



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(51) Int.Cl.5 C 07 D 499/88

(21) Patentansøgning nr.: 5381/83

(22) Indleveringsdag: 24 nov 1983

(41) Alm. tilgængelig: 30 maj 1984

(44) Fremlagt: 15 mar 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 29 nov 1982 US 445295 17 jan 1983 US 458511 28 jan 1983 US 461845

31 jan 1983 US 462723

(71) Ansøger: *SCHERING CORPORATION; 2000 Galloping Hill Road; Kenilworth; New Jersey 07033, US

(72) Opfinder: Viyyoor Moopil *Girjavalabhan; US, Ashit Kumar *Ganguly; US, Patrick Anthony *Pinto; US, Richard William *Versace; US, Stuart Walter *McCombie; US

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af penemforbindelser

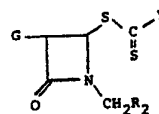
(56) Fremdragne publikationer

EP pat. nr. 58317

(57) Sammendrag:

hvor R_1 og R_2 er beskyttede carboxygrupper, og Met er et thiofilt metalatom, med et thiocarbonyl $S=C(N)_2$ (III), hvor Y er en eliminerbar gruppe, efterfulgt af fjernelse af den ene af R_1 og R_2 til dannelse af en forbindelse I, hvor R er H, sammen med dens thion-tautomer, og, om ønsket, indføring af en organisk R-gruppe ved konventionelle metoder.

Forbindelsen I, hvor R = H, kan alternativt fremstilles ved intramolekylær ringslutning af en forbindelse:

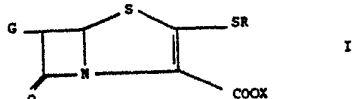


En gruppe hidtil ukendte penemer blandt penemerne I kan endvidere fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder.

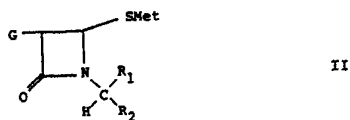
Penem-forbindelserne har antibakteriel aktivitet.

5381-83

Penemer med formel I:



hvor R er H eller en organisk gruppe, G er hydroxy(lavere)alkyl, og X er H, en farmaceutisk acceptabel saltdannende gruppe eller metaboliserbar estergruppe eller en beskyttelsesgruppe, kan fremstilles ved omsætning af en forbindelse II:



Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af penemforbindelser med den i krav 1's indledning definerede almene formel I, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 1's

5 kendetegnende del anførte.

Penemer, der udgør en nylig forøgelse af familien af syntetiske β -lactamer, har virksom antibakteriel aktivitet. De er hidtil blevet fremstillet ved besværlige, tidsrøvende flertrinsprocesser, der resulterer i lave ud-

10 bytter og derfor er uøkonomiske.

Det er velkendt, at penemforbindelser med identiske strukturer, bortset fra stereo-konfiguration, har meget varierende anti-bakterielle aktiviteter. Fremstilling af forbindelser med den ønskede stereo-konfiguration

15 er derfor vigtig. Europæisk patentpublikation nr. 0.013.662 omtaler en fremgangsmåde, der gør det muligt at fremstille penemforbindelser, men kun som en blanding af stereo-isomere. Forbindelsen med den ønskede stereo-konfiguration skal derefter fraskilles fra blandingen

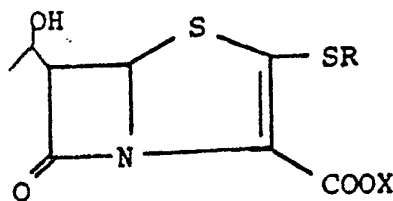
20 ved en tidsrøvende proces.

Europæisk patentpublikation nr. 0.058.317 omtaler en stereospecifik fremgangsmåde til fremstilling af penemforbindelser. Denne er en ønskelig fremgangsmåde til fremstilling af store mængder af en enkelt, specifik

25 penemforbindelse. Hvis det imidlertid er ønsket at fremstille penemforbindelser til forsøgsformål med forskellige substituentter i 2-stillingen, er nævnte fremgangsmåde ikke effektiv.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse

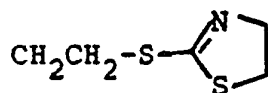
30 angår fremstilling af penemforbindelser med den almene formel I



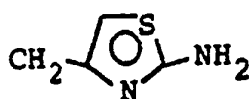
I

hvor

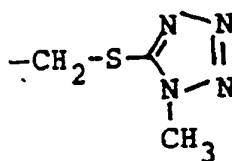
R er hydrogen, lavere alkyl, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{F}$,
 $-\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, -1-methylimidazolyl-
 2-yl-methyl, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-NH-}$
 5 CH_3 , $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, benzyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Cl}$, phenylthioethyl,



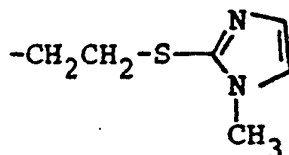
10 cyanomethyl, $-\text{CH}_2\text{-CO-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN}$,



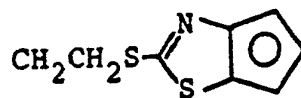
$-\text{CH}_2\text{COONa}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$,
 15 $-\text{CH}_2\text{-CH(OH)COONa}$, $-\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-C(NH)-N(CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{-C-CH}_3$,
 $\quad \quad \quad \parallel$
 $\quad \quad \quad \text{NOH}$



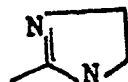
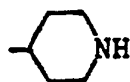
20



25



30



eller

35

(ii)(til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvor R er en eventuelt substitueret (C₂-C₆)alkylgruppe som ovenfor defineret), olefinaddition under anvendelse af et 1,2-umættet, eventuelt substitueret (C₂-C₆)alkylen,

5 (iii)(til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvor R er en (C₂-C₆)alkylgruppe med en hydroxygruppe bundet til det andet carbonatom fra svovlatomet og eventuelt bærer én eller flere substituenten som ovenfor defineret), omsætning med en eventuelt substitueret 1,2-epoxy-(C₂-C₆)alkan, hvorhos ved ovennævnte fremgangsmåde enhver funktionel gruppe i reaktanterne kan være beskyttet med beskyttelsesgrupper, der fjernes på et hvilket som helst egnet 10 procestrin, og en opnået forbindelse med formlen I, om ønsket, underkastes afbeskyttelse af en beskyttet carboxylgruppe R₂, om tilstede, og isoleres som den fri syre, et farmaceutisk acceptabelt salt eller en farmaceutisk acceptabel ester.

20 Denne særlige fremgangsmåde er egnet til fremstilling af kendte og hidtil ukendte penemer i højt udbytte. En primær fordel ved fremgangsmåden er, at den er stereospecifik og kan fremstille forbindelser udelukkende med den foretrukne stereo-konfiguration.

25 Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen dannes først den tautomere forbindelse med formlerne Va og Vb. Derefter indføres i et enkelt trin R-gruppen i 2 stillingen. Næsten enhver R-gruppe kan indføres på denne måde. Det er derfor muligt at masseproducere en stor mængde af den 30 tautomere forbindelse (Va og Vb) og anvende denne forbindelse til let at fremstille mange forskellige penemforbindelser, hvilket er demonstreret i de nedenstående eksempler.

Ved fremgangsmåden ifølge nævnte EP-0.058.317 35 måtte ovennævnte R-gruppe være indeholdt i nævnte publikations forbindelse III, der derefter skal omdannes til

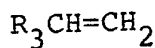
publikationens forbindelse II, som til slut omdannes til publikationens penemforbindelse I. Hvis der skal foretages syntese af adskillige penemer med forskellige R-grupper, må der således for hver enkelt ønsket penem gennemføres tre trin, hvorimod det ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kun er nødvendigt med et enkelt trin, nemlig omdannelsen af $Va \rightleftharpoons Vb$ til det ønskede penemprodukt.

Ved de ovennævnte, ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendte omsætninger (i), (ii) eller (iii) til indføring af R-gruppen er ved omsætningen (i) typiske eliminerbare grupper Z halogenider, f.eks. chlor, brom og iod, hydroxy og trichlormethylsulfonyl.

Ved olefin-additionen (ii) dannes en forbindelse med formlen I, hvor R er en eventuelt substitueret (C_2-C_6) alkylgruppe.

Denne type omsætning er for eksempel anvendelig ved fremstilling af 2-alkylthio-substituerede penemer. Ved anvendelse af olefiner med formlen

20

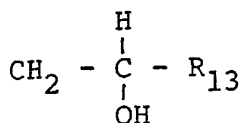


hvor R_3 er hydrogen eller lavere alkyl, f.eks. methyl, ethyl eller propyl, kan der dannes forbindelser med formlen I, hvor R er ethyl, propyl, butyl og pentyl.

