



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 165073

(51) Int. Cl.⁵ C 07 D 499/86

(21) Patentsøknad nr. 834331
(22) Inngivelsesdag 25.11.83
(24) Løpedag 25.11.83
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 30.05.84
(44) Utlegningsdag 10.09.90

(71)(73) Søker/Patenthaver SCHERING CORPORATION,
2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, NJ 07033, US.

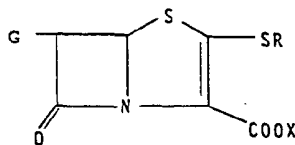
(72) Oppfinner VIYYOOR MOOPIL GIRIJAVALLABHAN, Parsippany,
NJ, ASHIT KUMAR GANGULY, Upper Montclair, NJ,
PATRICK ANTHONY PINTO, Mine Hill, NJ,
RICHARD WILLIAM VERSACE, Ringwood, NJ,
STUART WALTER MCCOMBIE, West Orange, NJ,
US.

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 29.11.82, US, nr. 445295,
17.01.83, US, nr. 458511,
28.01.83, US, nr. 461845,
31.01.83, US, nr. 462723.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE 6-HYDROXYALKYL-2-(SUBSTITUERT)
THIO-PENEM-3-CARBOXYLSYRER.

(57) Sammendrag Penemer av formel I

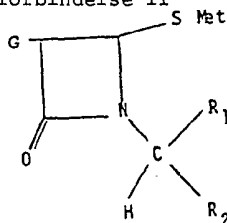


I

hvor R er hydrogen
eller et organisk radi-
kal, G er hydroxylavere-
alkyl og X er hydrogen,
en farmasøytisk aksep-
tabel, saltdannende
gruppe eller en metabo-
liserbar estergruppe,

eller en beskyttende gruppe er beskrevet.

En fremgangsmåte for fremstilling av disse omfatter omsetning
av en forbindelse II



II

hvor R₁ og R₂ er beskyt-
tede carboxygrupper og
Met er et thiofilt
metall, med et thio-
carbonyl III

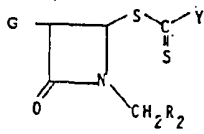


hvor Y er en avspaltbar

gruppe, etterfulgt av fjerning av en av R₁ og R₂ under dan-
nelse av en forbindelse av formel I hvor R er H sammen med
dens thiontautomer. Organiske grupper R kan innføres i den
således erholdte forbindelse ved kjente metoder.

Alternativt kan forbindelsen av formel I hvor R er
hydrogen fremstilles ved intramolekylær cyclisering av for-
bindelsen IV

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) alment tilgjengelig patentsøknad nr. 800030, 820264,
Europeisk (EP) patentsøknad, publ.nr. 2210,
Britisk (GB) patentsøknad, publ.nr. 2074563,
Svensk (SE) utl.skrift nr. 449489.



IV

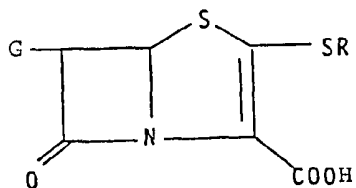
hvor G, Y og R_2 er som
som tidligere defineret.

Forskjellige nye penemer er også beskrevet såvel som tre-
andre fremgangsmåter for deres fremstilling.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av 6-hydroxyalkyl-2-substituert thio-penem-3-carboxylsyrer og deres salter (angitt her som penemer).

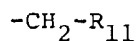
Penemer som er en nylig tilvekst til familien av syntetiske β -lactamer, utviser kraftig anti-bakteriell aktivitet. De har hittil blitt fremstilt ved arbeidskrevende og tidskrevende flertrinnsprosesser som resulterer i lave utbytter og er således uøkonomiske.

Ifølge oppfinnelsen er det tilveiebragt en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av formel I

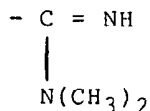


I

hvor R betegner



hvor R_{11} er valgt fra 2-amino-4-thiazolyl, 1-methyl-2-imidazolyl, aminoacetylaminomethyl, N-methylcarbamoylmethyl, dihydroxy-lavere-alkyl og

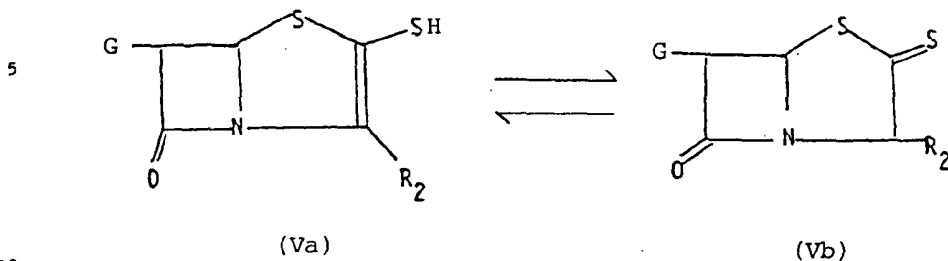


G er hydroxy-lavere-alkyl, og farmasøytisk akseptable salter derav, hvilken fremgangsmåte er kjennetegnet ved at

165073

2

(a) en tautomer forbindelse av formel [(Va), (Vb)]



hvor R_2 er en beskyttet carboxygruppe, underkastes en alkylering ved omsetning med en forbindelse av formel

15

RZ

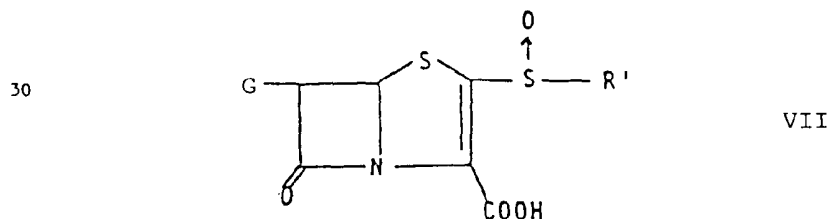
hvor R er et organisk radikal som ovenfor definert, og Z er en utgående gruppe;

20

(b) for fremstilling av en forbindelse av formel I hvor R er dihydroxy- C_2 - C_6 -lavere-alkyl, med en hydroxygruppe bundet til det andre carbonatom fra svovelatomet, at en forbindelse av formel [(Va), (Vb)] omsettes med et mono-

25 hydroxy-1,2-epoxyalkan,

(c) en forbindelse av formel VII



35

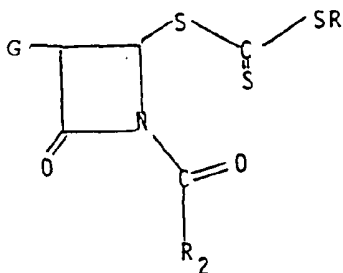
hvor R' er en organisk gruppe forskjellig fra den ønskede gruppe R , omsettes med en thiol av formel VIII' eller et reaktivt derivat derav



VIII'

hvor R er som tidligere definert;

(d) en forbindelse av formel IX



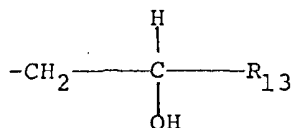
omsettes med en trivalent organofosforforbindelse, hvor enhver funksjonell gruppe i reaktantene i fremgangsmåte (a) til (d), kan beskyttes av beskyttende grupper som fjernes ved et hvilket som helst egnet trinn av prosessen, og at en således erholdt forbindelse av formel I, om ønsket, underkastes avbeskyttelse av en beskyttet carboxylgruppe R_2 og isoleres som den fri syre, eller et farmasøytisk akseptabelt salt.

Blant de anvendte metoder i fremgangsmåter for overføring av en tautomer forbindelse av formel [(Va), (Vb)] til en annen forbindelse av formel I foretrekkes det å anvende en eller annen av følgende:

- (i) omsetning med en forbindelse av formel RZ hvor R er en organisk gruppe som definert i fremgangsmåter (a), (b) og (c) og Z er en forlatende gruppe. Typiske forlatende grupper Z er halogenider, f.eks. klor, brom og jod, hydroxyl og triklormethylsulfonyl;

(ii) omsetning med et substituert eller usubstituert 1,2-epoxy C₂-C₆ alkan, hvorved en forbindelse av formel I hvori R er en C₂-C₆ alkylgruppe med en hydroxygruppe bundet til det andre carbonatom fra svovelatomet, og eventuelt bærende én eller flere andre substituenten, erholdes.

