



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 140930

(51) Int. Cl.² C 07 D 499/42

(21) Patentsøknad nr. 236/72

(22) Inngitt 31.01.72

(23) Løpedag 16.09.71

(62) Avdelt fra søknad nr. 3449/71

(41) Alment tilgjengelig fra 20.03.72

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 03.09.79

(30) Prioritet begjært 17.09.70, 20.11.70, Sverige, nr. 12688/70, 15720/70

(54) Oppfinnelsens benevnelse 6-aminopenicillansyreestere for anvendelse som utgangsmateriale ved fremstilling av terapeutisk virksomme estere av α -aminobenzylpenicilliner.

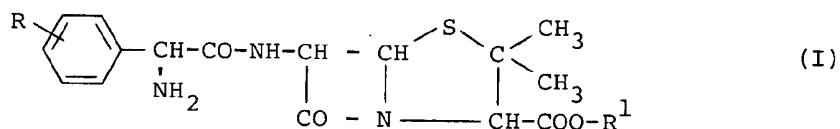
(71)(73) Søker/Patenthaver ASTRA LÄKEMEDEL AKTIEBOLAG,
Södertälje,
Sverige.

(72) Oppfinner BERTIL ÅKE EKSTRÖM, Södertälje,
BERNDT OLOF HARALD SJÖBERG, Södertälje,
Sverige.

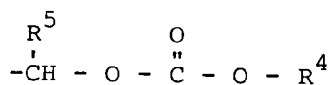
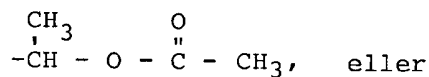
(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner BRD (DE) off. skrift nr. 2058110

Foreliggende oppfinnelse angår 6-aminopenicillansyre-estere for anvendelse som utgangsmateriale ved fremstilling av terapeutisk virksomme estere av α -aminobenzylpenicilliner med formelen:



og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter og optiske antipoder derav, hvor R er hydrogen, fluor eller hydroksy, og R^1 er

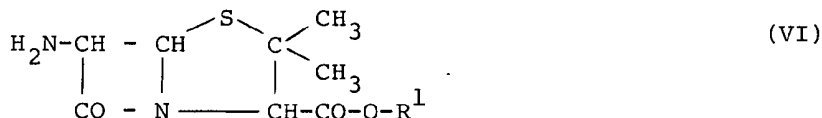


hvor R^4 er alkyl med 1-4 karbonatomer og R^5 er H, $-\text{CH}_3$ eller $-\text{C}_2\text{H}_5$.

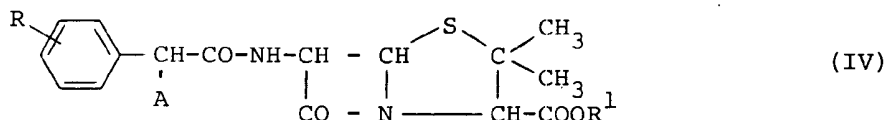
Slike forbindelser kan fremstilles ifølge norsk patentsøknad nr. 3449/71 ved at en forbindelse med den generelle formel:



omsettes med en forbindelse med formelen:



til dannelse av en forbindelse med formelen:

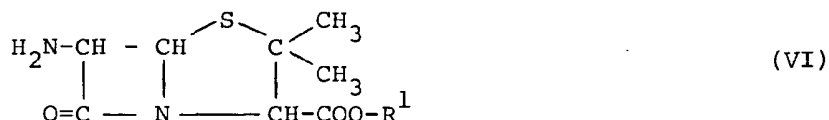


i hvilke formler R og R¹ har den ovenfor angitte betydning, og hvor A er en aminogruppe, en substituert aminogruppe eller en gruppe som kan overføres til en aminogruppe, og hvor -CO-Y¹ er en reaktiv gruppe som sammen med -NH₂ kan danne en en -CO-NH-binding. Gruppen A i forbindelsen med formel IV overføres, om nødvendig, til en aminogruppe, og den således fremstilte forbindelse med formel I omsettes, om ønsket, med en farmasøytisk akseptabel syre og skilles, om ønsket, i sine optiske antipoder.