Ved omsætningen (iii) med en eventuelt substitueret 1,2-epoxy- (C_2-C_6) alkan dannes en forbindelse med formlen I, hvor R er en (C_2-C_6) alkylgruppe med en hydroxygruppe bundet til det andet carbonatom fra svovlatomet og eventuelt bærende én eller flere andre substituer.

Denne type omsætning kan således for eksempel anvendes til fremstilling af forbindelser med formlen I, hvor R er f.eks.:

35



hvor R_{13} er hydroxy(lavere)alkyl eller carboxy(lavere)-alkyl, hvor carboxygruppen kan være esterificeret eller saltdannet. Ved anvendelse af glycidol kan for eksempel vindes en forbindelse med formlen I, hvor R er 2,3-di-
5 hydroxy-propyl. Glycidinsyre og alkalimetalglycidater fører til forbindelser med formlen I, hvor R er henholdsvis 2-hydroxy-3-carboxyl-propyl og alkalimetalsalte deraf.

For simpelheds skyld vil den tautomere forbindelse
10 [(Va), (Vb)] i det følgende blive betegnet blot som forbindelsen V.

Egnede carboxyl-beskyttende grupper er dem, der kan fjernes under konventionelle betingelser uden at reagere med andre funktionelle grupper, der er til stede
15 på β -lactamen, for eksempel allyliske, cyano(lavere)alkyl, (lavere)alkylsilyl(lavere)alkyl, sulfonestre, p-nitrobenzyl og trichlorethyl. For eksempel er den foretrukne beskyttelsesgruppe i R_2 allyl.

Angivelsen "(lavere)alkyl" omfatter, med mindre
20 andet er angivet, forgrenede og ligekædede alkylgrupper med 1-6, fortrinsvis 1-4 C-atomer og omfatter for eksempel methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, t-butyl, pentyl og hexyl.

Angivelsen "fjernelig hydroxy-beskyttende gruppe"
25 betyder enhver gruppe, der er almindeligt benyttet til dette formål, blot med det krav, at den skal være kompatibel med hydroxy-substituenten på penemerne og β -lactam mellemprodukterne og kunne fjernes under anvendelse af elementært zink eller ethvert andet konventionelt middel
30 til dette formål, der ikke ugunstigt påvirker penem- eller β -lactam-mellemprodukt-strukturen. De foretrukne hydroxy-beskyttende grupper omfatter trichlorethoxycarbonyl, dimethyltributylsilyl, trimethylsilyloxycarbonyl og trimethylsilyl.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan anvendes til fremstilling af penemer af enhver ønsket stereokemi. Den mest foretrukne stereokemi for penem-slutforbindelserne er (5R,6S,8R), og mindre foretrukket er (5R,6R,8S). Slutpenemer af ønsket stereokemi kan vindes ved valg af udgangsmateriale med passende stereokemi.

Ringslutningen af forbindelsen med formlen VI til den tautomere forbindelse V gennemføres i et vandfrit, inert organisk opløsningsmiddel, for eksempel tetrahydrofuran, i nærværelse af en ikke-nucleofil, stærk base, for eksempel lithiumdiisopropylamid (LDA) og lithium-di(trimethylsilyl)amin, ved fra -50 til -100°C og fortrinsvis ved ca. -70°C . Reaktionen vil i almindelighed være tilendebragt i løbet af fra ca. 5 minutter til 24 timer. Sædvanligvis vil der blive anvendt en hovedsageligt ækvimolær mængde af den stærke base.

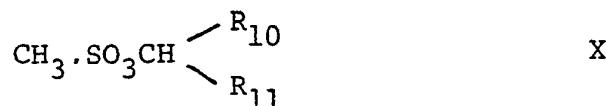
Omdannelsen af en tautomer forbindelse V til en forbindelse I gennemføres typisk i et vandfrit indifferent organisk opløsningsmiddel, for eksempel tetrahydrofuran, ethylether eller dioxan, ved temperaturer beliggende fra ca. -10 til ca. 45°C , f.eks. fra 10 til 45°C , idet stuetemperatur (ca. 25°C) foretrækkes.

Afbeskyttelse af hydroxygruppen i 8-stillingen kan være sket forud, ved anvendelse af passende reagenser, som nedenfor omtalt, i nævnte opløsningsmidler og inden for et tilsvarende temperaturområde. Omdannelsen til forbindelsen I kan således gennemføres som en fortsættelse af et sådant forudgående afbeskyttelsestrin, nemlig uden isolering af den tautomere forbindelse V. De samme opløsningsmidler vil således blive anvendt i begge trin, og det vil også være almindeligt at gennemføre reaktionerne ved omtrent den samme temperatur, eller i det mindste inden for samme ovennævnte temperaturområde i begge trin. Hvis den tautomere først isoleres, kan der i dette

trin anvendes andet opløsningsmiddel og anden temperatur end i det foregående trin, men nævnte betingelser vil ikke desto mindre fortrinsvis være de samme.

Omdannelse under anvendelse af en forbindelse RZ gennemføres sædvanligvis i nærværelse af en base eller syre-acceptor. Sådanne baser og syre-acceptorer, der kendes til denne reaktionstype, kan anvendes, f.eks. uorganiske baser, såsom alkalimetalcarbonater eller -bicarbonater, eller organiske baser, såsom triethylamin.

Alkyleringstrinnet kan for eksempel, ifølge én udførelsesform, gennemføres ved at omsætte en forbindelse med formlen X:



hvor R_{10} og R_{11} har sådanne betydninger, at gruppen $-\text{CHR}_{10}\text{R}_{11}$ har en betydning svarende til R i formlen I, med den tautomere forbindelse med formlen V. Denne særlige reaktion vil typisk blive gennemført i et egnet organisk opløsningsmiddel, for eksempel tetrahydrofuran. En hovedsageligt ækvimolær mængde af en syre-acceptor, for eksempel et uorganisk carbonat, letter reaktionen. Typiske reaktionstemperaturer ligger i området fra ca. -5°C til ca. 30°C , og reaktionen er i almindelighed tilendebragt i løbet af fra 1 til 24 timer.

Olefin-addition gennemføres i almindelighed ved anvendelse af en radikal-initiator, for eksempel ABN [2,2'-azobis(2-methylpropionitril)].

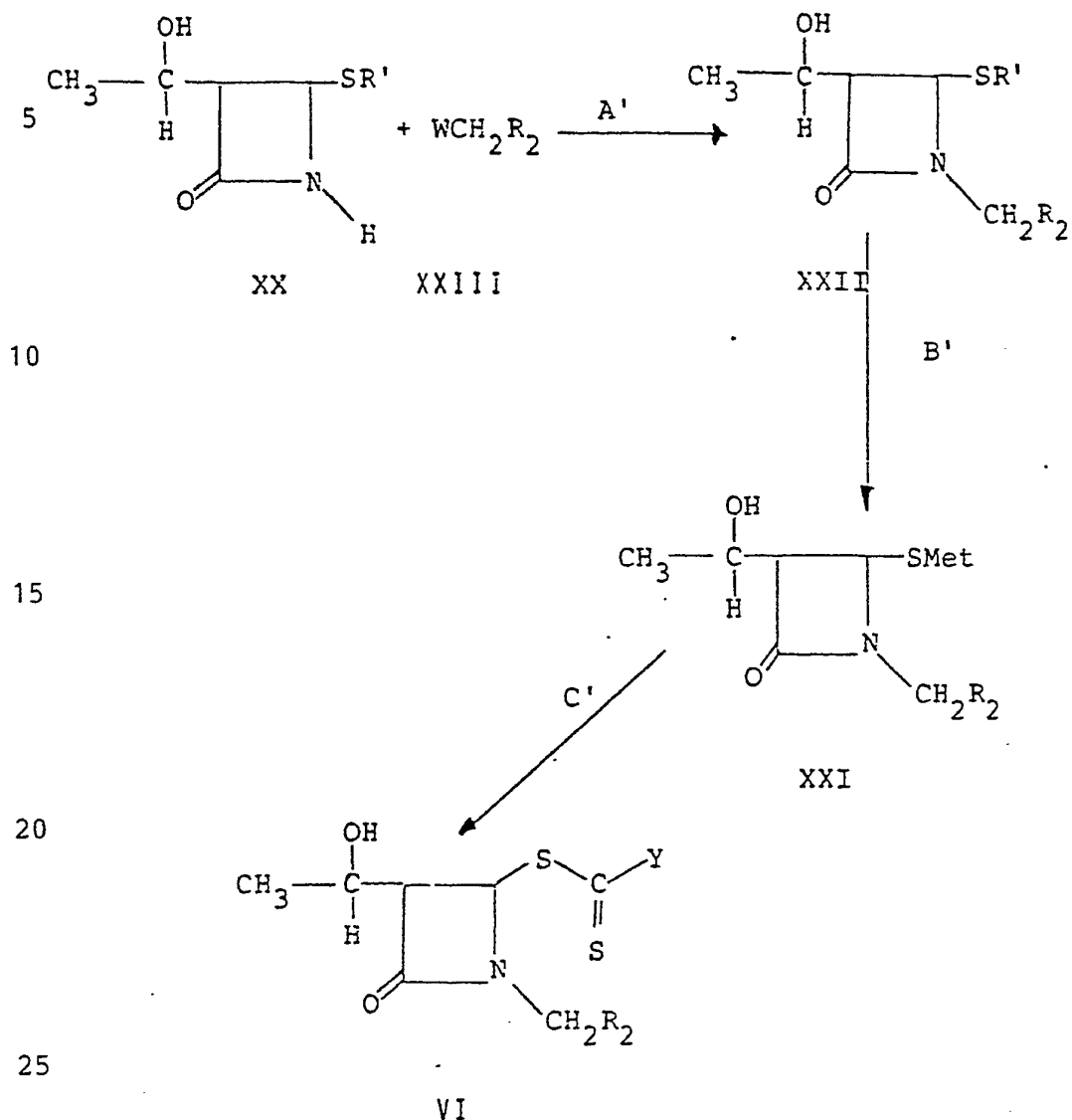
Fjernelsen af beskyttelsesgruppen fra den beskyttede carboxygruppe R_2 kan gennemføres ved konventionelle metoder valgt i overensstemmelse med identiteten af beskyttelsesgruppen. Den foretrukne beskyttelsesgruppe er allylisk, fortrinsvis allyl, og dens fjernelse kan i almindelighed ske under katalytiske betingelser i nærværelse af en base, fortrinsvis ved anvendelse af metoder

