



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0928/80

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 499/00

(22) Indleveringsdag: 04 mar 1980

(41) Alm. tilgængelig: 06 sep 1980

(44) Fremlagt: 13 nov 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 05 mar 1979 US 17809 23 nov 1979 US 96832

(71) Ansøger: *PFIZER INC.; 235 East 42nd Street; New York; N.Y. 10017, US

(72) Opfinder: Michael Stephen *Kellogg; US, Ernest Seiichi *Hamanaka; US

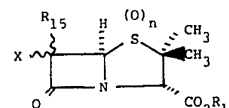
(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 6-beta-iodpenicillansyre og estre heraf

(56) Fremdragne publikationer

EP pat. nr. 13617
DE off. g. skrift nr. 2949809
US pat. nr. 4180506, 4093625
Andre publikationer. Roets et al., J. Chem. Soc. Perkin I, 704,
1976

hvor R_{15} er F, Cl, Br, I, alkoxy med 1-4 C-atomer eller alkylthio med 1-4 C-atomer, n er 0, 1 eller 2, og R_{13} er H eller en in vivo let hydrolyserbar esterdannende gruppe, er ejendommelig ved, at en forbindelse med formlen:



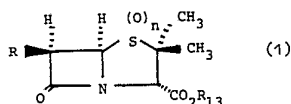
hvor X er Cl, Br eller I, R_{19} er en in vivo let hydrolyserbar esterdannende gruppe eller en sædvanlig penicillincarboxy-beskyttende gruppe, omsættes med et organotinmonohydrid ved ca. 0-110°C efterfulgt af fjernelse af R_{19} , når denne er en beskyttelsesgruppe som nævnt, med den betingelse, at når R_{19} er en beskyttelsesgruppe som nævnt, er n 0 eller 1. Organotinmonohydridet har navnlig formlen $H_2SnR_{16}R_{17}R_{18}$, hvor R_{16} , R_{17} og R_{18} hver er alkyl med 1-5 C-atomer, phenyl eller benzyl.

Der omtales også hidtil ukendte forbindelser med formlen (1), hvor R^{13} er erstattet med en sædvanlig penicillincarboxy-beskyttende gruppe.

(57) Sammendrag:

928-80

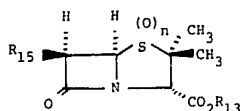
6-β-Substituerede penicillansyrer med formlen:



eller salte deraf med baser, hvor R er F, Cl, Br, I, fluor-methyl, chlormethyl, brommethyl, alkoxy med 1-4 C-atomer eller alkylthio med 1-4 C-atomer, n er 0, 1 eller 2, og R_{13} er H eller en in vivo let hydrolyserbar esterdannende gruppe, med den betingelse, at når R er alkylthio, Cl, Br eller I, er n 0 eller 1.

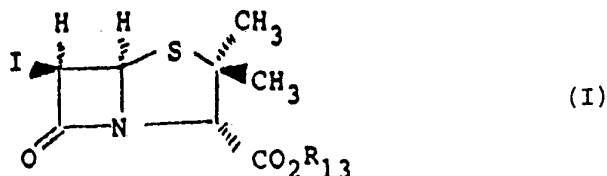
Forbindelserne er virksomme inhibitorer for mikrobielle β-lactamaser og egnede til at forstærke effektiviteten af β-lactam-antibiotica over for β-lactamase-producerende mikroorganismer.

En fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formlen:



Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af terapeutisk anvendelig 6- β -iodpenicillansyre og estre af denne, hvilke forbindelser har den almene formel

5



hvor R_{13} er hydrogen eller en esterdannende gruppe, der
10 let kan hydrolyseres in vivo, fortrinsvis benzyl, benzhydryl eller pivaloyloxymethyl.

Fremgangsmåden er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

En af de mest velkendte og anvendte klasser af anti-
15 tibakterielle midler er de såkaldte β -lactam-antibiotica. Disse forbindelser er karakteriseret ved, at de har en kerne bestående af en 2-azetidinon-ring (β -lactam-ring) kondenseret til enten en thiazolidin-ring eller en dihydro-1,3-thiazin-ring. Når kernen indeholder en thiazolidin-ring, betegnes forbindelserne i almindelighed gene-
20 relt som penicilliner, mens de, når kernen indeholder en dihydrothiazin-ring, betegnes som cephalosporiner. Typiske eksempler på penicilliner, der er almindeligt anvendt inden for klinisk praksis, er benzylpenicillin (penicillin G), phenoxymethylpenicillin (penicillin V), ampicillin og carbenicillin, og typiske eksempler på almindelige cephalosporiner er cephalotin, cephalixin og cefazolin.

Til trods for den vide anvendelse og vide accept
30 af β -lactam-antibiotica som værdifulde kemoterapeutiske midler lider de af den væsentlige ulempe, at visse af forbindelserne ikke er aktive over for visse mikroorganismer. Det menes, at denne modstand hos en særlig mikroorganisme over for et givet β -lactam-antibioticum i mange tilfælde skyldes, at mikroorganismen producerer en β -lactamase. Sidstnævnte stoffer er enzymer, der spalter β -lactam-ringen i penicilliner og cephalosporiner under dannelselse af produkter, der er uden antibakteriel aktivi-

tet. Visse stoffer har imidlertid evnen til at hæmme β -lactamaser, og når en β -lactamase-inhibitor anvendes i kombination med et penicillin eller cephalosporin, kan den forøge eller forstærke den antibakterielle effektivitet af penicillinet eller cephalosporinet over for visse mikroorganismer. Der skønnes at foreligge en forstærkning af antibakteriel effektivitet, når den antibakterielle aktivitet af en kombination af et β -lactamase-hæmmende stof og et β -lactam-antibioticum er betydeligt større end summen af de antibakterielle aktiviteter af de individuelle komponenter.

Den foreliggende opfindelse angår fremstilling af 6- β -iodpenicillansyre og in vivo let hydrolyserbare estre deraf, der er virksomme inhibitorer for mikrobielle β -lactamaser og forstærker effektiviteten af β -lactam-antibiotica.

6-Substituerede penicillansyrer og visse estre er blevet fremstillet via 6-diazopenicillansyre (Helv.Chim. Acta, 50, 1327 (1967)), men orienteringen af substituenten er i α -stillingen. 6- α -Hydroxypenicillansyre er også fremstillet ud fra 6-diazopenicillansyre og estre deraf (J.Org.Chem., 39, 1444 (1974)).

6- α -Benzyloxyenicillansyre-methylester er rapporteret af Manhas, et al., J. Heterocycl. Chem., 15, 601 (1978).

Visse 6,6-dihalogen- og 6-halogenpenicillansyrer er rapporteret af Harrision, et al., J.Chem.Soc., 1772 (1977). I tilfælde af en monosubstitueret penicillansyre er der altid beskrevet den 6- α -epimere.

Nyligere har Loosemore, et al., J.Org.Chem., 43, 3611 (1978), rapporteret, at behandling af en 6- α -brompenicillansyre med base epimeriserede en del af forbindelsen under dannelsen af en blanding af 6- α - og 6- β -brompenicillansyre, der omfattede ca. 12% af den β -epimere. En lignende blanding blev opnået ved en hydrogenering af 6,6-dibrompenicillansyre, i hvilken blanding den β -epimere udgjorde ca. 30% af den totale blanding. Det er også påvist af Pratt, et al., Proc. Natl.Acad.Sci., 75, 4145

(1978), at den β -lactamase-hæmmende egenskab af en blanding af 6- α - og 6- β -brompenicillansyre skyldtes indholdet af 6- β -brompenicillansyre i blandingen. Erfaringerne ifølge Pratt, et al., er blevet bekræftet af Knott-Hunziker, et al., *Biochem.J.*, 177, 365 (1979), ved påvisning af, at en blanding af 5% 6- β -brompenicillansyre og 95% 6- α -brompenicillansyre hæmmer β -lactamase, mens den α -epimere alene er i det væsentlige inaktiv.

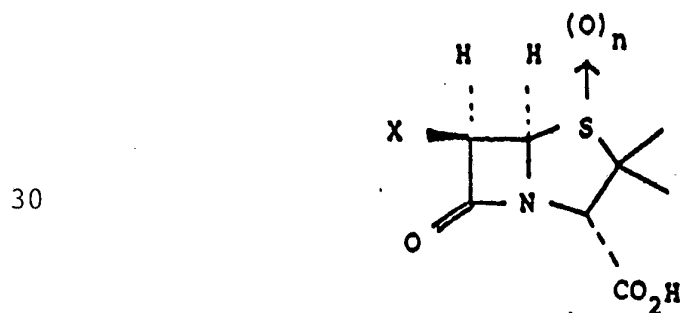
US.-patentskrift nr. 4.093.625 angår fremstilling af 6- β -mercaptopenicillansyre og derivater deraf som antibakterielle midler.

Cartwright et al., *Nature* 278, 360 (1979) rapporterer, at mens 6- α -chlorpenicillansyre er en dårlig inhibitor for β -lactamase, er den tilsvarende sulfon en moderat god inhibitor.

Roets, et al., *J.Chem.Soc.*, (Perkin I) 704 (1976) identificerede 6- β -chlorpenicillanat som et biprodukt ved reduktionen af benzyl-6-oxopenicillanat efter saltsyrebehandling af produktet.

Nyligt har John, et al., *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 345 (1979) rapporteret fremstilling af benzyl-6- β -brompenicillanat ud fra benzyl-6,6-dibrompenicillanat under anvendelse af en tinhydridreduktion.

Fra EP offentliggørelsesskrift nr. 13617 kendes penicillinderivater med formlen



og farmaceutisk acceptable salte og in vivo hydrolyserbare estre deraf, hvor X er et brom- eller chloratom, og n er 0, 1 eller 2, hvorhos forbindelsen er i det væsentlige fri for den 6 α -epimere. Endvidere er omtalt

fremstilling af disse og lignende penicillinderivater ved en fremgangsmåde, der indebærer behandling af et udgangs-penicillinderivat med et triaryltinhydrid, di-alkyltindihydrid eller trialkyltinhydrid. De omtalte
 5 penicillinderivater er anvendelige som β -lactamase-inhibitorer.

