



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 75163
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C Patenti myönnetty
(45) Patent julkaistu 20.09.79

(51) Kv.k./Int.Cl.⁴ C 07 D 499/00

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

| | |
|---|----------|
| (21) Patentihakemus - Patentansökning | 800493 |
| (22) Hakemispäivä - Ansökningsdag | 19.02.80 |
| (23) Alkuperäisyys - Giltighetsdag | 19.02.80 |
| (41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig | 25.08.80 |
| (44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad | 29.01.88 |
| (86) Kv. hakemus - Int. ansökan | |
| (32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet | 24.02.79 |
| 20.09.79 Iso-Britannia-Storbritannien (GB) | |
| 7906634, 7932591 | |

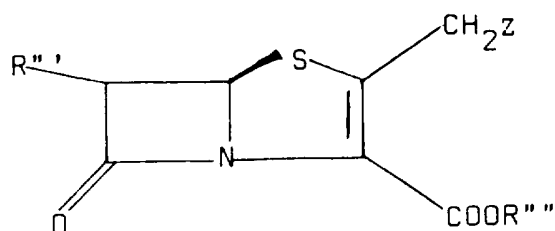
(71) Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Via Carlo Imbonati 24, Milano, Italia-Italien(IT)

(72) Maurizio Foglio, Milano, Giovanni Franceschi, Milano,
Cosimo Scarafile, Milano, Federico Arcamone, Nerviano (Milano),
Aurora Sanfilippo, Milano, Italia-Italien(IT)

(74) Oy Heinänen Ab

(54) Menetelmä uusien peneemikarboksyylihappojen tai -estereiden valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av nya penemkarboxylsyror eller -estrar

Keksintö kohdistuu menetelmään uusien, antibakteerisen vaikutuksen omaavien peneemikarboksyylihappojen tai -estereiden valmistamiseksi, joilla on 5R-konfiguraatio ja joiden yleinen kaava on



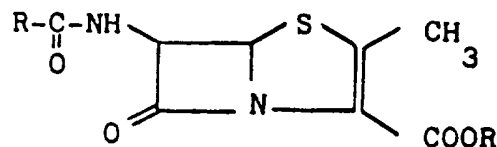
jossa kaavassa R''' on hydroksialempialkyyli, Z on triatsolyylitio, metyylitiadiatsolyylitio tai OCOR_1 , jossa R_1 on alempi alkyyli, ja R''' on vety tai in vivo hydrolysoituva esteriryhmä, kuten asetoksimetyyli, sekä kaavan mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

Näillä yhdisteillä on laaja bakteerinvastainen vaikutusalue sekä β -laktamaasia estävä vaikutus. Lisäksi huomautettakoon, että keksinnön mukaisesti saatavien yhdisteiden sekä kaikkien niiden valmistusvaiheissa muodostuvien välituotteiden C_5 -atomin stereokemia on sama kuin luonnossa esiintyvien penisilliinien ja kefalosporiinien.

Keksinnön mukaisella menetelmällä saadaan myös farmaseuttisesti hyväksyttäviä yleisen kaavan (I) mukaisia peneemikarboksyylihappojen suoloja, kuten natrium-, kalium-, bentsatiini-, prokaiini- yms. suoloja, joita tavallisesti muodostetaan penisilliinien ja kefalosporiinien kanssa.

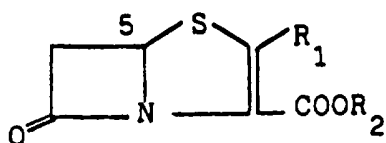
Keksinnön mukaisesti saatavia yhdisteitä käytetään farmaseuttisten ainesosasten valmistukseen, jotka sisältävät kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen suolaa sekoitettuna tavanomaiseen kantaja-aineeseen suun kautta tapahtuvaa tai parenteraalista annostusta varten.

Ensimmäisillä peneemijohdannaisilla, jotka valmisti R.B. Woodward, oli yleinen kaava



Näiden 6-aminosubstituoitujen yhdisteiden, jotka on esitetty DE-hakemusjulkaisussa 2 655 298, havaittiin olevan teholtaan heikompia kuin muut β -laktaamiyhdisteet (vrt. Chem. Weekbl., 1977, s. 299).

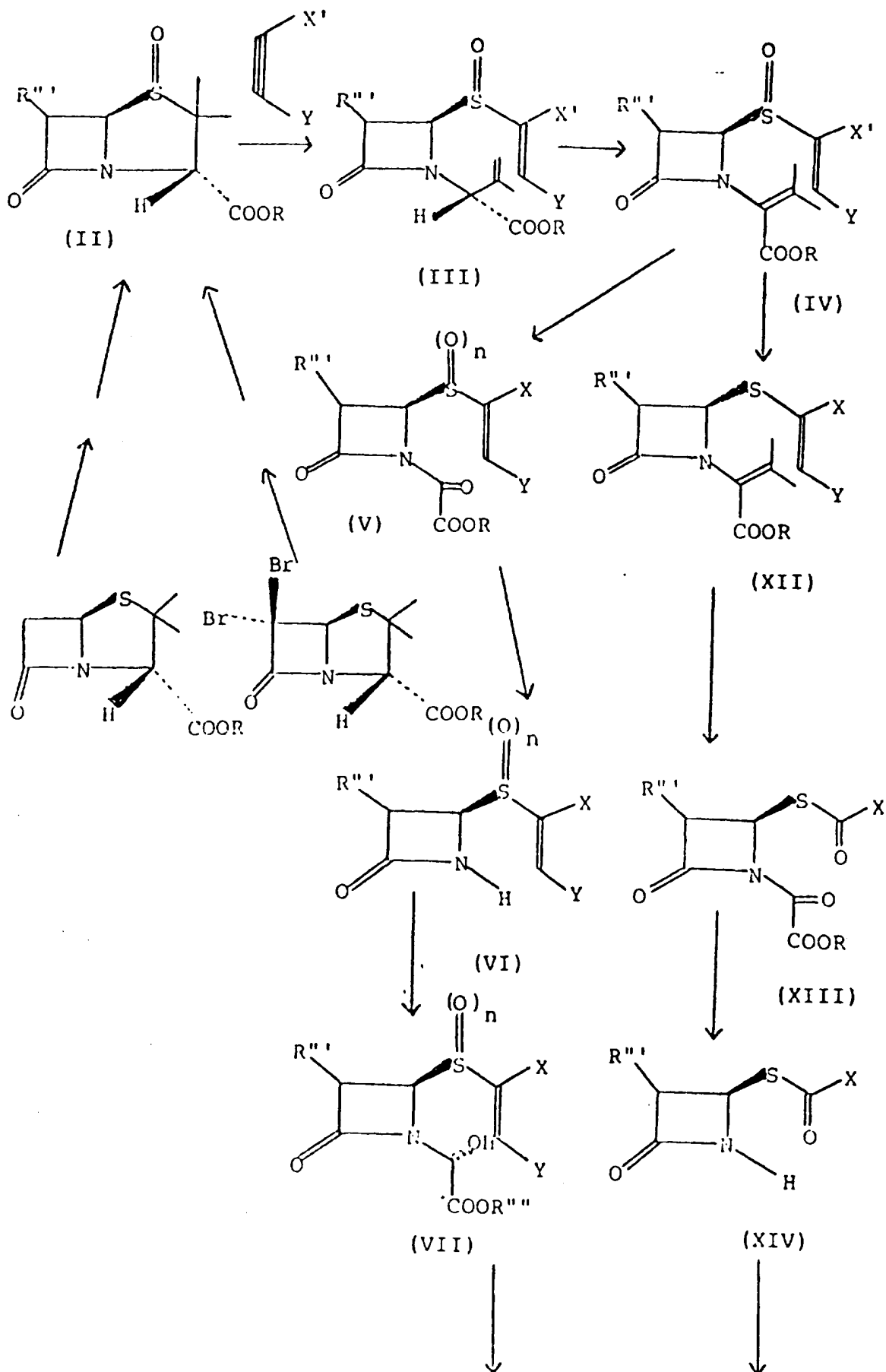
DE-hakemusjulkaisussa 2 819 655 ja EP-hakemusjulkaisussa 636 on edelleen esitetty 2-peneemiyhdisteitä, joiden kaava on

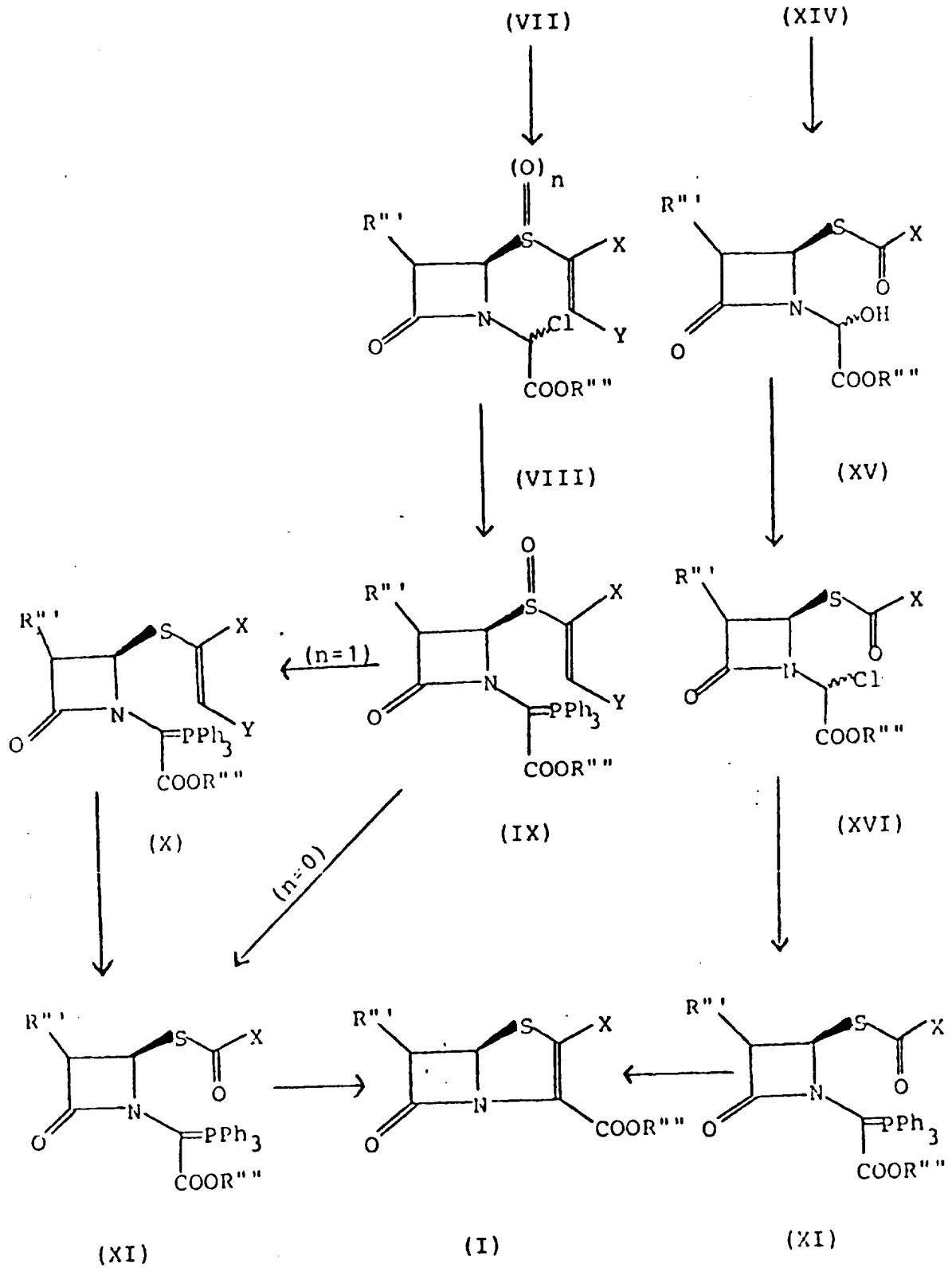


jossa R_1 on vety, orgaaninen radikaali tai eetteröity merkaptoryhmä ja R_2 on vety tai karboksisuojaryhmä, C_5 :llä on sekä R-että S-konfiguraatio. Näiden yhdisteiden on mainittu olevan antibakteerisia aineita ja β -laktamaasi-inhibiittoreita.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat mainituista tunnetuista yhdisteistä poiketen 6-substituoituja peneemiyhdisteitä, joissa 2-asemassa oleva metyyliiryhmä käsittää erityisen substituentin ja 5-aseman hiiliatomi on 5R-konfiguraatiossa. Tällä keksinnön mukaisella rajatulla yhdisteryhmällä on havaittu olevan laaja-alaisempi antibakteerinen aktiivisuus sekä suurempi teho kuin tunnetuilla yhdisteillä.