beskrevet i ovennævnte EP-0.013.662. De allyliske grupper fjernes således fortrinsvis ved anvendelse af et egnet aprotisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, diethylether eller methylenchlorid, sammen med et alkalimetalkylcarboxylat, fortrinsvis kalium- eller natrium-2-ethylhexanoat, (til dannelse af alkalimetal-penemsaltet, fortrinsvis natrium- eller kalium-penemsaltet, direkte), eller carboxylsyre, fortrinsvis 2-ethylhexansyre, (til dannelse af den frie penem-syre) og en blanding af en palladiumforbindelse og triphenylphosphin som katalysator. Dette trin forløber helst med fjernelse af den allyliske beskyttelsesgruppe og dannelse af alkalimetalsaltet af penemen in situ.

Hvis produktet er en zwitterion, kræver afbeskyttelsen af den allyliske gruppe kun katalysatoren og en hvilken som helst mild nucleofil (f.eks. H_2O eller alkohol).

Dannelsen af alkalimetalsalte og metaboliserbare estre kan foregå ved at behandle den frie syre ved konventionelle metoder. For eksempel kan den frie syre omsættes med en støkiometrisk mængde af en egnet ikke-toxisk base i et indifferent opløsningsmiddel efterfulgt af udvinding af det ønskede salt ved lyofilisering eller udfældning. En metaboliserbar ester kan også dannes ved omsætning af et alkalimetalsalt af en penem med et reaktivt derivat af den ønskede esterfunktion. For eksempel kan phthalidyl- eller pivaloyloxymethyl-estrene vindes ved omsætning af de tilsvarende alkalimetal-penemsalte med chlorphthalid eller pivaloyloxymethylchlorid i et opløsningsmiddel, såsom dimethylformamid, fortrinsvis med tilsætning af en katalytisk mængde natriumiodid.

Mellemprodukterne med formlen VI kan fremstilles for eksempel ifølge nedenstående Reaktionsskema, og ved processerne ifølge dette reaktionsskema beskrevet nedenfor vil det forstås, at eventuelle funktionelle grupper i hvilke som helst af mellemprodukterne, om nødvendigt eller om ønsket, vil være beskyttede.

ReaktionsskemaTrin A'

Omsætningen af azetidinon XX med det α -substitue-
 30 rede acetat XXIII gennemføres fortrinsvis i nærværelse
 af en syre-acceptor, fortrinsvis ved en temperatur i om-
 rådet fra ca. 15 til ca. 30°C.

W er en eliminerbar gruppe, fortrinsvis tosyl,
 mesyl, chlor, brom, iod eller trifluormethylsulfonyl,
 35 navnlig iod eller brom.

I acetatet XXIII er R₂ fortrinsvis allylisk-oxy-
 carbonyl, navnlig allyloxycarbonyl.

Hvis opløsningsmidlet også er en syre-acceptor, f.eks. pyridin, kræves ingen yderligere syre-acceptor. Alternativt kan der anvendes et organisk opløsningsmiddel, der ikke er en syre-acceptor, f.eks. acetonitril.

5 I disse tilfælde skal der anvendes en separat syre-acceptor, der enten er organisk eller uorganisk. Reaktionen gennemføres fortrinsvis i acetonitril, idet der som syre-acceptor anvendes caesiumcarbonat eller tetraalkylammoniumhydroxid.

10

Trin B'

Trin B' kan gennemføres i et polært opløsningsmiddel, for eksempel methanol, ethanol, dimethylformamid, tetrahydrofuran eller vand. Egnede reaktive salte af

15 thiofile metaller er for eksempel hvilke som helst reaktive salte af kobber, kviksølv, sølv, bly, nikkel og thallium, hvori anionen ikke griber ind i reaktionen. Det foretrakkes at anvende Cu(II), sølv(I) og Hg(II) og navnlig sølv(I). Saltene kan være salte af organiske eller

20 uorganiske syrer, og egnede salte er for eksempel sølvnitrat, sølvfluoborat og sølvacetat. Sølvnitrat er det foretrukne salt. Typiske kobbersalte er kobber(II)-acetat og kobber(II)nitrat. Et typisk egnet kviksølvsalt er mercuriacetat. I tilfælde af blysalte er det observeret,

25 at disse fører til meget lavere reaktionshastigheder.

Sølvsalte er mest foretrukne på grund af deres lette genvinding og relative mangel på toxicitet.

Reaktionen lettes ved anvendelse af en syre-acceptor, f.eks. pyridin eller triethylamin. Reaktionen gennemføres fortrinsvis under en indifferant atmosfære, for eksempel nitrogen.

30

Trin C'

35 Dette trin kan gennemføres i et egnet opløsningsmiddel. Temperaturen vil sædvanligvis ligge i området fra ca. 10°C til ca. 45°C, og dér foretrakkes tempera-

turer over 25°C.

Metalsalt-mellemproduktet med formlen XXI vil sædvanligvis blive behandlet med henblik på at beskytte hydroxygruppen i 5-stillingen (hvis den ikke allerede er beskyttet), før trin C' gennemføres. Den resulterende beskyttede gruppe kan, om ønsket, afbeskyttes efter ringslutningen af forbindelsen med formlen VI, dvs. at afbeskyttelsen gennemføres for eksempel på forbindelsen med formlen V. Konventionelle hydroxy-beskyttelses- og -afbeskyttelsesprocesser kan anvendes, som omtalt nedenfor.

Ved den foretrukne udførelsesform for denne fremgangsmåde anvendes mellemproduktet med formlen XXII direkte til reaktionen i trin B', uden separation fra den reaktionsblanding, hvori det er dannet (i trin A'), og den således dannede forbindelse med formlen XXI anvendes ligeledes direkte, uden isolation fra reaktionsblandingen, til processen i trin C'.

Hvis mellemproduktet med formlen XXI dannet i trin B' behandles med henblik på at beskytte hydroxygruppen i 5-stillingen, før det behandles i trin C', kan beskyttelsesprocessen ligeledes gennemføres direkte på mellemproduktet med formlen XXI uden separation af dette fra den reaktionsblanding, hvori det er dannet. Ligeledes kan det således dannede beskyttede mellemprodukt behandles i trin C' uden separation fra reaktionsblandingen.

Tilsvarende kan ringslutningen af mellemproduktet med formlen VI og fjernelsen af enhver hydroxy-beskyttende gruppe i 8-stilling fra den resulterende forbindelse gennemføres i rækkefølge på mellemprodukter, uden at de ringsluttede produkter skilles fra de reaktionsblandinger, hvori de er dannet, og hvor 8-hydroxygruppen i den resulterende penem er beskyttet, vil denne beskyttelsesgruppe derefter blive fjernet ved konventionelle

metoder. Derefter kan afbeskyttelse af carboxylgruppen i 3-stillingen og dannelse af en fri syre, et salt eller en metaboliserbar ester gennemføres under anvendelse af de ovenfor omtalte metoder.