DE offentliggørelsesskrift nr. 29 49 809 angår (2S,5R,6S)-6-brom-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylsyre-S,S-dioxider, deres
 10 salte og let hydrolyserbare estre samt fremstilling af 6β -bromforbindelserne ved en fremgangsmåde omfattende omsætning af en (2S,5R,6S)-6,6-dibrom-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylsyreester med tri-n-butyltinhydrid.

15 US patentskrift nr. 4.180.506 angår 6β -brom-penicillansyre, der angives at være et antibakterielt middel såvel som en virksom β -lactamaseinhibitor.

Det har nu overraskende vist sig, at 6β -iod-penicillansyre og in vivo let hydrolyserbare estre deraf
 20 med overstående almene formel I udmærker sig som særligt virksomme β -lactamase-inhibitorer.

En gruppe af forbindelser, der foretrækkes, er de forbindelser, hvor R_{13} er en penicillincarboxy-beskyttende gruppe, hvilken gruppe består af

- 25 a) $-PR_2R_3$, hvor R_2 og R_3 hver er alkyl med 1-3 C-atomer, alkoxy med 1-3 C-atomer eller phenyl,
 b) 3,5-di-t.-butyl-4-hydroxybenzyl,
 c) $-CH_2-Y$, hvor Y er $-C(O)R_4$, hvor R_4 er phenyl eller alkyl med 1-3 C-atomer, cyano eller carbalkoxy med
 30 2-4 C-atomer,
 d) $-N=CHR_5$, hvor R_5 er phenyl eller alkyl med 1-3 C-atomer,
 e) $-CH(COCH_3)CO_2R_6$, hvor R_6 er alkyl med 1-4 C-atomer,
 35 f) $-CR_7R_8R_9$, hvor R_7 og R_8 hver er hydrogen, phenyl eller methyl, og R_9 er phenyl, 4-methoxyphenyl eller methyl, med den betingelse, at når R_7 og R_8 hver er methyl,

er R_9 methyl,

g) $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ og $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{-C}_4\text{H}_9$,

h) $-\text{SnR}_{16}\text{R}_{17}\text{R}_{18}$, hvor R_{16} og R_{17} og R_{18} hver er al-

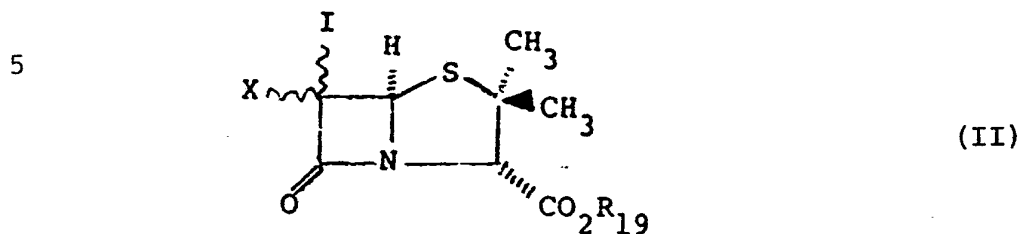
5 kyl med 1-5 C-atomer, phenyl eller benzyl. Særligt foretrukne inden for denne gruppe er de forbindelser, hvor R_{13} er 4-methoxybenzyl.

En anden gruppe af foretrukne forbindelser er de, hvor R_{13} er en in vivo let hydrolyserbar esterdannende
 10 gruppe, hvilken gruppe består af alkanoyloxymethyl med 3-6 C-atomer, 1-(alkanoyloxy)ethyl med 4-7 C-atomer, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)ethyl med 5-8 C-atomer, alkoxy-carbonyloxymethyl med 3-6 C-atomer, 1-(alkoxy-carbonyloxy)-ethyl med 4-7 C-atomer, 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)-
 15 ethyl med 5-8 C-atomer, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl og γ -butyrolacton-4-yl. Særligt foretrukken inden for denne gruppe er den forbindelse, hvor R_{13} er pivaloyloxymethyl.

Farmaceutiske kompositioner, der er anvendelige
 20 til behandling af bakterieinfektioner hos pattedyr, kan omfatte en farmaceutisk acceptabel bærer, et β -lactam-antibioticum og en forbindelse med formlen I eller et farmaceutisk acceptabelt basesalt deraf.

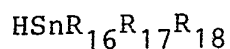
Foretrukne inden for denne gruppe af kompositioner
 25 er dem, hvor R_{13} er hydrogen eller en in vivo let hydrolyserbar esterdannende gruppe valgt blandt alkanoyloxymethyl med 3-6 C-atomer, 1-(alkanoyloxy)ethyl med 4-7 C-atomer, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)ethyl med 5-8 C-atomer, alkoxy-carbonyloxymethyl med 3-6 C-atomer, 1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl med 4-7 C-atomer, 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl med 5-8 C-atomer, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl og γ -butyrolacton-4-yl, og nævnte β -
 30 lactam-antibiotica er valgt blandt penicilliner og cephalosporiner. Særligt foretrukne er kompositioner, hvor
 35 R_{13} er hydrogen eller pivaloyloxymethyl.

Den omhandlede fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formlen I er ejendommelig ved, at en forbindelse med den almene formel



10 hvor X er chlor, brom eller iod, og R_{19} er en ester-dannende gruppe, der let kan hydrolyseres in vivo, fortrinsvis benzyl, benzhydryl eller pivaloyloxymethyl, bringes til at reagere med et organotinmonohydridet ved ca. 0-110°C.

15 Et foretrukket træk ved den foreliggende fremgangsmåde er anvendelsen af et organotinmonohydrid med formlen:



20

hvor R_{16} , R_{17} og R_{18} hver er alkyl med 1-5 C-atomer, phenyl eller benzyl, fortrinsvis phenyl.

25 Et yderligere foretrukket træk ved den foreliggende fremgangsmåde er anvendelsen af forbindelser med formlen II, hvor R_{19} er en sædvanlig penicillin-carboxy-beskyttende gruppe, f.eks. som ovenfor omtalt.

30 Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse er enestående derved, at den muliggør syntetiseringen af 6- β -iodpenicillansyre og de in vivo let hydrolyserbare estre deraf i det væsentlige fri for den tilsvarende 6- α -epimere og giver 6-substituerede forbindelser, der for mindst 75%'s vedkommende består af den β -epimere. I mange tilfælde ligger indholdet af den ønskede β -epimere så højt som 99,5%. Da den α -epimere er i det væsentlige inaktiv som β -lactamase-inhibitor, er det væsentligt

35 for denne anvendelighed, at produkterne har et så højt indhold af β -epimer som muligt. Produkter indeholdende store mængder af den α -epimere skal anvendes i større

doser for at opnå hæmning af β -lactamaseenzymerne samt potensering af β -lactam-antibiotica. De større doser af disse materialer kan føre til toxicitetsproblemer for pattedyr-værtsorganismen.

5

I almindelighed kan reduktionen gennemføres let uden anvendelse af et opløsningsmiddel, eller den kan gennemføres i et opløsningsmiddel, forudsat at nævnte opløsningsmiddel er et reaktions-indifferent opløsningsmiddel, der i betydelig grad opløser reaktanterne uden at reagere i nogen væsentlig grad med reaktanterne eller med produktet under reaktionsbetingelserne. Når der anvendes et opløsningsmiddel, foretrækkes det, at dette opløsningsmiddel er et aprotisk opløsningsmiddel, ikke-blandbart med vand og med koge- og frysepunkt, der er forenelige med reaktionstemperaturer. Sådanne opløsningsmidler eller blandinger deraf omfatter aromatiske opløsningsmidler, såsom benzen eller toluen.

Når ovennævnte reaktion gennemføres uden et opløsningsmiddel, blandes reaktanterne grundigt og opvarmes til den foreskrevne reaktionstemperatur.

Det molære forhold mellem det som udgangsmateriale anvendte penicillansyrederivat og organotinmonohydridet er ikke kritisk for den omhandlede fremgangsmåde. Anvendelsen af et lille overskud af tinhydridet, op til så meget som 10 procent over en ækvimolær mængde, hjælper til at fuldende reaktionen og giver ingen alvorlige problemer ved isolering af det ønskede produkt i rensede form.

Reaktionstid afhænger af koncentration, reaktionstemperatur og reaktionsevne hos de som udgangsmateriale anvendte reagenser. Når den foreliggende fremgangsmåde gennemføres uden et opløsningsmiddel, anvendes en reaktionstemperatur på 60-100°C. Under disse temperaturbetingelser er reaktionen i almindelighed fuldendt på 5-8 timer. Når der benyttes et opløsningsmiddel, anvendes en reaktionstemperatur på 80-100°C, og reaktionen kræver 4-6 timer til fuldendelse.

Reaktionstiden og -temperaturen kan reduceres betydeligt ved at gennemføre fremgangsmåden under ultraviolet bestråling. Under disse betingelser initieres reaktionen med en friradikal-initiator, såsom azobisisobutyronitril, og gennemføres under afkøling, således at temperaturen holdes ved ca. 15-25°C. Reaktionstiden er under disse betingelser fra ca. 15 minutter til flere timer.

De foretrukne reaktionstemperaturer er dem, der tillader reaktionen at forløbe med en praktisk hastighed uden at resultere i termisk nedbrydning af udgangsreagenserne eller produkterne ved fremgangsmåden. Temperaturer på 0-100°C er følgelig anvendelige.

Selvom rækkefølgen for reaktanternes tilsætning ikke er kritisk, foretrækkes det, at organotinmonohydridet sættes til det 6,6-disubstituerede penicillansyrederivat. Ved denne foretrukne udførelsesform bliver dehalogenering reduceret til et minimum.