Seuraava kaaviokuva esittää keksinnön mukaisen menetelmän eri vaiheet kaavan (i) mukaisten yhdisteiden valmistuksessa.





Kun R''' tarkoittaa alempaa alkyyliä, sykloalkyyliä tai hydroksialkyyliä, voidaan ryhmä R''' liittää Di Ninno'n et al menetelmällä (Journal of Organic Chemistry 42, 2960, 1977).

Toisaalta voidaan kaavan (II) mukaisia yhdisteitä, joissa R''' on vety, muuttaa kaavan (II) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R''' on alempi alkyyli, sykloalkyyli tai hydroksyyli, jolloin substituentti liitetään 6-asemaan käyttämällä voimakasta emästä, niinkuin myöhemmistä esimerkeistä ilmenee.

Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä, joissa R''' tarkoittaa hydroksialkyyliä, voidaan valmistaa sopivasta penisilliinihappo-S-oksidin esteristä, niinkuin esimerkeistä selviää. 6-aseman substituointi kohdistuu stereospesifisesti 6 α -johdannaisiin.

Penisilliinihappo-S-oksidin esteri (II) (R on alkyyli ja R''' tarkoittaa samaa kuin edellä) voidaan valmistaa inertissä liuotuksessa, esim. bentseenissä tai tolueenissa, tavallisesti 70-140°C lämpötilassa, sopivan asetyleenijohdannaisen kanssa kuumentamalla, jonka yleinen kaava on X'C=C_Y, kun X' on kaavan CH₂Z' tarkoittama ryhmä, jossa Z' on hydroksi tai kaavan OCOR₁ osoittama ryhmä, ja Y on vety tai kaavan CH₂Z' mukainen ryhmä, jolloin Z' tarkoittaa samaa kuin edellä. Kun X' tarkoittaa muuta, se voidaan muuttaa tunnetuilla substitutioreaktioilla ryhmäksi X, jolloin X on kaavan CH₂Z' mukainen ryhmä, jossa Z tarkoittaa samaa kuin edellä.

Yhdiste (III) voidaan isomeroida emäksen avulla yhdisteeksi (IV), joka voidaan kahdella eri tavalla muuttaa loppuyhdisteeksi (I). Ensimmäisen tavan mukaisesti voidaan yhdisteen (IV) isopropenyylidikaksoissidos otsonoida selektiivisesti, jolloin saadaan yhdiste (V) (n = 1), joka voidaan pelkistää sopivilla pelkistimillä kuten fosforitribromidilla tai natriumjodidilla asetyylikloridissa, yhdisteeksi (V) (n = 0), joka lopuksi hydrolysoidaan lievästi emäksisissä olosuhteissa tai silikageelillä yhdisteeksi (VI) (n = 0). Kondensoimalla sopivalla glyoksylihapon esterillä saadaan yhdiste (VII) (n = 0), joka voi-

daan muuttaa kloorausaineella, kuten tionyylikloridilla ja pyridiinillä, kloorijohdannaiseksi (VIII) ($n = 0$) ja sitten fosforaaniksi (IX) ($n = 0$).

Sama reaktiokulku suoritetaan myös lähdetäessä odottamattomasta yhdisteestä (VI) ($n = 1$), joka on stabiili, kun Y ei ole voimakkaasti lohkeava ryhmä. Yhdisteiden (IX) ($n = 0$) tapauksessa voidaan yhdiste otsonoida selektiivisesti fosfoniumsuo-lana happamissa olosuhteissa, jolloin saadaan yhdiste (XI), joka voidaan yksinkertaisesti kuumentamalla inertissä liuottimessa, kuten toluenissa, syklosoida lämpötilassa 50-140°C yhdisteeksi (I).

Yhdisteiden (IX) ($n = 1$) tapauksessa on yhdiste pelkistettävä yhdisteeksi (X) ja sitten selektiivisesti otsonoida yhdisteeksi (XI), mistä saadaan yhdiste (I).

Toisella menetelmällä voidaan yhdiste (IV) pelkistää tavalliseen tapaan yhdisteeksi (XII), jonka molemmat kaksoissidokset otsonoidaan, jolloin saadaan yhdiste (XIII) sekä, hydrolyysin jälkeen, yhdiste (XIV). Samalla menetelmällä kuin edellä on selostettu saadaan yhdiste (XIV) glyoksyloimalla yhdiste (XV), joka voidaan muuttaa sitten kloorijohdannaiseksi (XVI) sekä sitten fosforaaniksi (XI), joka on molempien valmistustapojen yhteinen välituote.

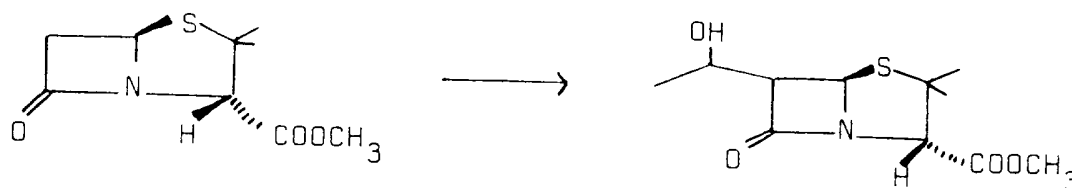
Kun R''' tarkoittaa hydroksyylialkyyliä, suoritetaan reaktiovaiheet edullisesti suojaamalla alkoholireaktio.

Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, kun R'''' tarkoittaa vetyä, voidaan saada hydrolysoimalla tai hydrogenolysoimalla vastaavia esteröityjä yhdisteitä.

Kaikki edellä selostetut menetelmät kuuluvat esillä olevan keksinnön puitteisiin.

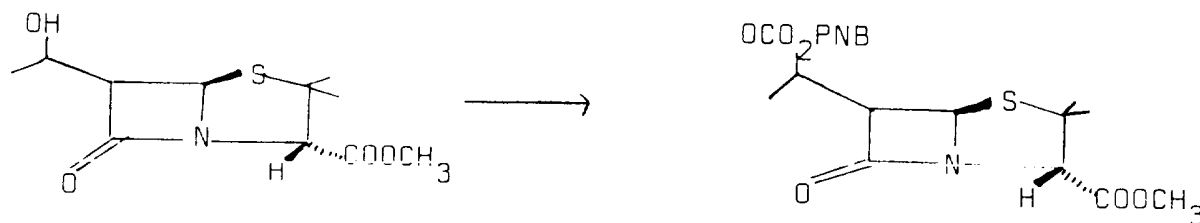
75163

E s i m e r k k i 1 Metyyli-6-(1-hydroksietyyli)-3-penisilla-
naatti



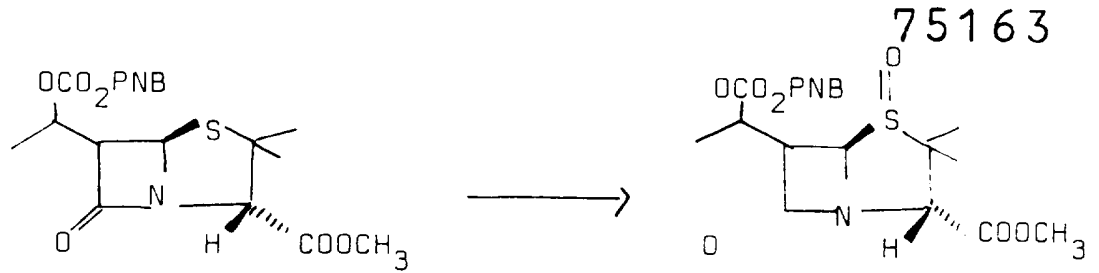
Liuokseen, joka sisälsi 2,2 g metyylipenisillinaattia 30 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, lisättiin vähäinen ylimäärä litiumdi-isopropyyliamidia -78°C :ssa typpikehässä. Asetaldehydiä lisättiin ti-poittain ylimäärin, sekoitettiin 5 min ajan, jäädytettiin äkkiä väkevällä etikkahapolla, kaadettiin veteen ja uutettiin metyleenikloridilla. Kun oli kuivattu Na_2SO_4 :lla ja haihdutettu tyhjössä kuiviin saatiin orgaanisesti faasista 0,8 g otsikossa mainittua yhdistettä.

E s i m e r k k i 2 Metyyli-6-(1-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-
oksietyyli)-3-penisillanaatti



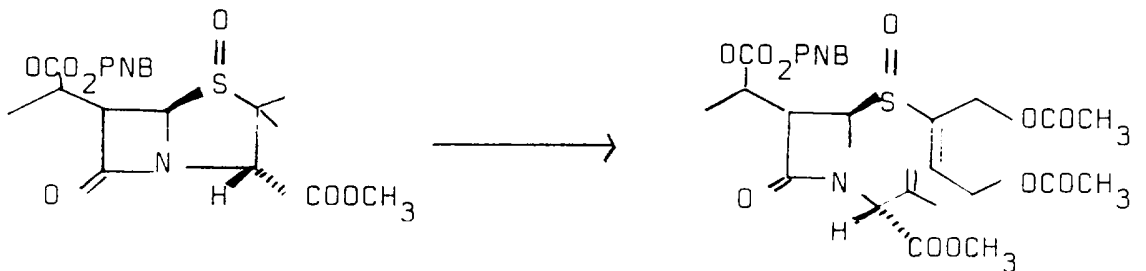
1,2 g metyyli-6-(1-hydroksietyyli)-3-penisillanaattia liuotettiin 40 ml:aan tetrahydrofuraania, jäädytettiin -78°C :een ja käsiteltiin 1 ekvivalentilla butyyllitiumia. Saatuun seokseen lisättiin 1,2 ekvivalenttia p-nitrobentsyylioksikarbonyylikloridia. 30 min -78° :ssa seisomisen jälkeen annettiin reaktioseoksen seistä 60 min huoneen lämpötilassa, kaadettiin veteen ja uutettiin metyleenikloridilla. Kuivaamisen jälkeen Na_2SO_4 :lla ja haihduttamisen jälkeen saatiin 1,4 g otsikossa mainittua yhdistettä.

E s i m e r k k i 3 Metyyli-6-(1-p-nitrobentsyylioksikarbonyyli-
oksietyyli)-3-penisillanaatti-S-oksidi



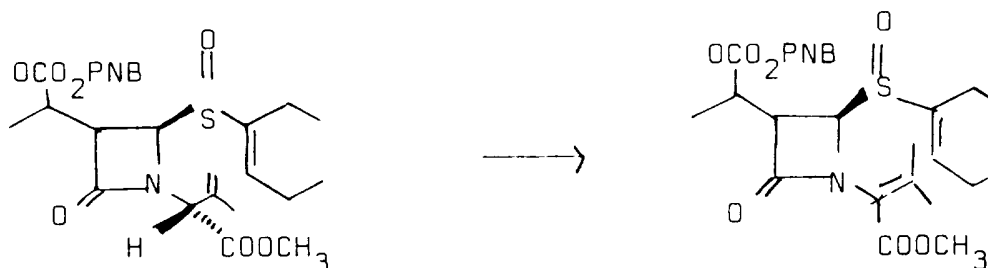
1,8 g metyyli-6-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-3-penisillanaattia liuotettiin 50 ml:aan metyleenikloridia ja käsiteltiin 0°C:ssa 1,5 ekvivalentilla m-klooriperbentsoehappoa. Orgaanista faasia ravisteltiin kyllästetyn NaHCO₃-liuoksen kanssa, uutettiin, kuivattiin Na₂SO₄:llä ja haihdutettiin kuiviin. Saatiin 1,4 g tarkoitettua sulfoksidia.