5 Egnede hydroxy-beskyttende grupper er velkendte på penem-området, og metoder til deres binding til hydroxy-grupper er ligeledes velkendte. En særligt foretrukket beskyttelsesmetode, for eksempel til beskyttelse af 5-hydroxygruppen i forbindelserne med formlen XXI,
10 omfatter omsætning af det passende mellemprodukt, (for eksempel med formlen XXI) med en ubeskyttet hydroxygruppe, med bis-silylacetamid, der let danner trimethylsilyl-beskyttelsesgruppen ved den rette hydroxydel. Beskyttelsen af 5-hydroxydelen i azetidion-mellemprodukterne i de
15 ovenfor omtalte processer kan gennemføres uden isolation af det involverede mellemprodukt. Det anvendte indifferente opløsningsmiddel kan således være det samme som det, der anvendes til det foregående trin, f.eks. DMF. Andre opløsningsmidler, for eksempel chloroform og me-
20 thylenchlorid, kan også anvendes. Temperaturer for hydroxy-beskyttelsesprocessen ligger typisk fra ca. 0 til ca. 30°C.

Metoder til fjernelse af en gruppe, der beskytter en 5- eller 8-hydroxygruppe, er velkendte på penem-områ-
25 det. Når hydroxy-beskyttelsesgruppen er trimethylsilyl, sker fjernelse fortrinsvis ved tilsætning af en mild vandig syreopløsning, såsom eddikesyre, til den opløsning, hvori det mellemprodukt, der skal afbeskyttes, er fremstillet.

30 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere gennem nedenstående præparationer, eksempler og illustrationer. I disse angiver "NMR" kernemagnetiske resonansspektre, "rotation" angiver optisk drejning af forbindelserne i et egnet opløsningsmiddel, "MS" angiver masse-
35 spektre, "UV" angiver ultraviolette spektre, og "IR" angiver infrarøde spektre. Chromatografi blev gennemført på silicagel, med mindre andet er anført. Angivelsen

"stuetemperatur" refererer til en temperatur fra ca. 18 til ca. 25°C.

Fremstilling af Udgangsmaterialer

5

Præparation A

(3S,4R,5R)-3-(1-Trichlorethoxycarbonyloxyethyl)-4-(triphenylmethylthio)azetidin-2-on.

Til en 250 ml kolbe blev der sat 7,8 g (0,0223M) 3-(1-trichlorethoxycarbonyloxyethyl)-4-acetoxiazetidin-2-on, 220 ml acetonitril, 2,6 g (0,252M) caesiumcarbonat og 5,2 g (0,0188M) triphenylmethanthiol (tritylthiol). Efter omrøring i 5 timer blev der tilsat yderligere 1,0 g (0,0036M) triphenylmethanthiol, og blandingen blev omrørt i yderligere en halv time. Efter afkøling i køleskab natten over blev der filtreret for at fjerne faste stoffer, og opløsningsmidlerne blev fjernet ved reduceret tryk, hvorved vandtes et reaktions-råprodukt. Chromatografi af dette råprodukt på grov silicagel, idet der blev elueret med methylenchlorid skiftende til 10% og 20% ethylacetat/metylenchlorid, gav 7,89 g (3S,4R,5R)-3-(1-trichlorethoxycarbonyloxyethyl)-4-(triphenylmethylthio)azetidin-2-on med følgende spektre:

NMR: = 7,7-7,1, 16H, 5,05, 1H,m, 4,85, 2H,q (J=18Hz), 4,45, 1H,d (J=1,5Hz), 3,3, 1H,dd (J=1,5, 9Hz), 1,5, 3H,d (J=9Hz).

Præparation B

1-Methyl-2-chlormethyl-imidazol.

10 g 1-Methyl-imidazol og 100 ml af en 37% vandig formaldehydopløsning indførtes i en 150 ml Parr-bombe, og der blev opvarmet til 125°C i et oliebad. Vandet blev fjernet, og inddampningsresten blev inddampet til en gel. Gelen blev ekstraheret i opløsning med methanol. Methanollet blev fjernet. Produktet, 1-methyl-2-hydroxymethyl-

imidazol, blev isoleret fra en grov silicasøjle, og der blev krystalliseret af CCl_4 . 4,4 g 1-Methyl-2-hydroxymethyl-imidazol blev i en reaktionskolbe blandet med 5,7 ml SOCl_2 i 50 ml CHCl_3 . Der blev omrørt 18 timer, og opløsningsmidlet og overskud af SOCl_2 blev fjernet i vakuum. Der blev inddampet til tørhed, hvorved vandtes produktet, 1-methyl-2-chlormethyl-imidazol.

Præparation C

10 2-(N-Allyloxycarbonylglycylamino)-ethanthiol.

Pivaloylchlorid (2,4 ml) i CH_2Cl_2 (10 ml) blev sat til en afkølet ($0-5^\circ\text{C}$) og omrørt opløsning af N-allyloxy-carbonylglycin (3,18 g) og triethylamin (2,8 ml) i tørt CH_2Cl_2 (50 ml). Blandingen blev omrørt ved $0-5^\circ\text{C}$ i 15 minutter, og derefter blev der tilsat en opløsning af 2-aminoethanthiol-hydrochlorid (2,4 g) og triethylamin (2,8 ml) i ethanol (15 ml) og CH_2Cl_2 (40 ml). Der blev omrørt ved stuetemperatur i 1 time, blandingen blev vasket med vandig 2N H_2SO_4 og vandigt NaHCO_3 , tørret og 20 inddampet. Det resulterende faste stof blev tritureret med ether, filtreret og tørret, hvorved vandtes titel-forbindelsen.

PMR (CDCl_3): δ 1,42 (t, $J=8$ Hz, udveksl. med D_2O 1H), 2,61 (m, 2H), 3,50 (q, $J=7$ Hz, 2H), 3,88
25 (d, $J=7$ Hz, 2H), 4,57 (m, 2H), 5,1-5,5 (m, 2H), 5,6-6,2 (m, 2H, 1H udveksl. med D_2O) og 7,0 (br.s, 1H, udveksl. med D_2O).

30

Præparation D

Allyl-(5R,6S,8R,2'RS)-(ethansulfinyl)-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylat.

En opløsning af allyl-(5R,6S,8R,2'RS)-2-(ethylthio)-6-(1-hydroxyethyl)penem-3-carboxylat (31,5 g) i ethyl-35 acetat (200 ml) og dichlormethan (100 ml) blev omrørt

ved 0-5°C. Der blev i løbet af en halv time tilsat en opløsning af m-chlorperoxybenzoesyre (80-85%, 22 g) i ethylacetat (120 ml). Efter yderligere en halv time blev opløsningen sat til en omrørt blanding af ethylacetat (150 ml), vand (125 ml) og natriumbicarbonat (15 g), og der blev omrørt hurtigt i 15 minutter. Den organiske fase blev tørret over MgSO₄, indampet og hurtigt chromatograferet på silicagel, idet der blev elueret med 1:1 hexan/ethylacetat og derefter rent ethylacetat. Produktfraktionerne blev indampet, og indampningsresten blev pumpet ved højvakuum, hvorved vandtes titelforbindelsen som en tyk gul olie.

PMR(CDCl₃): δ 1,2-1,6 (m,6H), 3,0-3,35 (m,2H), 3,38 (br.s, 1H, udveksl.med D₂O), 3,83 (m,1H), 4,18 (m,1H), 4,75 (br.d, J=6,5 Hz), 5,2-5,6 (m,2H), 5,73 og 5,89 (begge d, J=1,5 Hz, total 1H) og 5,8-6,2 (m,1H).

Den vundne forbindelse var en blanding af isomere, der var diastereoisomere ved det oxiderede svovl. Blandingen anvendtes i de følgende eksempler, da begge isomere reagerer.

Eksempel 1

Fremstilling af allyl-(5R,6S,8R)-2-thiol-6-(1-hydroxyethyl)penem-3-carboxylat og allyl-(5R,6S,8R)-2-thion-6-(1-hydroxyethyl)penam-3-carboxylat.

A) Fremstilling af (3S,4R,5R)-1-allyloxycarbonylmethyl)-3-(1-hydroxyethyl-4-(triphenylmethylthio)azetidin-2-on.

3 g (3S,4R,5R)-3-(1-Hydroxyethyl)-4-(triphenylmethylthio)azetidin-2-on blev sat til 10 ml acetonitril indeholdende 0,286 g caesiumcarbonat. Der blev til systemet sat 0,2 g α-iod-allylacetat. Systemet blev omrørt ved stuetemperatur i 16 timer. Der blev fortyndet med ether (50 ml), filtreret, og etherlaget blev vasket med 1% van-

dig phosphorsyre efterfulgt af vand. Efter tørring over natriumsulfat blev opløsningsmidlet fjernet, hvorved vandtes et skumagtigt fast stof.