-CO-Y¹ kan f.eks. være radikalet i et syrehalogenid, f.eks. et syreklorid eller syrebromid, et -anhydrid, et blandet anhydrid med en alkylkarbonsyre som f.eks. isobutylkarbonsyre, en karboksylsyre, en uorganisk syre eller en sulfonsyre, eller kan være et radikal fremstilt ved omsetning av α-substituert fenyl-eddiksyre og et karbodiimid eller N,N'-karbonyldiimidazol eller en annen forbindelse som reagerer på en lignende måte. Reaksjonen kan utføres i et organisk oppløsningsmiddel eller en blanding av slike med vann, enten ved lav temperatur eller ved noe forhøyet temperatur. Egnede oppløsningsmidler er metylenklorid, kloroform, etylacetat, aceton, dimetylformamid eller dietylacetamid, eter, tetrahydrofuran, dioksan eller lignende inerte oppløsningsmidler. Reaksjonsproduktene isoleres på kjent måte, f.eks. ved gjentatt utfelling eller ved fjerning av oppløsningsmidlet fulgt av omkrystallisasjon fra et oppløsningsmiddel. Forbindelser med formel V er kjente stoffer som kan produseres etter standard fremgangsmåter kjent innen peptidkjemien.

Ifølge foreliggende oppfinnelse er det tilveiebragt en 6-aminopenicillansyreester for anvendelse som utgangsmateriale i

den ovenfor angitte fremgangsmåte og denne esterforbindelse har formelen:



hvor R^1 har den ovenfor angitte betydning.

En særlig foretrukket forbindelse ifølge oppfinnelsen utgjøres av 1'-etoksykarbonyloksyetyl-6-aminopenicillinat. Grunnen til dette er at den gir opphav til et sluttprodukt med gunstige terapeutiske egenskaper, hvilket fremgår fra norsk patentsøknad nr. 3449/71.

For fremstilling av sluttforbindelser med formel I, anvendes således disse esterforbindelser. De kan fremstilles ved å omsette 6-aminopenicillansyre i form av et salt, f.eks. et alkalimetallsalt eller et trietylammoniumsalt, med en halogenalkylester med formel $\text{X}-\text{R}^1$ (III), hvor R^1 har den ovenfor angitte betydning og hvor X betegner et halogenatom, fortrinnsvis klor eller brom, eller en funksjonelt ekvivalent gruppe slik som sulfonyloksygruppen. 6-aminopenicillansyre kan brukes som sådan hvorved foreliggende forbindelse oppnås direkte, eller 6-aminogruppen kan beskyttes under forestringsprosessen. Man benytter bare beskyttelsesgrupper som lett kan fjernes uten å forårsake svekking av laktamringen eller estergruppen, f.eks. trifenylmetyl- eller trimetylsilylradikaler. Reaksjonen utføres i et inert organisk oppløsningsmiddel, f.eks. aceton, dimetylformamid eller metylenklorid, ved eller lavere enn romtemperatur, eller ved noe forhøyet temperatur. Hvis aminogruppen beskyttes, kan man fjerne beskyttelsesgruppen på forskjellige måter, f.eks. ved hydrogenolyse eller hydrolyse i nøytralt eller surt miljø, forutsatt at laktamringen og estergruppen ikke angripes. Foreliggende forbindelser isoleres med fordel i form av syreaddisjonssalter med f.eks. p-toluensulfonsyre eller andre uorganiske eller organiske syrer som svovelsyre, fosforsyre, saltsyre, eddiksyre, maleinsyre, vinsyre eller andre lignende syrer.

Med hensyn til sluttproduktenes (formel I) gunstige og forbedrede virkning, vises det til norsk patentsøknad nr. 3449/71.

Nedenstående eksempler illustrerer fremstilling av foreliggende mellomprodukter.

