru  $\beta$ -laktamázy. Jsou však nezbytné dva předpoklady pro využití těchto znaků nových sloučenin. Musí být schopné absorpce z gastrointestinálního traktu a během nebo po absorpci musí být hydrolyzováno za uvolnění penicilinu a inhibitoru  $\beta$ -laktamázy. Bylo uvedeno, že oba z předpokladů jsou splněny a sloučeniny podle vynálezu jsou tudíž cennými "pro-drugs" jak penicilinů tak i inhibitorů  $\beta$ -laktamázy.

Studie provedené na zvířatech a na lidských dobrovolnících ukázaly, že nové sloučeniny jsou snadno absorbovány z gastrointestinálního traktu. Během nebo po absorpci jsou hydrolyzovány za uvolnění ekvimolárních množství obou komponent, přičemž penicilin a inhibitor  $\beta$ -laktamázy poskytují simultánně vysoké hladiny obou složek v krvi a tkáních. Peniciliny jsou tím chráněny proti inaktivaci  $\beta$ -laktamázi.

Účinná absorpce a hydrolyza sloučenin podle vynálezu in vivo je ilustrována studií na lidských dobrovolnících po orálních dávkách jedné z nových sloučenin, zejména hydrochloridu kyseliny 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenyacetamido) penicilanové, nazvané dále VD-1827. Pro srovnání byla stejné skupině dobrovolníků podána ekvimolární množství orálně účinné "pro-drug" pivampicilinu a draselné soli 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny. Výsledky těchto studií jsou zahrnuty v tabulkách I a II.

## T a b u l k a I

Koncentrace v séru a vylučování močí ampicilinu u hladovějících dobrovolníků po orálním podání

A. 125 mg volné báze pivampicilinu v tabletách

B. 170 mg VD-1827<sup>x)</sup> hydrochloridu (odpovídajícího 125 mg volné báze pivampicilinu v tabletách) ve vodném roztoku

Dobrovolník	Koncentrace v séru ( $\mu$ g/ml)		Hodiny po podání				Vylučování močí (% dávky)							
	0,25		0,5		1		2		4		0-6		0-24	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
GK	0,22	1,6	2,2	2,1	3,7	1,8	1,2	0,48	0,13	0,09	78	57	79	58
MK	<0,03	2,7	1,1	3,3	3,7	1,7	1,5	0,52	0,17	0,06	76	60	76	61
FJ	0,13	1,2	2,3	3,3	2,3	2,4	1,1	0,52	0,17	0,09	50	65	52	66
MM	0,34	1,9	3,1	2,9	3,7	2,3	1,7	0,63	0,27	0,13	NS <sup>+</sup> )	54	NS <sup>+</sup> )	57
LA	1,7	1,4	3,1	4,0	3,4	2,6	1,2	1,0	0,23	0,25	64	66	66	70

Poměr (0,48) 1,76 2,36 3,12 3,36 2,16 1,34 0,63 0,19 0,12 67 60 68 62

x) VD-1827 značí 1,1-dioxopenicilanyloxymethyl 6-(D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanát

+ ) žádný vzorek

## T a b u l k a II

Vylučování 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové močí po 0 až 6 hodinách u hladovějících dobrovolníků po orálním podání

- A. 73 mg draselné soli 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové (odpovídající 63 mg 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové) ve vodném roztoku,  
 B. 170 mg hydrochloridu VD-1827 (odpovídající 63 mg 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové) ve vodném roztoku.

Dobrovolník	Vylučování močí (% dávky)	
	A	B
GK	2,5	60
MK	4,0	76
FJ	9,5	77
MM	5,5	73
LA	4,5	79
Průměr	5,2	71

Z tabulky I je zřejmé, že orální podání VD-1827 vede k podobným hladinám ampicilinu v séru, jakých je dosahováno po ekvimolárním množství pivampicilinu. Z tabulky I je zřejmé, že regenerace ampicilinu močí po podání VD-1827 je srovnatelná s regenerací ná následující po podání pivampenicilinu.

Jak je ukázáno v tabulce II, bylo vyloučeno močí po orálním podání příslušné draselné soli jenom 5,2 % 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové. Na rozdíl od toho podání ekvimolárního množství VD-1827 poskytlo 71 % regenerace 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové v moči, což znovu ilustruje účinnou orální absorpci VD-1827.

Při použití sloučenin vyrobených podle vynálezu antibakteriální spektrum příslušného penicilinu je značně rozšířeno, protože i kmeny produkující  $\beta$ -laktamázu budou citlivé na léčbu. Jak je uvedeno výše, takové kmeny produkující  $\beta$ -laktamázu jsou nalézány ve stoupající míře a jsou vážným problémem při klinické terapii. Sloučeniny podle vynálezu budou mít po takový účel mimořádnou cenu.

Terapeuticky mají sloučeniny podle vynálezu výhody před pouhými kombinacemi penicilinů a inhibitorů  $\beta$ -laktamázy, na které jsou hydrolyzovány nebo před kombinacemi jejich orálně aktivních esterů.

Například mnohé z inhibitorů  $\beta$ -laktamázy, včetně 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové, jsou málo nebo nepravidelně absorbovány z gastrointestinálního traktu (viz tabulka II). Rovněž mnohé z penicilinů, včetně ampicilinu a karbenicilinu, jsou nedostatečně absorbovány. Kromě toho individuální změny stupně absorpce četných penicilinů a inhibitorů  $\beta$ -laktamázy mohou vést v některých případech k situaci, kdy aktivní složky nejsou přítomny současně nebo v optimálním poměru, i když jsou látky podávány současně.

Některé snadno hydrolyzovatelné estery penicilinů a inhibitorů  $\beta$ -laktamázy jsou absorbovány lépe z gastrointestinálního traktu než příslušné volné kyseliny. Avšak hydrolyza takových esterů v organismu vede ke zvýšené tvorbě neúčinných vedlejších produktů a ačkoliv tyto vedlejší produkty jsou poměrně nejedovaté, není vhodné vystavovat organismus nežádoucím metabolitům. Další nevýhoda při použití kombinací snadno hydrolyzo-

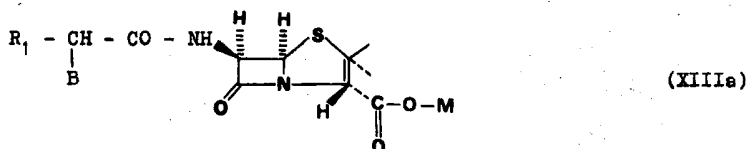
vatelných esterů penicilinů a inhibitorů  $\beta$ -laktamázy spočívá v tom, že esterové zbytky zvyšují molekulární hmotnost sloučenin a následně i velikost dávkovací jednotky. Za použití sloučenin podle vynálezu lze snížit podstatně velikost dávkovací jednotky.

Kromě toho, absorpce takových esterů nebude probíhat současně, dokonce i když jsou sloučeniny podány pacientovi ve stejnou dobu. Například pivaloyloxymethylester ampicilinu je absorbován velice rychle, zatímco málo rozpustný pivaloyloxymethylester  $\beta$ -laktamázy 1,1-dioxiu kyseliny penicilanové je absorbován mnohem pomaleji.

Všechny tyto nevýhody jsou odstraněny použitím sloučenin připravených podle vynálezu.

Bylo nalezeno, že synergie in vitro mezi různými inhibitory  $\beta$ -laktamázy a různými peniciliny je zvýšena zejména tehdy, když poměr mezi oběma složkami je mezi 3:1 a 1:3. Protože různé peniciliny mají málo odlišné biologické poločasy a distribuční charakteristiky, poměr mezi uvolněnými složkami nových látek v orgánech a tkáních se může do určité míry měnit, avšak obvykle bude ve výši výhodných mezí.

Nové sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I se způsobem podle vynálezu vyrábějí tak, že sloučenina obecného vzorce XIIIa



ve kterém

- $R_1$  má vpředu uvedený význam,  
 $B$  značí primární aminoskupinu  $\text{NH}_2$  nebo skupinu  $-\text{COOH}$ , azidoskupinu nebo chráněnou aminoskupinu nebo chráněnou karboxylovou skupinu, a  
 $M$  značí kation,

se uvádí do reakce se sloučeninou obecného vzorce VIII



ve kterém

- $R_3$  a  $A$  mají výše uvedené významy a  
 $X$  je halogen nebo podobná odštěpitelná skupina,  
a

a potom se vytvoří žádaná sloučenina obecného vzorce I buď přímo, značí-li  $B$  skupinu  $-\text{NH}_2$  nebo  $-\text{COOH}$ , nebo po převedení nebo odštěpení chránicí skupiny, například katalyckou halogenolýzou nebo hydrolýzou, značí-li  $B$  azidoskupinu, chráněnou amino- nebo chráněnou karboxylovou skupinu, načež se vzniklá sloučenina obecného vzorce I izoluje jako taková, ve formě solí, ve formě čistých diastereometrů nebo jejich směsí nebo solí čistých diastereometrů nebo jejich směsí.