5 NMR: = 8,4, 1H, s, 7,65, 1H, d(J=1Hz),
7,05, 1H, d(J=1Hz), 5,95, 1H, d
(J=2Hz), 5,8, 1H, m, 5,45-5,1, 2H,
m, 4,3, 1H, m, 4,1, 2H, Q(J=16Hz),
3,5, dd(J=2,6), 1,35, 3H, d(J=6Hz).

10 B) Fremstilling af sølv-(3S,4R,5R)-3-(1-hydroxyethyl)-1-allyloxycarbonylmethyl-azetidin-2-on-4-thiolat.

Til en 50 ml kolbe med en nitrogenatmosfære blev der sat 10 ml methanol og 460 mg (3S,4R,5R)-1-(allyloxy-carbonyl)-3-(1-hydroxyethyl)-4-(triphenylmethylthio)aze-
15 tidin-2-on. Til dette system blev der sat 160 mg sølvni-
trat og 0,15 ml pyridin. Systemet blev omrørt ved 20°C i
1 time. Reaktionen blev stoppet, og methanolen blev fjer-
net ved stripping, hvorved vandtes titelforbindelsen.

20 C) Fremstilling af sølv-(3S,4R,5R)-3-(1-trimethylsilyloxy-ethyl)-1-allyloxycarbonylmethyl-azetidin-2-on-4-thio-
lat.

Hele mængden af sølv-(3S,4R,5R)-3-(1-hydroxyethyl)-
1-allyloxycarbonylmethyl-azetidin-2-on-4-thiolat frem-
25 stillet i trin B) blev sat til 25 ml methylenchlorid. Til
dette system blev der sat 1,1 ml bis-silylacetamid. Sy-
stemet blev omrørt ved stuetemperatur i 15 minutter,
hvorved vandtes titelforbindelsen.

30 D) Fremstilling af (3S,4R,5R)-1-(allyloxycarbonylmethyl)-
3-(1-trimethylsilyloxymethyl)-4-(1'-imidazolylthio-
carbonylthio)azetidin-2-on.

Efter endt trin C) og til den samme opløsning blev
der tilsat 350 mg thiocarbonyldiimidazol. Systemet blev

omrørt ved stuetemperatur i 3 timer. Opløsningen blev filtreret, og bundfaldet blev vasket med methylenchlorid. Filtratet blev opsamlet, og methylenchloridet blev fjernet ved stripping. Inddampningsresten blev chromatograferet på silicagel, idet der blev elueret med 20% ethylacetat/metylenchlorid, hvorved vandtes 335 mg af titelforbindelsen.

E) Fremstilling af (5R,6S,8R)-allyl-2-thiol-6-(1-trimethylsilyloxymethyl)penem-3-carboxylat og (5R,6S,8R)-allyl-2-thion-6-(1-trimethylsilyloxymethyl)penam-ligevægtsblanding.

170 mg (3S,4R,5R)-1-(Allyloxycarbonylmethyl)-3-(1-methylsilyloxymethyl)-4-(1'-imidazolyl-thiocarbonylthio)-azetidin-2-on blev sat til 40 ml vandfrit tetrahydrofuran under en nitrogenatmosfære. Systemet blev afkølet til -78°C , og derefter blev der dråbevis til systemet sat 0,6 ml 1M lithium-di-(trimethylsilyl)amin i hexan. Systemet blev omrørt ved -78°C i 5 minutter. Der blev til systemet sat 0,2 ml eddikesyre. Systemet blev fortyndet til 200 ml med methylenchlorid. Den organiske opløsning blev vasket med vand, vandig natriumbicarbonatopløsning og igen med vand. Produktet blev rensat ved chromatografi ved hurtigt at eluere prøven gennem silicagel med 5% ethylacetat/metylenchlorid, hvorved vandtes 125 mg af de ønskede produkter og de desilylerede produkter.

F) Fremstilling af (5R,6S,8R)-allyl-2-thiol-6-(1-hydroxyethyl)penem-3-carboxylat og (5R,6S,8R)-allyl-2-thion-6-(1-hydroxyethyl)penam-ligevægtsblanding.

Til en 25 ml kolbe blev der sat hele blandingen dannet i trin E) sammen med 5 ml tetrahydrofuran, 1 ml vand og 1 ml eddikesyre. Systemet blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer. Ethylacetat blev sat til opløsningen, og den organiske fase blev vasket med natriumbicar-

bonatopløsning, vand og derefter brine. Den organiske fase blev tørret over vandfrit natriumsulfat, filtreret, og opløsningsmidlet blev fjernet ved stripning, hvorved vandtes titelforbindelsen.

5

Eksempel 2

Fremstilling af (5R,6S,8R)-allyl-2-(2',2',2'-trifluorethyl)-6-(1-hydroxyethyl)penem-3-carboxylat.

1. 0,735 ml Pyridin blev opløst i 25 ml tørt toluen, og der blev afkølet til -20°C under nitrogen. Der blev tilsat 1,45 ml trifluormethansulfonsyreanhydrid efterfulgt af 0,703 ml 2,2,2-trifluorethanol, og reaktionsblandingen fik lov at opvarme til stuetemperatur. Den resulterende rest blev vasket med vand, tørret med vandfrit natriumsulfat og destilleret, idet alle fraktioner med kogepunkt lavere end 100°C blev indsamlet, hvorved vandtes trifluormethyl-2,2,2-trifluorethylsulfonat.

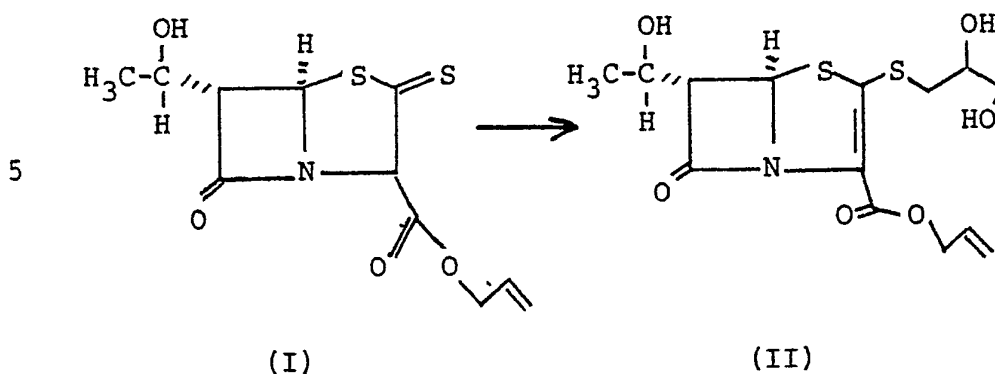
15
20
25
30

2. (5R,6S,8R)-Allyl-2-thiol-6-(1-hydroxyethyl)penem-3-carboxylat, (5R,6S,8R)-allyl-2-thion-6-(1-hydroxyethyl)penam-3-carboxylat-ligevægtsblanding blev sat til 3 ml tetrahydrofuran og 5 ml trifluormethyl-2,2,2-trifluorethylsulfonat. Der blev til systemet sat 1 ækvivalent kaliumcarbonat (pulver). Reaktionsblandingen holdtes ved stuetemperatur i $1\frac{1}{2}$ time, og opløsningen blev derefter sat i køleskab natten over. Opløsningen blev fjernet fra køleskabet og omrørt ved stuetemperatur i 1 time. Opløsningen blev filtreret, og der blev vasket med methylenchlorid/2% phosphorsyre. Opløsningsmidlet blev fordampet. Inddampningsresten blev opløst i varm 1:1 chloroform/petroleumsether og afkølet. Produktet krystalliserede fra opløsning, hvorved vandtes 168 mg af titelforbindelsen.

Eksempel 3

Natrium-(5R,6S,8R)-2-(2,3-dihydroxy-1-propylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylat.

A.



10

Til en 100 ml kolbe blev der sat 400 mg (0,000696M) af en ligevægtsblanding af thion I med dens tilsvarende thiol-tautomere, 10 ml destilleret tetrahydrofuran, 154 mg (0,00208M) (3 ækv.) glycidol og 25 mg kaliumcarbonat. Der blev om-
 15 rørt, indtil tyndtlagschromatografi viste fraværelse af udgangsmateriale. Der blev syret med 10% phosphorsyre til pH 7, tetrahydrofuranet blev fjernet på rotationsfordamper, og inddampningsresten blev chromatograferet på en grov silicagel-søjle med 100% ethylacetat, hvorved der efter isolering
 20 vandtes 160 mg af forbindelse II (61% udbytte).