E s i m e r k k i 4 4 β-vinyylitio-(1,2-diasetoksimetyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-metoksidikarbonyyli-2-metyyli-2-propenyli)-atsetidiini-2-oni-S-oksidi



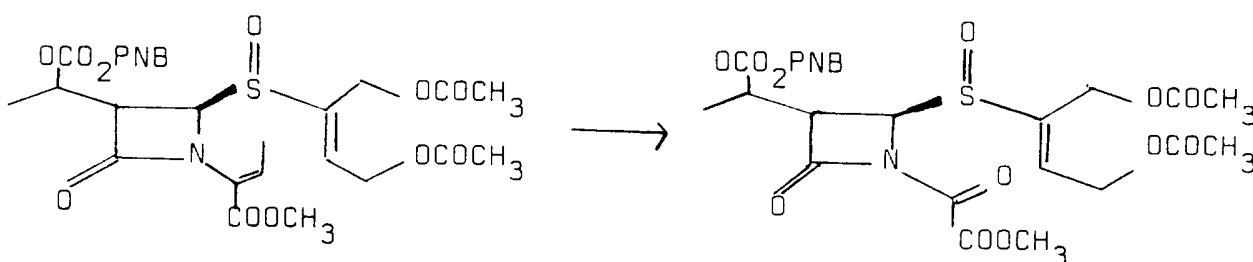
Liuosta, joka sisälsi 2,0 g metyyli-6-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-3-penisillanaatti-S-oksidiä ja 2,4 g butiinidiolidiasetaattia 50 ml:ssa tolueenia, pidettiin 24 tuntia paluutilauslämpötilassa. Muodostunut yhdiste puhdistettiin sitten pylväskromatograafisesti, jolloin eluointi suoritettiin 9:1 dikloorimetaanietyyliasetaatilla. Saatiin 1,1 g otsikossa mainittua yhdistettä.

E s i m e r k k i 5 4 β-vinyylitio-(1,2-diasetoksimetyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(metoksidikarbonyyli-2-metyyli-1-propenyli)-atsetidiini-2-oni-S-oksidi



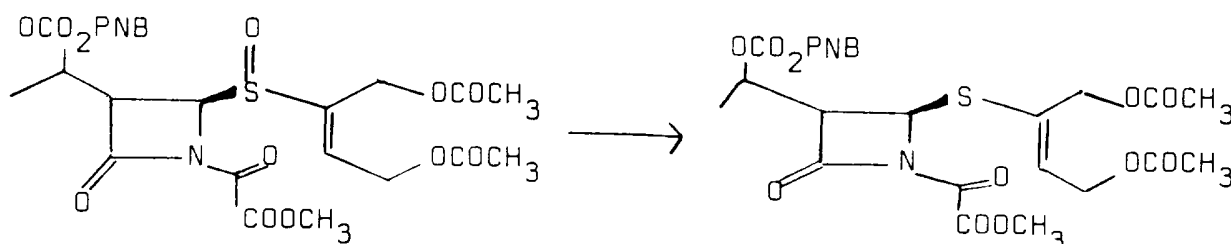
1,3 g 4 β -vinyylitio-(1,2-diasetoksimetyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksykarbonyylioksietyyli)-1-(metoksykarbonyyli-2-metyyli-2-propenyli)-atsetidiini-2-oni-S-oksidiä liuotettiin 80 ml:aan dikloorimetäänä. Lisättiin 0,3 ml trietyyliamiinia ja seoksen annettiin seistä 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Puhdasta, otsikossa mainittua yhdistettä saatiin, haihduttamalla liuotin, kvantitatiivinen määrä.

E s i m e r k k i 6 4 β -vinyylitio-(1,2-diasetoksimetyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksykarbonyylioksietyyli)-1-metoksioksaloyyli-atsetidiini-2-oni-S-oksidi



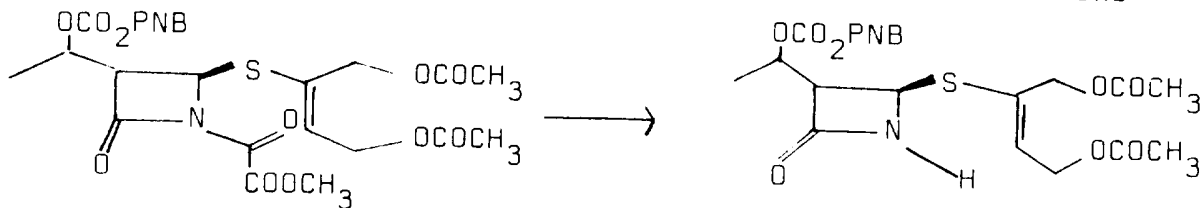
Liuos, joka sisälsi 1,1 g 4 β -vinyylitio-(1,2-diasetoksimetyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksykarbonyylioksietyyli)-1-(metoksykarbonyyli-2-metyyli-1-propenyli)-atsetidiini-2-oni-S-oksidiä 100 ml:ssa dikloorimetäänä, jäädytettiin -78°C :een. Sen läpi puhallettiin otsonia hapessa kunnes ilmestyi sininen väri. Liuosta ravisteltiin $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -vesiliuoksella ja se kuivatettiin Na_2SO_4 :llä. Haihdutuksen jälkeen saatiin 0,5 g otsikossa mainittua yhdistettä.

E s i m e r k k i 7 4 β -vinyylitio-(1,2-diasetoksimetyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksykarbonyylioksietyyli)-1-metoksioksaloyyli-atsetidiini-2-oni



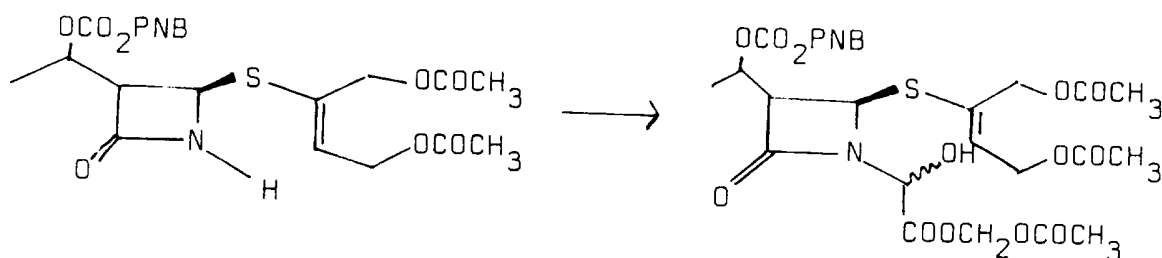
Liuos, joka sisälsi 0,8 g 4 β -vinyylitio-(1,2-diasetoksimetyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksykarbonyylioksietyyli)-1-metoksioksaloyyli-atsetidiini-2-oniä 15 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, jäädytettiin -20°C :een ja siihen lisättiin 0,6 ml fosforitribromidia. Reaktioseos laimennettiin 10 minuutin kuluttua etyyliasetaatilla sekä pestiin kahdesti NaHCO_3 -liuoksella. Na_2SO_4 :lla kuivatusta ja kuiviin haihdutetusta orgaanisesta faasista saatiin 0,4 g pelkistettyä yhdistettä.

E s i m e r k k i 8 4 β -vinyylitio(1,2-diasetoksimetyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-atsetidiini-2-oni



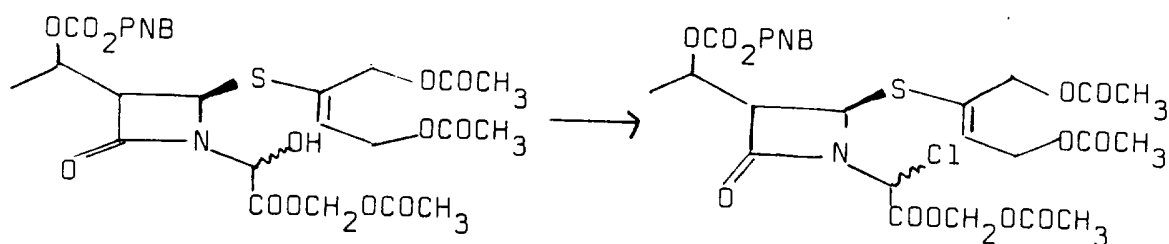
1,2 g 4 β -vinyylitio-(1,2-diasetoksimetyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-metoksioksaloyyli-atsetidiini-2-onia liuotettiin metanoliin ja lisättiin 2 g piigeeliä. 60 minuutin kuluessa poistettiin liukenematon aines suodattamalla ja orgaaninen faasi haihdutettiin kuiviin. Lyhyt pylväskromatografia antoi 0,4 g otsikossa mainittua yhdistettä.

E s i m e r k k i 9 4 β -vinyylitio-(1,2-diasetoksimetyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(asetoksimetyylioksidikarbonyyli-1-hydroksimetyyli)-atsetidiini-2-oni



0,6 g 4 β -vinyylitio-(1,2-diasetoksimetyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-atsetidiini-2-onia liuotettuna 30 ml:aan bentseeniä, sekä 0,6 g asetoksimetyyliglyoksyalaattia (valmistettu juuri diasetoksimetyylifumaraatin otsonolyysillä) pidettiin paluutislauksen alaisena. Reaktio päättyi 2 tunnin kuluttua. Kondensaatio-tuotetta voitiin käyttää ilman lisäpuhdistusta seuraavaan vaiheeseen.

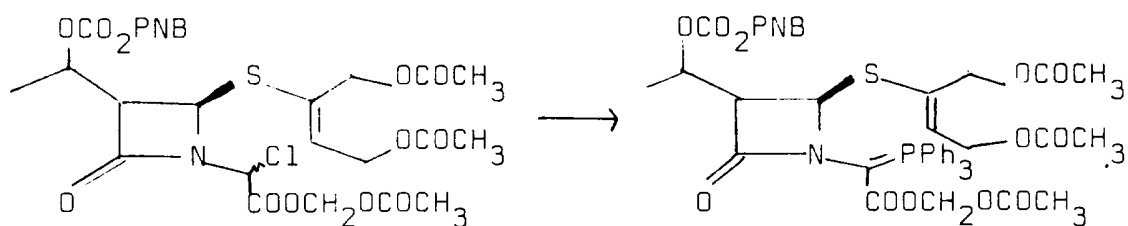
E s i m e r k k i 10 4 β -vinyylitio-(1,2-diasetoksimetyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-asetoksimetyylioksidikarbonyyli-1-kloorimetyyli)-atsetidiini-2-oni



0,5 g 4 β -vinyylitio-(1,2-diasetoksimetyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-asetoksimetyylioksidikarbonyyli-1-hydroksimetyyli)-atsetidiini-2-onia liuotettiin 12 ml:aan vedetöntä

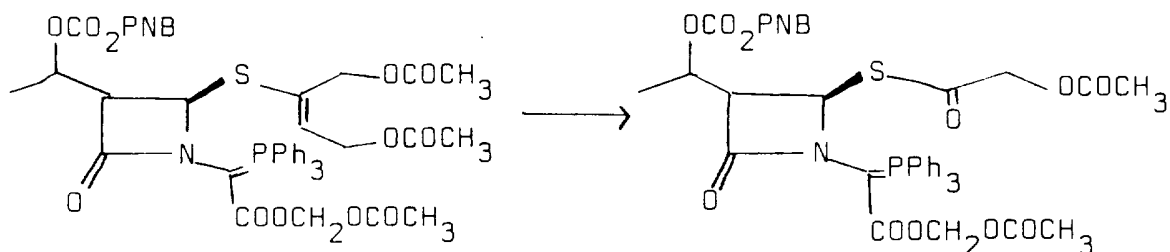
tetrahydrofuraania ja jäädytettiin 0°C:een. Lisättiin 1,1 ekvivalenttia pyridiiniä ja 1,1 ekvivalenttia tionyylikloridia. Sekoitettiin 10 min. Liukenematon aines poistettiin suodattamalla ja liuos haihdutettiin kuiviin huoneen lämpötilassa, jolloin otsikossa mainittua yhdistettä saatiin melkein kvantitatiivinen määrä. Tuote voitiin käyttää ilman lisäpuhdistusta seuraavaan vaiheeseen.