Způsob podle vynálezu lze provádět tak, že se používá sloučeniny obecného vzorce XIIIa, ve kterém  $B$  značí některou z následujících skupin:

benzoxycarbonylamino-,  
 trifenylmethylamino-,  
 1-methoxycarbonyl-propen-2-yl-amino-,  
 1-N,N-dimethylaminokarbonylpropen-2-yl-amino-,  
 benzyloxycarbonylovou a  
 kyanmethoxykarbonylovou skupinu.

Je možno výhodně používat sloučeniny obecného vzorce VIII, ve kterém X značí jód.

Sloučenina obecného vzorce I, ve kterém A značí 1,1-dioxopenicilanoyloxyskupinu, je možno vyrábět tak, že se jako výchozí sloučeniny používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce XIIIa, ve kterém B značí azidoskupinu, chráněnou aminoskupinu nebo chráněnou karboxylovou skupinu, jako například benzyloxycarbonylamino-, trifenylmethylamino-, benzyloxykarbonylovou nebo kyanmethoxykarbonylovou skupinu.

K výrobě sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A značí klavulanoyloxy-, 1,1-dioxo-6  $\beta$ -halogenpenicilanoyloxy- nebo 6  $\beta$ -halogenpenicilanoyloxyskupinu, je možno jako výchozí sloučeniny používat odpovídající sloučeniny obecného vzorce XIIIa, ve kterém B značí azidoskupinu, chráněnou aminoskupinu nebo chráněnou karboxylovou skupinu, jako například některou z následujících skupin:

benzyloxycarbonylamino-,  
 trifenylmethylamino-,  
 1-methoxycarbonyl-propen-2-yl-amino-,  
 1-N,N-dimethylaminokarbonylpropen-2-yl-amino- a  
 benzyloxycarbonylovou a  
 kyanmethoxykarbonylovou skupinu.

K výrobě sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A značí 1,1-dioxopenicilanoyloxyskupinu, se jako výchozí sloučeniny může použít odpovídající sloučeniny obecného vzorce XIIIa, ve kterém B značí azidoskupinu, chráněnou aminoskupinu nebo chráněnou karboxylovou skupinu, zejména

1-methoxycarbonyl-propen-2-yl-amino- nebo  
 1-N,N-dimethylaminokarbonylpropen-2-yl-amino-skupinu.

K výrobě sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A značí klavulanoyloxy-, 1,1-dioxo-6  $\alpha$ -halogenpenicilanoyloxy- nebo 6  $\beta$ -halogenpenicilanoyloxyskupinu, je možno jako výchozí sloučeniny používat odpovídající sloučeniny obecného vzorce XIIIa, ve kterém B značí primární aminoskupinu  $\text{NH}_2$ .

Způsob podle vynálezu se výhodně provádí tak, že sloučeniny obecného vzorce I se převádějí na soli s antibiotiky.

Sloučeniny obecného vzorce I lze čistit a izolovat obvyklým způsobem a lze je získat buď jako takové nebo ve formě solí.

Sloučeniny lze v některých případech získávat ve formě diastereomerních směsí, které, je-li to žádoucí, lze dělit známými způsoby, například chromatografií.

Sloučeniny podle vynálezu jsou určeny pro použití ve farmaceutických přípravcích, které jsou upotřebitelné v léčbě infekčních chorob v humánní a veterinární medicíně a kterých lze používat pro veterinární, parenterální a místní aplikaci.

Takové přípravky obsahují jako aktivní složku alespoň jednu látku ze skupiny sloučenin obecného vzorce I a jejich solí uvedených výše spolu s pevnými nebo tekutými farmaceutickými nosiči a/nebo zředěvadly.

V uvedených přípravcích lze měnit poměr terapeuticky aktivního materiálu k nosiči mezi 1 a 95 hmotnostními %. Přípravky lze zpracovávat na různé lékové formy, například tablety, pilulky, dražé, čípky, tobolky, tablety se zpožděným uvolňováním, suspenze apod., obsahující sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich netoxické soli, jako je uvedeno výše, ve směsi s nosiči a/nebo zředěvadly.

Lze používat farmaceuticky přijatelné, netoxické, organické nebo anorganické, pevné nebo tekuté nosiče a/nebo zředěvadla pro přípravu směsí obsahujících látky podle vynálezu. Vhodné jsou zejména želatina, laktóza, škrob, talek, stearát hořečnatý, rostlinné a živočišné tuky a oleje, gummy, polyalkylenglykoly, pufrů nebo další známé nosiče, pomocné látky a/nebo zředěvadla léčiv.

Přípravky mohou dále obsahovat jiné terapeuticky aktivní složky, které lze vhodně podávat spolu se sloučeninami podle vynálezu při léčbě infekčních chorob, například další látky s antibakteriálním účinkem, antitussiva, analgetika, probenecid atd. Vhodné jsou zejména látky s antibakteriálním účinkem, které působí synergicky s jednou nebo oběma aktivními sloučeninami vzniklými hydrolýzou podle vynálezu in vivo.

Sloučeniny obecného vzorce I lze používat buď jako takových nebo ve formě solí. Sloučeniny jako takové jsou jenom málo rozpustné ve vodě, zatímco mnohé ze solí, například hydrochloridy nebo sodné soli, jsou snadno rozpustné ve vodě.

Jak je naznačeno výše, ze sloučenin podle vynálezu lze připravovat lékové aplikační formy včetně suspenzí a nevodných masť. Farmaceutický přípravek pro orální podání může být ve formě suspenze jedné ze sloučenin podle vynálezu, přičemž přípravek obsahuje od 10 mg do 100 mg látky na 1 ml vehikula.

Sloučeniny připravené podle vynálezu se podávají v takových dávkách, že požadované aktivity se dosahuje bez současných vedlejších účinků. V humánní terapii se sloučeniny obvykle podávají dospělým v dávkovacích jednotkách s výhodou od 100 mg až do 1.000 mg, vztaheno na sloučeninu obecného vzorce I.

Výrazem "dávkovací jednotka" se rozumí jednotná, tj, jednotlivá dávka, kterou lze podávat pacientovi a kterou lze snadno manipulovat a balit, existující jako fyzikálně stabilní jednotka obsahující buď aktivní materiál jako takový nebo jeho směs s pevnými nebo tekutými farmaceutickými zředěvadly, nosiči, rozpouštědly a/nebo pomocnými látkami.

Sloučeniny podle vynálezu ve formě dávkovací jednotky lze podávat jednou nebo vícekrát denně ve vhodných intervalech, závislejících vždy na stavu pacienta, a v soulase s předpisem ošetřujícího lékaře.

Denní látkou budou tedy s výhodou množství od 0,25 do 15 g sloučeniny obecného vzorce I nebo ekvivalentní množství její soli, definované výše, které lze vhodně rozdělit do několika jednotlivých dávek.

Při kontinuální terapii pacientů trpících infekčními chorobami představují tablety nebo tobolky vhodné formy farmaceutického přípravku, je-li to žádoucí, ve formě přípravků se zpožděným uvolňováním.



Ve veterinární praxi lze rovněž používat zmíněných farmaceutických přípravků s výhodou ve formě dávkovacích jednotek obsahujících od 50 mg do 25 g sloučenin obecného vzorce I nebo příslušného množství jejich solí.

Při léčbě chorob mléčné žlázy, zejména mastitidy skotu, lze antibakteriální látku podávat intramamární cestou v tekuté nebo polotekaté formě, například jako mast nebo společně s pojivou v podstatě ve vodě a v oleji nerozpustnými ve formě granulí.

Sloučeniny obecného vzorce I se účelně podávají v množství od 3 do 200 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta denně, odpovídajících u dospělého pacienta od 0,25 g do 15 g denně nebí ekvivalentní množství soli sloučeniny obecného vzorce I uvedené vpředu.

Při léčbě pacientů lze sloučeniny podle vynálezu podávat buď samotné nebo spolu s jinými terapeuticky aktivními látkami, například probenecidem, které pomáhají v boji s bakteriální infekcí. Takovou kombinovanou léčbu lze provádět přípravky obsahujícími více nebo všechny terapeuticky aktivní sloučeniny nebo je lze podávat v oddělených přípravcích, přičemž jsou podávány současně nebo ve vhodných intervalech.