Denne type reaksjon kan for eksempel anvendes for fremstilling av forbindelser av formel I hvori R er for eksempel

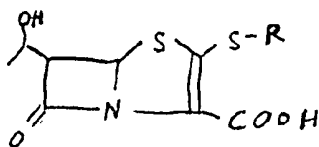


hvori R₁₃ er hydroxy-lavere alkyl eller carboxylavere alkyl hvori carboxygruppen kan være forestret, eller forsaltet. Ved anvendelse av glycidol kan det erholdes en forbindelse av formel I hvori R er 2,3-dihydroxy-propyl, for eksempel fører glycidylsyre og alkalimetallglycidater til forbindelser av formel I hvori R er 2-hydroxy-3-carboxylpropyl og alkalimetallsalter derav.

Gruppen G kan for eksempel være hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl eller 2-hydroxyprop-2-yl. Fortrinnsvis er G 1-hydroxyethyl, og av hensiktsmessige grunner illustreres oppfinnelsen i den etterfølgende beskrivelse under henvisning til forbindelser hvori G er 1-hydroxyethyl, idet det skal forstås at andre hydroxyalkylgrupper kan anvendes i stedet for 1-hydroxyethylgruppen.

Av hensiktsmessige grunner vil den tautomere forbindelse [(Va), (Vb)] bli i det etterfølgende angitt som forbindelse V.

Forbindelsene fremstilt ifølge norsk patentsøknad 800030 og med formel



• hvori R er ethyl, 2-hydroxyethyl eller 2-carboxyethyl, utviser glimrende antibakterielle egenskaper. Når imidlertid disse forbindelser administreres til mennesker, forårsaker de at pasienten utsondrer en stinkende, kraftig lukt.

5 Forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, fremkaller ikke noen slik lukt i pasienter.

Norsk patentsøknad 820264 beskriver en ny fremgangsmåte for fremstilling av penemforbindelser og med samme formel som ovenfor angitt hvori R er ethyl, 2-hydroxyethyl, 2-carboxyethyl, 2-aminoethyl eller 2-fenylethyl. Når 10 Z er svovel i de fremstilte forbindelser, utviser disse det samme lukt-produserende problem som forbindelsene kjent fra søknad 800030. Når Z er oxygen, utviser forbindelsene 15 dårligere antibakteriell aktivitet da det nå er velkjent at forbindelser som har O bundet til 2-stillingen, har svakere aktivitet enn forbindelser inneholdende svovel.

Forbindelser av formel I er anvendbare som anti-20 biotika, idet de er aktive overfor både gram-positive og gram-negative organismer som Staphylococcus aureus, Escherichia coli og Pseudomonas aeruginosa.

For eksempel forbindelser av formel I ble testet i standard mikrobiologiske forsøk ble de funnet å være aktive overfor slike gram-positive organismer som Staphylococcus epidermis og Bacillus subtilis og slike gram-negative organis-25 mer som E. coli og Salmonella ved testnivåer på 0,1 til 2,0 mikrogram/ml. I tillegg utviste de aktivitet overfor organismer som produserer beta-lactamaser, f.eks. penicillinase og cephalosporinase, som indikerer en resistens overfor disse enzymer.

30 I det etterfølgende er angitt den antibakterielle aktivitet av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen overfor en serie gram-negative og gram-positive bakterier. De minimale inhiberende konsentrasjoner (MIC-verdier) i mikrogram/milliliter (mcg/ml) representerer den geometriske 35 midlere konsentrasjon som inhiberte veksten av serien av testbakteriene.

165073

6

Forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen

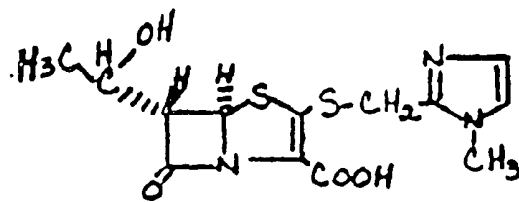
<u>Forbindelse nr.</u>	<u>Formel</u>
1	
2	
3	
4	

Forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsenForbindelse nr.Formel

5

5

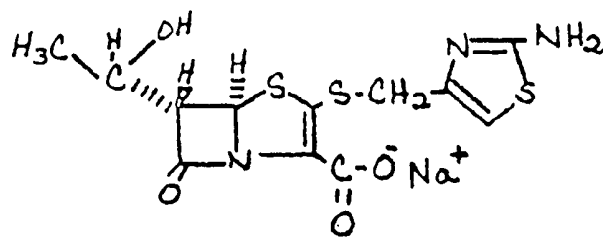
10



15

6

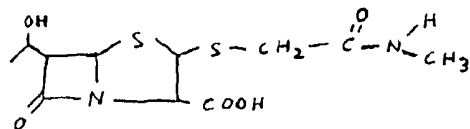
20



25

7 GB 2.074.563, forbindelse 54, side 9, og med formelen

30

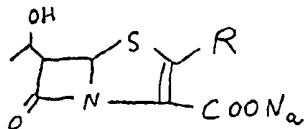


35

165073

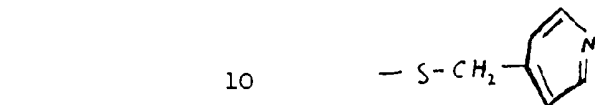
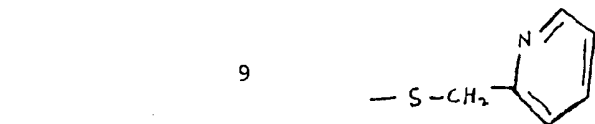
8

- . Forbindelser kjent fra EP 2210 og med strukturformel



(EP 2210, jf. s. 147,
den 6. forbindelse)

- 5 med stereokonfigurasjon 5R, 6S, 8R.



20

Tabell over MIC-data for forbindelser
fremstilt ifølge oppfinnelsen

Geometrisk midlere MIC-verdier

Forbindelse nr.	µg/ml ^{**})	
	Gram-	Gram +
1	2,1	0,47
2	1,0	0,41
3	1,2	0,58
4	2,0	0,35
5	1,2	0,33
6	4,0	0,27
7	2,1	0,61
8	5,0	0,15
9	11,6	0,29
10	3,8	0,13

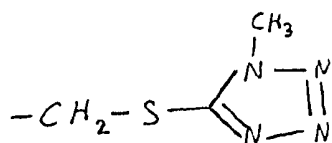
*) B. Subtilis (1), Sarcina lutea (1), Staphylococcus (18), Streptomyces (2); totalt 22 stammer.

**) E. coli (11), Enterobacter (3), Klebsiella (10), Morganella/Providenciaci (6), Salmonella (3), Serratia (4), totalt 37 stammer.

Forbindelse 2 fremstilt ifølge oppfinnelsen, er strukturelt sett meget nær forbindelse 54. Forbindelse 46 og 52 ifølge GB 2.074.563, 2-hydrazinocarbonylmethylthio-penem-3-carboxylsyre og 2-(2-carbamoylmethylthio)-6-methoxypenem-3-carboxylsyre, er beslektet med foreliggende forbindelser i 2-stillingen, men mangler l-hydroxyethylgruppen i 6-stilling. Det er nå velkjent at for penemforbindelser hvori substituenten i 2-stilling er bundet til penemkjernen med en -S-, uten l-hydroxyethyl i 6-stilling, har dårligere antibakteriell aktivitet.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, er ikke fullt så aktive som sammenligningsforbindelse 8, 9 og 10 overfor gram-positive bakterier, bortsett fra forbindelse 6 som er bedre enn sammenligningsforbindelse 9. Alle de nye forbindelser har imidlertid en bedre aktivitet overfor gram-negative bakterier enn sammenligningsforbindelsene 8 og 9. Enn videre har alle de nye forbindelser bortsett fra forbindelse 6, bedre aktivitet overfor gram-negative bakterier enn alle de 3 sammenligningsforbindelser.

Fra SE utlegningsskrift 449.489 er det kjent penemforbindelser med følgende gruppe i 2-stilling:



Disse avviker fra foreliggende forbindelser ved at substituenten i 2-stilling er bundet til den penemkondenserte

- ring med en $-CH_2-$ gruppe istedenfor en $-S-$, slik som i alle av de foreliggende forbindelser.

Som anvendt her menes med "farmasøytisk akseptable salter" alkalimetallsalter slik som natrium og kaliumsalter; jordalkalimetallsalter slik som kalsium, magnesium og aluminiumsalter; aminsalter dannet fra egnede organiske aminer, dvs. alifatiske, cycloalifatiske, (cycloalifatisk)alifatiske eller aralifatiske primære, sekundære eller tertiære mono-, di- eller polyaminer, eller heterocykliske baser, f.eks. salter avledet fra triethylamin, 2-hydroxyethylamin, di-(2-hydroxyethyl)amin, tri-(2-hydroxyethyl)amin, 4-aminobenzoesyre-2-diethylaminoethylester, 1-ethylpiperidin, bicyclohexylamin, N,N' -dibenzylethylendiamin, pyridin, collidin, kinolin, procain, dibenzylamin, 1-efenamin og N -alkylpiperidin. Syreaddisjonssalter dannet fra uorganiske syrer slik som saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, fosforsyre eller svovelsyre, eller dannet fra organiske carboxyl- eller sulfonsyrer slik som trifluoreddiksyre, para-toluensulfonsyre, maleinsyre, eddiksyre, sitronsyre, oxalsyre, ravsyre, benzoesyre, vinsyre, fumarsyre, mandelsyre, ascorbinsyre og melkesyrer er også egnet.