E s i m e r k k i 11 4β-vinyylitio-(1,2-diasetoksimetyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(asetoksimetyylioksidikarbonyyli-1-trifenyylifosforanyylideenimetyyli)-atsetidiini-2-oni



Liuosta, joka sisälsi 0,760 g 4β-vinyylitio-(1,2-diasetoksimetyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-asetoksimetyylioksidikarbonyyli-1-hydroksimetyyli)-atsetidiini-2-onia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 10 ml:ssa dioksaania, sekoitettiin yön yli 1,1 ekvivalentin kanssa pyridiiniä 50°C:ssa. Fosforaani puhdistettiin pylväskromatografisesti piigeeilillä, jolloin eluointi suoritettiin 70:30 dikloorimetaani-etyyliasetaatilla. Saatiin 0,480 g otsikossa mainittua yhdistettä.

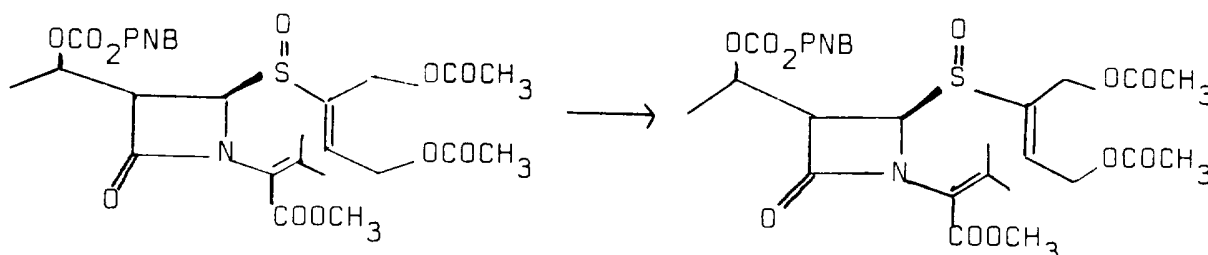
E s i m e r k k i 12 4β-asetyyli glykolyylitio-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-asetoksimetyylioksidikarbonyyli-1-trifenyylifosforanyylideenimetyyli)-atsetidiini-2-oni



0,45 g 4β-vinyylitio-(1,2-diasetoksimetyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(asetoksimetyylioksidikarbonyyli-1-trifenyylifosforanyylideenimetyyli)-atsetidiini-2-onia liuotettiin 50 ml:aan dikloorimetaania ja jäädytettiin -20°C:een. Lisättiin 30 ml trifluorietikkahapon dikloorimetaaniliuosta. Joidenkin minuuttien kuluessa johdettiin otsonia hapessa kunnes esiintyi sinivärjäytymistä.

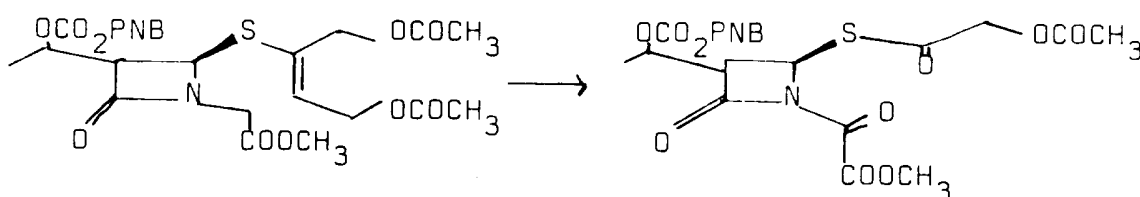
Reaktio keskeytettiin ja lisättiin joitakin pisaroita trimetyyli-fosfiittia. Orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä NaHCO_3 -liuoksella ja kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Saatiin 0,260 g otsikossa mainittua yhdistettä.

E s i m e r k k i 13 4 β -vinyylitio-(1,2-diasetoksimetyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(metoksidikarbonyyli-2-metyyli-1-propenyli)-atsetidiini-2-oni



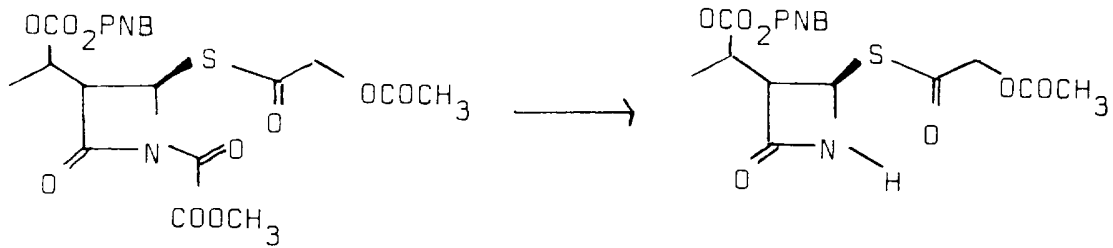
1,5 g vinyylitio-(1,2-diasetoksimetyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(metoksidikarbonyyli-2-metyyli-1-propenyli)-atsetidiini-2-oni-S-oksidia liuotettiin 10 ml:aan vedetöntä dimetyylliformamidia ja jäädytettiin -20°C :een. Lisättiin 0,8 ml fosforitribromidia, seosta sekoitettiin 10 min ajan, laimennettiin etyyliasetaatilla sekä pestiin kahdesti kyllästetyllä NaHCO_3 -liuoksella. Na_2SO_4 :lla kuivaamisen ja kuiviin haihuttamisen jälkeen saatiin orgaanisesta kerroksesta 1,1 g otsikossa mainittua yhdistettä.

E s i m e r k k i 14 4 β -asetyyli glykolyylitio-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-metoksioksalyyli-atsetidiini-2-oni



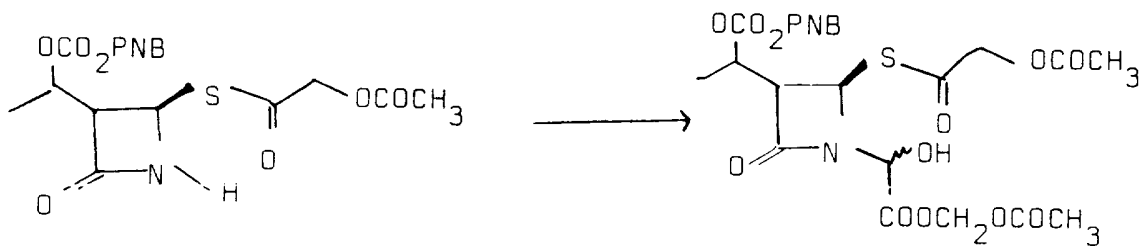
Liuos, joka sisälsi 1,4 g 4 β -vinyylitio-(1,2-diasetoskiemtyyli)-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(metoksidikarbonyyli-2-metyyli-2-propenyli)-atsetidiini-2-onia 120 ml:ssa dikloorimetania, jäädytettiin -78°C :een. Liuoksen läpi puhallettiin otsonia hapessa sinivärin muodostumiseen asti. Liuosta ravisteltiin $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -vesiliuoksen kanssa sekä kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Kuiviin haihuttamisen jälkeen saatiin 0,8 g otsikossa mainittua yhdistettä.

E s i m e r k k i 15 4 β -asetyyli glykolyylitio-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-atsetidiini-2-oni



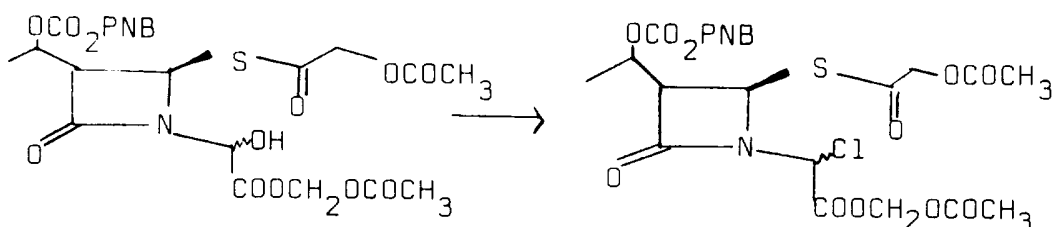
0,800 g 4 β -asetyyliglykolyylitio-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-metoksioksalyyli-atsetidiini-2-onia liuotettiin 50 ml:aan metanolia ja lisättiin joitakin grammoja piigeeliä. Seosta seisotettiin 60 min ajan huoneen lämpötilassa, poistettiin liukenematon aines suodattamalla, ja suodoksesta saatiin kuiviin haihduttamalla 0,300 g otsikossa mainittua yhdistettä.

E s i m e r k k i 16 4 β -asetyyliglykolyylitio-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(asetoksimetyylioksidikarbonyyli-1-hydroksimetyyli)-atsetidiini-2-oni



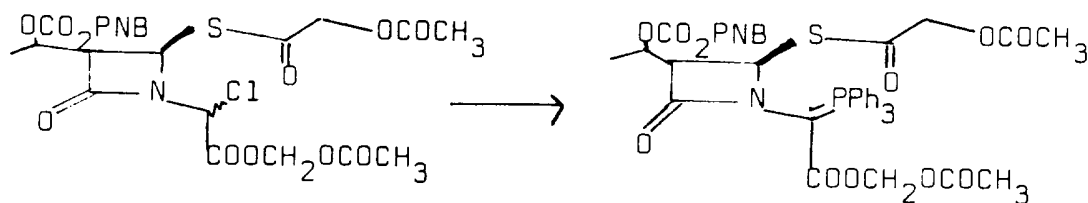
Liuosta, joka sisälsi 0,5 g 4 β -asetyyliglykolyylitio-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-asetoksimetyylioksidikarbonyyli-1-hydroksimetyyli)-atsetidiini-2-onia ja 0,5 g asetoksimetyyliglykoxylaattia 30 ml:ssa bentseeniä, pidettiin paluutislauslämpötilassa, kunnes reaktio oli päättynyt (2 tuntia). Saatu otsikossa mainittu yhdiste voitiin käyttää ilman lisäpuhdistusta seuraavaan vaiheeseen.

E s i m e r k k i 17 4 β -asetyyliglykolyylitio-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-asetoksimetyylioksidikarbonyyli-1-kloorimetyyli)-atsetidiini-2-oni



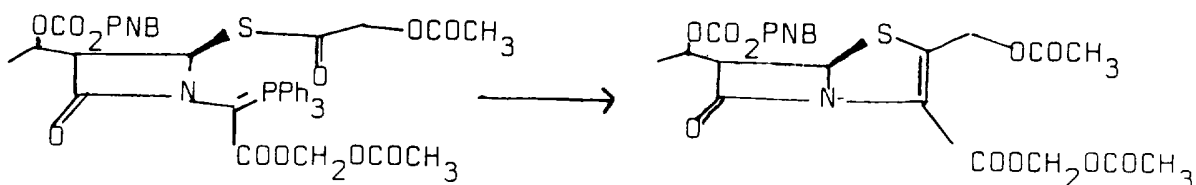
0,35 g 4 β -asetyyliglykolyylitio-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-asetoksimetyylioksidikarbonyyli-1-hydroksimetyyli)-atsetidiini-2-onia liuotettiin 10 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania 0^oC:ssa. Lisättiin 1,1 ekvivalenttia pyridiiniä ja 1,1 ekvivalenttia tionyylikloridia. Sekoitettiin 10 min ajan. Sakka poistettiin suodattamalla ja kun suodos oli haihdutettu kuiviin saatiin otsikossa mainittua yhdistettä kvantitatiivinen määrä. Raakaruote käytettiin sellaisenaan seuraavaan vaiheeseen.