I forbindelserne med de ovennævnte formler angiver binding ved brudt linie af en substituent til den bicycliske penicillansyre-kerne, at substituenten ligger under planet for nævnte kerne, og substituenten siges at være i α -konfiguration. Binding ved fuld linie af en substituent til nævnte kerne angiver, at substituenten er bundet over planet og angives som β -konfiguration. Bølgen linien angiver de to epimere eller blandinger deraf.

De som reaktanter ved den omhandlede fremgangsmåde anvendte organotinmonohydrider fremstilles ved på området kendte fremgangsmåder. De forbindelser, der ikke er kommercielt tilgængelige, kan fremstilles ved fremgangsmåder som beskrevet af Hayashi, et al., J.Organometal. Chem., 10, 81 (1967).

Som udgangsforbindelse til den omhandlede fremgangsmåde benyttes, som det fremgår, ikke en fri syre, men et syrederivat, som defineret ved R₁₉. Disse derivattyper ved 3-carboxygruppen af penicillansyren er velkendte på området og er relativt let-

te at fremstille. Efter fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan visse af disse grupper R_{19} , dvs. de som er sædvanlige penicillincarboxy-beskyttende grupper, fjernes fra carboxydelen under tilvejebringelse af den fri syre med
5 formlen I (hvor R_{13} er hydrogen). Som det vil være fagmanden klart, skal fjernelsen af en specifik beskyttelsesgruppe være forenelig med reaktionsevnen af substituenten ved 6- β -stillingen. Fjernelsen af en benzyl-beskyttelsesgruppe fra en 6 β -iodpenicillansyre ved hydrogeno-
10 lyse kan følgelig føre til et mindre end optimalt udbytte af det ønskede produkt på grund af halogeners tendens til at dehalogenere under sådanne reaktionsbetingelser.

Den første af disse sædvanlige penicillincarboxy-beskyttende grupper er fosphinesteren. Ved fremgangsmåden ifølge DE ansøgning nr. 2.218.209 bliver den passende
15 6,6-disubstitueret-penicillansyre, i form af et triethylaminsalt, omsat med en dialkyl- eller dialkoxy-chlorphosphin til dannelse af et ønsket udgangsreagens for den foreliggende fremgangsmåde. Efter endt omsætning af nævnte reagens med et
20 halogeneringsmiddel eller et organotinmonohydrid fjernes den beskyttende gruppe fra den 6- β -substituerede penicillin ved tilsætning af vand til tilvejebringelse af de produkter, hvor R_{13} er hydrogen.

Den anden beskyttelsesgruppe er 3,5-di-t.-butyl-4-
25 hydroxybenzylesteren. Denne fremstilles hensigtsmæssigt ud fra den fornødne 6,6-disubstitueret-penicillansyre ved fremgangs måden ifølge DE ansøgning nr. 2.033.493, der omfatter omsætning af den ovennævnte penicillansyre, i form af et triethylaminsalt,
30 med ethylchlorformiat og påfølgende omsætning af det resulterende blandede anhydrid med 3,5-di-t.-butyl-4-hydroxybenzylalkohol. Efter omsætningen af udgangsreagenset med et halogeneringsreagens eller et organotinmonohydrid ved den foreliggende fremgangsmåde fjernes beskyttelses-
35 gruppen ved vandig hydrolyse ved pH 8,0.

Den tredje type beskyttelsesgruppe, der er egnet til fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er den, hvor R_{19} er $-\text{CH}_2\text{Y}$, hvor Y er som ovenfor defineret. Disse

6,6-disubstitueret-penicillansyreestre fremstilles ved alkylering af det tilsvarende penicilansyre-triethylaminsalt med det passende halogenid ved fremgangsmåden ifølge Acta. Chem.Scand., 21, 2210 (1967).

- 5 Efter omsætningen af det ovennævnte reagens med et halogeneringsreagens eller et organotinmonohydrid fjernes beskyttelsesgruppen, fortrinsvis med kaliumthiophenoxid.

Den fjerde type beskyttelsesgruppe i denne række, hvor R_{19} er $-N=CHR_5$, og hvor R_5 er som ovenfor defineret, 10 inkorporeres i 6,6-disubstitueret-penicillansyre ved fremgangsmåden ifølge J. Chem. Soc., 1917 (1971c), hvilken fremgangsmåde omfatter, at det blandede anhydrid, der dannes ud fra den fornødne 6,6-disubstitueret-penicillansyre og ethylchlorformiat, omsættes med den 15 passende aldehydoxim. Efter omsætningen af de 6,6-disubstituerede forbindelser med tinhydrid ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fjernes beskyttelsesgruppen fra den 6- β -substituerede penicillansyre ved behandling med kaliumthiophenoxid.

20 Den femte type beskyttelsesgruppe er en ester afledt af acetoeddikesyreestre. Fremgangsmåder til indføring af denne type beskyttelsesgruppe på en penicillin-carboxygruppe er beskrevet af Ishimaru, et al., Chemistry Letters, 1313 og 1317 (1977) og omfatter behandling af 25 natriumsaltet af en 6,6-disubstitueret-penicillansyre med et passende alkyl- α -halogenacetoacetat. Efter omsætningen af dette produkt med et halogeneringsmiddel eller med et organotinmonohydrid fjernes beskyttelsesgruppen fra 6- β -penicillansyrederivatet ved behandling med en vandig opløsning af natriumnitrit.

30 Den sjette type beskyttelsesgruppe, hvor R_{19} er $-CR_7R_8R_9$, kan fremstilles ad en række veje, hvor hvilke alle detaljer er omtalt i den kemiske litteratur. Den foretrukne syntese omfatter, at man går ud fra kendte 6- β -aminopenicillansyreestre efterfulgt af udskiftning af 35 6-amino-delen med en 6-diazogruppe som beskrevet for eksempel af Cama, et al., J.Am.Chem.Soc., 94, 1408 (1972) og Harrison, et al., J.Chem.Soc. (Perkin I), 1772 (1976). Efter reaktionen af den 6,6-disubstituerede penicillansyre-

re, der ved 3-carboxylgruppen har en sædvanlig penicillin-carboxy-beskyttende gruppe, med et organotinmonohydrid fjernes beskyttelsesgruppen. Når to eller flere af substituenterne R_7 , R_8 og R_9 er phenyl, eller hvis R_9 er 4-methoxyphenyl, eller hvis R_7 , R_8 og R_9 hver er methyl, kan beskyttelsesgruppen fjernes ved behandling med trifluoreddikesyre. Denne fjernelsesmetode er forenelig med alle mulige substituentter ved 6- β -stillingen. Når R_7 eller R_8 er methyl, eller R_7 og R_8 er hydrogen, og R_9 er phenyl, kan nævnte beskyttelsesgrupper fjernes ved behandling med trimethylsilyliodid, som beskrevet af Jung, et al., J.Am.Chem.Soc., 99, 968 (1977).

Den syvende type beskyttelsesgruppe er en trimethylsilyl- eller dimethyl-t.-butylsilylester, der udvikles in situ ved omsætning af et triethylaminsalt af en 6,6-disubstitueret penicillansyre og passende silylchlorid ved fremgangsmåden ifølge Ann., 673, 166 (1964). Efter omsætningen af den beskyttede 6,6-disubstituerede penicillansyre med organotinmonohydridet fjernes beskyttelsesgruppen ved vandig hydrolyse.

Den ottende beskyttelsesgruppe, der kommer i betragtning til den foreliggende opfindelse, og som er omtalt ovenfor, er den hvor R_{19} er $-\text{SnR}_{16}\text{R}_{17}\text{R}_{18}$, og hvor R_{16} , R_{17} og R_{18} er som ovenfor defineret. Tinesterbeskyttelsesgruppen dannes ved at sætte en molær mængde af bis(tin)oxid til to mol af den fri 6,6-disubstituerede penicillansyre ifølge Chem.Ind. 1025 (1976). Efter at denne proces er fuldendt, fjernes beskyttelsesgruppen ved vandig hydrolyse.

Som det vil være fagmanden bekendt, er der mange andre ikke-omtalte penicillincarboxy-beskyttende grupper, der er anvendelige til gennemførelse af den foreliggende fremgangsmåde til fremstilling af 6 β -iod-penicillansyre. Princippet med at anvende sådanne beskyttelsesgrupper til den foreliggende fremgangsmåde betragtes, selvom det ikke er udtømmende illustreret, som faldende inden for den foreliggende opfindelses område. Den 6- β -iodsubstituerede penicillansyre indeholdende sædvanlige

penicillincarboxy-beskyttende grupper er værdifulde mellemprodukter, der fører til de tilsvarende frie syrer.

Når R_{13} i formelen I er en in vivo let hydrolyserbar esterdannende gruppe, er den en gruppe, der er tænkt afledt af en alkohol med formlen R_{13} -OH, således at delen $COOR_{13}$ i en sådan forbindelse med formelen I repræsenterer en estergruppe. Endvidere er R_{13} af en sådan natur, at gruppen $COOR_{13}$ let fraspaltes in vivo under frigøring af en fri carboxygruppe (COOH). Det vil sige, at R_{13} er en gruppe af en sådan type, at når en forbindelse med formelen I, hvor R_{13} er en in vivo let hydrolyserbar esterdannende gruppe, udsættes for pat-
 15 tedyrblod eller -væv, bliver forbindelsen med formelen I, hvor R_{13} er hydrogen, let dannet. Grupperne R_{13} er velkendte på penicillin-området. I de fleste tilfælde forbedrer de penicillinforbindelsens absorptionskarakteristika. Endvidere skal R_{13} være af en sådan natur, at den bibringer en forbindelse med formelen I farmaceutisk acceptable egenskaber og frigør farmaceutisk acceptable
 20 fragmenter ved fraspaltning in vivo.