Egnede carboxyl-beskyttende grupper er de som kan fjernes under konvensjonelle betingelser uten å omsette disse med andre funksjonelle grupper tilstedeværende på β -lactamet, for eksempel allyliske grupper, cyano-lavere alkyl, lavere alkylsilyl-laverealkyl, sulfonestere, p -nitrobenzyl og triklorethyl. Eksempelvis er den foretrukne beskyttende gruppe i R_2 allyl.

Medmindre annet er angitt innbefatter uttrykket "laverealkyl" forgrenede og rettkjedede alkylgrupper med fra 1 til 6, fortrinnsvis 1 til 4 carbonatomer, og innbefatter for eksempel methyl, ethyl, n -propyl, isopropyl, t -butyl, pentyl og hexyl.

Uttrykket "halogen" angir fluor, klor og brom.

Uttrykket "fjernbar hydroxy-beskyttende gruppe"

angir enhver slik gruppe som konvensjonelt anvendes for dette formål, med det eneste krav at den er forenlig med hydroxy-substituenten på penemene og β -lactam-mellomproduktene og som er fjernbar under anvendelse av elementært zink eller et annet konvensjonelt middel for dette formål som ikke vil ugunstig vil påvirke penemet eller β -lactam-mellomproduktstrukturen. De foretrukne hydroxy-beskyttende grupper innbefatter triklor-ethoxycarbonyl, dimethyltributylsilyl, trimethylsilyloxycarbonyl og trimethylsilyl.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan anvendes for å fremstille penemer av enhver ønsket stereokjemi. Den mest foretrukne stereokjemi av slutt-penemforbindelsene er (5R,6S,8R), mindre foretrukket er (5R,6R,8S). Slutt-penemer av ønsket stereokjemi kan beholdes ved valg av utgangsmateriale med egnet stereokjemi.

Omformingen av en tautomer forbindelse V til en annen forbindelse av formel I utføres typisk i et vannfritt inert organisk løsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran, ethylether eller dioxan ved temperaturer varierende fra -10 til 45°C, f.eks. 10 til 45°C hvor temperatur (ca. 25°C) er foretrukket.

I det tilfelle denne omforming utføres på en tautomer forbindelse V skal det bemerkes at avbeskyttelse av hydroxygruppen i 8-stilling på forhånd kan utføres, under anvendelse av egnede reagenser som diskutert i det etterfølgende, i slike løsningsmidler og i et lignende temperaturområde. Således kan omformingen utføres som en fortsettelse av et slikt foregående avbeskyttelsestrinn, nemlig uten isølering av den tautomere forbindelse V. Således vil de samme løsningsmidler bli anvendt i begge trinn, og det vil også være vanlig å utføre reaksjonene ved samme temperatur, eller i det minste i det samme temperaturområde i begge trinn. Hvis tautomeren først isoleres, kan forskjellige løsningsmidler og temperatur anvendes i dette trinn sammenlignet med det foregående trinn, men ikke desto mindre vil disse fortrinnsvis være de samme.

Omforming under anvendelse av en forbindelse RZ ifølge fremgangsmåte a) utføres generelt i nærvær av en base eller syreakseptor. Slike baser og syreakseptorer som er kjent innen faget for denne reaksjon, anvendes, f.eks.

uorganiske baser slik som alkalimetallcarbonater eller bicarbonater, eller organiske baser slik som triethylamin. Hvor tetrabutylammoniumfluorid tidligere er blitt anvendt og forblir i reaksjonsløsningen, vil dette også virke som en base i denne reaksjon.

Fjerning av den beskyttende gruppe fra den beskyttede carboxylgruppe kan utføres etter konvensjonelle prosedyrer valgt i henhold til identiteten av den beskyttende gruppe. Den foretrukne beskyttende gruppe er allylisk, fortrinnsvis allyl, og dets fjerning kan generelt utføres under katalytiske betingelser i nærvær av en base, fortrinnsvis under anvendelse av de prosedyrer som er beskrevet i Europapatentpublikasjon 0013663. Således fjernes fortrinnsvis de allyliske grupper ved anvendelse av et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran, diethylether eller metylenklorid, med et alkalimetallalkylcarboxylat, fortrinnsvis kalium eller natrium-2-ethylhexanoat (under dannelse av alkalimetallpenemsaltet, fortrinnsvis natrium eller kaliumpenemsaltet direkte), eller carboxylsyre, fortrinnsvis 2-ethylhexansyre (under dannelse av den fri penemsyre) og en blanding av en palladiumforbindelse og trifenylfosfin som katalysator. Fortrinnsvis forløper dette trinn med fjerning av den allyliske beskyttende gruppe og dannelse av alkalimetallsaltet av penemet in situ.

Dannelse av alkalimetallsalter kan utføres ved behandling av den fri syre etter konvensjonelle prosedyrer. Eksempelvis kan den fri syre omsettes med en støkiometrisk mengde av en egnet ikke-toksisk base i et inert løsningsmiddel, etterfulgt av gjenvinning av det ønskede salt ved lyofilisering eller utfelling.

Fremgangsmåte (c) som innbefatter sulfoxydutsiftingning, utføres vanligvis i et inert løsningsmiddel, f.eks. diklormethan eller tetrahydrofuran. Reaksjonstemperaturen er vanligvis i området 0 til -70° C.

Når thiolforbindelsen VIII' i seg selv anvendes, utføres reaksjonen generelt i nærvær av en base, f.eks. en organisk base slik som diisopropylethylamin eller triethylamin, eller en uorganisk base, f.eks. kaliumhydroxyd eller natriummethoxyd.

Alternativt kan for eksempel et reaktivt derivat, f.eks. et alkalimetallsalt, fortrinnsvis natrium eller kalium, anvendes. Sulfoxydene av formel VII kan erholdes ved behandling av en forbindelse av formel I med et mildt oksydasjonsmiddel, f.eks. m-klorperoxybenzoesyre i et inert løsningsmiddel, f.eks. diklormethan ved mellom 30 og 20° C, f.eks. $0 - 5^{\circ}$ C.

En slik forbindelse av formel I kan fremstilles for eksempel ved de andre her beskrevne metoder, eller metoder beskrevet i europeisk patentspesifikasjon nr. 13662.

Fremgangsmåte (d), innbefattende cyklisering av forbindelsen av formel IX, utføres vanligvis analogt med den prosess som er beskrevet i Europa-patentpublikasjon 58317.

Således utføres den vanligvis i et inert løsningsmiddel, f.eks. i et aromatisk hydrocarbon, f.eks. toluen, benzen, alifatiske ethere, f.eks. diethylether og dipropylether, cykliske ethere, f.eks. dioxan og tetrahydrofuran, og halogenerte hydrocarboner, f.eks. metylenklorid og kloroform.

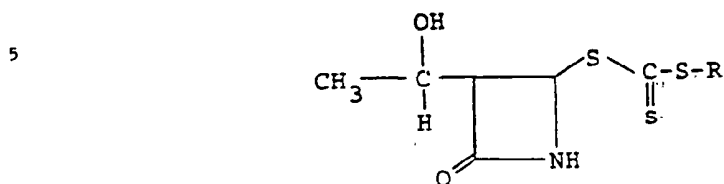
Generelt utføres cycliseringsreaksjonen ved temperaturer i området fra 20 til 80° C, vanligvis fra 40 til 60° C, i et tidsrom på fra 6 til 24 timer.

Egnede trivalente organofosforforbindelser er cycliske og/eller acykliske trialkylfosfitter, triarylfosfitter og blandede arylalkylfosfitter eller fosforamider. Den foretrukne trivalente organofosforforbindelse er et trialkylfosfitt, fortrinnsvis triethylfosfitt.

165073

14

Forbindelsene av formel IX kan erholdes ved omsetning av en forbindelse av formel



10 hvori R er som ovenfor definert, med et reaktivt derivat, f.eks. klorid, av en syre av formelen



hvori R₂ er som ovenfor definert. Denne reaksjon utføres vanligvis under normale acyleringsbetingelser, nemlig i et inert løsningsmiddel og i nærvær av en organisk base, fortrinnsvis et tertiært amin.

20

De etterfølgende fremstillinger og eksempler beskriver i detalj fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, metoder for fremstilling av utgangsmaterialer og illustrerer anvendelsen av mellomproduktene fremstilt ved foreliggende fremgangsmåte.