E s i m e r k k i 18 4 β -asetyyliglykolyylitio-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-asetoksimetyylioksidikarbonyyli-1-trifenyyli-fosforanyylideenimetyyli)-atsetidiini-2-oni



0,400 g 4 β -asetyyliglykolyylitio-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-asetoksimetyylioksidikarbonyyli-1-kloorimetyyli)-atsetidiini-2-onia liuotettiin 20 ml:aan tetrahydrofuraanin ja dioksaanin 1:1 seosta. Lisättiin 2 ekvivalenttia trifenyylifosfiinia ja 1,1 ekvivalenttia pyridiiniä ja sekoitettiin yli yön 50^oC:ssa. Otsikossa mainittu yhdiste puhdistettiin pylväskromatograafilla piigeelillä, jolloin eluomiseen käytettiin 70:30 dikloorimetaania-etyyliasetaatia. Saatiin 0,280 g fosforaania.

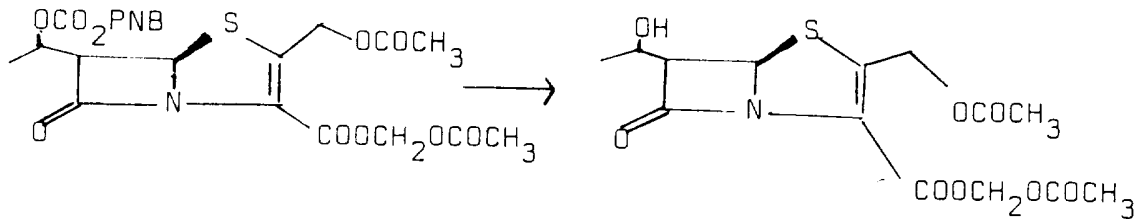
E s i m e r k k i 19 (5R)-asetoksimetyyli-6-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-2-asetoksimetyyli-2-penem-3-karboksylaatti



0,210 g 4 β -asetyyliglykolyylitio-3-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-asetoksimetyylioksidikarbonyyli-1-trifenyylifosforanyylideenimetyyli)-atsetidiini-2-onia liuotettiin 7 ml:aan toluenea ja liuosta paluutislattiin 2 tunnin ajan. Puhdistamalla lyhyellä

pylväskromatograafilla, jolloin eluoitiin 95:5 dikloorimetaani-etyyliasetaatilla, saatiin 0,050 g otsikossa mainittua yhdistettä.

E s i m e r k k i 20 (5R)-asetoksimetyyli-6-(1-hydroksietyyli)-2-asetoksimetyyli-2-penem-3-karboksylaatti



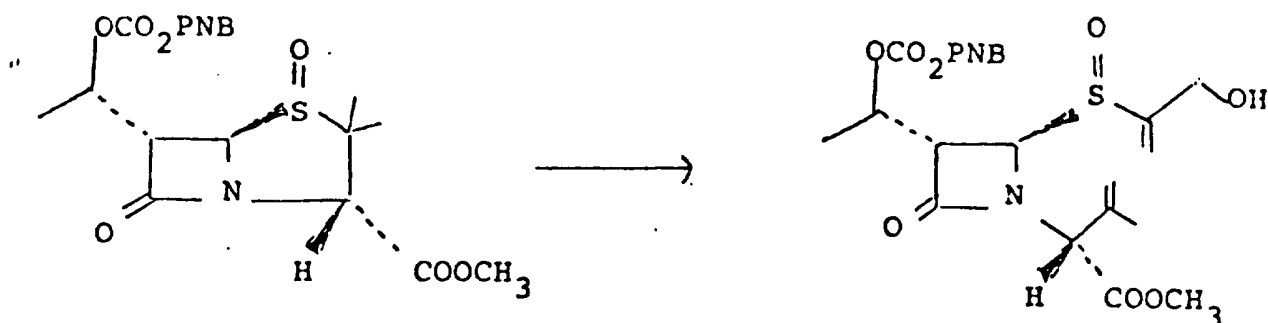
0,060 g 5R-asetoksimetyyli-6-(1-p-nitrobentsyylioksikarbonyylioksietyyli)-2-asetoksimetyyli-2-penem-3-karboksylaattia kaadettiin veden, etanolin ja K_2HPO_4 :n seokseen ja hydrattiin 10 % Pd/C:lla. Nopea puhdistus pylväskromatograafilla piigeeelillä antoi 0,015 g otsikossa mainittua yhdistettä.

Työskenneltäessä edellä mainittujen esimerkkien mukaisella tavalla, kuitenkin käyttäen 5-metyyli-2-tioli-1,3,4-tiadiatsolia, 5-tioli-1,2,3-triatsolia tai tiolipyratsiinia 1-metyyli-5-tiolitetratsolin sijasta, saatiin (5R)-2-/(5'-metyyli-1',3',4'-tiadiatsoli-2'-yyli)-tiometyyli/-2-penem-3-karboksyylihappoa, (5R)-2-/(1',2',3'-triatsoli-5-yyli)-tiometyyli/-2-penem-3-karboksyylihappoa, (5R)-2-(pyratsinyyli)-tiometyyli-2-penem-3-karboksyylihappoa, (5R)-6-(1'-hydroksietyyli)-2-/(5"-metyyli-1",3",4"-tiadiatsoli-2"-yyli)-tiometyyli)-2-penem-3-karboksyylihappoa, (5R)-6-(1'-hydroksietyyli)-2-/(1",2",3"-triatsoli-5"-yyli)-tiometyyli/-2-penem-3-karboksyylihappoa ja (5R)-6-(1'-hydroksietyyli)-2-(pyratsinyyli)-tiometyyli-2-penem-3-karboksyylihappoa.

Työskenneltäessä edellä selostetulla tavalla, pelkistäen kuitenkin metyyli-6-(1'-hydroksietyyli)-3-penisillanaatti ennestään tunnetulla tavalla, saatiin vastaavia 6-etyylijohdannaisia.

Esimerkki 21

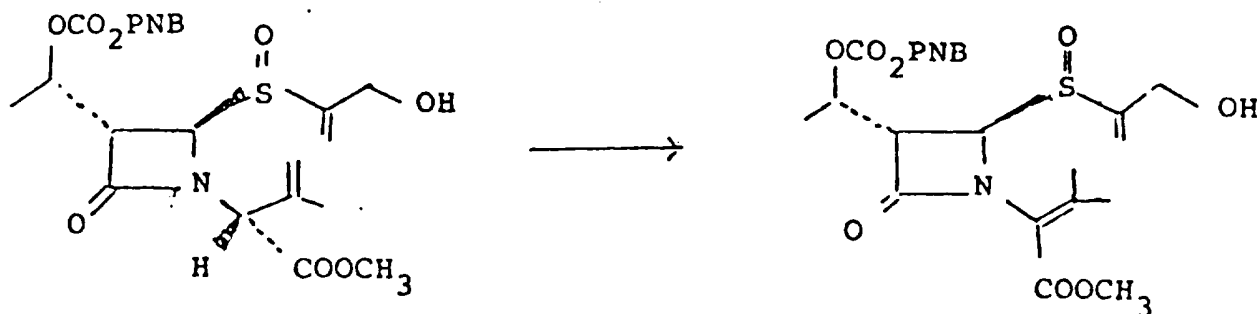
4 β -(1-hydroksimetyyli)-vinyylitio-3 α -(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-metoksykarbonyyli-2-metyyli-2-propenyli)-atsetidiini-2-oni-S-oksidi. Reaktio (2)-(3).



Liuosta, joka sisälsi 2,6 g metyyli-6-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-3-penisillinaatti-S-oksidia ja 8 ml propargyylialkoholia 20 ml:ssa tolueenia, keitettiin palauttaen typpikessä 40 tunnin ajan. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saatu yhdiste puhdistettiin piihappogeelipylväskromatografialla eluimalla (9:1) dikloorimetaani-etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 2,0 g otsikon mukaista yhdistettä.

Esimerkki 22

4 β -(1-hydroksimetyyli)-vinyylitio-3 α -(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-metoksykarbonyyli-2-metyyli-1-propenyli)-atsetidiini-2-oni-S-oksidi. Reaktio (3)-(4).

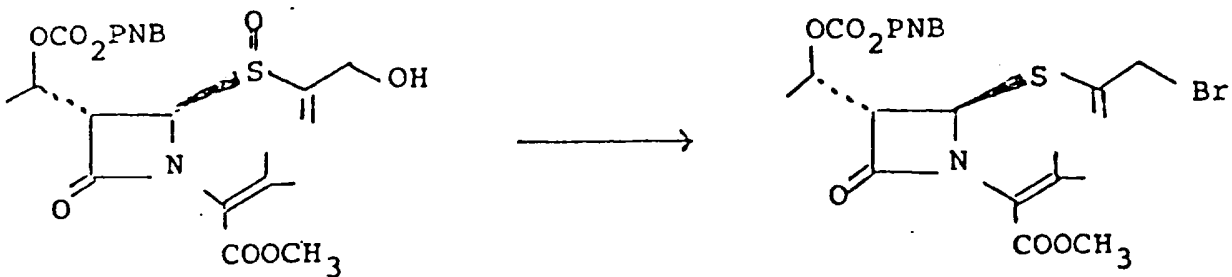


75163

50 ml:aan dikloorimetaania liuotetun 2,0 g:n 4 β -(1-hydroksimetyyli)-vinyylitio-3 α -(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-metoksidikarbonyyli-2-metyyli-2propenyyl)-atsetidiini-2-oni-S-oksida annettiin seistä huoneen lämpötilassa, kun oli lisätty muutamia tippoja trietyyliamiinia, 12 tunnin ajan. Liuottimen haihduttamisen jälkeen puhdas otsikon mukainen yhdiste saatiin määrältään kvantitatiivisena.

Esimerkki 23

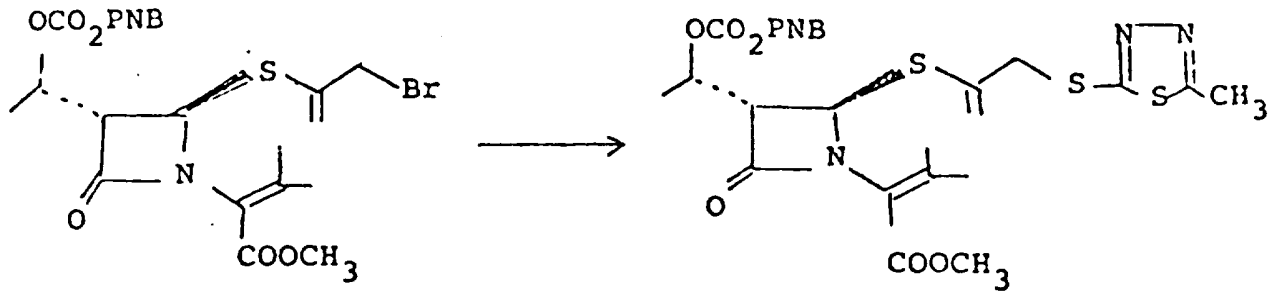
4 β -(1-bromimetyyli)-vinyylitio-3 α -(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-metoksidikarbonyyli-2-metyyli-1-propenyyl)-atsetidiini-2-oni. Reaktio (4)-(12).



2,0 g esimerkissä \approx valmistettua yhdistettä liuotettiin 50 ml:aan dimetyyliformamidia. Kun oli jäädytetty -20°C :een, lisättiin 0,7 ml pyridiiniä ja 3,2 ml PBr₃:a ja reaktioseosta sekoitettiin 15 minuutin ajan. Seokseen lisättiin etyyliasetaattia ja orgaanista faasia ravistettiin kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella, pestiin se vedellä sekä lopuksi kuivattiin Na₂SO₄:llä. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin 1,7 g otsikon mukaista yhdistettä.