B. Til en 50 ml kolbe blev der under nitrogenatmosfære sat en opløsning af 160 mg af forbindelse II, vundet i trin A, i 2 ml ethylacetat, 73 mg (0,000442M) natrium-
 25 ethyl-2-hexanoat, 10 mg triphenylphosphin og 5 mg Pd(Ph₃)P₄. Reaktionsblandingen blev omrørt i 3 timer, afkølet i køleskab natten over, der blev tilsat vand, og produktet blev ekstraheret på en HPLC-søjle med 100% H₂O, hvorved der efter isolering vandtes 32 mg af titelfor-
 30 bindelsen som et hvidt amorft fast stof.

Eksempel 4

Natrium-(5R,6S,8R)-2-(2,3-dihydroxypropylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylat.

- A. Til en opløsning af 0,20 g af en ligevægtsblanding af allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-thion- og allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-thiol-penem-3-carboxylat og diisopropylethylamin (0,15 g) i tør acetonitril (4 ml) blev der sat 2,3-dihydroxy-1-brompropan (0,2 g). Efter ca. 1 time ved 25°C blev der fortyndet med vandig vinsyre og tørret over magnesiumsulfat. Der blev inddampet, og inddampningsresten blev isoleret fra dichlormethan, hvorved vandtes allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-(2,3-dihydroxypropylthio)-penem-3-carboxylat.
- 15 B. 160 mg Produktforbindelse fra trin A blev behandlet ved nøjagtigt samme fremgangsmåde som i Eksempel 3B, hvorved der efter isolering vandtes 32 mg af titelforbindelsen.

20

Eksempel 5

(5R,6S,8R)-2-(1-Methyl-2-imidazolylmethylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylsyre.

- A. (5R,6S,8R)-Allyl-2-(1-methyl-2-imidazolylmethylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylat.
- 25 I en 250 ml kolbe indførtes under nitrogen 1,38 g af samme thion-thiol-ligevægtsblanding som i Eksempel 4, 50 ml tetrahydrofuran (THF) og 1,2 g 1-methyl-2-chlormethyl-imidazol (Præparation B). Der blev afkølet til 0°C. Der blev dråbevis i løbet af 3 minutter tilsat
- 30 1,15 g NaHCO₃ som en 10% vandig opløsning. Der blev omrørt ca. 45 minutter og henstillet en time ved 0°C. THF-opløsningsmidlet blev fjernet, og titelproduktet blev udvundet på en silicasøjle.

22

NMR - (CDCl₃) δ = 6,95, 1H, s, 6,86, 1H, s,
 5,91 1H, m, 5,73, 1H, d,
 5,32, 2H, m, 4,7, 2H, m,
 4,3, 2H, s, 4,2, 1H, m,
 5 3,7, 1H, dd (J=1,5, 6Hz),
 3,68, 3H, s, 1,3, 3H, d
 (J=6Hz).

B. 1,05 g Produkt fra trin A blev opløst i 40 ml ethyl-
 10 acetat. Der blev ved stuetemperatur omsat med ca. 200 mg
 Pd⁰-reagens, 200 mg triphenylphosphin og 1,5 ml hexansy-
 re. Den resulterende titelforbindelse blev ekstraheret
 med vand. Udbyttet blev forøget ved at opløse ikke-omsat
 udgangsmateriale i 15 ml CH₂Cl₂, 1 ml hexansyre, 0,3 ml
 15 pyridin, 1,50 mg triphenylphosphin og ca. 100 mg Pd⁰ i
 $\frac{1}{2}$ time. Den resulterende titelforbindelse blev ekstraheret
 med vand og samlet med den foregående ekstrakt. Produktet
 havde:

NMR - (D₂O) = 7,3, 1H, s, 7,27, 1H, s,
 20 5,6, 1H, d(J=1,6 Hz),
 4,4, 1H, m, 3,85, 1H, dd(J=1,5,
 6Hz),
 3,81, 3H, s,
 1,24, 3H, d(J=6 Hz).

25

Eksempel 6

(5R,6S,8R)-6-(1-Hydroxyethyl)-2-(2-glycylaminoethylthio)-
 penem-3-carboxylsyre.

30 A. Allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-(2-N-[allyloxy-
 carbonylglycylamino]ethylthio)-penem-3-carboxylat.

En opløsning af produktet fra Præparation D (0,50
 g) og produktet fra Præparation C (0,58 g) i dichlor-
 methan blev omrørt ved 0-5^oC, og der blev tilsat diiso-
 35 propylethylamin (0,2 g). Efter 5 minutter blev opløsnin-

23

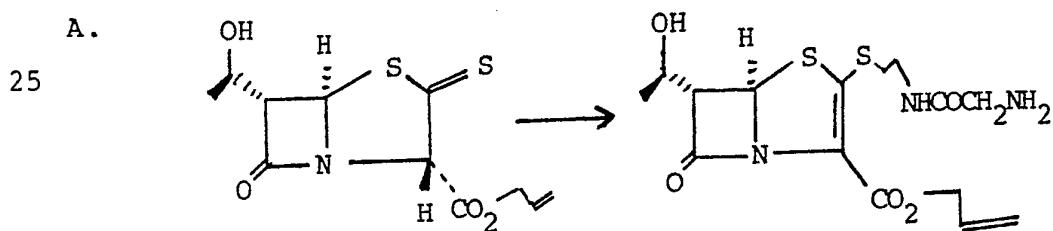
gen vasket med 10% vandig vinsyre, tørret, og inddampningsresten blev rensed ved preparativ tlc (eluering med ethylacetat, produkt Rf 0,4), hvorved vandtes titelforbindelsen som et bleggult skum.

5 PMR (CDCl₃): 1,35 (d, J=7 Hz, 3H), 3,16 (m, 2H),
3,4-4,0 (m, 6H), 4,24 (m, 1H),
4,60 (d, J=7,5 Hz, 2H), 4,63 (m, 2H),
5,2-5,6 (m, 4H), 5,75 (d, J=1,5 Hz,
1H), 5,7-6,2 (m, 3H) og 7,20 (br. t,
10 J=7 Hz).

B. En blanding af allyl-trimethylsilylethylketomalonat (0,225 g), 2-ethylhexansyre (0,20 g) og triphenylphosphin (0,05 g) blev omrørt ved 30-35°C i CH₂Cl₂ (20 ml) under nitrogen,
15 og der blev tilsat tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0,03 g). Efter 1,5 time blev bundfaldet indsamlet ved centrifugering efter tilsætning af ether (15 ml), vasket med 3 x 10 ml 4:1 ether/CH₂Cl₂ og tørret under nitrogen,
20 hvorved vandtes titelforbindelsen som et cremefarvet pulver.

IR (nujol): 3400, 1770, 1650 og 1590 cm⁻¹.

Eksempel 7



30 Til en opløsning af 0,20 g af en ligevægtsblanding af allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-thion-penam-3-carboxylat og allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-thiol-penam-3-carboxylat og diisopropylethylamin (0,15 g) i tørt acetonitril (4 ml) blev der sat 1-iodo-2-(N-allyl-
35 oxycarbonylglycylamino)-ethan (0,23 g). Efter 1 time ved stuetemperatur blev der fortyndet med vandig vinsyre og

24

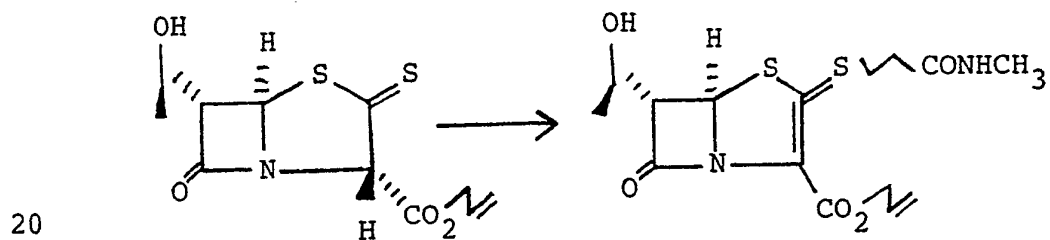
tørret over magnesiumsulfat. Der blev inddampet, og ind-
dampningsresten blev isoleret fra dichlormethan, hvorved
vandtes allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-(2-[N-ally-
lyloxycarbonylglycylamino]ethylthio)-penem-3-carboxylat
5 som et bleggult skum.

B. Produktet fra trin A blev behandlet ved nøjagtigt at
følge fremgangsmåden beskrevet i Eksempel 6, trin B,
hvorved vandtes (5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-(glycyl-
10 aminoethylthio)-penem-3-carboxylsyre.

Eksempel 8

Allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-[2-(methylcarba-
moyl)-ethylthio]-penem-3-carboxylat.