Eksempel 1a) 1'-acetoksyetylbenzylpenicillinat

α -kloretylacetat (312 g, 2,54 mol) ble tilsatt dråpevis til en omrørt oppløsning av kaliumbenzylpenicillinat (316 g, 0,85 g) i 70% dioksan (1275 ml) ved romtemperatur, mens blandingen ble holdt på pH 8 ved tilsetning av natriumbikarbonat. Etter at tilsetningen av kloresteren var ferdig, ble natriumbikarbonat tilsatt slik at den samlede mengde utgjorde 413 g (5,1 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 48 timer og ekstrahert gjentatte ganger med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltvann, tørket og inndampet i vakuum ved 30°C. Den oljeaktige rest ble gnidd ut fem ganger med toluen som ble avdestillert i vakuum ved 70°C og ga 1'-acetoksyetylbenzylpenicillinat (144 g) som en olje som stivnet med henstand. En del av denne ble krystallisert fra en blanding av metanol-eter-petroleter til den analytiske rene forbindelse med smeltepunkt 128-130°C. Produktet viste sterk IR-absorpsjon ved 1785-1750 cm⁻¹, som angir nærvær av β -laktamringer og estergrupper.

b) 1'-acetoksyetyl-6-aminopenicillinat-hydroklorid

Tørr kinolin (11,6 g, 0,09 mol) ble ved romtemperatur dråpevis tilsatt til en omrørt blanding av fosforpentaklorid (11,7 g, 0,056 mol) og tørr metylenklorid (110 ml). Etter omrøring i 15 minutter ble reaksjonsblandingen avkjølt til -20°C og under kontinuerlig omrøring dråpevis tilsatt 1'-acetoksyetylbenzylpenicillinat (20,8 g, 0,05 mol) oppløst i tørr metylenklorid (30 ml). 15 minutter etter avsluttet tilsetning ble blandingen kjølt til -30°C og 1-propanol (37 ml) hurtig tilsatt slik at temperaturen ikke steg over -15°C. Blandingens ble omrørt ytterligere i 30 minutter ved -30°C og isavkjølt saltvann (20%, 75 ml) ble tilsatt under kraftig omrøring. Etter omrøring i 10 minutter ved -10°C, tilsatte man petroleter (155 ml) fulgt av en andre porsjon (175 ml) etter ytterligere 10 minutter, hvilket ga en krystallinsk felling som ble frafiltrert, vasket med saltvann (70 ml) og tørket til hydrokloridet av 1'-acetoksyetyl-6-aminopenicillinat (14,2 g). Produktet viste sterk IR-absorpsjon ved 1780-1725 cm⁻¹, som betegnet nærvær av β -laktam- og ester-karbonylgrupper.

En analytisk prøve, smeltepunkt 160°C, ble fremstilt ved omkrystallisasjon av produktet fra etanol-eter. (Funnet:

C 44,1, H 5,67, N 7,56, beregnet for $C_{12}H_{19}ClN_2O_5S$: 42,53, H 5,37, N 8,29%.

Eksempel 2

a) 1'-etoksykarbonyloksyetylbenzylpenicillanat

Kaliumbenzylpenicillinat (242 g, 0,64 mol), α -klordietylkarbonat (297 g, 1,95 mol) og natriumbikarbonat (327,5 g, 3,90 mol) i 70% dioksan (1600 ml) ble omrørt i 66 timer ved romtemperatur. Den faste fase ble frafiltrert og vasket med dioksan. De samlede filtrater ble konsentrert i vakuum og opptatt i en blanding av benzen (2 liter) og mettet natriumbikarbonatopløsning (1 liter). Den organiske fase ble vasket med saltvann, tørket og inndampet i vakuum og ga 1'-etoksykarbonyloksyetylbenzylpenicillinat (96,1 g) som en tykk olje som stivnet ved henstand. En analytisk prøve, smeltepunkt 108-109°C, ble fremstilt ved omkrystallisasjon fra acetonepetroleter.

Produktet viste sterk IR-absorpsjon ved 1780-1750 cm^{-1} fra β -laktam- og esterkarbonylgrupper.

b) 1'-etoksykarbonyloksyetyl-6-aminopenicillinat

Hydrokloridet av 1'-etoksykarbonyloksyetyl-6-aminopenicillinat ble fremstilt fra 1'-etoksykarbonyloksyetylbenzylpenicillinat (62,8 g, 0,14 mol) i henhold til fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1b). Produktet (28,8 g) ble fremstilt som en glassaktig rest med sterk IR-absorpsjon ved 1765 cm^{-1} , som viser nærvær av β -laktam- og esterkarbonyler.