Při léčbě pacientů je denní dávka podávána buď jednorázově nebo v rozdělených dávkách, například dvakrát, třikrát nebo čtyřikrát denně.

V následujících "přípravách" jsou podrobněji popsány postupy pro přípravu nových výchozích látek a meziproductů.

#### P ř í p r a v a 1

##### 1,1-dioxid kyseliny 6 $\alpha$ -brompenicilanové

K míchanému roztoku 1,90 g (12 mmol) manganistanu draselného ve 35 ml vody a 1,36 ml (24 mmol) kyseliny octové byl přikapán při teplotě 0 až 5 °C ledově chladný roztok 1,9 g (6 mmol) draselné soli kyseliny 6  $\alpha$ -brompenicilanové ve 25 ml vody. Když bylo přidání skončeno (asi během 15 minut), byla směs míchána po dobu dalších 20 minut při nízké teplotě. Chladicí lázeň byla odstraněna a ke směsi bylo přidáno 1,52 g (8 mmol) pevného pyrosulfátanu sodného, aby bylo zredukováno nadbytečné oxidační činidlo. Vysrážené kysličníky manganu byly odfiltrovány a asi k 60 ml filtrátu bylo přidáno 20 g pevného chloridu sodného a 50 ml ethylacetátu. Hodnota pH směsi byla upravena na 1,5 přidáním 4N kyseliny chlorovodíkové za míchání a organická fáze byla oddělena. Vodná fáze byla extrahována znovu 25 ml ethylacetátu a spojené organické extrakty byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušeny a odpařeny ve vakuu. Amorfni zbytek takto získaný byl krystalován ze směsi ether-diisopropylether za vzniku 1,1-dioxidu kyseliny 6  $\alpha$ -brompenicilanové, produkt má teplotu tání 124 až 127 °C.

Krystalická draselná sůl výše uvedené látky byla získána přidáním 3,6 ml roztoku 1 M draselné soli kyseliny 2-ethylhexanoové v acetonu k míchanému roztoku 0,94 g (3 mmol) 1,1-dioxidu kyseliny 6  $\alpha$ -brompenicilanové ve 12 ml acetonu.

NMR-spektrum draselné soli 1,1-dioxidu kyseliny 6  $\alpha$ -brompenicilanové (CD<sub>3</sub>OD) vykazovalo signály při  $\delta$ =1,48 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1,59 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 4,48 (s, 1H, 3-H), 5,10 (d, J=2Hz, 1H, 6-H), a 5,35 (d, J=2Hz, 1H, 5-H) ppm. Jako vnitřní standard byl použit tetramethylsilan.

## P ř í p r a v a 2

1,1-dioxid kyseliny 6  $\alpha$ -chlorpenicilanové

Náhradou draselné soli kyseliny 6  $\alpha$ -chlorpenicilanové za draselnou sůl kyseliny 6  $\alpha$ -brompenicilanové způsobem podle přípravy 1 byl získán 1,1-dioxid kyseliny 6  $\alpha$ -chlorpenicilanové v krystalické formě po krystalizaci z diisopropyletheru s teplotou tání 134 až 137 °C.

NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>) vykazovalo signály při  $\delta = 1,50$  (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1,64 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 4,46 (s, 1H, 3-H), 4,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H, 6-H) a 5,18 (d, J = 1,5 Hz, 1H, 5-H) ppm. Tetramethylsilan byl použit jako vnitřní standard.

Krystalická draselná sůl výše uvedené sloučeniny byla získána přidáním ekvimolárního množství 0,8 M roztoku draselné soli kyseliny 2-ethylhexanoové v acetonu k míchanému roztoku 1,1-dioxidu kyseliny 6  $\alpha$ -chlorpenicilanové v acetonu.

## P ř í p r a v a 3

## Chlormethylester 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové

K roztoku 1,17 g (5 mmol) 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové v 7,5 ml dimethylformamidu bylo přidáno 0,98 ml (7 mmol) triethylaminu a 2,18 ml (30 mmol) chlorjodmethanu a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. Po zředění 30 ml ethylacetátu byla reakční směs promyta 3x po 10 ml vody, potom 5 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysušena a odpařena ve vakuu, žádaná látka byla získána ve formě nažloutlého oleje, který krystaloval ze směsi ether-petrolether, teplota tání 94 až 96 °C.

NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>) vykazovalo signály při  $\delta = 1,47$  (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1,66 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 3,53 (d, J = 3 Hz, 2H, 6  $\alpha$ -H a 6 $\beta$ -H), 4,46 (s, 1H, 3-H), 4,68 (t, J = 3 Hz, 1H, 5-H), a 5,85 (ABq, J = 6 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>Cl) ppm. Jako vnitřní standard byl použit tetramethylsilan.

## P ř í p r a v a 4

## Chlorethylester 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové

Byl opakován způsob přípravy podle přípravy 3, avšak místo chlorjodmethanu byl použit 1-chlor-1-jodethan a doba reakce byla zvýšena na 16 hodin, surový 1-chlorethylester 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové byl získán ve formě nažloutlého oleje, který byl čistěn sloupcovou chromatografií na silikagelu v systému ethylacetát-petrolether v poměru 7:3.

## P ř í p r a v a 5

Chlormethylester 1,1-dioxidu kyseliny 6  $\alpha$ -brompenicilanové

Náhradou 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové podle přípravy 3 za 1,1-dioxid kyseliny 6  $\alpha$ -brompenicilanové byl získán chlormethylester 1,1-dioxidu kyseliny 6  $\alpha$ -brompenicilanové ve formě nažloutlého oleje.

NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>) vykazovalo signály při  $\delta = 1,48$  (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1,64 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 4,46 (s, 1H, 3-H), 4,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H, 6-H), 5,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H, 5-H) a 5,80 (ABq, J = 6 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>Cl) ppm. Jako vnitřní standard byl použit tetramethylsilan.

## Příprava 6

Chlormethylester kyseliny 6  $\beta$ -brompenicilanové

Náhradou 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové a triethylaminu v postupu podle přípravy 3 za draselnou sůl kyseliny 6  $\beta$ -brompenicilanové byl získán ve formě viskozního oleje chlormethylester kyseliny 6  $\beta$ -brompenicilanové.

## Příprava 7

## Chlormethylester kyseliny klavulanové

Způsob podle přípravy 3, avšak náhradou 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové a triethylaminu za sodnou sůl kyseliny klavulanové byl získán chlormethylester kyseliny klavulanové.

## Příprava 8

## Chlormethylester 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové

K suspenzi 1,08 g draselné soli 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové ve 12 ml dimethylformamidu bylo přidáno 1,6 g bis-chlormethylsulfátu a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 45 minut. Po zředění 50 ml ethylacetátu byla směs promyta vodou, potom vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysušena a odpařena ve vakuu, čímž byl získán olej, který byl čistěn chromatografií na silikagelu za vzniku žádané sloučeniny identické s látkou popsanou v přípravě 3.

## Příprava 9

Chlormethylester 1,1-dioxidu kyseliny 6 $\alpha$ -chlorpenicilanové

Náhradou 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové za 1,1-dioxidu kyseliny 6 $\alpha$ -chlorpenicilanové v postupu podle přípravy 3 byl získán chlormethylester 1,1-dioxidu kyseliny 6 $\alpha$ -chlorpenicilanové ve formě viskozního oleje.

NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>) vykazovalo signály při  $\delta = 1,48$  (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1,64 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 4,47 (s, 1H, 3-H), 4,68 (d, J = 1,5Hz, 1H, 6-H), 5,17 (d, J = 1,5Hz, 1H, 5-H) a 5,81 (ABq, J = 6Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>Cl) ppm. TMS byl použit jako vnitřní standard.

## Příprava 10

## Jodmethylester 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové

K roztoku 5,6 g (20 mmol) chlormethylesteru 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové ve 45 ml acetonu bylo přidáno 9 g jodidu sodného a směs byla míchána po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. 1,15 g vysráženého chloridu sodného bylo odfiltrováno, rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a takto získaný odparek byl zpracován směsí ethylacetátu-ether v poměru 1:1, 6 g nerozpuštěného jodidu sodného bylo odfiltrováno a filtrát byl odpařen za sníženého tlaku.

Zbýlý olej byl čistěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (směs ethylacetát-n-hexyn v poměru 4:6) za vzniku výše uvedené látky ve formě bezbarvých krystalů s teplotou tání 101 až 102 °C.