Esimerkki 24

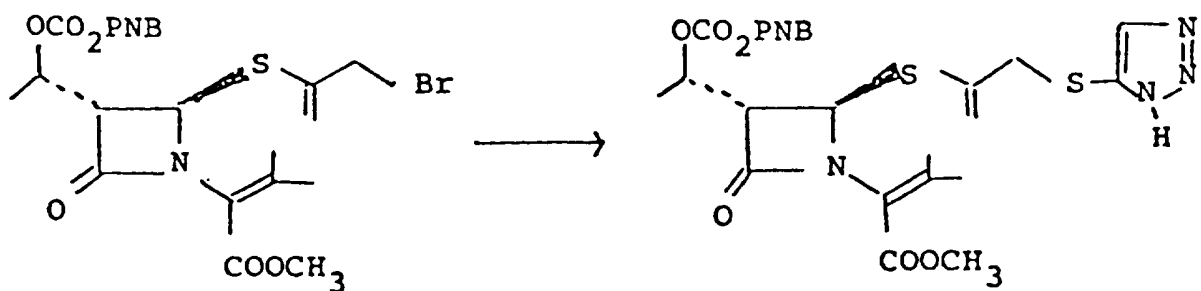
4 β -[1-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-2-yyli)-tiometyyli]-vinyylitio-3 α -(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-metoksidikarbonyyli-2-metyyli-1-propenyyl)-atsetidiini-2-oni.



1,8 g esimerkissä 23 valmistettua yhdistettä liuotettiin 30 ml:aan tetrahydrofuraania. Saatu liuos jäädytettiin 0°C:een; lisättiin 1,1 g 5-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-2-tiolin natriumsuolaa ja sekoitettiin 4 tunnin ajan. Kun liukenematon osa oli erotettu suodattamalla, jäljellä oleva liuos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä, kuivattiin Na₂SO₄:llä sekä haihdutettiin: saatiin 2 g otsikossa mainittua yhdistettä.

Esimerkki 25

4β-[1-(1,2,3-triatsoli-5-yyli)-tiometyyli]-vinyylitio-3α-(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-metoksidikarbonyyli-2-metyyli-1-propenyli)-atsetidiini-2-oni.



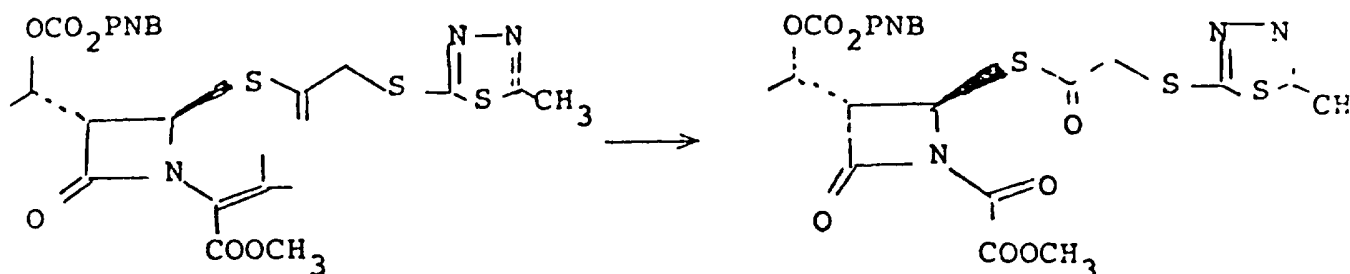
Lähtemällä 2,5 g:sta esimerkissä 23 valmistettua yhdistettä ja toimimalla esimerkissä 24 esitetyllä tavalla, mutta käyttäen 1,2,3-triatsoli-5-tiolin natriumsuolaa, saatiin 2,2 g otsikon mukaista yhdistettä.

Esimerkki 26

4β-[1-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-2-yyli)]-tioasetyyliitio-3α-

75163

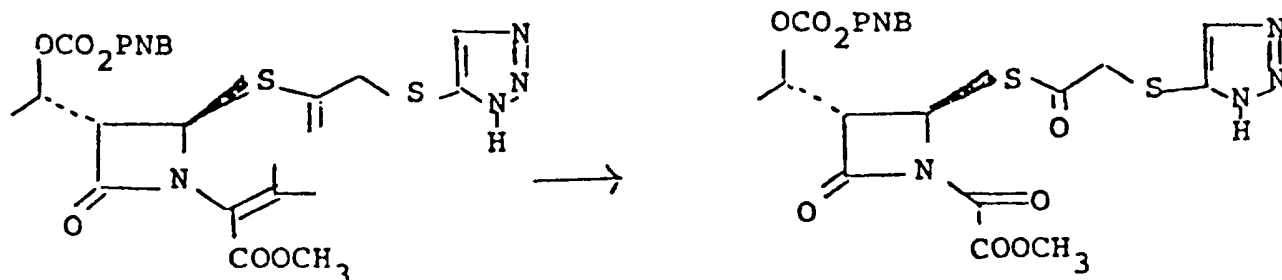
(1-p-nitrobenzoyloxylioksietyyli)-1-metoksiksaloyliatsetidiini-2-oni.



2 g esimerkissä 24 valmistettua yhdistettä liuotettiin 250 ml:aan dikloorimetaania ja jäädytettiin -78°C :een. Otsonoidun happivirran annettiin kuplia liuoksen läpi kunnes saatiin sininen väri. Liuokseen lisättiin muutamia pisaroita $\text{P}(\text{OCH}_3)_3$:a ja seoksen lämpötilan annettiin nousta huoneen lämpöiseksi. Seos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1,5 g otsikossa mainittua yhdistettä.

Esimerkki 27

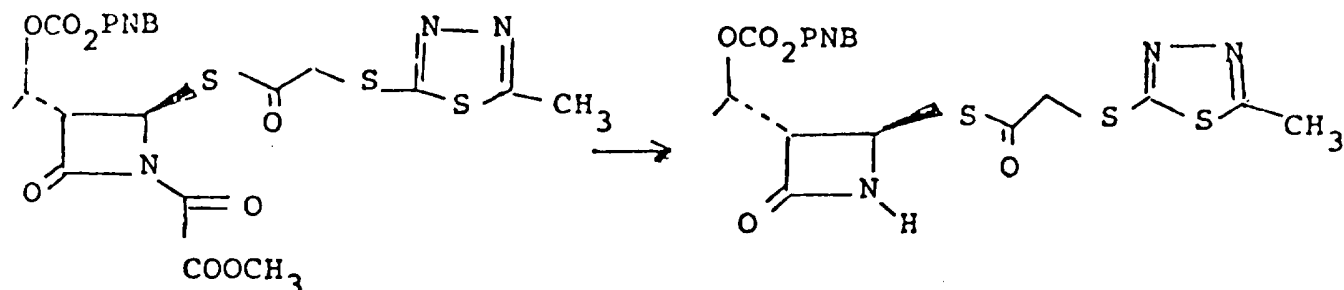
4 β -[1-(1,2,3-triazoli 5-yyli)]-tioasetyylitio 3 α -(1-p-nitrobenzoyloxylioksietyyli)-1-metoksiksaloyliatsetidiini-2-oni.



Kun lähdettiin esimerkissä 25 valmistetusta yhdisteestä (1,6 g) ja toimittiin esimerkin 26 mukaisesti, saatiin 1,1 g otsikon mukaisista yhdistettä.

Esimerkki 28

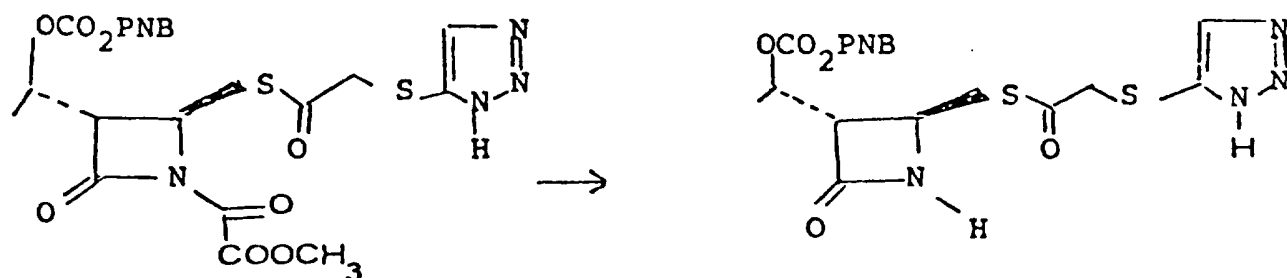
4 β -[1-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-2-yyli)]-tioasetyylitio-3 α -(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-atsetidiini-2-oni.
Reaktio (13)-(14).



1,5 g esimerkissä α valmistettua yhdistettä liuotettiin metanolin ja etyyliasetaatin 1:1 seokseen. Lisättiin muutamia grammoja piigeeliä ja seos pidettiin huoneen lämpötilassa voimakkaasti sekoittaen. Kun piigeeli oli poistettu suodattamalla suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin öljyä, joka kromatografoitiin piigeelillä dikloorimetaani:etyyliasetaatilla (8:2), jolloin saatiin 0,9 g puhdasta otsikossa mainittua yhdistettä.

Esimerkki 29

4 β -[1-(1,2,3-triatsoli-5-yyli)]-tioasetyylitio-3 α -(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-atsetidiini-2-oni. Reaktio (13)-(14).

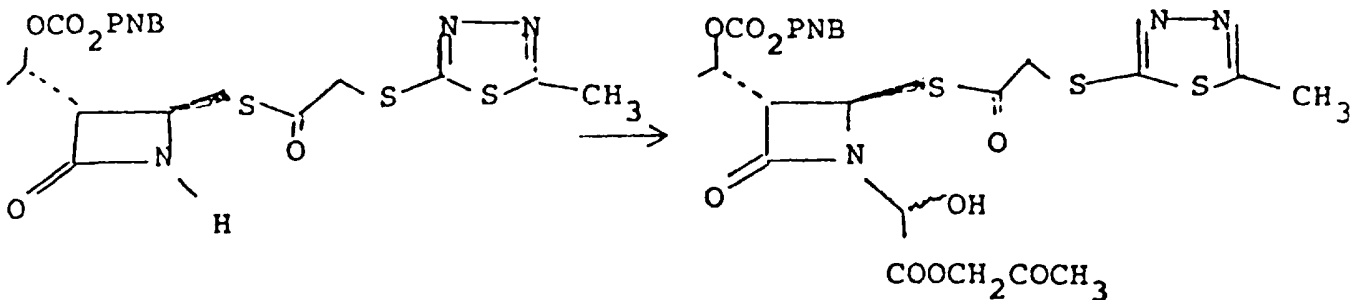


75163

Lähtemällä 1,1 g:sta esimerkin 27 mukaisesti valmistettua yhdistettä ja toimimalla esimerkin 28 mukaisesti saatiin 0,6 g otsikossa mainittua yhdistettä.

Esimerkki 30

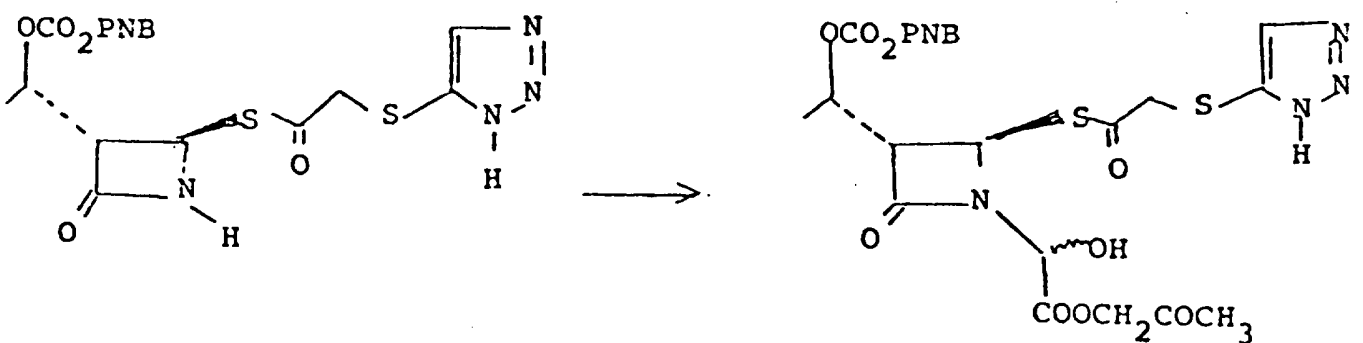
4 β -[1-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-2-yyli)]-tioasetyyli-3 α -(1-p-nitrobentsyylioksylioksietyyli)-1-(1-asetonyylioksi-karbonyyli-1-hydroksimetyyli)-atsetidiini-2-oni. Reaktio (14)-(15).