25 I disse fremstillinger og eksempler angir "NMR" kjernemagnetisk resonansspektrum, "rotasjon" angir optisk rotasjon av forbindelsene i et egnet løsningsmiddel; "MS" angir masse-spekter; UV angir ultrafiolett spektrum og "IR" angir infrarødt spektrum. Kromatografi ble utført på silicagel med

30 mindre annet er angitt. Uttrykket "romtemperatur" angir rundt 18 - 25° C.

35

Fremstilling av utgangsmaterialerFremstilling A

(3S,4R,5R)-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-trifenylmethylthio)azetidin-2-on

- 5 Tilsett til en 25 ml's kolbe 7,8 gram (0,0223M)
 3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-acetoxiazetidin-2-on,
 220 ml acetonitril, 2,6 gram (0,252M) cesiumcarbonat og
 5,2 gram (0,0188M) trifenylmethanthiol (tritylthiol). Til-
 10 sett etter omrøring i 5 timer ytterligere 1,0 gram (0,0036M)
 trifenylmethanthiol og omrør blandingen ytterligere 1/2 time.
 Filtrer etter henstand over natten i kjøleskap for å fjerne
 de faste materialer og fjern løsningsmidlene under redusert
 trykk under dannelse av et urent reaksjonsprodukt. Kromato-
 grafer dette urene produkt på grov silicagel og eluer med
 15 methylenklorid som forandres til 10 % og 20 % ethylacetat/
 methylenklorid under dannelse av 7,89 gram (3S,4R,5R)-3-(1-
 triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-(trifenylmethylthio)azetidin-
 2-on med spektra som følger:
 NMR: = 7,7-7,1,16H; 5,05, 1H, m; 4,85,2H,q
 20 (J=18Hz); 4,45,1H,d(J=1,5Hz); 3,3,
 1H,dd(J=1,5,9Hz); 1,53H,d(J=9Hz).

Fremstilling B

Di(trimethylsilyl)ketomalonat

- 25 (a) Oppløs i 100 ml methylenklorid 22,50 gram 2-
 trimethylsilylethanol. Tilsett til denne blanding 20,00 gram
 triethylamin. Avkjøl til ca. -20° C og tilsett en løsning av
 15 gram friskt destillert malonyldiklorid i 100 ml methylen-
 klorid i løpet av 1 1/2 time. La reaksjonsblandingen oppvar-
 mes til romtemperatur etter at tilsetningen er fullført og
 30 vask deretter to ganger med 500 ml's porsjoner av vann, etter-
 fulgt av vasking med 5 % natriumbicarbonatløsning inntil pH
 er større enn 9. Tørk løsningen over vannfritt magnesiumsul-
 fat og fjern løsningsmidlene med fordampning under dannelse
 av 30,22 gram av trimethylsilyldiesteren av malonsyre.
 35 (b) Oppløs diesteren fremstilt som beskrevet i
 (a) i 300 ml benzen. Tilsett til denne løsning 140 mg benzoe-
 syre, 17 ml benzaldehyd og tilstrekkelig piperidin til å gi
 en pH på ca. 9. Kok løsningen under tilbakeløpskjøling under

anvendelse av en Dean-Stark felle i 8 timer, og fjern deretter løsningsmidlene under redusert trykk under dannelse av di(trimethylsilylethyl)benzylidinmalonat:

- (c) Oppløs di(trimethylsilylethyl)benzylidenmalonatet fremstilt som beskrevet i avsnitt (b) i 500 ml methylenklorid og avkjøl til ca. 0° C. Bobl ozon inn i løsningen inntil en distinkt blå til blågrønn farge vedvarer. Avbryt tilgangen av ozon og la løsningen stå i 5 til 10 minutter. Før nitrogen gjennom reaksjonskaret inntil overskudd av ozon er fullstendig fjernet. Tilsett 75 milliliter dimetylsulfid og la reaksjonsblandingen anta romtemperatur. Fordamp løsningsmidlet og anbring den resulterende olje i en åpen skål for å tillate ethvert overskudd av benzaldehyd å oksydere. Oppløs den halvkrystallinske masse etter henstand over natten i methylenklorid og vask denne, først med mettet natriumbicarbonatløsning og deretter med vann. Tørk den vaskede methylenkloridløsning over vannfritt magnesiumsulfat og fjern løsningsmidlene. Den resulterende olje/krystallinske masse omkrystalliseres fra petroleumether under dannelse av di(trimethylsilylethyl)ketomalonat.

Fremstilling C

Fremstilling av allyl-trimethylsilylethylketomalonat

- Tilsett til en 500 ml's kolbe 25 g ketomalonsyre, 1 1/2 ml H₂O, 250 mg p-toluensulfonsyre, 58 g allylalkohol og 200 ml benzen. Kok under tilbakeløpskjøling under anvendelse av et Dean-Stark-rør i 6 1/2 time. Fjern overskudd av allylalkohol og benzen ved fordampning i vakuum. Vask residuet med H₂O, destiller deretter ved 2 mmHg og oppsaml diallylketomalonat som en gul olje, k.p. 89 - 92° C, utbytte 25 g.

- Tilsett de således fremstilte 25 g diallylketomalonat til 14,9 g (CH₃)₃SiCH₂CH₂OH, tilsett deretter 1/2 ml 1,5-diazabicyclo-[4,3,0]non-5-en (DBN). Vask etter 24 timer den resulterende blanding med kald 10 %-ig fosforsyre, og deretter med vann. Tørk det resulterende produkt og destiller ved 0,4 mmHg under dannelse av allyltrimethylsilylethylketomalonat, k.p. 91-100° C, utbytte 12 g.

NMR: = 0,05 (9H, S); 1,05, (2H, T, J=9 Hz);

4,35, (2H, T, 9Hz); 4,70, (2H, D,

J=6Hz); 5,25, (2H, M); 5,80, (1H, M)

Fremstilling D1-methyl-2-klormethyl-imidazol

Tilsett 10 g 1-methyl-imidazol og 100 ml av en 37 %-ig vandig formaldehydløsning i en 150 ml's Parr-bomde og oppvarm til 125° C i et oljebad. Fjern vann og fordamp residuet til en gel. Ekstraher gelen i løsning med methanol. Fjern methanolen. Isoler produktet 1-methyl-2-hydroxymethyl-imidazol fra en grov silicakolonne og krystalliser fra CCl₄. Bland 4,4 gram 1-methyl-2-hydroxymethyl-imidazol med 5,7 ml SOCl₂ i 50 ml CHCl₃ i en reaksjonskolbe. Omrør i 18 timer og fjern løsningsmidlet og overskudd SOCl₂ under vakuum. Fordamp til tørrhet og gjenvinn produktet 1-methyl-2-klormethylimidazol.

Fremstilling E15 Allyl-(5R,6S,8R,2'RS)-(ethansulfinyl)-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylat

Omrør en løsning av 31,5 g allyl-(5R,6S,8R,2'RS)-2-(ethylthio)-6-(1-hydroxyethyl)penem-3-carboxylat i 200 ml ethylacetat og 100 ml diklormethan ved 0 - 5° C. Tilsett en løsning av 22 g m-klorperoxybenzoesyre (80 - 85 %) i 120 ml ethylacetat i løpet av 1/2 time. Tilsett etter ytterligere 1/2 time løsningen til en omrørt blanding av 150 ml ethylacetat, 125 ml vann og 15 g natriumbicarbonat og omrør hurtig i 15 minutter. Tørk den organiske fase over MgSO₄, fordamp og kromatografer hurtig på silicagel og eluer med 1:1 hexan-ethylacetat og deretter rent ethylacetat. Fordamp produktfraksjonene og pump residuet ved høyvakuum under dannelse av tittelforbindelsen som en tykk gul olje.

30 PMR(CDCl₃): δ1,2-1,6 (m,6H), 3,0-3,35 (m,2H), 3,38 (br.s, 1H, exch ved 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, totalt 1H) og 5,8-6,2 (m, 1H).

35 Den erholdte forbindelse er en blanding av isomerer som er diastereoisomere ved den oxyderte svovel. Blandingen ble anvendt i de etterfølgende eksempler da begge isomerer reagerte.