15



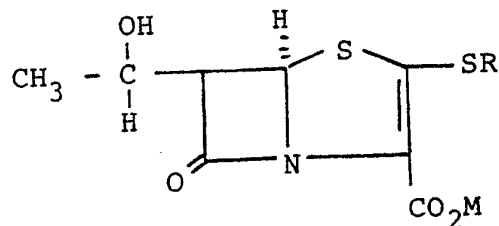
Til en opløsning af 0,20 g af en ligevægtsblanding
af allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-thion-penam-3-
25 carboxylat og allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-thio-
penem-3-carboxylat og diisopropylethylamin (0,15 g) i
tørt acetonitril (4 ml) blev der sat N-methyl-3-iodpro-
pionamid (0,2 g). Efter 1 time ved 25°C blev der fortyndet
med ethylacetat (25 ml), vasket med vandig vinsyre
30 og tørret (MgSO₄). Der blev inddampet, og inddampnings-
resten blev krystalliseret af dichlormethan, hvorved
vandtes titelforbindelsen.

De (5R,6R,8S)-isomere svarende til (5R,6S,8R)-for-
35 bindelserne vundet i ovenstående eksempler kan vindes
ved at benytte tilsvarende fremgangsmåder som dem i eks-
emplerne beskrevne, men anvende passende stereospecifikt

udgangsmateriale, nemlig (3R,4R,5S)-3-(1-trichlorcarboxyloxyethyl)-4-(triphenylmethylthio)-azetidin-2-on.

(5R,6S,8R)-Allyl-2-(substitueret thio)-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylaterne kan let omdannes til deres tilsvarende alkalimetalsalte ved fremgangsmåden beskrevet i ansøgernes europæiske patentansøgning, publikation nr. 0013663. Ved denne fremgangsmåde kan allylgruppen fjernes ved at anvende et passende aprotisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, diethylether eller methylenchlorid, sammen med kalium- eller natrium-2-ethylhexanoat og en blanding af en palladiumforbindelse og triphenylphosphin som katalysator, hvorved direkte vindes det tilsvarende penem-natrium- eller -kaliumsalt.

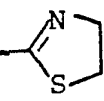
Ved at følge forsøgsmetoderne anført ovenfor under anvendelse af passende udgangsmaterialer kunne der fremstilles følgende forbindelser.

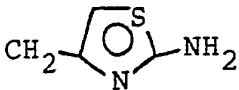


M=hydrogen eller et alkalimetalsalt (fortrinsvis natrium- eller kaliumsalt).

<u>Eksempel Nr.</u>	<u>R</u>	
9	-CH ₂ CH ₃	Data for kaliumsalt af (5R,6S,8R)-isomer: NMR δ = 1,25-1,49, 6H, δ = 2,76-3,14, 2H, δ = 3,85-3,94, 1H, δ = 4,12-4,37, 1H, δ = 5,65-5,76, 1H, d, (D ₂ O)
30		Rotation: [α] _D ²⁶ = -145,2° IR: 1600 cm ⁻¹ og 1770 cm ⁻¹ (nujol).
35		

<u>Eksempel Nr.</u>	<u>R</u>	26
10	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	Data for natriumsalt af (5R,6S,8R)-isomer: Brunt pulver. IR-spektrum (nujol) ν_{max} . 1770 og 1600 cm^{-1} .
5		
11	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	Data for natriumsalt af (5R,6S,8R)-isomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +150,8^\circ [\text{H}_2\text{O}]$
10		
15		NMR, D_2O : 5,75, 1H, d ($J=1 \text{ Hz}$), 5,05 og 4,4 (2 tripletter - CH_2F) 2H, ($J=1,8 \text{ Hz}$, 9 Hz), 4,3, 1H, m, 3,95, 1H, dd, $J=1$ og 8 Hz, 3,3, 2H, m, 2,2, 1H (udvekslelig - <u>OH</u>), 1,3, 3H, d, $J=9 \text{ Hz}$.
20	12	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
25		Data for natriumsalt af (5R,6R,8S)-isomer: Bleggult pulver. $^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: 1,24 (d, 3, $J=7$), 3,0 (m, 2), 3,77 (t, 2, $J=7$), 3,63 (dd, 1, $J=6,2$), 4,15 (m, 1), 5,60 (d, 1, $J=2$).
30	13	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
		fri syre af (5R,6S,8R)- isomer: cremefarvet pulver.
	14	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
		kaliumsalt af (5R,6S,8R)- isomer: lysebrunt faststof.

<u>Eksempel Nr.</u>	<u>R</u>	
15	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	Data for natriumsalt af (5R,6S,8R)-isomer: D_2O , δ 5,6 (1H,d), 4,2 (1H, t), 3,75 (3H, m), 3,2 (2H,m, 1,2 (3H,d).
5		
16	$\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	natriumsalt af (5R,6S,8R)- isomer: gult pulver. D_2O , δ 7,3 (5H, m), 5,5 (1H, d), 4,1 (1H, t), 3,75 (1H, d af d), 3,1 (4H, m), 1,25 (3H, d).
10		
17	$\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-$ 	natriumsalt af (5R,6S,8R)- isomer: grålighvidt fast stof. D_2O : δ 5,58 (1H, s), 5,0 (1H, m), 3,8-4,5 (5H, m), 3,3 (4H, m), 1,2 (3H, d).
15		
18	$-\text{CH}_2\text{CN}$	Data for natriumsalt af (5R,6S,8R)-isomer: 90mHz NMR $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ 120ppm, D J=6Hz, 3H 5,70ppm, D J=1Hz, 1H.
20		
25		

<u>Eksempel Nr.</u>	<u>R</u>	
5	19	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$
10		<p>Data for natriumsalt af (5R,6S,8R)-isomer: 90mHz NMR D₂/ 1,30ppm, D J=6Hz, 3H 2,40ppm, s, 3H 3,90 ppm, DD 6Hz, 1Hz, 1H, 4,25ppm, m, 1H, 5,65ppm D J=1Hz, 1H</p> <p>Massespektrum: Stamion 324 masseenheder 100% Ion 117 masseenheder</p>
15	20	CH ₂ CO ₂ CH ₃
20	21	-CH ₂ CH ₂ CN
25		<p>Data for natriumsalt: 60mH NMR D₂O 1,30ppm, D J=6Hz, 3H 2,80-3,40ppm, m, 4H, 3,90ppm, dd J=6 Hz, 1H, 4,20ppm, m, 1H, 5,70ppm, D J=1Hz, 1H.</p>
30	22	
35		<p>Data for fri syre af (5R,6S,8R)-isomer: 90 mHz NMR (D₂O) δ = 6,52, 1H, s, 5,52, 1H, d (J=1,5 Hz), 4,28-4,04, 1H, m, 4,0- 3,87, 2H, m, 1,19, 3H, d (J=6Hz).</p>

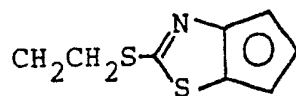
Eksempel Nr.	<u>R</u>	
23	CH ₂ COONa	Data for dobbelt natrium-salt (M=Na) af (5R,6S,8R)-isomer:
5		90 mHz NMR (D ₂ O) $\delta = 6,64, 1H, d(J=1,5Hz),$ $4,3-4,06, 1H, m, 3,87, 1H,$ $dd (J= 1,5, 6Hz), 3,62,$ $2H, s, 1,25, 3H, d(J=6Hz).$
10		
24	CH ₂ CH ₂ COONa	Data for dinatriumsalt (M=Na) af (5R,6S,8R)-isomer:
15		$[\alpha]_D^{26} (H_2O) = +153,7^{\circ}.$
20		PMR(D ₂ O): 1,36 (d, J=Hz, 2H), 2,6(m,2H), 3,2(m,2H), 3,93(dd,J=8 og 2Hz, 1H), 4,28(m,1H) og 5,71 (d, J=2Hz, 1H).
25	$ \begin{array}{c} -CH_2CH \text{ COONa} \\ \\ OH \end{array} $	Data for dobbeltnatriumsalt af (5R,6S,8R)-isomer:
25		60mHz NMR D ₂ O 1,15ppm, d J=6Hz, 3H 2,8-3,40ppm, m, 2H 3,85ppm, m, 1H 4,20ppm, m, 2H 5,60ppm, D J= 1Hz, 1H.
30		
26	$ \begin{array}{c} H \\ \\ CH_2 - C - CH_3 \\ \\ OH \end{array} $	natriumsalt af (5R,6S,8R)-isomer: gulbrunt fast stof.
35		

Eksempel Nr.	R	30
27	$-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Data for natriumsalt af (5R,6S,8R)-isomer: 90 mHz NMR D ₂ O 1,25ppm, D J=6Hz, 3H, 3,17ppm, s, 3H 3,30ppm, s, 3H 3,8-4,3ppm, m, 2H 5,70ppm, D J=1Hz, H
28	$-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\underset{\parallel}{\text{N}}}-\text{CH}_3$	Data for natriumsalt: 60 mHz NMR D ₂ O 1,20ppm, D J=6Hz, 3H 1,95ppm, s, 3H 3,60ppm, s, 2H 3,80ppm, DD J=6Hz, 1Hz, 1H 4,20ppm, m, 1H 5,60ppm, D J=1Hz, 1H.
29	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	natriumsalt: gulst fast stof. D ₂ O: δ 5,4 (1H,d), 4,1 (1H,t), 3,8 (3H,s), 3,73 (1H,d af d), 2,9-3,6 (4H, m), 1,13 (3H, d).
30	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	natriumsalt: brunt fast stof. D ₂ O: δ 7,1 (2H,d), 5,5 (1H,d), 4,1 (1H,t), 3,8 (3H, s, 1H, d), 3,1 (4H, m), 1,3 (3H, d).