0,9 g esimerkissä 28 valmistettua yhdistettä liuotettiin 40 ml:aan bentseeniä; lisättiin 0,6 g asetonyyliglyoksylaattia ja saatua liuosta keitettiin palauttaen 3 tunnin ajan. Kun liuotin oli haihdutettu pois, saatu raakaöljy käytettiin seuraavaan vaiheeseen ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki 31

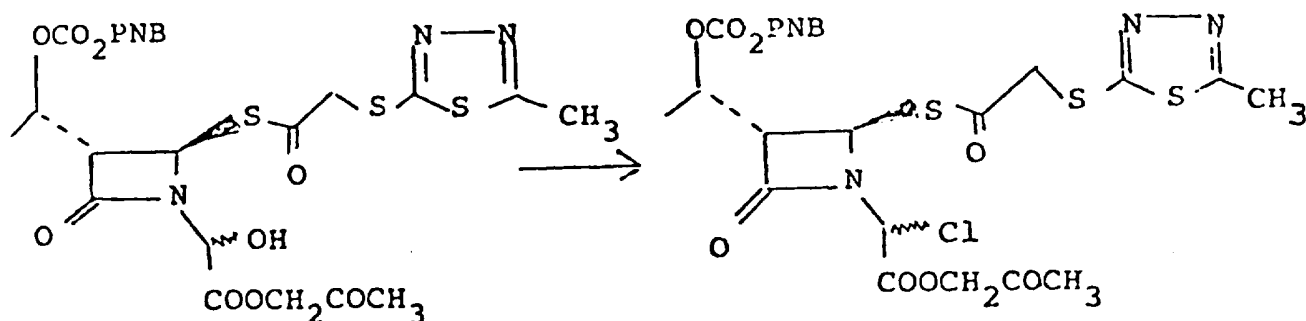
4 β -[1-(1,2,3-triatsoli-5-yyli)]-tioasetyyli-3 α -(1-p-nitrobentsyylioksylioksietyyli)-1-(1-asetonyylioksi-karbonyyli-1-hydroksimetyyli)-atsetidiini-2-oni. Reaktio (14)-(15).



Lähtemällä 0,6 g:sta esimerkissä 29 valmistettua yhdistettä ja toimimalla esimerkissä 30 esitetyllä tavalla saatiin 0,7 g otsikossa mainittua yhdistettä.

Esimerkki 32

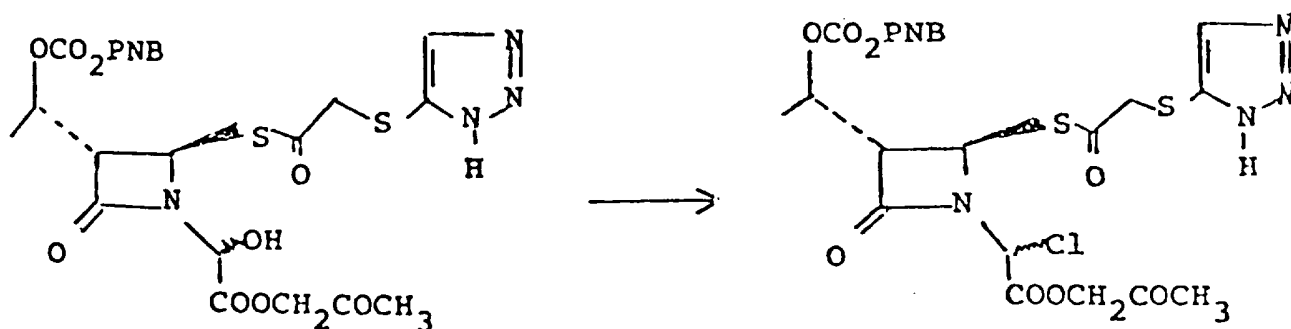
4 β -[1-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-2-yyli)]-tioasetyylitio-3 α -(1-p-nitrobentsyylioksylioksietyyli)-1-(1-asetonyylioksi-karbonyyli-1-kloorimetyyli)-atsetidiini-2-oni. Reaktio (15)-(16).



Esimerkissä 30 saatu raakaöljy liuotettiin vedettömään tetrahydrofuraaniin (30 ml) ja jäädytettiin 0°C:een. Lisättiin ekvimolaarisissa määrissä pyridiiniä ja tionyylikloridia liuokseen, kunnes lähtöaine hävisi näkyvistä. Kun liukenematon aines oli suodattamalla poistettu, suodos käytettiin suoraan seuraavaan vaiheeseen.

Esimerkki 33

4 β -[1-(1,2,3-triatsoli-5-yyli)]-tioasetyylitio-3 α -(1-p-nitrobentsyylioksylioksietyyli)-1-(1-asetonyylioksi-karbonyyli-1-kloorimetyyli)-atsetidiini-2-oni. Reaktio (15)-(16).

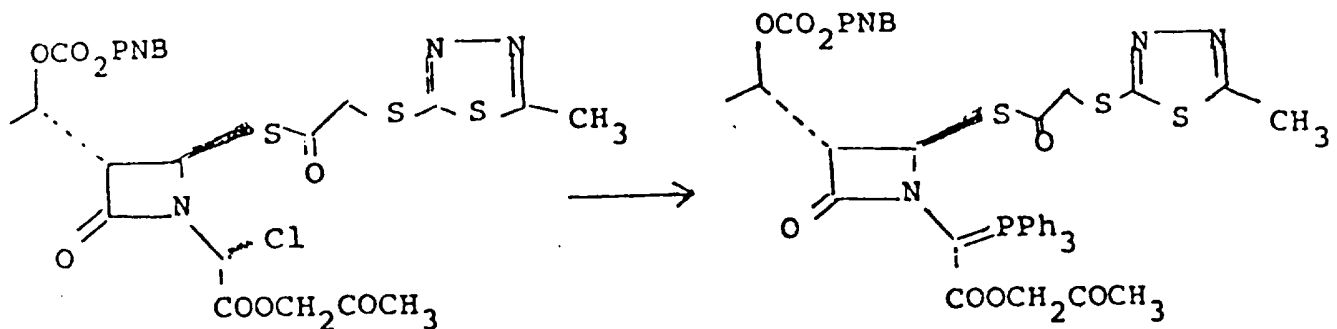


75163

Lähtemällä 0,7 g:sta esimerkin 31 mukaisesti valmistettua yhdistettä ja toimimalla esimerkin 30 mukaisesti saatiin raaka kloorijohdannainen. Tuote käytettiin seuraavaan vaiheeseen enempää puhdistamatta.

Esimerkki 34

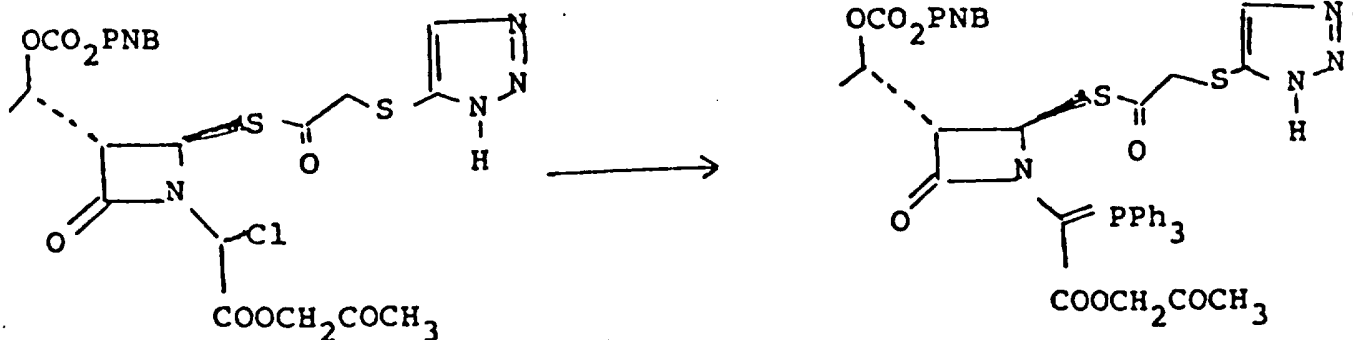
4 β -[1-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-2-yyli)]-tioasetyylitio-3 α -(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-asetonyylioksidikarbonyyli-1-trifenyyli fosforanyylideenimetyyli)-atsetidiini-2-oni. Reaktio (16)-(11).



Esimerkissä 32 saatu raakatuote liuotettiin 20 ml:aan tetrahydrofuraania; lisättiin 700 mg trifenyylifosfiinia ja 0,35 ml pyridiiniä ja saatua liuosta pidettiin 70°C:ssa tyypikehässä muutamia tunteja. Otsikon mukainen fosforaani puhdistettiin piigeeilillä eluimalla dikloorimetaani:etyyliasetaatilla (1:1). Saatiin 0,6 g otsikon mukaista yhdistettä.

Esimerkki 35

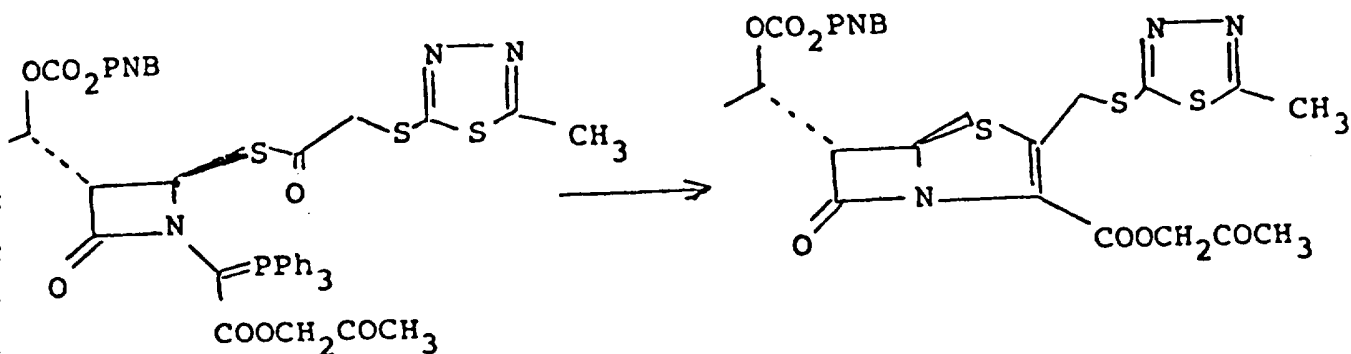
4 β -[1-(1,2,3-triatsoli-5-yyli)]-tioasetyylitio-3 α -(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-(1-asetonyylioksidikarbonyylioksietyyli-1-trifenyyli fosforanyylideenimetyyli)-atsetidiini-2-oni. Reaktio (16)-(11).



Lähtemällä esimerkin 33 mukaisesti saadusta raaka-ainasta kloorijohdannaisesta ja toimimalla esimerkissä 34 selostetulla tavalla saatiin 0,55 g otsikossa mainittua yhdistettä.

Esimerkki 36

(5R)-asetonyyli-2-[(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-2-yyli)-tiometyyli]-6 α -(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-1-penem-3-karboksyylaatti. Reaktio (11)-(1).