## P ř í p r a v a 11

Hydrát 1,1-dioxidu kyseliny 6 $\beta$ -aminopenicilanovéA. 1,1-dioxidu kyseliny 6 $\beta$ -benzyloxykarbonyleminopenicilanové

K míchanému roztoku 63,5 g kyseliny 6 $\beta$ -benzyloxykarbonyleminopenicilanové a 18,1 g hydrogen uhličitany draselného v 1 125 ml vody byl pomalu přidán (asi během 45 minut) při teplotě 0 °C roztok 38 g manganistanu draselného v 915 ml vody. Během oxidace bylo udržováno v reakční směsi pH 6,5 přidáváním zředěné kyseliny sírové. Nerozpustný materiál byl odstraněn filtrací a filtrát byl extrahován ethyletherem. Získaná vodná fáze byla znovu zfiltrována a po přidání 600 ml ethylacetátu byla okyselena na pH 2,5 za míchání. Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována 2 x po 300 ml dalšího ethylacetátu. Po vysušení byly spojené ethylacetátové roztoky odpařeny ve vakuu. Zbytek byl překrystalován ze směsi 250 ml ethylacetátu s 500 ml petroletheru, čímž byla získána čistá látka o teplotě tání 153 až 154 °C,  $[\alpha]_D^{20}$ : +146,9 ° (c = 1,96 % ethanol).

B. Hydrát 1,1-dioxidu kyseliny 6 $\beta$ -aminopenicilanové

Filtrovaný roztok 15,3 g 1,1-dioxidu kyseliny 6 $\beta$ -benzyloxykarbonyleminopenicilanové a 4 g hydrogen uhličitany draselného ve 160 ml vody byl hydrogenován na 5 g 10% paladia na síranu barnatém po dobu 4 hodin při mírně zvýšeném tlaku. Po filtraci a extrakci 100 ml ethyletheru byla hodnota pH ledového vodného roztoku upravena na 2,5. Takto vzniklá sraženina byla odfiltrována, promyta vodou a usušena na vzduchu. Překrystalizace ze směsi dimethylformamid-voda poskytla čistý monohydrát, teplota tání 199 až 200 °C (rozklad),  $[\alpha]_D^{20}$ : +252,9 ° (c = 1, dimethylformamid).

## P ř í p r a v a 12

## Chlormethylester kyseliny 1,1-dioxopenicilanové

Ke směsi 2,7 g (10 mmol) draselné soli kyseliny 1,1-dioxopenicilanové, 6,0 g (60 mmol) hydrogen uhličitany draselného a 0,34 g (1 mmol) tetrabutylamoniumhydrogensulfátu v 10 ml vody a 15 ml dichlormethanu, bylo přidáno 1,5 ml chlormethylchlorsulfátu. Po míchání po dobu 1 hodiny při teplotě 30 °C byla směs zfiltrována a organická vrstva byla oddělena a vysušena (nad síranem sodným). Po zředění 25 ml 2-propanolu byl roztok koncentrován asi na 10 ml ve vakuu a ponechán po dobu 1 hodiny při teplotě 5 °C. Krystaly byly odfiltrovány, promyty studeným 2-propanolem a vysušeny ve vakuu za vzniku výše uvedené látky ve formě bezbarvých krystalů s teplotou tání 94 až 96 °C.

## P ř í p r a v a 13

## 1-chlorethylester kyseliny 1,1-dioxopenicilanové

Ke směsi 40,7 g (0,15 mol) draselné soli kyseliny 1,1-dioxopenicilanové, 25,5 g (0,15 mol) dusičnanu stříbrného a 7,5 g kysličníku stříbrného v 750 ml acetonitrilu bylo přidáno 42 ml 1-chlor-1-jodethanu. Po míchání po dobu 48 hodin při teplotě místnosti byly soli stříbra odfiltrovány a filtrát byl odpařen ve vakuu k suchu. Zbytek byl rozpuštěn ve 200 ml ethylacetátu a roztok byl promyt nasyceným roztokem chloridu sodného, zfiltrován, vysušen a odpařen ve vakuu. Chromatografie odparku na silikagelu (směs hexan-ethylacetát v poměru 3:2) poskytla titulní sloučeninu jako krystalickou směs s teplotou tání 130 až 132 °C.

## Příprava 14

## 3-jodethylester kyseliny 1,1-dioxopenicilanové

K roztoku 30 g (~ 0,1 mol) 1-chlorethylesteru kyseliny 1,1-dioxopenicilanové ve 100-ml acetonu bylo přidáno 30 g (0,2 mol) jodidu sodného a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3 dní. Byl přidán vodný roztok thiosíranu sodného a aceton byl odstraněn ve vakuu. Oddělený olej byl rozpuštěn v ethylacetátu a roztok byl promyt vodou, vysušen a odpařen ve vakuu. Zbylý olej byl chromatografován na silikagelu (směs hexan-ethylacetát v poměru 3:1) a poskytl krystalickou směs (teplota tání 134 až 136 °C) diastereomerních 1-jodethyl- a 1-chlorethylesterů, obsahujících 40 % hmotnostních jedloučiny podle mikroanalytického stanovení jodu.

## Příprava 15

## Chlormethylester kyseliny 6β-brompenicilanové

K míchanému roztoku 0,96 g (3 mmol) draselné soli kyseliny 6β-brompenicilanové a 1,80 g uhličitanu draselného (18 mmol) v 9 ml vody a 9 ml ethylacetátu bylo přidáno 0,1 g (0,3 mmol) tetrabutylamoniumhydrogensulfátu, následovalo přidání 0,45 ml (4,5 mmol) chlor-methylchlorsulfonátu a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny. Organická fáze byla oddělena a vodná fáze extrahována ještě jednou 9 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty byly promyty 2 x po 5 ml vody, vysušeny a koncentrovány za sníženého tlaku asi na 5 ml. Koncentrát byl podroben sloupcové chromatografii na silikagelu (směs petrolether-ethylacetát v poměru 9:1) za získání čistého chlormethylesteru kyseliny 6β-brompenicilanové jako téměř bezbarvého oleje.

NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>) vykazovalo signály při δ = 1,54 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1,70 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 4,54 (s, 1H, 3-H), 5,35 a 5,59 (2d, J = 4Hz, 2H, 5-H a 6-H) a 5,77 (ABq, J = 5Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>Cl) ppm. Jako vnitřní standard byl použit tetramethylsilan.

## Příprava 16

## Jodmethylester kyseliny 6β-brompenicilanové

K roztoku 0,82 g (2,5 mmol) chlormethylesteru kyseliny 6β-brompenicilanové v 5 ml acetonu bylo přidáno 0,75 g (5,0 mmol) jodidu sodného a po chránění před světlem byla reakční směs míchána po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Vysrážený chlorid sodný byl odfiltrován, promyt 2 x po 1 ml acetonu a filtrát byl odpařen ve vakuu za vzniku olejovitého odparku, který byl rozpuštěn ve 20 ml ethylacetátu. Získaný roztok byl promyt 2 x po 10 ml vody, vysušen nad síranem hořečnatým a po zkoncentrování asi na 5 ml za sníženého tlaku byl podroben sloupcové chromatografii na silikagelu ve směsi ether-ethylacetát v poměru 9:1 jako elučním činidlem. Frakce obsahující čistou titulní látku, jak bylo ověřováno chromatografií na tenké vrstvě (TLC), byly spojeny a odpařeny ve vakuu za vzniku jodmethylesteru kyseliny 6β-brompenicilanové ve formě slabě nažloutlého oleje.

NMR-spektrum vykazovalo signály při δ = 1,55 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1,69 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 4,50 (s, 1H, 3-H), 5,34 a 5,57 (2d, J = 4Hz, 2H, 5-H a 6-H) a 5,97 (ABq, J = 5Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>I) ppm. Jako vnitřní standard byl použit tetramethylsilan.

## Příprava 17

Chlormethylester kyseliny 1,1-dioxo-6 $\beta$ -(2,6-dimethoxybenzamido)penicilanové

1,8 ml chlormethylchlorsulfonátu (18 mmol) bylo přidáno během 20 minut při teplotě místnosti ke směsi 6,2 g (15 mmol) kyseliny 1,1-dioxo-6 $\beta$ -(2,6-dimethoxybenzamido)penicilanové (sulfon methicilinu), 8,7 g (87 mmol) hydrogenuhličitanu draselného a 0,51 g (1,5 mmol) tetrabutylaminiuhydrogensulfátu v 15 ml vody a 15 ml dichlormethanu.

Po míchání po dobu dalších 15 minut byla organická fáze oddělena, vysušena a odpařena ve vakuu za vzniku oleje, který krystaloval z 96% ethanolu a poskytl bezbarvé krystaly s teplotou tání 142 až 143 °C (rozklad). Dvě krystalizace ze směsi acetonu a vody poskytly analytický vzorek o teplotě tání 154 až 155 °C (rozklad)  $[\alpha]_D^{20}$ : +195 ° (c = 1, chloroform).