165073

18

Fremstilling F2-(N-allyloxycarbonylglyclamino)-ethanthiol

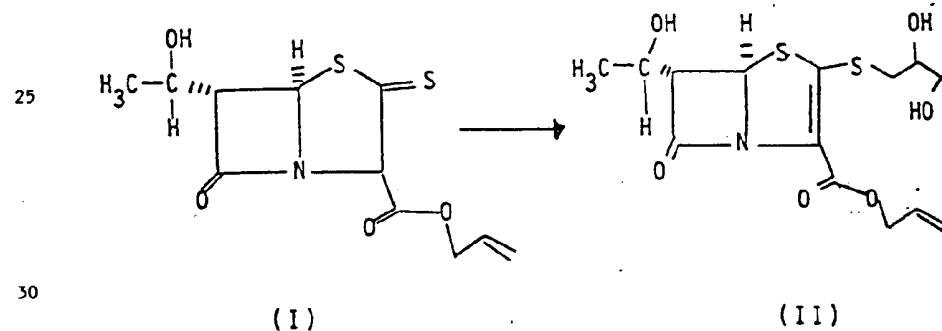
Tilsett 2,4 ml pivaloylchlorid i 10 ml CH₂Cl₂ til
 5 en avkjølt (0 - 5° C) og omrørt løsning av 3,18 g N-allyloxy-
 carbonylglycin og 2,8 ml triethylamin i en 50 ml tørr CH₂Cl₂.
 Omrør blandingen ved 0 - 5° C i 15 minutter og tilsett der-
 etter en løsning av 2,4 g 2-aminoethanthiolhydroklorid og
 2,8 ml triethylamin i 15 ml ethanol og 40 ml CH₂Cl₂. Omrør
 10 ved romtemperatur i 1 time, vask blandingen med vandig
 2N-H₂SO₄ og vandig NaHCO₃, tørk og fordamp. Triturer det
 resulterende faste materiale med ether, filtrer og tørk under
 dannelse av tittelforbindelsen.

NMR (CDCl₃): δ 1,42 (t, J=8 Hz, byttet med D₂O
 1H), 2,61 (m, 2H), 3,50 (q, J=7 Hz, 2H),
 3,88 (d, J=7Hz, 2H), 4,57 (m, 2H), 5,1-5,5
 (m, 2H), 5,6-6,2 (m, 2H; 1H byttet med D₂O) og
 7,0 (br, S, 1H, byttet med D₂O).

Eksempel 1

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

A.



Tilsett til en 100 ml kolbe 400 ml (0,000696 M) av
 en likevektsblanding av thion I med dets tilsvarende thiol-
 35 tautomer, 10 ml destillert tetrahydro-
 furan, 154 mg (0,00208 M) (3 ekvivalenter) glycidol og 25 mg
 kaliumcarbonat. Omrør inntil tynnskiktskromatografi indikerer
 fravær av utgangsmateriale. Surgjør med 10 % fosforsyre opp
 til pH 7, fjern tetrahydrofuranet på en rotasjonsfordamper og

kromatografer residuet på en grov silicagelkolonne med 100 % ethylacetat under dannelselse av, etter isolering, 160 mg av forbindelse II (61 % utbytte).

- 5 B. Tilsett til en 50 ml's kolbe under nitrogenatmosfære en løsning av 160 mg av forbindelse II erholdt i trinn A i 2 ml ethylacetat, 73 mg (0,00042 M) natrium-ethyl-2-hexanoat, 10 mg trifenylfosfin og 5 mg Pd(PPh₃)₄. Omrør reaksjonsblandingen i 3 timer, avkjøl over natten, tilsett vann og ekstraher produktet på en HPLC kolonne med 100 % H₂O, under dannelselse
10 av, etter isolering, 32 mg av tittelforbindelsen som et hvitt amorft fast stoff.

Eksempel 2

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

- 15 A. (3S,4R,5R)-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-[(2,3-dihydroxy-1-propylthio)carbonthioylthio]-azetidin-2-on

Tilsett til en løsning av 50 ml ethanol inneholdende 20 ml 1-N natriumhydroxyd og 2 g 2,3-dihydroxypropanthiol 4 ml
20 carbondisulfid dråpevis, omrør deretter i 10 minutter og tilsett deretter dråpevis til en løsning av 4,1 g (3S,4R,5R)-4-[1-(2-methoxy-1,2-dioxyethyl)]-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-klorazetidin-2-on i ethanol. Omrør reaksjonsblandingen til tynnskiktskromatografianalyse indikerer ikke noe til-
25 stedevarende utgangsforbindelse (ca. 4 timer), fortynn deretter med ethylacetat, vask løsningen med mettet natriumklorid, tørk løsningen over magnesiumsulfat, fordamp og kromatografer det resulterende residuum på 40 g silicagel og eluer med 30 %
30 ether/hexan. Kombiner like eluater som bestemt ved tynnskiktskromatografi og fordamp til et residuum som er tittelforbindelsen.

I.R. = 5,65 u;

NMR: 5,5 ppm (1H, d, J=2 cps)

3,4 ppm (1H, q, J=8 og 2 cps).

165073

20

B. Allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-triklorethoxy-carbonyloxy-ethyl)-2-(2,3-dihydroxy-1-propylthio)-penem-3-carboxylat

Tilsett til en løsning av 0,7 g (3S,4R,5R)-3-(tri-
6 klorethoxycarbonyloxyethyl)-4-[carbonothioylthio]-azetidin-2-
on i 6 ml metylenklorid, avkjøl til 10° C og under omrøring,
0,6 g calciumcarbonat etterfulgt av 0,263 g (1,2 ekvivalenter)
allyloxalyklorid. Tilsett dråpevis en løsning av 0,32 ml
(1,2 ekvivalenter) diisopropylethylamin i 1 ml metylenklorid
10 i løpet av 5 minutter mens temperaturen holdes på 10 - 15° C.
Etter at TLC ikke viser noe utgangsforsbindelse (15 minutter)
ved 15° C, overfør blandingen til en skilletrakt under an-
vendelse av ethanol-fri kloroform. Vask to ganger med is/vann,
filtrer for å fjerne overskudd av calciumcarbonat, tørk over
15 vannfritt natriumsulfat og overfør til en 100 ml's 3-halset
kolbe. Juster volumet av løsningen til ca. 50 ml kloroform og
oppvarm ved tilbakeløpstemperaturen mens en løsning av 0,6 ml
(2 ekvivalenter) triethylfosfitt i 20 ml kloroform tilsettes
i løpet av en 3 timers periode. Kok blandingen under tilbake-
20 løpskjøling i ytterligere 18 timer, fordamp og kromatografer
på 14 g silicagel og eluer med 25 %-ig ether-hexan og fordamp
de kombinerte like eluater under dannelse av et residuum
(420 mg) omfattende titelforbindelsen. Rens ved krystallise-
ring fra ether-hexan under dannelse av titelforbindelsen i
25 krystallinsk form.

C. Allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-(2,3-dihydroxy-1-propylthio)-2-penam-3-carboxylat

Oppløs ca. 1,6 g av dette produkt fremstilt ved
fremgangsmåten ifølge trinn B, i 15 ml tetrahydrofuran, 1,5 ml
30 vann og 1,5 ml eddiksyre ved 0 - 5° C under omrøring. Tilsett
2,0 g sinkstøv og omrør inntil tynnskiktskromatografi indike-
rer bare et spor av utgangsmateriale. Filtrer reaksjonsblan-
dingen, vask det faste materiale med ethylacetat, kombiner
de organiske løsningsmidler og vask suksessivt med 10 %-ig
35 vandig vinsyre, vann og med vandig natriumbicarbonatløsning.

Tørk løsningsmiddelfasen over magnesiumsulfat og
konsentrer til et residuum. Krystalliser residuet fra ether-
hexan.

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

Oppløs ca. 6,4 g av produktet fremstilt ifølge trinn A - C i 190 ml metylenklorid og tilsett 5,32 g natrium-2-ethylhexanoat i 190 ml ethylacetat. Tilsett en blanding av 0,46 g trifenyfosfin og 0,46 g tetrakis (trifenyfosfin)-palladium. Omrør i 1,5 time og sentrifuger. Vask bunnfallet med ethylacetat og tørk ved høyvakuum under dannelsen av tittelforbindelsen som et hvitt amorft fast materiale.

10 Eksempel 3

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

A. Tilsett til en løsning av 0,20 g av en likevektsblanding av allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-thion og allyl-5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-thiol-penem-3-carboxylat og 0,15 g diisopropylethylamin i 4 ml tørr acetonitril, 0,2 g 2,3-dihydroxy-1-brompropan. Fortynn etter ca. 1 time ved 25° C med vandig vinsyre og tørk over magnesiumsulfat. Fordamp og isoler residuet fra diklormethan under dannelsen av allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-(2,3-dihydroxypropylthio)-penem-3-carboxylat.

B. Behandl 160 mg av produktforbindelsen fra trinn A etter nøyaktig samme prosedyre som i eksempel 1B under dannelsen av 32 mg av tittelforbindelsen.