Som ovenfor anført, er grupperne R_{13} kendte og kan let identificeres af fagmanden på penicillin-området, som omtalt i DE ansøgning nr. 2.517.316. Typiske grupper for
 25 R_{13} er 3-phthalidyl, 4-crotonlactonyl, γ -butyrolacton-4-yl, alkanoyloxyalkyl og alkoxy-carbonyloxyalkyl. Foretrukne grupper for R_{13} er imidlertid alkanoyloxymethyl med 3-6 C-atomer, 1-(alkanoyloxy)ethyl med 4-7 C-atomer, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)ethyl med 5-8 C-atomer, alkoxy-carbonyloxymethyl med 3-6 C-atomer, 1-(alkoxy-carbonyloxy)-
 30 ethyl med 4-7 C-atomer, 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)-ethyl med 5-8 C-atomer, 3-phthalidyl, 4-crotonlactonyl og γ -butyrolacton-4-yl.

Forbindelser med formelen I, hvor R_{13} er en in vivo let hydrolyserbar esterdannende gruppe, kan fremstilles direkte ud fra forbindelsen med formelen I, hvor R_{13} er hydrogen, ved esterificering. Den specielt valgte fremgangsmåde vil naturligvis afhænge af den nærmere struk-
 35

tur af den esterdannende gruppe, men en passende metode vil let kunne vælges af fagmanden på området. I det tilfælde, hvor R_{13} er valgt fra gruppen bestående af 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, γ -butyrolacton-4-yl, alkanoyloxyalkyl og alkoxy-carbonyloxyalkyl, kan de fremstilles ved alkylering af forbindelsen med formlen I, hvor R_{13} er hydrogen, med et 3-phthalidylhalogenid, et 4-crotonolactonylhalogenid, et γ -butyrolacton-4-yl-halogenid, et alkanoyloxyalkylhalogenid eller et alkoxy-carbonyloxyalkylhalogenid. Angivelsen "halogenid" skal betyde derivat af chlor, brom og iod. Reaktionen gennemføres hensigtsmæssigt ved at opløse et salt af forbindelsen med formlen I, hvor R_{13} er hydrogen, i et egnet polært organisk opløsningsmiddel, såsom N,N-dimethylformamid, og derefter tilsætte omtrent ét molært ækvivalent af halogenidet. Når reaktionen er forløbet i det væsentlige til ende, isoleres produktet ved standardteknik. Det er ofte tilstrækkeligt blot at fortynde reaktionsmediet med et overskud af vand og derefter ekstrahere produktet over i et med vand ikke-blandbart organisk opløsningsmiddel og derefter udvinde det ved afdampning af opløsningsmiddel. Salte af udgangsmaterialet, der er almindeligt anvendt, er alkalimetalsalte, såsom natrium- og kalium-salte, og tertiære aminsalte, såsom triethylamin-, N-ethylpiperidin-, N,N-dimethylanilin- og N-methylmorpholin-salte. Reaktionen gennemføres ved en temperatur inden for området fra ca. 0° til 100°C og sædvanligvis ved ca. 25°C . Den tid, der kræves for at nå fuldendelse, varierer med forskellige faktorer, såsom koncentrationen af reaktanterne og reagensernes reaktionsevne. For så vidt angår halogenforbindelsen reagerer således iodidet hurtigere end bromidet, der på sin side reagerer hurtigere end chloridet. Det er undertiden fordelagtigt, når der anvendes en chlorforbindelse, at tilsætte op til ét molært ækvivalent af et alkalimetalioidid. Dette har den virkning at fremme reaktionen. Under hensyntagen til de ovennævnte faktorer er reaktionstider på fra 1 til ca. 24 timer almindeligt benyttede.

Alternativt kan omhandlede forbindelser med form-
len I , hvor R_{13} er en in vivo let hydrolyserbar ester-
dannende gruppe, fremstilles ud fra forbindelser med
formlen II, hvor R_{19} er omfattet af nævnte esterdannende
5 grupper, ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

De som udgangsmaterialer anvendte reagenser med
formlen II, hvor R_{19} er en in vivo let hydrolyserbar
esterdannende gruppe valgt fra gruppen bestående af 3-
phthalidyl, 4-crotonolactonyl, γ -butyrolacton-4-yl, al-
10 kanoyloxyalkyl og alkoxy-carbonyloxyalkyl, kan fremstil-
les ved alkylering af forbindelsen med formlen II, hvor
X er som ovenfor defineret, og hvor R_{19} er hy-
drogen, med et phthalidylhalogenid, et crotonolactonyl-
halogenid, et γ -butyrolacton-4-ylhalogenid, et alkanoyl-
15 oxyalkylhalogenid eller et alkoxy-carbonyloxyalkylhaloge-
nid. Reaktionen gennemføres ved at opløse et salt af for-
bindelsen med formlen II, hvor R_{19} er hydrogen, i et egnet
polært organisk opløsningsmiddel, såsom N,N-dimethylfor-
mamid, og derefter tilsætte ca. 1 molært ækvivalent af
20 halogenidet. Når reaktionen er forløbet i det væsentlige
til ende, isoleres produktet ved standardteknik. Det er
ofte tilstrækkeligt blot at fortynde reaktionsmediet med
et overskud af vand og derefter ekstrahere produktet over
i et med vand ikke-blandbart organisk opløsningsmiddel
25 og derefter udvinde det ved afdampning af opløsningsmid-
let. Salte af udgangsmaterialet, der er almindeligt an-
vendt, er alkalimetalsalte, såsom natrium- og kaliumsalt,
og tertiære aminsalte, såsom triethylamin-, N-ethylpipe-
ridin-, N,N-dimethylanilin- og N-methylmorfolinsalte.
30 Reaktionen gennemføres ved en temperatur inden for områ-
det fra ca. 0° til 100°C og sædvanligvis ved ca. 25°C .
Den tid, der kræves for at nå fuldendelse, varierer med
forskellige faktorer, såsom koncentrationen af reaktan-
terne og reagensernes reaktionsevne. Hvad angår haloge-
35 nidforbindelsen, reagerer således iodidet hurtigere end
bromidet, der på sin side reagerer hurtigere end chlori-
det. Det er undertiden fordelagtigt, når der anvendes en
chlorforbindelse, at tilsætte op til ét molært ækvivalent

af et alkalimetaliiodid. Dette har den virkning at fremme reaktionen. Under fuld hensyntagen til de foregående faktorer er reaktionstider på fra ca. 1 til ca. 24 timer almindeligt benyttet.

5 En alternativ fremgangsmåde til fremstilling af udgangsforbindelserne med formlen II er ved diazotering af den passende 6- β -aminopenicillansyreester og omsætning af den resulterende diazopenicillansyreester til dannelse af den ønskede 6,6-disubstituerede penicillansyreester.

10 Som ovenfor anført, bliver forbindelser med formlen I, hvor R_{13} er en in vivo let hydrolyserbar esterdannende gruppe, omdannet in vivo til forbindelsen, hvor R_{13} er hydrogen.

15 6- β -Iodpenicillansyre med formlen I, hvor R_{13} er hydrogen, er sur og vil danne salte med basiske midler. Sådanne salte betragtes som faldende inden for opfindelsens område. Disse salte kan fremstilles ved standardteknik, såsom ved at bringe de sure og basiske komponenter i kontakt, sædvanligvis i et molært forhold på 1:1, 20 i et vandigt, ikke-vandigt eller partielt vandigt medium som egnet. De udvindes derefter ved filtrering, ved udfældning med et ikke-opløsningsmiddel efterfulgt af filtrering, ved afdampning af opløsningsmidlet eller, i tilfælde af vandige opløsninger, ved lyofilisering, som egnet. 25 Basiske midler, der er egnede ved saltdannelse, hører til både de organiske og uorganiske typer, og de omfatter ammoniak, organiske aminer, alkalimetahydroxider, -carbonater, -bicarbonater, -hydrider og -alkoxider såvel 30 som jordalkalimetahydroxider, -carbonater, -hydrider og -alkoxider. Repræsentative eksempler på sådanne baser er primære aminer, såsom n-propylamin, n-butylamin, anilin, cyclohexylamin, benzylamin og octylamin, sekundære aminer, såsom diethylamin, morfolin, pyrrolidin og piperidin, 35 tertiære aminer, såsom triethylamin, N-ethylpiperidin, N-methylmorfolin og 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, hydroxider, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid, ammoniumhydroxid og bariumhydroxid, alkoxider, såsom natrium-

ethoxid og kaliumethoxid, hydrider, såsom calciumhydrid og natriumhydrid, carbonater, såsom kaliumcarbonat og natriumcarbonat, bicarbonater, såsom natriumbicarbonat og kaliumbicarbonat, og alkalimetalsalte af langkædede
5 fede syrer, såsom natrium-2-ethylhexanoat.

Foretrukne salte er natrium-, kalium- og triethylamin-saltene.

Som ovenfor anført, er de ved den omhandlede fremgangsmåde fremstillede forbindelser med formlen I
10 virksomme inhibitorer for mikrobielle β -lactamaser, og de forøger den antibakterielle effektivitet af β -lactam-antibiotica (penicilliner og cephalosporiner) over for mange mikroorganismer, navnlig de, der producerer en β -lactamase. Den måde, på hvilken de nævnte forbindelser med formlen I
15 forøger effektiviteten af et β -lactam-antibioticum, kan illustreres ved henvisning til forsøg, hvor MIC for et givet antibioticum alene, og en forbindelse med formlen I alene, blev målt. Disse MIC-værdier blev der-
20 efter sammenlignet med MIC-værdierne opnået med en kombination af det givne antibioticum og forbindelsen med formlen I. Når den antibakterielle styrke af kombinationen var betydeligt større, end det kunne forudsiges ud fra styrkerne af de individuelle komponenter, betragtes dette som indebærende en aktivitetsforstærk-
25 ning. MIC-værdierne for kombinationer blev målt ved metoden beskrevet af Barry og Sabath i "Manual of Clinical Microbiology", udgivet af Lenette, Spaulding og Truant, 2.udgave 1974, American Society for Microbiology.