## Příprava 18

Jodmethylester kyseliny 1,1-dioxo-6 $\beta$ -(2,6-dimethoxybenzamido)penicilanové

3 g (20 mmol) jodidu sodného bylo přidáno k roztoku 2,31 g (5 mmol) chlormethylesteru kyseliny 1,1-dioxo-6 $\beta$ -(2,6-dimethoxybenzamido)penicilanové v 10 ml acetonu a reakční směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Po přidání vody se vysrážela titulní sloučenina ve formě krystalů, které byly izolovány filtrací a vysušeny ve vakuu, teplota tání 153 až 156 °C (rozklad).

Produkt byl rozpuštěn ve směsi acetonu a 96% ethanolu, aceton byl odstraněn ve vakuu a žádaná látka zkrystalizovala. Opakováním tohoto postupu teplota tání stoupla na 169 až 170 °C (rozklad),  $[\alpha]_D^{20}$ : +197 ° (c = 1, chloroform).

## Příprava 19

Chlormethylester kyseliny 1,1-dioxo-6 $\alpha$ -chlorpenicilanové

Náhradou draselné soli kyseliny 1,1-dioxo-6 $\alpha$ -chlorpenicilanové za draselnou sůl kyseliny 6 $\beta$ -brompenicilanové při postupu podle přípravy 15 byla získána titulní sloučenina ve formě bezbarvých krystalů ze směsi ether-diisopropylether, teplota tání 111 až 113 °C,  $[\alpha]_D^{20}$ : +210 ° (c = 0,5, chloroform).

## Příprava 20

Jodmethylester kyseliny 1,1-dioxo-6 $\alpha$ -chlorpenicilanové

Náhradou chlormethylesteru kyseliny 1,1-dioxo-6 $\alpha$ -chlorpenicilanové za chlormethylester kyseliny 6 $\beta$ -brompenicilanové při postupu podle přípravy 16, byla získána titulní látka ve formě bezbarvé pěny.

NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>) vykazovalo signály při  $\delta$  = 1,49 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1,62 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 4,41 (s, 1H, 3-H), 4,46 a 5,16 (2d, J = 1,5Hz, 2H, 5-H a 6-H) a 6,01 (ABq, J = 5Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>J) ppm. Jako vnitřní standard byl použit tetramethylsilan.

## P ř í p r a v a 21

Chlormethylester kyseliny 1,1-dioxo-6 $\alpha$ -brompenicilanové

Náhradou draselné soli kyseliny 1,1-dioxo-6 $\alpha$ -brompenicilanové za draselnou sůl kyseliny 6 $\beta$ -brompenicilanové při postupu podle přípravy 15 byla získána titulní látka ve formě bezbarvých krystalů z etheru-diisopropyletheru, o teplotě tání 92 až 93 °C,  $[\alpha]_D^{20}$ : +185 ° (c = 0,5, chloroform).

## P ř í p r a v a 22

Jodmethylester kyseliny 1,1-dioxo-6 $\alpha$ -brompenicilanové

Náhradou chlormethylesteru kyseliny 1,1-dioxo-6 $\alpha$ -brompenicilanové za chlormethylester kyseliny 6 $\beta$ -brompenicilanové při postupu podle přípravy 16, byla získána titulní sloučenina ve formě bezbarvé pěny, která vzdorovala krystalizaci.

NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>) vykazovalo signály při  $\delta$  = 1,49 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1,63 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 4,41 (s, 1H, 3-H), 4,70 a 5,16 (2d, J = 1,5Hz, 2H, 5-H a 6-H) a 6,01 (ABq, J = 5Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>I) ppm. Jako vnitřní standard byl použit tetramethylsilan.

## P ř í p r a v a 23

Chlormethylester kyseliny 6 $\beta$ -jodpenicilanové

Náhradou draselné soli kyseliny 6 $\beta$ -jodpenicilanové za draselnou sůl kyseliny 6 $\beta$ -brompenicilanové při postupu podle přípravy 15, byla získána titulní sloučenina jako slabě nažloutlý olej.

NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>) vykazovalo signály při  $\delta$  = 1,52 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1,71 (s, 3H, 2-CH), 4,55 (s, 1H, 3-H), 5,40 a 5,63 (2d, J = 3,5Hz, 2H, 5-H a 6-H) a 5,78 (ABq, J = 5,5Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>Cl) ppm. Tetramethylsilan byl použit jako vnitřní standard.

## P ř í p r a v a 24

Jodmethylester kyseliny 6 $\beta$ -jodpenicilanové

Náhradou chlormethylesteru kyseliny 6 $\beta$ -jodpenicilanové za chlormethylester kyseliny 6 $\beta$ -brompenicilanové při postupu podle přípravy 16 byla získána titulní sloučenina ve formě nažloutlého oleje.

NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>) vykazovalo signály při  $\delta$  = 1,53 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1,70 (s, 3H, 2-CH), 4,53 (s, 1H, 3-H), 5,39 a 5,61 (2d, J = 4,5Hz, 2H, 5-H a 6-H) a 6,00 (ABq, J = 5,5Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>J) ppm. Jako vnitřní standard byl použit tetramethylsilan.

## P ř í p r a v a 25

Chlormethylester kyseliny 6 $\beta$ -chlorpenicilanové

Náhradou draselné soli kyseliny 6 $\beta$ -chlorpenicilanové za draselnou sůl kyseliny 6 $\beta$ -brompenicilanové při postupu podle přípravy 15, byla získána titulní sloučenina ve formě bezbarvého oleje.

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) vykazovalo signály při  $\delta = 1,53$  (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1,69 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 4,54 (s, 1H, 3-H), 5,24 a 5,62 (2d,  $J = 4\text{Hz}$ , 2H, 5-AH a 6-AH) a 5,80 (ABq,  $J = 5\text{Hz}$ , 2H,  $\text{OCH}_2\text{Cl}$ ) ppm. Tetramethylsilan byl použit jako vnitřní standard.

#### Příprava 26

##### Jodmethylester kyseliny 6 $\beta$ -chlorpenicilanové

Náhradou chlormethylesteru kyseliny 6 $\beta$ -chlorpenicilanové za chlormethylester kyseliny 6 $\beta$ -brompenicilanové při postupu podle přípravy 16 byla získána titulní sloučenina ve formě slabě nažloutlého oleje.

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) vykazovalo signály při  $\delta = 1,52$  (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1,69 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 4,52 (s, 1H, 3-H), 5,22 a 5,58 (2d,  $J = 4\text{Hz}$ , 2H, 5-H a 6-H) a 5,99 (ABq,  $J = 5\text{Hz}$ , 2H,  $\text{OCH}_2\text{I}$ ) ppm. Tetramethylsilan byl použit jako vnitřní standard.

#### Příprava 27

##### Chlormethylester kyseliny 6 $\beta$ -brompenicilanové

###### A. Chlormethylester kyseliny 6,6-dibrompenicilanové

Náhradou draselné soli kyseliny 6,6-dibrompenicilanové místo draselné soli kyseliny 6 $\beta$ -brompenicilanové při postupu podle přípravy 15, byla získána titulní sloučenina jako slabě nažloutlý olej, který krystaloval ze směsi ether-diisopropylether, teplota tání 105 až 107 °C,  $[\alpha]_D^{20} +206^\circ$  ( $c = 0,5$ , chloroform).

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) vykazovalo signály při  $\delta = 1,54$  (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1,66 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 4,60 (s, 1H, 3-H), 5,80 (ABq,  $J = \text{Hz}$ , 2H,  $\text{OCH}_2\text{Cl}$ ), a 5,83 (s, 1H, 5-H) ppm. Tetramethylsilan byl použit jako vnitřní standard.

###### B. Chlormethylester kyseliny 6 $\beta$ -brompenicilanové

K míchání roztoku 1,63 g (4 mmol) chlormethylesteru kyseliny 6,6-brompenicilanové ve 40 ml suchého benzenu bylo přidáno pod dusíkem při teplotě 0 °C 1,16 g (4 mmol) hydridu tri-n-butylcínů. Po míchání při teplotě místnosti po dobu 18 hodin byla směs odpařena ve vakuu. Zbylý olej byl čistěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (ze směsi petrolether-ethylacetát v poměru 65:11) za vzniku čistého chlormethylesteru kyseliny 6 $\beta$ -brompenicilanové ve formě slabě nažloutlého oleje.

NMR-spektrum produktu bylo identické se spektrem sloučeniny popsané v přípravě 15.