25 Eksempel 4

A. Fremstill allyl-(5R,6S,8R,2'RS)-2-(ethansulfinyl)-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylat etter prosedyren beskrevet i Fremstilling E.

B. Omrør en løsning av produktet fra trinn A (0,50 g) og 0,30 g 2,3-dihydroxypropylthiol ved 0 - 5° C i diklormethan og tilsett 0,2 g diisopropylethylamin. Vask løsningen etter 5 minutter med fortynnet vandig vinsyre, tørk, fordamp og rens residuet ved preparativ TLC under dannelsen av allyl-(5R,6S,8R)-2-(2,3-dihydroxy-1-propylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylsyre.

C. Behandl 160 mg produkt erholdt i trinn B ved prosedyren beskrevet i eksempel 1, trinn B, under dannelsen av 32 mg natrium-(5R,6S,8R)-2-(2,3-dihydroxy-1-propylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylsyre.

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

5 Fyll i en 250 ml's kolbe under nitrogen 1,38 g av en thion-thiol-likevektsblanding, 50 ml tetrahydrofuran (THF) og 1,2 g 1-methyl-2-klormethylimidazol (fremstilling D). Avkjøl til 0° C. Tilsett dråpevis 10 i løpet av 3 minutter 1,15 g NaHCO₃ som en 10 %-ig vandig løsning. Omrør i ca. 45 minutter og la blandingen stå i 1 time ved 0° C. Fjern THF løsningsmidlet og gjenvinn tittelproduktet på en silicakolonne.

NMR: - (CDCl₃) δ = 6,95, 1H, s; 6,86, 1H, s;
15 5,9, 1H, m; 5,73, 1H, d;
5,32, 2H, m; 4,7, 2H, m;
4,3, 2H, s; 4,2, 1H, m;
3,7, 1H, dd (J=1,5, 6Hz);
3,68, 3H, s; 1,3, 3H, d
20 (J=6 Hz).

B. Oppløs 1,05 g av produktet fra trinn A i 40 ml ethylacetat. Omsett ved romtemperatur med ca. 200 mg Pd⁰ reagens, 200 mg trifenylfosfin og 1,5 ml hexansyre. Ekstraher den resulterende tittelforbindelse med vann. Øk utbyttet ved å 25 oppløse uomsatt utgangsmateriale i 15 ml CH₂Cl₂, 1 ml hexansyre, 0,3 ml pyridin, 1,50 mg trifenylfosfin og ca. 100 mg Pd⁰ i 1/2 time. Ekstraher den resulterende tittelforbindelse med vann og kombiner med det tidligere ekstrakt.

NMR - (D₂O) = 7,3, 1H, s; 7,27, 1H, s;
30 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).

Eksempel 6

35 A. Fremstill allyl-(5R,6S,8R,2'RS)-2-(ethansulfinyl)-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylat etter prosedyren beskrevet i fremstilling E.

B. Omrør en løsning av produktet fra trinn A (0,50 g) og 0,40 g 2-methylthio-N-methylimidazol ved 0 - 5° C i diklor-methan og tilsett 0,2 g diisopropylamin. Vask etter 5 minutter løsningen med 10 % vandig vinsyre, tørk og fordamp og
5 rens residuet ved TLC under dannelse av allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-(1-methyl-2-imidazolyl-methylthio)-penem-3-carboxylat.

C. Behandl produktet fra trinn B ved prosedyren beskrevet i eksempel 5, trinn B, under dannelse av (5R,6S,8R)-2-(1-methyl-2-imidazolylmethylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylsyre.
10

Eksempel 7

(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-(1-methyl-2-imidazolyl-methylthio)-penem-3-carboxylsyre

15 A. (3S,4R,5R)-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-[(1-methyl-2-imidazolylmethylthio)-carbonothioylthio]-azetidin-2-on

Tilsett til en løsning av 50 ml ethanol inneholdende 20 ml 1-N natriumhydroxyd og 2,5 g 2-methylthio-N-methyl-
20 imidazol 4 ml carbondisulfid dråpevis, omrør deretter i 10 minutter og tilsett dråpevis til en løsning av 4,1 g (3S,4R,5R)-4-[1-(2-methoxy-1,2-dioxyethyl)]-3-(1-triklorethoxy-carbonyloxyethyl)-4-klorazetidin-2-on i ethanol. Omrør reaksjonsblandingen inntil TLC analyse indikerer at ikke noe
25 utgangsmateriale er tilstede (ca. 4 timer), fortynn deretter med ethylacetat og vask løsningen med mettet natriumklorid, tørk løsningen over magnesiumsulfat, fordamp og kromatografer det resulterende residuum på 40 g silicagel og eluer med 30 % ether-hexan. Kombiner de like eluater som bestemt ved TLC og
30 fordamp til et residuum som er tittelforbindelsen.

I.R. = 5,65 μ

NMR: 5,5 ppm (1H, d, J=2 cps)
3,4 ppm (1H, l, J=8 og 2 cps)

B. Allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-triklorethoxy-carbonyloxyethyl)-2-(1-methyl-2-imidazolyl-methylthio)-penem-3-carboxylat
35

Tilsett til en løsning av 0,73 g (3S,4R,5R)-3-(triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-[(1-methyl-2-imidazolylmethyl-

165073

24

thio)-carbonothioylthio]-azetidin-2-on i 6 ml metylenklorid, avkjølt til 10° C og under omrøring, 0,6 g calciumcarbonat etterfulgt av 0,263 g (1,2 ekvivalenter) allyloxyalyklorid.

Tilsett dråpevis en løsning av 0,32 ml (1,2 ekviva-
6 lenter) diisopropylethylamin i 1 ml metylenklorid i løpet av 5 minutter mens temperaturen opprettholdes ved 10 - 15° C. Etter at TLC ikke lenger viser noen utgangsforbindelse (15 minutter) ved 15° C, overfør blandingen til en skilletrakt under anvendelse av ethanol-fri kloroform. Vask to ganger
10 med isvann, filtrer for å fjerne overskudd av calciumcarbonat, tørk over vannfritt natriumsulfat og overfør til en 100 ml's trehalskolbe. Juster volumet på løsningen til ca. 50 ml med kloroform og oppvarm til tilbakeløpstemperaturen mens en løs-
15 ning av 0,6 ml (2 ekvivalenter) triethylfosfitt i 20 ml kloroform tilsettes i løpet av 3 timer. Kok blandingen ved tilbakeløpskjøling i ytterligere 2 timer, fordamp og kromato-
grafer på 14 g silicagel og eluer med 25 % ether-hexan, og fordamp de kombinerte like eluater under dannelsen av et residuum omfattende tittelforbindelsen. Rens ved krystal-
20 lisering fra ether-hexan under dannelsen av tittelforbindelsen i krystallinsk form.

C. Allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-(1-methyl-2-imidazolylmethylthio)-2-penem-3-carboxylat

Oppløs ca. 1,6 g av produktet fremstilt ved frem-
25 gangsmåten ifølge trinn B i 15 ml tetrahydrofuran, 1,5 ml vann og 1,5 ml eddiksyre ved 0 - 5° C under omrøring. Tilsett 2,0 g sinkstøv og omrør til tynnskiktskromatografi indikerer bare spor av utgangsmateriale. Filtrer reaksjonsblandingen, vask det faste materiale med ethylacetat, kombiner de orga-
30 niske løsningsmidler og vask suksessivt med 10 % vandig vinsyre, vann og med vandig natriumbicarbonatløsning. Tørk løsmiddelfasen over magnesiumsulfat og konsentrer til et residuum. Krystalliser residuet fra ether-hexan.

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

Behandl produktet fra trinn C ved prosedyren beskrevet i eksempel 5B under dannelsen av tittelforbindelsen.

Eksempel 8(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-(2-glycylaminoethylthio)-penem-3-carboxylsyreA. Allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-(2-N-[allyl-oxycarbonylglycylamino]ethylthio)-penem-3-carboxylat

Omrør en løsning av produktet fra fremstilling E (0,50 g) og produktet fra fremstilling F (0,58 g) ved 0 - 5°C i diklormethan og tilsett 0,2 g diisopropylethylamin. Vask etter 5 minutter løsningen med 10 % vandig vinsyre, tørk og fordamp og rens residuet ved preparativ TLC (eluer med EtOAc; produkt R_f = 0,4) under dannelse av tittelforbindelsen som et lyst gult skum.

NMR (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, J=7 Hz).

B. Omrør en blanding av produktet fra fremstilling C (0,225 g), 0,20 g 2-ethylhexansyre og 0,05 g trifenylfosfin ved 30 - 35°C i 20 ml CH₂Cl₂ under nitrogen, og tilsett 0,03 g tetrakis(trifenylfosfin)palladium. Oppsaml etter 1,5 time bunnfallet ved sentrifugering etter tilsetning av 15 ml vann, vask med 3 x 10 ml 3:1 ether:CH₂Cl₂ og tørk under nitrogen under dannelse av tittelforbindelsen som et kremfarvet pulver.