Forbindelserne med formlen I forstærker den anti-
30 bakterielle effektivitet af β -lactam-antibiotica in vivo. Det vil sige, at de nedsætter den mængde antibioticum, der kræves for at beskytte mus over for et ellers letalt inokulum af visse β -lactamase-producerende bakterier.

Evnen hos forbindelserne med formlen I til at for-
35 stærke effektiviteten af et β -lactam-antibioticum over for β -lactamaseproducerende bakterier gør forbindelserne værdifulde til co-anvendelse sammen med β -lactam-antibiotica ved behand-

lingen af bakterieinfektioner hos pattedyr, navnlig mennesker. Ved behandlingen af en bakterieinfektion kan nævnte forbindelse med formlen I være sammenblandet med β -lactam-antibioticum'et, og de to midler kan således anvendes samtidigt. Alternativt kan nævnte forbindelse med formlen I anvendes som et separat middel under et behandlingsforløb med et β -lactam-antibioticum. I nogle tilfælde vil det være fordelagtigt at give individet en præ-dosis af forbindelsen med formlen I, før behandling med et β -lactam-antibioticum påbegyndes.

Når der anvendes forbindelser med formlen I for at forstærke effektiviteten af β -lactam-antibioticum, er der fortrinsvis tale om anvendelse i komposition med farmaceutiske standardbærere eller -fortyndingsmidler. En farmaceutisk komposition omfattende en farmaceutisk acceptabel bærer, et β -lactam-antibioticum og en forbindelse med formlen I vil normalt indeholde fra ca. 5 til ca. 80 vægtprocent af den farmaceutisk acceptable bærer.

Når der anvendes forbindelser med formlen I i kombination med et andet β -lactam-antibioticum, kan nævnte forbindelser anvendes oralt eller parenteralt, dvs. intramuskulært, subcutant eller intraperitonealt. Selvom lægen i sidste instans vil bestemme den dosis, der skal anvendes til et menneske, vil forholdet mellem de daglige doser af forbindelserne med formlen I og β -lactam-antibioticum'et normalt ligge inden for området fra ca. 1:3 til 3:1. Når der anvendes forbindelserne med formlen I i kombination med et andet β -lactam-antibioticum, vil den daglige orale dosis af hver komponent normalt ligge inden for området fra ca. 10 til ca. 200 mg pr.kg legemsvægt, og den daglige parenterale dosis for hver komponent vil normalt ligge fra ca. 10 til ca. 400 mg pr.kg legemsvægt. Disse tal er imidlertid kun illustrerende, og i nogle tilfælde kan det være nødvendigt at anvende doser uden for disse grænser.

- Typiske β -lactam-antibiotica, sammen med hvilke forbindelserne med formlen I kan co-anvendes, er:
- 6-(2-phenylacetamido)penicillansyre,
 6-(2-phenoxyacetamido)penicillansyre,
 5 6-(2-phenylpropionamido)penicillansyre,
 6-(D-2-amino-2-phenylacetamido)penicillansyre,
 6-(D-2-amino-2-[4-hydroxyphenyl]acetamido)penicillansyre,
 6-(D-2-amino-2-[1,4-cyclohexadienyl]acetamido)penicillansyre,
 10 6-(1-aminocyclohexancarboxamido)penicillansyre,
 6-(2-carboxy-2-phenylacetamido)penicillansyre,
 6-(2-carboxy-2-[3-thienyl]acetamido)penicillansyre,
 6-(D-2-[4-ethylpiperazin-2,3-dion-1-carboxamido]-2-phenylacetamido)penicillansyre,
 15 6-(D-2-[4-hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carboxamido]-2-phenylacetamido)penicillansyre,
 6-(D-2-sulfo-2-phenylacetamido)penicillansyre,
 6-(D-2-sulfoamino-2-phenylacetamido)penicillansyre,
 6-(D-2-[imidazolidin-2-on-1-carboxamido]-2-phenyl-
 20 acetamido)penicillansyre,
 6-(D-2-[3-methylsulfonylimidazolidin-2-on-1-carboxamido]-2-phenylacetamido)penicillansyre,
 6-([hexahydro-1H-azepin-1-yl]methylenamino)penicillansyre,
 25 acetoxymethyl-6-(2-phenylacetamido)penicillanat,
 acetoxymethyl-6-(D-2-amino-2-phenylacetamido)penicillanat,
 acetoxymethyl-6-(D-2-amino-2-[4-hydroxyphenyl]acetamido)penicillanat,
 pivaloyloxymethyl-6-(2-phenylacetamido)penicillanat,
 30 pivaloyloxymethyl-6-(D-2-amino-2-phenylacetamido)penicillanat,
 pivaloyloxymethyl-6-(D-2-amino-2-[4-hydroxyphenyl]acetamido)penicillanat,
 [1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl]-6-(2-phenylacetamido)penicillanat,
 35 [1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl]-6-(D-2-amino-2-phenylacetamido)penicillanat,

- [1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl]-6-(D-2-amino-2-[4-hydroxyphenyl]acetamido)penicillanat,
 [3-phthalidyl]-6-(2-phenylacetamido)penicillanat,
 [3-phthalidyl]-6-(D-2-amino-2-phenylacetamido)penicil-
 5 lanat,
 [3-phthalidyl]-6-(D-2-amino-2-[4-hydroxyphenyl]-
 acetamido)penicillanat,
 6-(2-phenoxy-carbonyl-2-phenylacetamido)penicillansyre,
 6-(2-tolyloxycarbonyl-2-phenylacetamido)penicillansyre,
 10 6-(2-[5-indanyloxycarbonyl]-2-phenylacetamido)penicil-
 lansyre,
 6-(2-phenoxy-carbonyl-2-[3-thienyl]acetamido)penicillan-
 syre,
 6-(2-tolyloxycarbonyl-2-[3-thienyl]acetamido)penicillan-
 15 syre,
 6-(2-[5-indanyloxycarbonyl]-2-[3-thienyl]acetamido)peni-
 cillansyre,
 6-(2,2-dimethyl-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)penicil-
 lansyre,
 20 7-(2-[2-thienyl]acetamido)cephalosporansyre,
 7-(2-[1-tetrazolyl]acetamido-3-(2-[5-methyl-1,3,4-thia-
 diazolyl]thiomethyl)-3-desacetoxymethylcephalosporan-
 syre,
 7-(D-2-formyloxy-2-phenylacetamido)-3-(5-[1-methyltetra-
 25 zolyl]thiomethyl)-3-desacetoxymethylcephalosporansyre,
 7-(D-2-amino-2-phenylacetamido)desacetoxycéphalosporan-
 syre,
 7- α -methoxy-7-(2-[2-thienyl]acetamido)-3-carbamoyloxy-
 methyl-3-desacetoxymethylcephalosporansyre,
 30 7-(2-cyanoacetamido)cephalosporansyre,
 7-(D-2-hydroxy-2-phenylacetamido)-3-(5-[1-methyltetra-
 zolyl]thiomethyl)-3-desacetoxymethylcephalosporansyre,
 7-(D-2-amino-2-p-hydroxyphenylacetamido)desacetoxy-
 cephalosporansyre,
 35 7-(2-[4-pyridylthio]acetamido)cephalosporansyre,
 7-(D-2-amino-2-[1,4-cyclohexadienyl]acetamido)cephalospo-
 ransyre,

- 7-(D-2-amino-2-phenylacetamido)cephalosporansyre,
 7-[D-(1)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-
 α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[(1-methyl-1,2,3,4-
 tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylsyre,
 5 7-(D-2-amino-2-phenylacetamido)-3-chlor-3-cephem-4-
 carboxylsyre,
 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoximino)acetamido)-
 cephalosporansyre,
 [6R,7R-3-carbamoyloxymethyl-7(2Z)-2-methoxyimino(fur-2-
 10 yl)acetamido-ceph-3-em-4-carboxylat]
 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[[1,2-dimethyl-
 aminoethyl)-1H-tetrazol-5-yl]thio)methyl]ceph-3-em-4-
 carboxylsyre og et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

Som det vil være fagmanden på området bekendt, er
 15 nogle af de ovennævnte β -lactam-forbindelser effektive
 ved oral eller parenteral anvendelse, mens andre kun er
 effektive, når de anvendes ad den parenterale vej. Når
 forbindelser med formlen I skal anvendes samtidigt (dvs.
 co-blandet) med et β -lactam-antibioticum, der kun er
 20 effektivt ved parenteral anvendelse, vil det være på-
 krævet med en kombinationskomposition, der er egnet for
 parenteral anvendelse. Når forbindelserne med formlen I
 skal anvendes samtidigt (co-blandet) med et β -lactam-
 antibioticum, der er effektivt enten oralt eller
 25 parenteralt, kan der fremstilles kombinationer,
 der er egnede for enten oral eller parenteral
 anvendelse. Endvidere er det muligt at anvende præ-
 parater af forbindelserne med formlen I
 oralt, samtidigt med at der anvendes et yderligere β -lac-
 30 tam-antibioticum parenteralt, og det er også muligt at
 anvende præparater af forbindelserne med formlen I
 parenteralt, samtidigt med at det yderligere
 β -lactam-antibioticum anvendes oralt.

Opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende
 35 eksempel. Kernemagnetiske spektre (NMR) er målt
 ved 60 MHz for opløsninger i deuteriochloroform
 (CDCl_3), perdeuterodimethylsulfoxid (DMSO-d_6)

eller deuteriumoxid (D_2O) eller som nærmere anført, og spidspositioner er udtrykt i dele pr.million (ppm) nedad fra tetramethylsilan eller natrium-2,2-dimethyl-2-silapentan-5-sulfonat. De følgende forkortelser for spidsfor-
5 mer er anvendt: s: singlet, d: dublet, t: triplet, q: kvartet, m: multiplet.