#### Příprava 28

##### Brommethylester kyseliny 1,1-dioxopenicilanové

K roztoku 1,0 g bromidu sodného v 10 ml N,N-dimethylformamidu bylo přidáno 0,28 g (1 mmol) chlormethylesteru kyseliny 1,1-dioxopenicilanové a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 20 hodin. Po zředění 50 ml ethylacetátu byla směs promyta 4 x po 10 ml vody, vysušena a odpařena ve vakuu. Odparek byl čistěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za vzniku žádaného produktu jako nažloutlého oleje.



NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) vykazovalo signály při  $\delta = 1,49$  (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1,64 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 3,52 (m, 2H, 6-H), 4,47 (s, 1H, 3-H), 4,75 (m, 1H, 5-H) a 5,98 (ABq,  $J = 4,5\text{Hz}$ , 2H,  $\text{OCH}_2\text{Br}$ ) ppm. Trimethylchlorsilan byl použit jako vnitřní standard.

Vynález bude dále popsán v následujících příkladech, které však vynález nikterak neomezuji.

#### Příklady provedení

##### Příklad 1

Hydrochlorid 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanátu

A. 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(D- $\alpha$ -azido- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanát

K roztoku 2,54 g (6 mmol) chlormethylesteru kyseliny 6-(D- $\alpha$ -azido- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanové ve 35 ml dimethylformamidu bylo přidáno 1,63 g (6 mmol) draselné soli kyseliny 1,1-dioxidpenicilanové a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 20 hodin. Po zředění 140 ml ethylacetátu byla směs promyta 4 x po 35 ml vody, potom 20 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a organická fáze byla vysušena a odpařena ve vakuu. Takto získaný olejovitý odparek byl čistěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (cyklohexan-ethylacetát, 1:1) za vzniku požadované sloučeniny ve formě nažloutlého oleje.

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) vykazovalo signály při  $\delta = 1,43$  (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1,52 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1,59 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1,66 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 3,48 (d,  $J = 3\text{Hz}$ , 2H, 6 $\alpha$ -H a 6 $\beta$ -H), 4,44 (s, 1H, 3-H), 4,51 (s, 1H, 3-H), 4,63 (t,  $J = 3\text{Hz}$ , 1H, 5-H), 5,13 (s, 1H,  $\text{CHN}_3$ ), 5,65 (s, 2H, 5-H a 6-H), 5,92 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ) a 7,48 (s, 5H, aromatický CH) ppm. Tetramethylsilan byl použit jako vnitřní standard.

B. Hydrochlorid 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanátu

Roztok 1,77 g (2,85 mmol) 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(D- $\alpha$ -azido- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanátu ve 25 ml ethylacetátu byl umístěn v trojhrdlé baňce, opatřené trubicí pro přívod a odvod plynu, skleněnou kombinovanou kalomelovou elektrodou a byretou opatřenou automatickým titratorem. Bylo přidáno 20 ml vody a 1,77 g 10 % paladia na uhlí a systém byl promyt dusíkem. Potom byl do suspenze za míchání uváděn proud vodíku a hodnota pH 2,5 ve vodné fázi byla udržována přidáváním 0,5 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové pomocí automatického titrátoru. Když byla spotřeba kyseliny zastavena, reakční nádoba byla promývána dusíkem dokud všechny vodík nebyl odstraněn a katalyzátor byl odfiltrován. Vodná fáze byla oddělena a lyofilizována za vzniku žádaného produktu ve formě bezbarvé pěny.

NMR-spektrum ( $\text{D}_2\text{O}$ ) vykazovalo signály při  $\delta = 1,38$  (s, 6H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1,46 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1,58 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 3,56 (m, 2H, 6-H a 6-H), 4,60 (s, 1H, 3-H), 4,63 (s, 1H, 3-H), 5,03 (m, 1H, 5-H), 5,27 (s, 1H,  $\text{CH-NH}_2$ ), 5,53 (s, 2H, 5-H a 6-H), 5,97 (bs, 1H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ) a 7,53 (s, 5H, aromatický CH) ppm. Tetramethylsilan byl použit jako vnitřní standard.

##### Příklad 2

Hydrochlorid 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-[D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(p-hydroxyfenyl)acetamido]penicilanátu

A. 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-[N-(benzyloxykarbonyl)-D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(p-hydroxyfenyl)acetamido] penicilanát

K roztoku 1,41 g (5mmol) chlormethylesteru 1,1-dioxidu kyseliny penicilanové nebo ekvivalentního množství příslušného jodmethylesteru při podstatně kratší reakční době ve 25 ml dimethylformamidu bylo přidáno 2,46 g (5 mmol) draselné soli kyseliny 6-[N-(benzyloxykarbonyl)-D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(p-hydroxyfenyl)acetamido] penicilanové a směs byla míchána po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Po naředění 100 ml ethylacetátu byla směs promyta 4 x po 25 ml vody a odpařena ve vakuu. Olejovitý odparek byl čistěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (ethylacetát-petrolether 8:2) za vzniku žádané sloučeniny ve formě nažloutlého oleje.

B. Hydrochlorid 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-[ $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(p-hydroxyfenyl)acetamido] penicilanátu

Benzyloxykarbonylová chránicí skupina látky připravené v příkladu 2A byla odstraněna hydrogenací za normálního tlaku za použití způsobu popsaného v příkladu 1B za vzniku titulní sloučeniny ve formě bezbarvého amorfního produktu.

### P ř í k l a d 3

Hydrochlorid 1-(1,1-dioxopenicilanoyloxy)ethyl-6-(D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanátu

Náhradou  $\alpha$ -chlorethylesteru kyseliny 6-(D- $\alpha$ -azido- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanové za odpovídající chlormethylester při postupu podle příkladu 1A byl získán 1-(1,1-dioxopenicilanoyloxy)ethyl-6-(D- $\alpha$ -azido- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanát.

B. Postupem podle příkladu 1B, avšak při nahrazení 1,1-dioxopenicilanoyloxymethylesteru kyseliny 6-(D- $\alpha$ -azido- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanové 1-(1,1-dioxopenicilanoyloxy)ethyl-6-(D- $\alpha$ -azido- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanátem byl získán 1-(1,1-dioxopenicilanoyloxy)ethyl-6-(D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanát-hydrochlorid ve formě bezbarvého produktu.

### P ř í k l a d 4

Sodná sůl 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(D,L- $\alpha$ -karboxy- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanátu

A. 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(D,L- $\alpha$ -benzyloxykarbonyl- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanát

Postupem popsaným v příkladu 2A, avšak při náhradě 6-[N-benzyloxykarbonyl-D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(p-hydroxyfenyl)acetamido] penicilanátu draselného 6-(D,L- $\alpha$ -benzyloxykarbonyl- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanátem sodným byla získána žádaná sloučenina.

B. Sodná sůl kyseliny 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(D,L- $\alpha$ -karboxy- $\alpha$ -fenylacetamido) penicilanové

K roztoku 1,43 g (2 mmol) 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(D,L- $\alpha$ -benzyloxykarbonyl- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanátu ve 20 ml ethanolu bylo přidáno 10% paladium na uhlí a směs byla hydrogenována za normálního tlaku až ustala spotřeba vodíku. Katalyzátor byl odstraněn filtrací, promyt ethanolem a filtrát byl odpařen ve vakuu. Takto získaný olejovitý odparek byl rozpuštěn v 15 ml ethylacetátu, bylo přidáno 15 ml vody a hodnota pH vodného roztoku byla upravena na 7,0 přidáním 0,2 N vodného roztoku hydroxidu sodného za míchání. Vodná fáze byla oddělena a lyofilizována, čímž byla získána žádaná látka ve formě nažloutlé pěny.

## P ř í k l a d 5

Hydrochlorid klavulanoyloxymethyl-6-(D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanátu

Způsobem popsaným v příkladu 1A, avšak náhradou sodné soli kyseliny klavulanové místo draselné soli 1,1-dioxiu kyseliny penicilanové byl získán klavulanoyloxymethyl-6-(D- $\alpha$ -azido- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanát ve formě nažloutlého oleje.

Katalytickou hydrogenací výše uvedeného meziprojektu způsobem popsaným v příkladu 1B, byla získána titulní sloučenina ve formě amorfního prášku.

## P ř í k l a d 6

Hydrochlorid 1,1-dioxo-6 $\alpha$ -chlorpenicilanoyloxymethyl-6-(D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanátu

Způsobem popsaným v příkladu 2A, avšak náhradou chlormethylesteru 1,1-dioxiu kyseliny 6 $\alpha$ -chlorpenicilanové místo chlormethylesteru 1,1-dioxiu kyseliny penicilanové a triethylaminové soli kyseliny 6-[N-(1-N,N-dimethylaminokarbonylpropan-2-yl)-D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido]penicilanové místo draselné soli 6-[N-(benzyloxykarbonyl)-D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -( $\beta$ -hydroxyfenyl)acetamido]-penicilanové byl získán 1,1-dioxo-6 $\alpha$ -chlorpenicilanoyloxymethyl-6-[N-(1-N,N-dimethylaminokarbonylpropan-2-yl)-D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido]penicilanát.