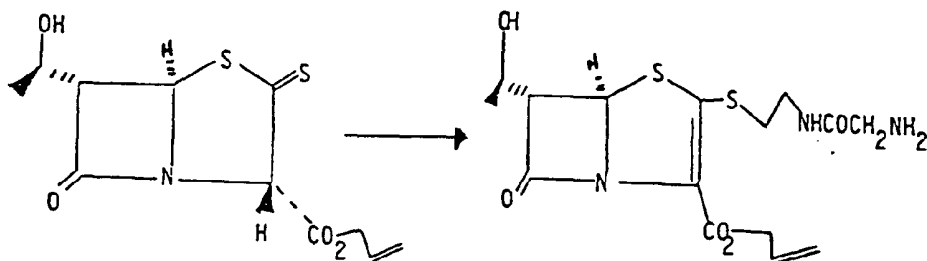
IR (nujol): 3400, 1770, 1650 og 1590 cm⁻¹.

Eksempel 9

A.

30

35



Tilsett til en løsning av 0,20 g av en likevektsblanding 0,15 g 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 i 4 ml tørr acetonitril 0,23 g 1-jod, 2-(N-allyloxycarbonylglycylamino)-ethan. Fortynn etter 1 time ved romtemperatur med vandig vinsyre og tørk over magnesiumsulfat. Fordamp og isoler residuet fra diklormethan under dannelse av allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-(2[N-allyloxycarbonylglycylamino]ethylthio)-penam-3-carboxylat som et lyst gult skum.

B. Behandl produktet fra trinn A ved å følge nøyaktig den prosedyre som er beskrevet i eksempel 8, trinn B, under dannelse av (5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-(glycylaminoethylthio)-penam-3-carboxylsyre.

Eksempel 10

(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-[2-glycylamino]ethylthio]-penam-3-carboxylsyre

A. (3S,4R,5R)-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-[(2-allyloxycarbonylglycylamino-ethylthio)-carbonothioylthio]-azetidin-2-on

Tilsett til en løsning av 50 ml ethanol inneholdende 20 ml 1 N natriumhydroxyd og 5,0 g 2-(N-allyloxycarbonylglycylamino)ethanthiol 4 ml carbondisulfid dråpevis. Omrør i 10 minutter og tilsett den deretter dråpevis til en løsning av 4,1 g (3S,4R,5R)-[1-(2-methoxy-1,2-dioxyethyl)-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-klorazetidin-2-on i ethanol. Omrør reaksjonsblandingen inntil TLC analyse indikerer at ikke noe utgangsmateriale er tilstede (ca. 4 timer), fortynn deretter med ethylacetat, vask løsningen med mettet natriumklorid, tørk løsningen over magnesiumsulfat, fordamp og kromatografer det resulterende residuum på 40 g silicagel og eluer med 30 %-ig ether-hexan. Kombiner de like eluater som bestemt ved TLC og fordamp til et residuum som er tittelforbindelsen ved dette trinn.

B. Allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-triklorethoxycarbonyloxy-ethyl)-2-[(2-N-allyloxycarbonylglycylamino)-ethylthio]-penem-3-carboxylsyre

Tilsett til en løsning av 0,85 g (3S,4R,5R)-3-(triklorethoxycarbonyl)-4-[2-(N-allyloxycarbonylglycylamino)-ethylthio]-carbonthioylthio]-azetidin-2-on i 6 ml methylenklorid, avkjølt til 10° C og under omrøring, 0,6 g calciumcarbonat etterfulgt av 0,263 g (1,2 ekvivalenter) allyloxalylklorid i 1 ml methylenklorid i løpet av 5 minutter mens temperaturen holdes i området 10 - 15° C. Etter at TLC indikerer at ikke noe utgangsforbindelse lenger er tilstede, overfør blandingen til en skilletrakt under anvendelse av ethanol-fri kloroform. Vask to ganger med is/vann, filtrer for å fjerne overskudd calciumcarbonat, tørk over vannfritt natriumsulfat og overfør til en 100 ml's 3-halskolbe. Juster volumet av løsningen til ca. 50 ml med kloroform og oppvarm til tilbakeløpstemperaturen mens det tilsettes en løsning av 0,6 ml (2 ekvivalenter) triethylfosfitt i 20 ml kloroform i løpet av 3 timer. Kok blandingen under tilbakeløpskjøling i ytterligere 18 timer, fordamp og kromatografer på 14 g silica-gel og eluer med 25 % ether-hexan, og fordamp de kombinerte like eluater under dannelse av et residuum omfattende tittelforbindelsen. Rens ved krystallisering fra ether-hexan under dannelse av tittelforbindelsen.

25 C. Allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-[(2-N-allyloxyglycylamino)ethylthio]-penem-3-carboxylsyre

Oppløs 1,8 g av produktet erholdt fra trinn B, i 15 ml tetrahydrofuran, 1,5 ml vann og 1,5 ml eddiksyre ved 0 - 5° C under omrøring.

30 Tilsett 2,0 g sinkstøv og omrør inntil tynniskiktskromatografi indikerer bare spor av utgangsmateriale. Filtrer reaksjonsblandingen, vask det faste materiale med ethylacetat, kombiner de organiske løsningsmidler og vask suksessivt med 10 % vandig vinsyre, vann og med vandig natriumbicarbonatløsning. Tørk løsningsmidlet over magnesiumsulfat og konsentrer til et residuum. Isoler residuet fra ether-hexan under dannelse av tittelforbindelsen.

D. Behandl 0,225 g av forbindelsen erholdt fra trinn C ved prosedyren beskrevet i eksempel 8, trinn B, under dannelse av tittelforbindelsen ifølge dette eksempel som et kremfarvet pulver.

Eksempel 10

5

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

A. Allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-(2-methyl-carbamoylethylthio)-penem-3-carboxylat

10

Omrør en løsning av 2,55 g penemallylestersulfoxyd fremstilt i fremstilling E i 40 ml CH_2Cl_2 med 1,92 g 3-mercapto-N-methylpropionamid og avkjøl til -10°C . Tilsett 0,6 ml diisopropylethylamin og fortsett omrøringen ved -10°C i 1/2 time. Tilsett 50 ml ether og oppsaml bunnfallet og vask med ether. Omrør det resulterende faste materiale med 20 ml CH_2Cl_2 i 1/2 time ved 0°C , oppsaml og tørk under dannelse av tittelforbindelsen som et hvitt pulver med sm.p. 176 - 178°C .

15

IR(nujol suspensjon): maks. 3400, 3300, 1775, 1695, 1635, 1560 og 1510 cm^{-1} .

20

B. Natrium-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-(2-[methyl-carbamoyl]-ethylthio)-penem-3-carboxylat

Omrør en suspensjon/løsning av forbindelsen erholdt i fremstilling A (0,66 g) i 50 ml tørr THF inneholdende 0,305 g natrium-2-ethyl-hexanoat og 0,12 g trifenyfosfin ved 25°C under N_2 og tilsett 0,08 g $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Tilsett etter 1 1/2 time 50 ml hexan og oppsaml det urene produkt ved sentrifugering, vask med 2 x 20 ml ethylacetat og fordel med 50 ml vann-50 ml ethylacetat. Behandl den vandige fase med N_2 for å fjerne oppløst organisk materiale og filtrer gjennom 5 g av C-18 silicagel, omvendt fase, og vask med vann. Behandl filtratet med 5 g aktivt carbon, omrør 1/2 time og filtrer, vask med vann og lyofiliser under dannelse av tittelforbindelsen som en brungult pulver.

30

35

NMR (D_2O): 1,30 (d, $J=7\text{ Hz}$; 3H), 2,63 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,91 (dd, $J=1,5$ og 8 Hz , 1H), 4,25 (pentet, $J=8\text{ Hz}$, 1H) og 5,69 (d, $J=1,5\text{ Hz}$, 1H).

Eksempel 11

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

6 A. (3S,4R,5R)-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-[(2-methylcarbamoylethylthio)-carbonothioylthio]-azetidin-2-on

Tilsett til en løsning av 50 ml ethanol inneholdende 20 ml 1N natriumhydroxyd og 2,6 g 3-mercapto-N-methyl-propionamid 4 ml carbondisulfid dråpevis. Omrør i 10 minutter og tilsett deretter dråpevis til en løsning av 4,1 g (3S,4R,5R)-[1-(2-methoxy-1,2-dioxoethyl)-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-klorazetidin-2-on i ethanol. Omrør reaksjonsblandingen inntil TLC-analyse indikerer at intet utgangsmateriale er tilstede (ca. 4 timer) og eluer deretter med ethylacetat, 15 vask løsningen med mettet natriumklorid, tørk løsningen over magnesiumsulfat, fordamp løsningsmidlet og kromatografer det resulterende residuum på 40 g silicagel og eluer med 30 % ether-hexan. Kombiner like fraksjoner som bestemt ved TLC og fordamp under dannelse av tittelforbindelsen ved dette trinn.