Eksempel 1

6- β -Chlorpenicillansyre

10 En prøve på 2,95 g af 6-chlor-6-iodpenicillansyre blev omdannet til den fri syre og derefter opløst i 125 ml benzen under nitrogen. Til opløsningen blev der sat 1,08 ml triethylamin, og blandingen blev afkølet til 0-5°C. Til den afkølede blanding blev der derefter sat
15 0,977 ml trimethylsilylchlorid, og reaktionsblandingen blev omrørt ved 0-5°C i 5 minutter, ved 25°C i 60 minutter og ved 50°C i 30 minutter. Reaktionsblandingen blev afkølet til 25°C, og triethylaminhydrochloridet blev frafiltreret. Filtratet blev opvarmet til tilbagesvaling,
20 og 15 mg azobisisobutyronitril og 2,02 ml tri-n-butyltinhydrid blev tilsat. Den tilbagesvalende blanding blev bestrålet med ultraviolet lys i 5 minutter. Opløsningsmidlet blev derefter fjernet ved inddampning i vakuum, og inddampningsresten blev opløst i en 1:1-blanding af
25 tetrahydrofuran/vand. pH-Værdien blev indstillet på 7,0, og tetrahydrofuranen blev afdampet i vakuum. Den vandige fase blev vasket med ether, og derefter blev der tilsat et lige så stort volumen ethylacetat. pH-Værdien blev indstillet på 1,8, og ethylacetatlaget blev fjernet. Den
30 vandige fase blev ekstraheret med yderligere ethylacetat, og derefter blev de samlede ethylacetatopløsninger tørret og inddampet i vakuum. Herved vandtes 980 mg 6- β -chlorpenicillansyre.

Ovennævnte produkt blev opløst i tetrahydrofuran,
35 og et lige så stort volumen vand blev tilsat. pH-Værdien blev indstillet på 6,8, og tetrahydrofuranen blev fordampet i vakuum. Den vandige fase, der var tilbage, blev frysetørret, hvorved vandtes 850 mg natrium-6- β -chlorpe-

22

nicillansyre. NMR-spektret (D_2O) viste absorption ved 5,70 (d, 1H, $J = 4\text{Hz}$), 5,50 (d, 1H, $J = 4\text{Hz}$), 4,36 (s, 1H), 1,60 (s, 3H) og 1,53 (s, 3H) ppm.

Eksempel 2

5

6- β -Iodpenicillansyre

Titelforbindelsen blev fremstillet ved reduktion af 6,6-diiodpenicillansyre ved anvendelse af tri-n-butyltinhydrid ved fremgangsmåden ifølge Eksempel 1.

Eksempel 3

10

6- β -Iodpenicillansyre-pivaloyloxymethylester.

6,6-Diiodpenicillansyre-pivaloyloxymethylester.

En blanding af 5,94 g natriumnitrit i 260 ml vand og 2,63 g 6- β -aminopenicillansyre-pivaloyloxymethylester i 260 ml methylenchlorid blev omrørt under afkøling i et isbad. p-Toluensulfonsyre (1,2 g) blev tilsat i tre portioner over en periode på 30 minutter, og blandingen blev henstillet med omrøring i 1 time ved stuetemperatur. Den organiske fase blev fraskilt og tørret over natriumsulfat. Iod (1,3 g) blev sat til den organiske fase, og den resulterende opløsning blev henstillet med omrøring ved stuetemperatur i 4 timer. Opløsningen blev vasket med vandig natriumthiosulfat, fraskilt og koncentreret i vakuum til lille volumen. Inddampningsresten blev chromatograferet på silicagel under anvendelse af petroleums-ether (kp. 60-80°C) indeholdende stigende mængder af ethylacetat som elueringsmiddel. Fraktionerne indeholdende produktet blev samlet, tørret over natriumsulfat og indampet til tørhed i vakuum, hvorved vandtes 1,43 g, smp. 136-138°C. NMR-spektret ($CDCl_3$) viste absorption ved 5,79 (bs, 2H), 5,71 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,44 (s, 3H) og 1,21 (s, 9H) ppm.

6- β -iodpenicillansyre-pivaloyloxymethylester.

Til en opløsning af 1,29 g 6,6-diiodpenicillansyre-pivaloyloxymethylester i 8 ml benzen under en nitrogenatmosfære blev der sat 500 mg triphenyltinhydrid og nogle få krystaller (~ 10 mg) azobisisobutyronitril, og den

35

resulterende reaktionsblanding blev opvarmet til 50°C i 1 time. Yderligere 500 mg hydrid og 10 ml nitril blev tilsat, og opvarmning blev fortsat under omrøring i 3 timer. Søjlechromatografi på silicagel under anvendelse af petroleumsether (kp. 60-80°C) med stigende indhold af methylenchlorid som elueringsmiddel gav 140 mg af det ønskede produkt, smp. 73-77°C. NMR-spektret (CDCl₃) viste absorption ved 5,9 (d, AB, J = 5,8 Hz), 5,82 (d, AB, J = 5,8 Hz), 5,66 (d, 1H, AB, J = 4,1 Hz), 5,42 (d, 1H, AB, J = 4,1 Hz), 4,59 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,50 (s, 3H) og 1,24 (s, 9H) ppm.

Eksempel 4

6-β-Iodpenicillansyre-benzylester.

På tilsvarende måde som i Eksempel 3 blev 6-β-aminopenicillansyre-benzylester omdannet til 6,6-diiodpenicillansyre-benzylester. NMR-spektret (CDCl₃) viste absorption ved 7,40 (m, 5H), 5,77 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 1,67 (s, 3H) og 1,37 (s, 3H) ppm.

Den isolerede 6,6-diiodpenicillansyre-benzylester blev omdannet til 6-β-iodpenicillansyre-benzylester ved anvendelse af den pågældende del af fremgangsmåden ifølge Eksempel 3. NMR-spektret (CDCl₃) viste absorption ved 7,42 (m, 5H), 5,64 (d, 1H, AB, J = 4,0 Hz), 5,42 (d, 1H, AB, J = 4,0 Hz), 4,59 (s, 1H), 1,69 (s, 3H) og 1,40 (s, 3H) ppm.

Eksempel 5

Ud fra den passende 6-β-aminopenicillansyreester og under anvendelse af fremgangsmåden ifølge Eksempel 3 blev der fremstillet følgende 6-β-iodpenicillansyreester:

6-β-iodpenicillansyre-(3-phthalidylester), 6-β-iodpenicillansyre-[1-(acetoxymethylester)], 6-β-iodpenicillansyre-(4-crotonolactonylester), 6-β-iodpenicillansyre-(γ-butyrolacton-4-yl-ester), 6-β-iodpenicillansyre-acetoxymethylester, 6-β-iodpenicillansyre-hexanoyloxymethylester, 6-β-iodpenicillansyre-[1-(isobutyryloxy)ethyl-

ester], 6- β -iodpenicillansyre-methoxycarbonyloxymethyl-
ester, 6- β -iodpenicillansyre-propoxycarbonyloxymethyl-
ester, 6- β -iodpenicillansyre-[1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl-
ester], 6- β -iodpenicillansyre-[1-(butoxycarbonyl)ethyl-
5 ester], 6- β -iodpenicillansyre-[1-methyl-1-(methoxycarbo-
nyloxy)ethylester] og 6- β -iodpenicillansyre-[1-methyl-1-
(isopropoxycarbonyl)ethylester].

Eksempel 6

10 Pivaloyloxymethyl-6- β -brompenicillanat.

Til en opløsning af 280 mg 6- β -brompenicillansyre
i 2 ml N,N-dimethylformamid blev der sat 260 mg diisopro-
pylethylamin efterfulgt af 155 mg chlormethylpivalat og
15 mg natriumiodid. Reaktionsblandingen blev omrørt ved
15 stuetemperatur i 24 timer og blev derefter fortyndet med
ethylacetat og vand. pH-Værdien blev indstillet på 7,5,
og derefter blev ethylacetatlaget fraskilt og vasket tre
gange med vand og én gang med mættet natriumchloridopløs-
ning. Ethylacetatopløsningen blev derefter tørret med
20 vandfrit natriumsulfat og inddampet i vakuum, hvorved
vandtes titelforbindelsen.

Eksempel 7

Omsætning af 6- β -iodpenicillansyre med 4-crotono-
25 lactonylchlorid eller med 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl-
chlorid ved fremgangsmåden ifølge Eksempel 6 gav hen-
holdsvis (4-crotonolactonyl)-6- β -iodpenicillanat og
[1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl]-6- β -iodpenicillanat.

30 Eksempel 8

6- β -Brompenicillansyre.

A. 6,6-Dibrompenicillansyre-dimethoxyphosfinester.

Til en opløsning af 3,58 g 6,6-dibrompenicillansyre
i 40 ml methylenchlorid blev der sat 1,08 g triethyl-
35 amin, og opløsningen blev behandlet med 1,28 g dimethoxy-
chlorphosfin og henstillet med omrøring i 30 minutter.
Opløsningsmidlet blev fjernet i vakuum, og inddampnings-
resten blev behandlet med 125 ml tør diethylether. Det

uopløselige triethylaminhydrochlorid blev frafiltreret, og etheren blev fjernet under reduceret tryk, hvorved vandtes det ønskede mellemprodukt.

B. 6- β -Brompenicillansyre.

- 5 Til 4,5 g 6,6-dibrompenicillansyre-dimethoxyphosphinester i 150 ml tør toluen blev der sat 3,4 g di-n-butylphenyltinhydrid, og den resulterende reaktionsblanding blev henstillet med omrøring ved stuetemperatur i 20 minutter. En mættet vandig natriumbicarbonatopløsning
10 (150 ml) blev sat til reaktionsblandingen, og den organiske fase blev fraskilt og bortkastet. Den vandige fase blev ekstraheret yderligere med ethylacetat (2 x 25 ml), og pH blev forsigtigt indstillet på 1,5 med 6N saltsyre. Det syrnede vandige lag blev ekstraheret (3 x 50 ml) med
15 ethylacetat, og ekstrakterne blev samlet, tørret over magnesiumsulfat og koncentreret, hvorved vandtes det ønskede produkt.