Chránicí skupina ve výše uvedeném meziprojektu byla odstraněna kyselé katalyzovanou hydrolyzou (při ~3) ve směsi ethylacetát-voda (1:1), po oddělení a lyofilizaci vodné fáze byla získána titulní sloučenina ve formě amorfního produktu.

## P ř í k l a d 7

Hydrochlorid 6 $\beta$ -brompenicilanoyloxymethyl-6-(D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanátu

Způsobem popsaným v příkladu 2A, avšak náhradou chlormethylesteru kyseliny 6 $\beta$ -brompenicilanové za chlormethylester 1,1-dioxiu kyseliny penicilanové a triethylaminové soli kyseliny 6-[N-(1-N,N-dimethylaminokarbonylpropan-2-yl)-D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido]penicilanové za draselnou sůl kyseliny 6-[N-(benzoyloxykarbonyl)-D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -( $\beta$ -hydroxyfenyl)acetamid]penicilanové se získá 6 $\beta$ -brompenicilanoyloxymethyl-6-[N-(1-N,N-dimethylaminokarbonylpropan-2-yl)-D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido]penicilanát.

Chránicí skupina ve výše uvedeném meziprojektu byla odstraněna kyselé katalyzovanou hydrolyzou (pH ~3) ve směsi ethylacetát-voda (1:1), vedoucí po oddělení a lyofilizaci získané vodné fáze k titulní sloučenině ve formě amorfního produktu.

## P ř í k l a d 8

Hydrochlorid klavulanoyloxymethyl-6-(D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanátu

A. Jodmethylester kyseliny 6-(D- $\alpha$ -azido- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanové

K roztoku 1,32 g (3 mmol) chlormethylesteru kyseliny 6-(D- $\alpha$ -azido- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanové ve 25 ml acetonu bylo přidáno 1,80 g (12 mmol) jodidu sodného a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Sraženina byla odfiltrována a filtrát byl odpařen ve vakuu. Odparek byl extrahován 25 ml ethylacetátu, extrakt byl zkoncentrován asi na 3 ml a podroben sloupcové chromatografii na silikagelu za použití směsi hexan-ethylacetát v poměru 1:1 jako elučního činidla. Frakce obsahující žádanou látku byly spojeny a odpařeny ve vakuu, čímž byla získána titulní látka ve formě nažloutlého oleje.

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) vykazovalo signály při  $\delta = 1,58$  (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1,67 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 4,47 (s, 1H, 3-H), 5,13 (s, 1H,  $\text{CHN}_3$ ), 5,52 až 5,82 (m, 2H, 5-H a 6-H), 6,00 (ABq, 2H,  $\text{OCH}_2\text{J}$ ), 7,4 (s, 5H, aromatický CH) a 7,07 až 7,4 (m, 1H, CONH) ppm. Tetramethylsilan byl použit jako vnitřní standard.

#### B. Klavulanoyloxymethyl-6-(D- $\alpha$ -azido- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanát

K roztoku 378 mg (0,73 mmol) jodmethylesteru kyseliny 6-(D- $\alpha$ -azido- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanové ve 3,8 ml triamidu kyseliny hexamethylfosforečné bylo přidáno 90 mg (0,44 mmol) lithné soli kyseliny klavulanové a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny. Potom byla reakční směs zředěna 90 ml ethylacetátu a promyta 3 x po 20 ml vody, potom 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysušena a odpařena ve vakuu. Takto získaný žlutý olej byl čistěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexan-ethylacetát v poměru 1:4 jako elučního činidla, za vzniku žádané látky ve formě mírně nažloutlé pěny.

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) vykazovaly signály při  $\delta = 1,51$  (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1,64 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 3,11 (d,  $J = 17\text{Hz}$ , 1H, 6-H), 3,51 (dd,  $J = 17\text{Hz}$ ,  $J_2 = 3\text{Hz}$ , 1H, 6-H), 4,25 (d,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H, CHOH), 4,51 (s, 1H, 3-H), 4,92 (m, 1H, =CH-), 5,13 (s, 1H, 5-H), 5,13 (s, 1H, 3-H), 5,5 až 5,8 (m, 3H, 5-H, 6-H a  $\text{CHN}_3$ ), 5,89 (ABq, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 7,16 (d,  $J = 8,5\text{Hz}$ , 1H, CONH) a 7,41 (m, 5H, aromatický CH) ppm. Jako vnitřní standard byl použit tetramethylsilan.

#### C. Hydrochlorid klavulanoyloxymethyl-6-(D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanátu

Rožtok 130 mg (0,22 mol) klavulanoyloxymethylesteru kyseliny 6-(D- $\alpha$ -azido- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanové ve 200 ml ethylacetátu byl vnesen do trojhrdlé baňky opatřené vstupní a výstupní trubicí pro plyn, skleněnou kombinovanou kalomelovou elektrodou a byretou. Bylo přidáno 20 ml vody a 130 mg 10% paladinového katalyzátoru na uhlí a systém byl propláchnut dusíkem. Reakční směs byla sycena vodíkem za míchání a hodnota pH byla udržována na 2,5 současným přidáváním 0,1 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Když byla skončena spotřeba kyseliny, baňka byla vypláchnuta dusíkem a katalyzátor byl odfiltrován. Vodná vrstva byla oddělena, zfiltrována a lyofilizována, čímž byl získán požadovaný produkt ve formě bezbarvého prášku.

NMR-spektrum ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$  vykazovalo signály při  $\delta = 1,30$  (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1,44 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 3,12 (d,  $J = 17\text{Hz}$ , 1H, 6-H), 3,65 (dd,  $J_1 = 17\text{Hz}$ ,  $J_2 = 3\text{Hz}$ , 1H, 6-H), 4,00 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4,42 (s, 1H, 3-H), 4,75 (m, 1H, -CH=), 5,15 (bs, 1H, 3-H), 5,40 až 5,75 (m, 3H, 5-H, 6-H a  $\text{CHNH}_2$ ), 5,85 (ABq, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 7,50 (m, 5H, aromatický CH) a 9,54 (d,  $J = 7\text{Hz}$ , 1H, CONH) ppm. Trymethylsilán byl použit jako vnitřní standard.

### P ř í k l a d 9

#### Hydrochlorid klavulanoyloxymethyl-6-[D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(p-hydroxyfenyl)acetamido]penicilanátu

##### A. Chlormethylester kyseliny 6-[N-benzyloxykarbonyl-D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(p-hydroxyfenyl)acetamido]penicilanové

K suspenzi 2,46 g (5mmol) dreselné soli kyseliny 6-[N-benzyloxykarbonyl-D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(p-hydroxyfenyl)acetamido]penicilanové ve 25 ml N,N-dimethylformamidu bylo přidáno 2,18 ml (30mmol) chlorjodmethanu a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu tří hodin. Po zředění reakční směsi 100 ml ethylacetátu byla směs promyta 4 x po 25 ml vody a odpařena ve vakuu. Odparek byl čistěn sloupcovou chromatografií za silikagelu (za použití směsi ethylacetát-hexan 1:1 jako elučního činidla) za vzniku žádané sloučeniny ve formě nažloutlého oleje.

B. Hydrochlorid klavulanoyloxymethyl-6- [D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(p-hydroxyfenyl)acetamido] penicilanátu

Způsobem analogických příkladů 8A, 8B, 8C, avšak náhradou chlormethylesteru kyseliny 6- [N-benzyloxykarbonyl-D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(p-hydroxyfenyl)acetamido] penicilanové za chlormethyl-ester kyseliny 6- [D- $\alpha$ -azido- $\alpha$ -fenylacetamido] penicilanové byla získána titulní sloučenina ve formě bezbarvého lyofilizovaného prášku.

IČ-spektrum (KBr) vykazovalo význačné pásy při 1 775 a 1 690  $\text{cm}^{-1}$ .

P ř í k l a d 10

Sodná sůl kyseliny 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6- [D,L- $\alpha$ -karboxy- $\alpha$ -fenylacetamido] penicilanové

A. 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(D,L- $\alpha$ -benzyloxykarbonyl- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanát

K suspenzi sodné soli 0,98 g (2 mmol) 6-(D,L- $\alpha$ -benzyloxykarbonyl- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanové v 10 ml N,N-dimethylformamidu bylo přidáno 0,75 g (2 mmol) 1,1-dioxidu jodmethylpenicilanátu a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě místnosti. Bylo přidáno 50 ml ethylacetátu a směs byla extrahována 3 x po 12 ml nasyceného vodného roztoku chloridu vápenatého a odpařena ve vakuu. Olejovitý odparek byl čistěn chromatografií na silikagelu za použití směsi hexan-ethylacetát 1:1 jako elučního činidla za vzniku požadované látky ve formě nažloutlého oleje.

NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) vykazovalo signály při  $\delta = 1,46$  až  $1,6$  (m, 12H, 2- $\text{CH}_3$ ), 3,46 (m, 2H, 6-H), 4,4 až 4,5 (m, 2H, 3-H a  $\text{CHCO}$ ), 4,56 až 4,65 (m, 2H, 3-H a 5-H), 5,19 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 5,4 až 5,75 (m, 2H, 5-H a 6-H), 5,9 (ABq, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 7,3 (s, 5H, aromatický CH), 7,35 (s, 5H, aromatický CH) a 7,5 až 7,95 (m, 1H, CONH) ppm. Trimethylsilan byl použit jako vnitřní standard.

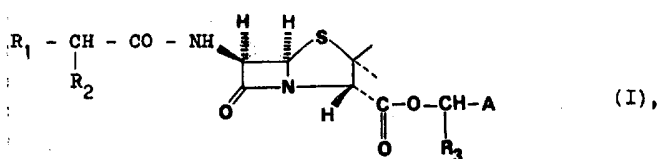
B. Sodná sůl kyseliny 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(D,L- $\alpha$ -karboxy- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanové

K roztoku 1,0 g (1,4 mmol) 1,1-dioxopenicilanoyloxymethyl-6-(D,L- $\alpha$ -benzyloxykarbonyl- $\alpha$ -fenylacetamido)penicilanátu ve 25 ml ethylacetátu bylo přidáno 25 ml vody a 1,0 g 10% paladinového katalyzátoru na uhlí a hodnota reakční směsi byla nastavena na 7,0. Míchanou reakční směsí byl probubláván vodík a hodnota pH byla udržována přidáváním 0,1 N vodného roztoku hydroxidu sodného. Když skončila spotřeba báze (asi po uplynutí doby 1 hodiny) byl katalyzátor odfiltrován a vodná fáze oddělena, zfiltrována, lyofilizována a poskytla žádaný produkt ve formě bezbarvého prášku.

NMR-spektrum ( $\text{D}_2\text{O}$ ) vykazovalo signály při  $\delta = 1,47$  (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1,53 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1,63 (s, 6H, 2- $\text{CH}_3$ ), 3,55 (m, 2H, 6-H), 4,12 (s, 1H, 3H), 4,17 (s, 1H, 3-H), 4,70 (s, 1H,  $\text{CHCO}$ ), 5,00 (m, 1H, 5-H), 5,45 až 5,7 (m, 2H, 5-H a 6-H), 6,00 (bs, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 7,42 (s, 5H, aromatický CH) ppm. Trimethylsilan byl použit jako vnitřní standard.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

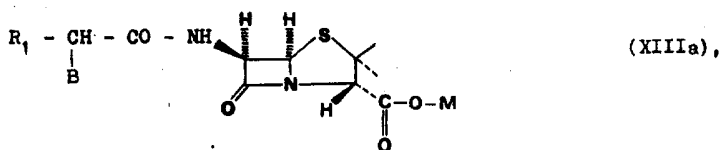
1. Způsob výroby nových acyloxyalkyl-6-( $\alpha,\alpha$ -disubstituovaných acetamido)penicilanátů obecného vzorce I



ve kterém

- $R_1$  značí fenylovou, 4-hydroxyfenylovou, 1,4-cyklohexadienylovou nebo 3-thienylovou skupinu,  
 $R_2$  značí  $-NH_2$  nebo  $-COOH$  skupinu,  
 $R_3$  značí atom vodíku nebo  $C_1 - C_6$ -alkylovou, fenylovou nebo fenylo- $C_1 - C_4$ -alkylovou skupinu, s výhodou methylovou, fenylovou nebo benzylovou skupinu, a  
 A značí 1,1-dioxo-penicilanyloxy-, klavulanoyloxy-, 1,1-dioxo-6 $\alpha$ -halogenpenicilanyloxy-, 1,1-dioxo-6 $\beta$ -(2,6-dimethoxybenzamido)-penicilanyloxy-nebo 6 $\beta$ -halogenpenicilanyloxy-skupinu, přičemž halogen je chlor, brom nebo jód.

jakož i farmaceuticky přijatelných solí sloučenin obecného vzorce I s kyselinami nebo bázemi, čistých diastereometrů sloučenin obecného vzorce I, jejich směsí, a rovněž solí těchto diastereometrů a jejich směsí, vyznačující se tím, že sloučenina obecného vzorce XIIIa



ve kterém

- $R_1$  má výše uvedený význam,  
 B značí primární aminoskupinu  $-NH_2$  nebo skupinu  $-COOH$ , azidoskupinu nebo chráněnou aminoskupinu nebo chráněnou karboxylovou skupinu, a  
 M značí kation,

se uvádí do reakce se sloučeninou obecného vzorce VIII



ve které

- $R_3$  a A mají výše udané významy a  
 X je halogen nebo podobná odštěpitelná skupina,

a potom se vytvoří žádaná sloučenina obecného vzorce I buď přímo, značí-li B skupinu  $NH_2$  nebo  $-COOH$ , nebo po provedení nebo odštěpení chránicí skupiny, například katalytickou halogenolýzou nebo hydrolyzou, značí-li B azidoskupinu, chráněnou amino-nebo chráněnou

karboxylovou skupinu, načež se vzniklá sloučenina obecného vzorce I izoluje jako taková, ve formě solí, ve formě čistých diastereometrů nebo jejich směsí nebo solí čistých diastereometrů nebo jejich směsí.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá sloučeniny obecného vzorce XIIIa, ve kterém B značí některou z následujících skupin benzyloxykarbonylamino-, trifenylmethylamino-, 1-methoxykarbonyl-propen-2-yl-amino-, 1-N,N-dimethylaminokarbonylpropen-2-yl-amino-, benzyloxykarbonylovou a kyanmethoxykarbonylovou skupinu a ostatní obecné symboly mají výše uvedený význam.

3. Způsob podle bodů 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se používá sloučeniny obecného vzorce VIII, ve kterém X značí jód a ostatní obecné symboly mají výše uvedený význam.

4. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A značí 1,1-dioxopenicilanoyloxy-skupinu, vyznačující se tím, že se jako výchozí sloučeniny používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce XIIIa, ve kterém B značí azidoskupinu, chráněnou aminoskupinu nebo chráněnou karboxylovou skupinu, jako například benzyloxykarbonylamino-, trifenylmethylamino-, benzyloxykarbonylovou nebo kyanmethoxykarbonylovou skupinu a ostatní obecné symboly mají výše uvedený význam.

5. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A značí klavulanoyloxy-, 1,1-dioxo-6 $\alpha$ -halogenpenicilanoyloxy- nebo 6 $\beta$ -halogenpenicilanoyloxy-skupinu, vyznačující se tím, že jako výchozí sloučeniny se používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce XIIIa, ve kterém B značí azidoskupinu, chráněnou aminoskupinu nebo chráněnou karboxylovou skupinu, jako například některou z následujících skupin

benzyloxykarbonylamino-,

trifenylmethylamino-,

1-methoxykarbonyl-propen-2-yl-amino-,

1-N,N-dimethylaminokarbonylpropen-2-yl-amino- a

benzyloxykarbonylovou skupinu a ostatní obecné symboly mají výše uvedený význam.

6. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A značí 1,1-dioxopenicilanoyloxyskupinu, vyznačující se tím, že jako výchozí sloučeniny se používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce XIIIa, ve kterém B značí azidoskupinu, chráněnou aminoskupinu nebo chráněnou karboxylovou skupinu, zejména

1-methoxykarbonyl-propen-2-yl-amino-nebo

1-N,N-dimethylaminokarbonylpropen-2-yl-amino skupinu

a ostatní obecné symboly mají výše uvedený význam.

7. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A značí klavulanoyloxy-, 1,1-dioxo-6 $\alpha$ -halogenpenicilanoyloxy- nebo 6 $\beta$ -halogenpenicilanoyloxyskupinu,

vyznačující se tím, že jako výchozí sloučeniny se používá odpovídající sloučeniny obecného vzorce XIIIa, ve kterém B značí primární aminoskupinu NH<sub>2</sub> a ostatní obecné symboly mají výše uvedený význam.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že sloučenina obecného vzorce I se převádí na sůl s antibiotikem.