Eksempel Nr.

R

31



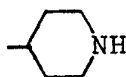
Data for natriumsalt af
(5R,6S,8R)-isomer:

5

D₂O: δ 7,8-7,0 (4H,m),
5,25 (1H, d), 4,0 (1H,t),
3,5 (1H, d), 2,7-3,4
(4H, m), 1,3 (3H, d).

10

32



Data for natriumsalt af
(5R,6S,8R)-isomer:

90 MHz NMR D₂O

15

1,20ppm, D J=6Hz, 3H
1,5-2,3ppm, m, 4H
2,7-3,5ppm, m, 4H
3,75ppm, DD 6Hz, 1Hz, 1H
4,15ppm, m, 1H
5,60ppm D J=1Hz, 1H

20

Massespektrum:

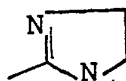
Stamion ved 348 (330

+ 18 NH₄⁺)

100% ion ved 152

25

33



natriumsalt af (5R,6S,8R)-
isomer: lysebrunt fast
stof.

30

D₂O, d 7,2 (1H,s), 6,95
(1H, s), 5,2 (1H, d), 3,95
(1H, m), 3,6 (3H, 1H, d af
d), 1,05 (3H, d).

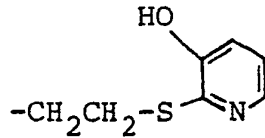
35

Eksempel Nr.

R

34

5



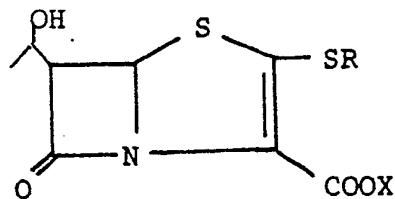
Data for natriumsalt af
(5R,6S,8R)-isomer: brunt
pulver.

D₂O: δ 7,75 (1H,m), 7,0
(2H,d), 5,52 (1H,d), 4,1
(1H,m), 3,78 (1H,d), 3,1
(4H,br), 1,17 (3H,d).

10

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af penemforbin-
15 delser med den almene formel I

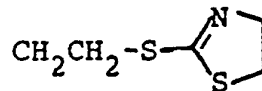


I

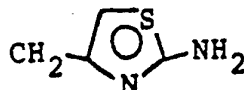
20

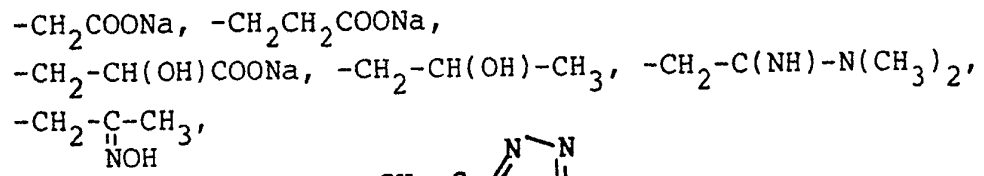
hvor

R er hydrogen, lavere alkyl, -CH₂CF₃, -CH₂-CH₂F,
-CH₂-CH(OH)-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, -1-methylimidazolyl-
2-yl-methyl, -CH₂-CH₂-NH-CO-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-CO-NH-
25 CH₃, -CH₂-CH₂-NH₂, benzyl, -CH₂CH₂-Cl, phenylthioethyl,

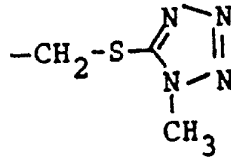


30 cyanomethyl, -CH₂-CO-CH₃, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂-CH₂-CN,

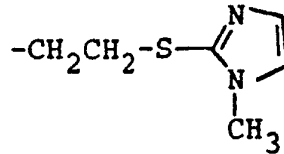




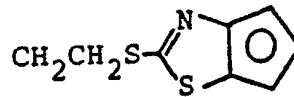
5



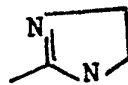
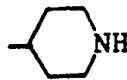
10



15

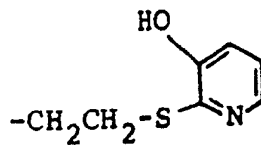


20



eller

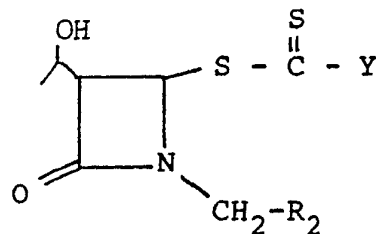
25



og

X er hydrogen, natrium eller en carboxy-beskyttende gruppe, kendetegnet ved, at en forbindelse med formelen VI

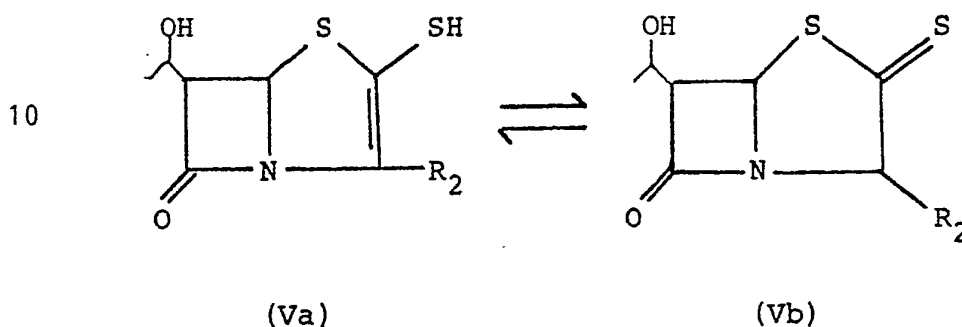
30



VI

35

hvor R_2 er en beskyttet carboxygruppe, og Y er en eliminerbar gruppe,
 underkastes intramolekylær ringslutning i vandfrit, inert organisk opløsningsmiddel i nærværelse af en ikke-nucleofil, stærk base ved en temperatur fra -50°C til -100°C til dannelselse af en tautomer forbindelse [(Va), (Vb)]



15 hvor R_2 er som ovenfor defineret, og at, om ønsket, en sådan tautomer forbindelse omdannes til en forbindelse med formlen I, hvor R er en organisk gruppe som ovenfor defineret, idet R indføres ved

20 (i) omsætning med en forbindelse med formlen

RZ

hvor R er en organisk gruppe som ovenfor defineret, og Z er en eliminerbar gruppe,

25 (ii)(til dannelselse af en forbindelse med formlen I, hvor R er en eventuelt substitueret ($\text{C}_2\text{-C}_6$)alkylgruppe som ovenfor defineret), olefinaddition under anvendelse af et 1,2-umættet, eventuelt substitueret ($\text{C}_2\text{-C}_6$)alkylen,

30 (iii)(til dannelselse af en forbindelse med formlen I, hvor R er en ($\text{C}_2\text{-C}_6$)alkylgruppe med en hydroxygruppe bundet til det andet carbonatom fra svovlatomet og eventuelt bærer én eller flere substituentter som ovenfor defineret), omsætning med en eventuelt substitueret 1,2-epoxy-($\text{C}_2\text{-C}_6$)alkan,

35 hvorhos ved ovennævnte fremgangsmåde enhver funktionel gruppe i reaktanterne kan være beskyttet med beskyt-

telsesgrupper, der fjernes på et hvilket som helst egnet procestrin, og en opnået forbindelse med formlen I, om ønsket, underkastes afbeskyttelse af en beskyttet carboxylgruppe R_2 , om tilstede, og isoleres som den fri
5 syre, et farmaceutisk acceptabelt salt eller en farmaceutisk acceptabel ester.

2. En fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at R_2 er allyloxycarbonyl.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e -
10 t e g n e t ved, at der fremstilles en forbindelse med formlen I med steriokemien (5R, 6S, 8R) eller (5R, 6R, 8S).