Eksempel 9

20 6- β -Iodpenicillansyre.

A. Ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 8A blev der ud fra 6,6-diiodpenicillansyre og dimethoxychlorphosphin fremstillet 6,6-diiodpenicillansyre-dimethoxyphosphinester.

- B. Ud fra den under A fremstillede forbindelse og ved
25 anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 8B blev der fremstillet 6- β -iodpenicillansyre.

Eksempel 10

6- β -Chlorpenicillansyre.

- 30 A. 6-Chlor-6-iodpenicillansyre-(3,5-di-t.-butyl-4-hydroxybenzylester).

Til en opløsning af 3,62 g 6-chlor-6-iodpenicillansyre i 200 ml tør methylenchlorid blev der sat 1,0 g triethylamin, og den resulterende opløsning blev afkølet til
35 0-5°C. Ethylchlorformiat (1,1 g) blev portionsvis sat til reaktionsblandingen over en periode på 15 minutter. Reaktionsblandingen holdtes ved 0°C i 30 minutter og blev derefter behandlet med 2,36 g 3,5-di-t.-butylbenzylalko-

hol. Efter omrøring i kulden i 2 timer fik reaktionsblandingens lov at opvarme til stuetemperatur. Vand (75 ml) blev sat til reaktionsblandingen, og den organiske fase blev fraskilt, tørret over natriumsulfat og koncentreret i vakuum, hvorved vandtes den ønskede forbindelse.

B. 6- β -Chlorpenicillansyre.

Til en opløsning af 2,9 g 6-chlor-6-iodpenicillansyre-(3,5-di-t.-butyl-4-hydroxybenzylester) i 125 ml tør toluen under nitrogen blev der sat 10 mg azobisisobutyronitril og 1,5 ml tri-n-butyltinhydrid. Blandingen blev henstillet med omrøring i 20 minutter. Opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk, og inddampningsresten blev opløst i en 1:1-blanding af tetrahydrofuran/vand, hvortil der derefter blev sat 1,08 g natrium-2-ethylhexanoat i 20 ml methanol. Efter omrøring ved stuetemperatur i 3 timer blev der tilsat ethylacetat, og pH blev indstillet på 7,0. Ethylacetatlaget blev fraskilt, frisk ethylacetat blev sat til den vandige fase, og pH blev indstillet på 1,5 med 6N saltsyre. Den organiske fase blev fraskilt, tørret over natriumsulfat og koncentreret, hvorved vandtes det ønskede produkt.

Eksempel 11

25 6- β -Iodpenicillansyre.

Ud fra den fornødne 6,6-diiodpenicillansyre og under anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 10A og B blev der fremstillet 6- β -iodpenicillansyre.

Eksempel 12

30 6- β -Fluorpenicillansyre.

A. 6-Brom-6-fluorpenicillansyre-phenacylester.

Til en opløsning af 2,98 g 6-brom-6-fluorpenicillansyre og 1,99 g pheacylbromid i 40 ml af en 1:1-blanding af dimethylformamid/tetrahydrofuran afkølet til 0°C blev der dråbevis over en periode på 15 minutter sat 1,4 ml triethylamin. Den kolde reaktionsblanding blev omrørt

i 3 timer og blev derefter behandlet med 100 ml ethylacetat og 100 ml af en mættet vandig natriumbicarbonatopløsning. Den vandige fase blev fraskilt og bortkastet, og frisk vand blev sat til den organiske fase. pH-Værdien blev indstillet på 5,0 med 6N saltsyre, og den organiske fase blev fraskilt, vasket med en saltopløsning, tørret over natriumsulfat og koncentreret i vakuum, hvorved vandtes det ønskede produkt.

B. 6- β -Fluorpenicillansyre.

10 En opløsning af 2,08 g 6-brom-6-fluorpenicillansyre-phenacylester i 60 ml tør toluen under en nitrogenatmosfære og afkølet til 0°C blev behandlet med 1,59 g dibenzylmethyلتinhydrid og 10 mg azobisisobutyronitril, og den resulterende reaktionsblanding blev opvarmet til 15 50°C i 5 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet i vakuum, og inddampningsresten blev chromatograferet på silicagel med methylenchlorid som elueringsmiddel. Fraktionerne indeholdende produktet blev samlet og inddampet til tørhed.

20 Inddampningsresten blev opløst i 25 ml tør dimethylformamid og behandlet med 375 mg kaliumthiophenoxid i 4 ml dimethylformamid. Efter omrøring ved stuetemperatur i 2 timer blev reaktionsblandingen sat til 60 ml af en mættet vandig natriumbicarbonatopløsning. Ethylacetat 25 (60 ml) blev tilsat, og den organiske fase blev fraskilt, og frisk ethylacetat blev tilsat. pH-Værdien af den vandige fase blev indstillet på 1,5 med 6N saltsyre, og den organiske fase blev fraskilt, vasket med en mættet saltopløsning og tørret over natriumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet i vakuum gav det ønskede produkt. 30

Eksempel 13

6- β -Iodpenicillansyre.

A. Ud fra den passende 6,6-diiodpenicillansyre og det 35 fornødne α -halogenmethylcarbonylreagens og ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 12A blev der fremstillet de følgende forbindelser:

6,6-diiodpenicillansyre-cyanomethylester, 6,6-diiodpenicillansyre-i-butyrylmethylester og 6,6-diiodpenicillansyrephenacylester.

5 B. Ud fra estrene fremstillet under A og ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 12B blev der fremstillet 6- β -iodpenicillansyre.

Eksempel 14

6- β -Chlorpenicillansyre-sulfoxid.

10 A. O-(6-chlor-6-iodpenicillanoyl)benzaldehydoxim-sulfoxid.

Til en opløsning af 3,9 g 6-chlor-6-iodpenicillansyre-sulfoxid i 200 ml methylenchlorid blev der sat 1,0 g triethylamin, og den resulterende reaktionsblanding blev afkølet til 0°C. Ethylchlorformiat (1,1 g) blev tilsat dråbevis over en periode på 15 minutter, og reaktionsblandingen holdtes ved 0°C i 30 minutter. Benzaldehydoxim (1,2 g) blev tilsat i 10 ml tør acetone, og omrøring blev fortsat i 2 timer. Reaktionsblandingen fik derefter lov at opvarme til stuetemperatur, og omrøring blev fortsat i yderligere 2 timer. Reaktionsblandingen blev filtreret, og filtratet blev inddampet til tørhed. Inddampningsresten blev fordelt mellem ethylacetat (100 ml) og vand (50 ml). Det vandige lag blev fraskilt, og det organiske lag blev vasket med en mættet vandig natriumbicarbonatopløsning og tørret over magnesiumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet i vakuum gav det ønskede produkt.

B. 6- β -Chlorpenicillansyre-sulfoxid.

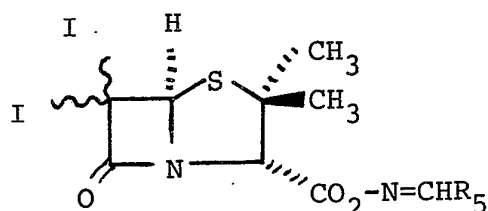
30 Til 2,48 g O-(6-chlor-6-iodpenicillanoyl)benzaldehydoxim-sulfoxid i 75 ml tør toluen under en nitrogenatmosfære blev der sat 1,62 g dibenzyl-n-butylyltinhydrid og 15 mg azobisisobutyronitril. Den resulterende reaktionsblanding blev omrørt, opvarmet til 50°C og holdt ved denne temperatur i 5 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet i vakuum, og inddampningsresten blev fordelt mellem 100 ml ethylacetat og 75 ml vand. Den organiske fase

blev fraskilt, tørret over natriumsulfat og inddampet til tørhed under reduceret tryk. Af inddampningsresten blev 1,8 g opløst i 25 ml dimethylformamid, hvortil der derefter blev sat 660 mg kaliumthiophenoxid i 10 ml af samme opløsningsmiddel. Efter omrøring i 2 timer ved stuetemperatur blev reaktionsblandingen sat til en mættet natriumbicarbonatopløsning. Den vandige fase blev ekstraheret med 75 ml ethylacetat, og den organiske fase blev fraskilt. pH-Værdien af det vandige materiale blev indstillet på 1,5 med 6N saltsyre og ekstraheret med ethylacetat. Den organiske fase blev fraskilt, tørret over natriumsulfat og inddampet til tørhed i vakuum, hvorved vandtes det ønskede produkt.

Eksempel 15

6- β -Iodpenicillansyre.

A. Ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 14B og ud fra den passende 6,6-diiodpenicillansyre og oxim blev der syntetiseret de følgende forbindelser:



hvor R_5 er CH_3 eller C_2H_5 .

B. Ud fra estrene fremstillet under A og under anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 14B blev der fremstillet 6- β -iodpenicillansyre.

Eksempel 16

6- β -Iodpenicillansyre.

A. 6,6-diiodpenicillansyre-benzhydrylester.

Til en opløsning af 5,94 g natriumnitrit i 250 ml vand ved 5°C blev der under omrøring sat 2,9 g 6- β -aminopenicillansyre-benzhydrylester-tosylatsalt i 250 ml methylenchlorid. p-Toluensulfonsyre (1,2 g) blev tilsat i tre portioner over en periode på 30 minutter, og blandingen blev henstillet med omrøring i 1 time ved stuetempe-

ratur. Den organiske fase blev fraskilt, tørret over natriumsulfat og behandlet med 1,3 g iod. Den resulterende opløsning blev omrørt ved stuetemperatur i 4 timer og blev derefter vasket med en vandig natriumthiosulfatopløsning og koncentreret til lille volumen. Inddampningsresten blev chromatograferet på silicagel med petroleumsether med stigende mængder ethylacetat som elueringsmiddel. Fraktionerne indeholdende produktet blev samlet og koncentreret i vakuum, hvorved vandtes det ønskede produkt.