Følgende eksempel illustrerer fremstilling av sluttproduktet (formel I) under anvendelse av foreliggende mellomprodukt.

Eksempel 3

1'-acetoksyetyl-6-(D- α -aminofenylacetamido)penicillinat

En suspensjon av dicykloheksylammonium- α -(o-nitrofenylsulfenyl)aminofenylacetat (4,9 g, 0,01 mol) og hydrokloridet av 1'-acetoksyetyl-6-aminopenicillinat (3,4 g, 0,01 mol) i kloroform (60 ml) ble omrørt over natten. Dicykloheksylkarbodiimid (2,2 g, 0,01 mol) ble tilsatt og man fortsatte omrøringen i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og vasket med vann, fortynnet svovelsyre, 1 N kaliumbikarbonat og vann, tørket og inndampet til tørrhet i vakuum. Den gule rest ble behandlet med etylacetat, filtrert og inndampet igjen til en rest som ble krystallisert fra etylacetat/petroleter til 1'-acetoksy-6-[D- α -(o-nitrofenyl-

sulfenyl)-aminofenylacetamidolpenicillanat (1,5 g), smeltepunkt 122-125°C.

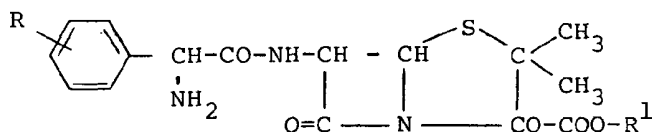
Produktet hadde sterk IR-absorpsjon ved 1780-1750 cm^{-1} fra β -laktam- og esterkarbonylgrupper.

o-nitrofenylsulfenylaminoesteren (1,2 g, 0,002 mol) ble oppløst i 75%-ig dioksan (17 ml) og justert til pH 3 ved tilsetning av 2 N saltsyre. Man tilsatte natriumjodid (1,2 g, 0,008 mol) og blandingen ble omrørt og holdt ved pH 3 ved tilsetning av syre. Etter 20 minutter ble det dannede jod redusert med 2 N natriumtiosulfat og blandingen nøytralisert og ekstrahert med etylacetat etter tilsetning av vann. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann og ekstrahert med vann ved tilsetning av 2 N saltsyre til den omrørte blanding inntil pH nådde 2. Den vandige fase ble vasket med etylacetat og frysetørket hvilket ga hydrokloridet av 1'-acetoksyetyl-6-(D- α -aminofenylacetamido)-penicillanat (0,15 g).

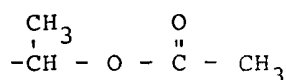
Mellomproduktet 1'-acetoksyetyl-6-[D- α -(o-nitrofenylsulfenyl)aminofenylacetamido]penicillanat kan også fremstilles ved å acylere 1'-acetoksyetyl-6-aminopenicillanat med blandet etoksymaursyreanhydrid av 2-(o-nitrofenylsulfenyl)aminofenyleddiksyre.

P a t e n t k r a v

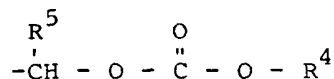
1. 6-aminopenicillansyreestere for anvendelse som utgangsmateriale ved fremstilling av terapeutisk virksomme estere av α -aminobenzylpenicilliner med formelen:



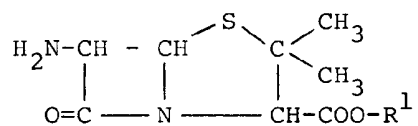
og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter og optiske antipoder derav, hvor R er hydrogen, fluor eller hydrokso, og hvor R^1 er



eller



hvor R^4 er alkyl med 1-4 karbonatomer og R^5 er H, $-CH_3$ eller $-C_2H_5$, karakteriseret ved at de har formelen:



hvor R^1 har den ovenfor angitte betydning.

2. Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at den utgjøres av