20 B. Allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-2-(2-methylcarbamoylethylthio)-penem-3-carboxylat

Tilsett til en løsning av 1,1 g av azetidinonet erholdt i trinn A i 6 ml metylenklorid avkjølt til 10° C 25 under omrøring 0,6 g calciumcarbonat etterfulgt av 0,263 g (1,2 ekvivalenter) allyloxalyklorid i 1 ml metylenklorid. i løpet av 5 minutter mens temperaturen holdes i området 10 til 15° C. Etter at TLC indikerer at ingen utgangsforbindelse lenger er tilstede, overfør blandingen til en skilletrakt 30 under anvendelse av ethanol-fri kloroform. Vask to ganger med is/vann, filtrer for å fjerne overskudd av calciumcarbonat, tørk over vannfritt natriumsulfat og overfør til en 100 ml's 3-halskolbe.

Juster volumet på løsningen til ca. 50 ml med kloroform og oppvarm ved tilbakeløpstemperaturen mens det tilsettes 35 en løsning av 0,6 ml (2 ekvivalenter) triethylfosfitt i 20 ml kloroform i løpet av 3 timer. Kok blandingen under tilbakeløpskjøling i ytterligere 18 timer, fordamp og kromatografer

på 14 g silicagel og eluer med 25 % ether-hexan og fordamp de kombinerte like eluater under dannelse av et residuum omfattende tittelforbindelsen. Rens ved krystallisering fra metylenklorid under dannelse av tittelforbindelsen.

5 C. Allyl-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-(2-methyl-carbamoylethylthio)-2-penem-3-carboxylat

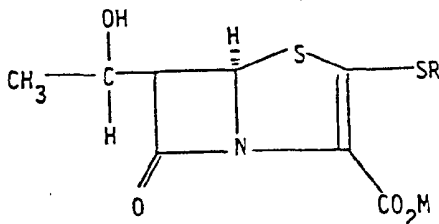
Oppløs 1,6 g av produktet fremstilt ved fremgangsmåten ifølge trinn B i 15 ml tetrahydrofuran, 1,5 ml vann og 1,5 ml eddiksyre ved 0 - 5° C under omrøring. Tilsett 2,0 g sinkstøv og omrør inntil tynnskiktskromatografi indikerer bare spor av utgangsmateriale. Filtrer reaksjonsblandingen, 10 vask det faste materiale med ethylacetat, kombiner de organiske løsningsmidler og vask suksessivt med 10 % vandig vinsyre, vann og med vandig natriumbicarbonatløsning. Tørk løsningsmiddelfasen over magnesiumsulfat og konsentrer til et 15 residuum. Krystalliser residuet fra ether-hexan.

D. Natrium-(5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-(2-[methylcarbamoyl]-ethylthio)-penem-3-carboxylat

Behandl 0,66 g av forbindelsen erholdt i fremstilling C ved prosedyren beskrevet i eksempel 10, trinn B, under 20 dannelse av tittelforbindelsen som et gulbrunt pulver.

Ved å følge de forsøksprosedyrer som er angitt ovenfor under anvendelse av egnede utgangsmaterialer, kan følgende forbindelser fremstilles:

25



30

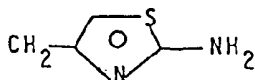
M=hydrogen eller et alkalimetall (fortrinnsvis natrium eller kalium)-salt.

35

Eksempel

nr.R

5 12

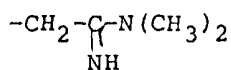


Data for den fri syre

(5R,6S,8R) isomer er som følger: 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).

10

13



Data for natriumsaltet (5R,6S,8R) isomeren er som følger:

90 MHz NMR D₂O

1,25 ppm, D J=6Hz, 3H

3,17 ppm, s, 3H, 3,30 ppm,

3, 3H 3,8-4,3 ppm, m, 2H

5,70 ppm, D J=1Hz, H

20

25

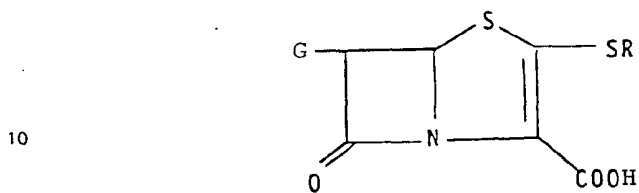
30

35

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av formel I

5

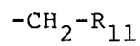


I

10

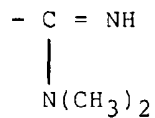
hvor R betegner

15



hvor R_{11} er valgt fra 2-amino-4-thiazolyl, 1-methyl-2-imidazolyl, aminoacetylaminomethyl, N-methylcarbamoylmethyl, dihydroxy-lavere-alkyl og

20

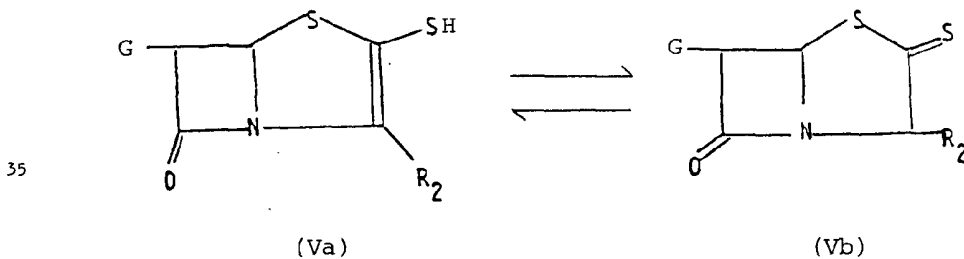


25

G er hydroxy-lavere-alkyl, og farmasøytisk akseptable salter derav, karakterisert ved at

(a) en tautomer forbindelse av formel [(Va), (Vb)]

30



35

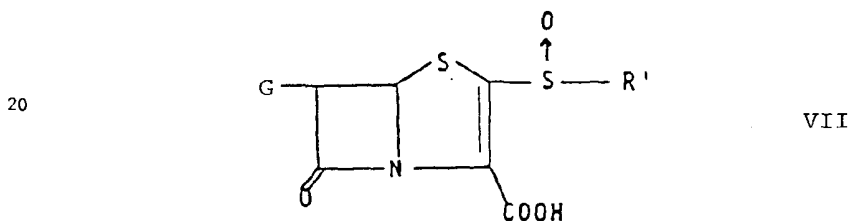
hvor R_2 er en beskyttet carboxygruppe,
 underkastes en alkylering ved omsetning med en forbindelse
 av formel



hvor R er et organisk radikal som ovenfor definert, og
 Z er en utgående gruppe;

10 (b) for fremstilling av en forbindelse av formel I hvor
 R er dihydroxy- C_2-C_6 -lavere-alkyl, med en hydroxygruppe
 bundet til det andre carbonatom fra svovelatomet, at en
 forbindelse av formel [(Va), (Vb)] omsettes med et mono-
 hydroxy-1,2-epoxyalkan,

15 (c) en forbindelse av formel VII

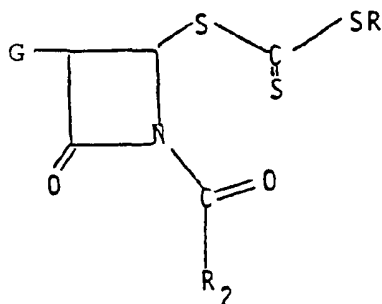


25 hvor R' er en organisk gruppe forskjellig fra den ønskede
 gruppe R , omsettes med en thiol av formel VIII' eller et
 reaktivt derivat derav



30 hvor R er som tidligere definert;

(d) en forbindelse av formel IX



omsettes med en trivalent organofosforforbindelse,
hvor i enhver funksjonell gruppe i reaktantene i fremgangs-
måte (a) til (d), kan beskyttes av beskyttende grupper
15 som fjernes ved et hvilket som helst egnet trinn av
prosessen, og at en således erholdt forbindelse av
formel I, om ønsket, underkastes avbeskyttelse av en
beskyttet carboxylgruppe R_2 og isoleres som den fri syre, eller
20 et farmasøytisk akseptabelt salt.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en
forbindelse av formel I hvor i G er l-hydroxyethyl og med
25 stereokjemien (5R,6S,8R),
karakterisert ved at tilsvarende ut-
gangsmaterialer anvendes.