B. 6- β -Iodpenicillansyre-benzhydrylester.

Til en opløsning af 1,92 g 6,6-diiodpenicillansyre-benzhydrylester i 8 ml benzen blev der sat 500 mg triphenyltinhydrid og 10 mg azobisisobutyronitril, og den resulterende reaktionsblanding blev henstillet med omrøring under en nitrogenatmosfære ved 50°C i 1 time. En yderligere mængde hydrid (500 mg) og nitril (10 mg) blev tilsat, og opvarmning ved 50°C blev fortsat i 3 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet i vakuum, og indampningsresten blev chromatograferet over silicagel med petroleumsether med stigende mængder ethylacetat som elueringsmiddel. Fraktionerne indeholdende produktet blev samlet og indampet til tørhed. NMR-spektret (CDCl₃) viste absorption ved 7,50 (bs, 10H), 6,97 (s, 1H), 5,66 (d, 1H, AB, J=4,0Hz), 5,44 (d, 1H, AB, J = 4,0Hz), 4,67 (s, 1H), 1,70 (s, 3H) og 1,40 (s, 3H) ppm.

C. 6- β -Iodpenicillansyre.

Trifluoreddikesyre (0,5 ml) blev sat til 80 mg 6- β -iodpenicillansyre-benzhydrylester i 1 ml methylenchlorid, og reaktionsblandingen blev omrørt i 30 minutter ved stuetemperatur. Blandingen blev indampet til tørhed, hvorved vandtes 76 mg råprodukt. Rensning blev foretaget ved chromatografi på silicagel.

Eksempel 17

6- β -Iodpenicillansyre.

A. 6,6-Diiodpenicillansyre-(4-methoxybenzylester).

5 Titelforbindelsen blev fremstillet ud fra 6- β -aminopenicillansyre-(4-methoxybenzylester) ved fremgangsmåden fra Eksempel 16A.

B. 6- β -Iodpenicillansyre-(4-methoxybenzylester).

10 Titelforbindelsen blev fremstillet ud fra 6,6-diiodpenicillansyre-(4-methoxybenzylester) ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 16B. NMR-spektret (CDCl_3) viste absorption ved 7,36 (d, 2H, AA', XX', J = 9Hz), 6,95 (d, 2H, AA', XX', J = 9,0Hz), 5,65 (d, 1H, AB, J = 4,2Hz), 5,42 (d, 1H, AB, J = 4,2Hz), 4,58 (s, 1H), 3,89
15 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,70 (s, 3H) og 1,39 (s, 3H) ppm.
C. 6- β -Iodpenicillansyre.

6- β -Iodpenicillansyre-(4-methoxybenzylester) (90 mg) blev opløst i 2 ml methylenchlorid, hvortil der derefter blev sat 1 ml trifluoreddikesyre og 3 dråber anisol. Blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 5 timer og blev derefter inddampet til tørhed. Inddampningsresten blev chromatograferet på silicagel under anvendelse af petroleumseter og derefter ethylacetat som elueringsmiddel. Fraktionerne indeholdende produktet blev samlet
25 og koncentreret, hvorved vandtes 40 mg af det ønskede produkt. NMR-spektret (CDCl_3) viste absorption ved ca. 9 (s, 1H), 5,65 (d, 1H, AB, J = 4,0Hz), 5,39 (d, 1H, AB, J = 4,0Hz), 4,57 (s, 2H), 1,74 (s, 3H) og 1,57 (s, 3H).

30

Eksempel 18

6- β -Brompenicillansyre-natriumsalt.

A. 6,6-Dibrompenicillansyre-(tri-n-butyltinester).

Til en opløsning af 35,9 g 6,6-dibrompenicillansyre i 700 ml toluen blev der sat 29,5 g bis(tri-n-butyltin)oxid, og den resulterende blanding blev opvarmet til
35 tilbagesvaling. Over en periode på ca. 45 minutter fik toluenen lov at destillere fra reaktionsblandingen, idet vand blev fjernet azeotropisk under denne periode. Det

resterende opløsningsmiddel blev fjernet ved stuetemperatur i vakuum, hvorved vandtes 78,7 g af det ønskede mellemprodukt.

B. 6- β -Brompenicillansyre-natriumsalt.

5 Til 1,0 g 6,6-dibrompenicillansyre-(tri-n-butyltinester) i 5 ml toluen ved 55°C blev der dråbevis sat 0,4 ml tri-n-butyltinhydrid. Opvarmning blev fortsat i 3,5 timer, hvorefter opløsningsmidlet blev fjernet, og inddampningsresten blev opløst i 25 ml chloroform. Chloroformen blev vasket med en mættet natriumbicarbonatopløsning (2 x 50 ml). De vandige vaskevæsker blev samlet, pH blev indstillet på 1,5 med 6N saltsyre, og produktet blev ekstraheret med ethylacetat. Ethylacetatekstrakterne blev samlet, tørret over magnesiumsulfat, og der blev tilsat 1,24 ml (1,24 mmol/cm³) af ethylacetat indeholdende natrium-2-ethylhexanoat. Efter omrøring i kulden i 1 time blev produktet frafiltreret og tørret (114 mg).

Eksempel 19

20 6- β -Iodpenicillansyre.

A. Ud fra 6,6-diiodpenicillansyre og tinoxid og ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 18A blev der fremstillet 6,6-diiodpenicillansyre-triphenyltinester.

B. Ud fra esteren fremstillet under A og ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 18B blev der fremstillet 6- β -iodpenicillansyre.

Eksempel 20

6- β -Brompenicillansyre.

30 A. 6,6-Dibrompenicillansyre-methylacetoacetatester.

Til 5,0 g 6,6-dibrompenicillansyre-natriumsalt i 100 ml dimethylformamid blev der sat 1,6 ml methyl-2-chloracetoacetat, og den resulterende reaktionsblanding blev henstillet med omrøring natten over ved stuetemperatur. Blandingen blev hældt i 400 ml is og vand og ekstraheret med ethylacetat. Den organiske fase blev fraskilt og vasket successivt med vand, en mættet vandig natriumbicarbonatopløsning og en saltopløsning. Den organiske

fase blev derefter tørret over magnesiumsulfat og koncentreret til en mørk olie (5,0 g), der blev chromatograferet på 300 g silicagel. De eluatfraktioner, bestående af toluen/ethylacetat (2:1, vol:vol), der indeholdt produktet, blev samlet og koncentreret i vakuum, hvorved vandtes 4,0 g af det ønskede produkt.

B. 6- β -Brompenicillansyre.

Under vandfri betingelser og en nitrogenatmosfære blev 2,0 g 6,6-dibrompenicillansyre-methylacetoacetat-ester i 140 ml tør benzen behandlet med 1,1 ml tri-n-butyltinhydrid, og den resulterende reaktionsblanding blev henstillet med omrøring natten over ved stuetemperatur. Benzen-opløsningsmidlet blev fjernet i vakuum, og indampningsresten blev opslåmmet i hexan. Det ikke-opløste materiale blev chromatograferet på 250 g silicagel med toluen/ethylacetat (5:1, vol:vol) som elueringsmiddel. Fraktionerne indeholdende det ønskede produkt blev samlet og inddampet til tørhed under reduceret tryk.

Til 3,9 g 6- β -brompenicillansyre-methylacetoacetat-ester, fremstillet ved ovennævnte fremgangsmåde, i 50 ml acetone blev der under omrøring sat 2,1 g natriumnitrit i 10 ml vand. Efter omrøring i 3 timer ved stuetemperatur blev opløsningsmidlet fjernet i vakuum, og det resterende vandige materiale blev ekstraheret én gang med ether. Det vandige materiale blev derefter gjort surt til pH 1,5 med 6N saltsyre og ekstraheret med ethylacetat. Den organiske fase blev tørret over natriumsulfat og koncentreret under reduceret tryk, hvorved vandtes det ønskede produkt.

30

Eksempel 21

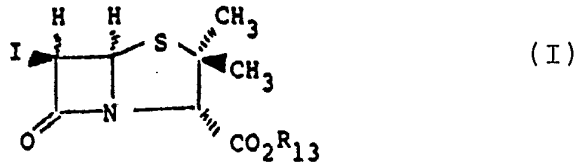
6- β -Iodpenicillansyre.

Ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 20A og ud fra 6,6-diiodpenicillansyrenatriumsalt blev der fremstillet 6,6-diiodpenicillansyre-ethylacetoacetatester.

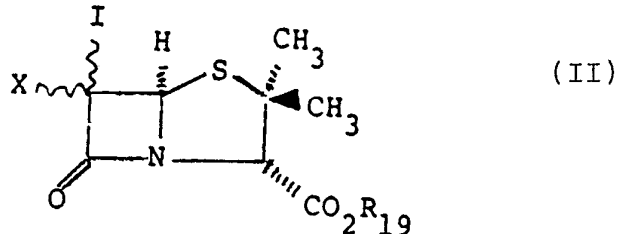
B. Ud fra esteren fremstillet under A og ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 20B blev der syntetiseret 6- β -iodpenicillansyre.

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af terapeutisk anvendelig 6- β -iodpenicillansyre og estre af denne, hvilke forbindelser har den almene formel

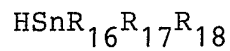


10 hvor R_{13} er hydrogen eller en esterdannende gruppe, der let kan hydrolyseres in vivo, fortrinsvis benzyl, benzhydryl eller pivaloyloxymethyl, k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med den almene formel



20 hvor X er chlor, brom eller iod, og R_{19} er en esterdannende gruppe, der let kan hydrolyseres in vivo, fortrinsvis benzyl, benzhydryl eller pivaloyloxymethyl, bringes til at reagere med et organotinmonohydrid ved ca. 0-110°C.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at organotinmonohydridet har den almene formel



25 hvor R_{16} , R_{17} og R_{18} hver er phenyl.

30

35