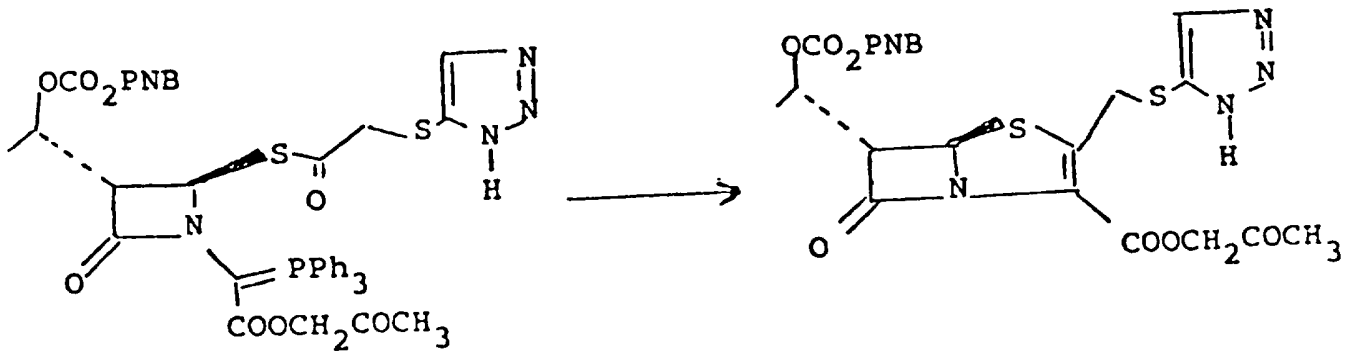


0,6 g esimerkissä 34 valmistettua yhdistettä liuotettiin 50 ml:aan toluenia ja keitettiin palauttaen typpikehässä kolmen tunnin ajan. Otsikossa mainittu yhdiste puhdistettiin lyhyessä pylväskromatograafissa piigeelillä eluimalla dikloorimetaani:etyyliasetaatilla (8:2). Saatiin 0,25 g otsikossa mainittua yhdistettä.
I.R.:1795,1750,1720.

Esimerkki 37

(5R)-asetonyyli-2-[(1,2,3-triatsoli-5-yyli)-tiometyyli]-6 α -(1-p-nitrobentsyylioksidikarbonyylioksietyyli)-2-penem-3-karboksyylaatti. Reaktio (11)-(1).

75163

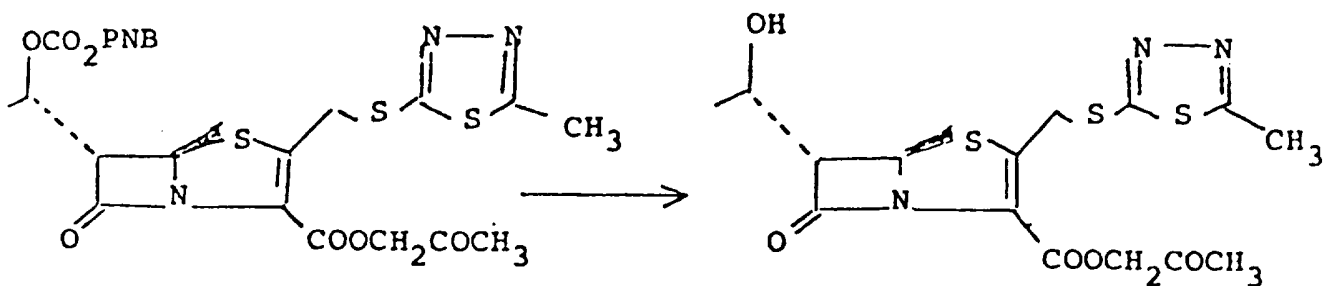


Lähtemällä 0,45 g:sta esimerkin 35 mukaisesti valmistettua yhdistettä ja toimimalla esimerkin 36 mukaisesti saatiin 0,180 g otsikossa mainittua yhdistettä.

I.R.:1795,1759,1720.

Esimerkki 38

(5R)-asetonyyli-2-[(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-2-yyli)-tiometyyli]-6 α -(1-hydroksietyyli)-2-penem-3-karboksylaatti. Reaktio (1).



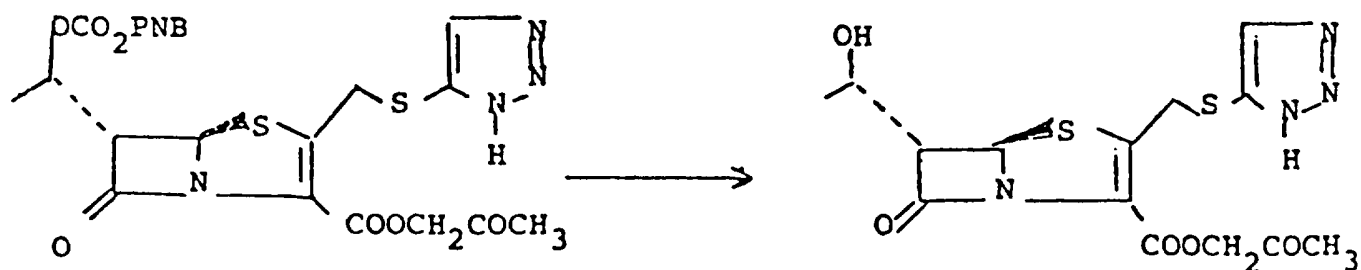
0,450 g esimerkissä 36 valmistettua yhdistettä liuotettiin 25 ml:aan asetonitriiliä, joka sisälsi muutamia tippoja etanolia, ja hydrogenoitiin 10-prosenttisella Pd-hiilellä (400 mg). Katalysaattori poistettiin suodattamalla ja suodos kromatografoitiin piigee- lillä eluimalla dikloorimetaani:etyyliasetaatilla (7:3), jolloin saatiin 0,18 g otsikossa mainittua yhdistettä.

I.R.:3605,1795,1745,1720.

Esimerkki 39

(5R)-asetonyyli-2-[(1,2,3-triatsoli-5-yyli)-tiometyyli]-6 α -(1-

hydroksietyyli)-2-penem-3-karboksylaatti. Reaktio (1).

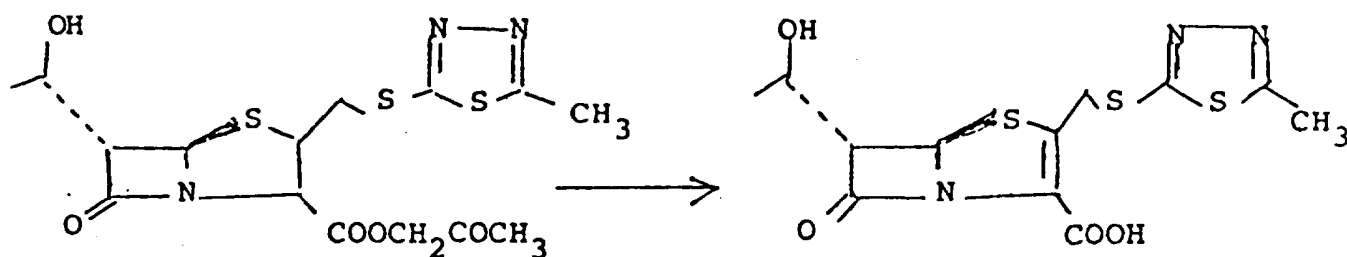


Lähtemällä 0,380 g:sta esimerkin 37 mukaisesti valmistettua yhdistettä ja toimimalla esimerkin 38 mukaisesti saatiin 0,12 g otsikossa mainittua yhdistettä.

I.R.:3610,1795,1750,1720.

Esimerkki 40

(5R)-2[5-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-2-yyli]-tiometyyli]-6 α -(1-hydroksietyyli)-2-penem-3-karboksyylihappo. Reaktio (1).



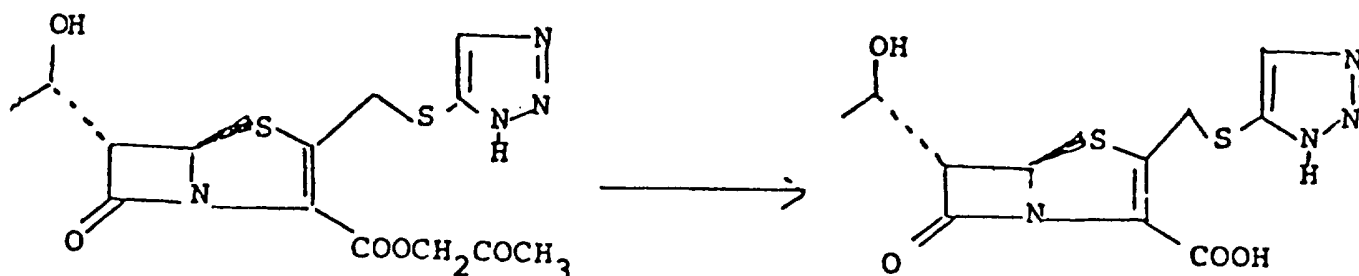
Liuos, joka sisälsi 0,200 g esimerkin 38 mukaisesti valmistettua yhdistettä asetonitriilissä (30 ml) ja joka sisälsi vielä muutamia tippoja vettä, jäädytettiin 0°C:een; 5 ml 0,1 N NaOH-liuosta lisättiin tyypikehässä ja liuosta sekoitettiin 10 minuutin ajan. Alkalinen seos uutettiin kahdesti metyleenikloridilla, tehtiin happamaksi 10-prosenttisella sitruunahapon vesiliuoksella ja uutettiin uudelleen kahdesti metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivatitiin Na₂SO₄:llä ja kuiviin haihduttamalla saatiin 0,110 g otsikossa mainittua yhdistettä.

I.R.:3500,1795,1665.

75163

Esimerkki 41

(5R)-1-[1,2,3-triatsoli-5-yyli]-tiometyyli-6 α -(1-hydroksietyyli)-2-penem-3-karboksylihappo. Reaktio (1).



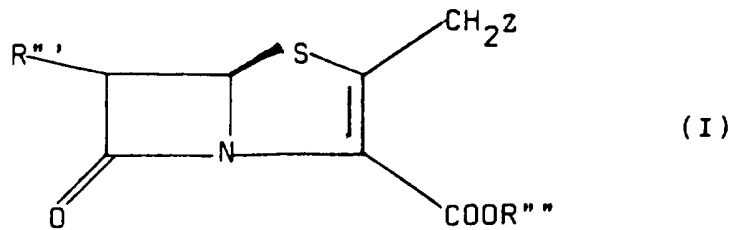
Lähtemällä 0,25 g:sta esimerkin 39 mukaisesti valmistettua yhdistettä ja toimimalla esimerkissä 40 selostetulla tavalla saatiin 0,135 g otsikossa mainittua yhdistettä.

I.R.: 3490, 1795, 1660.

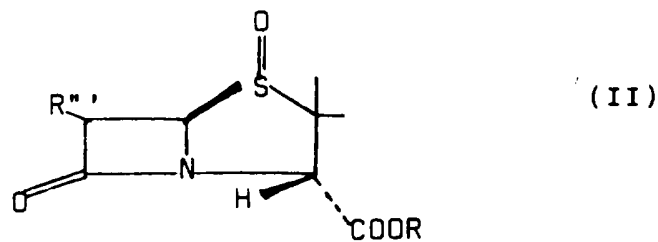
PATENTTIVAATIMUS

75163

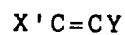
1. Menetelmä uusien, antibakteerisen vaikutuksen omaavien peneemikarboksyylihappojen tai -estereiden valmistamiseksi, joilla on 5R-konfiguraatio ja joiden yleinen kaava on



jossa kaavassa R''' on hydroksialempialkyyli, Z on triatsolyylitio, metyylitiadiatsolyylitio tai OCOR₁, jossa R₁ on alempi alkyyli, ja R''' on vety tai in vivo hydrolysoituva esteriryhmä, kuten asetoksimetyyli, sekä kaavan mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan

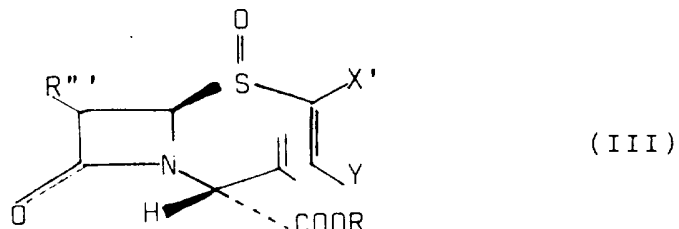


mukainen yhdiste, jossa kaavassa R tarkoittaa alkyyliä ja R''' samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan asetyleenijohdannaisen kanssa, jonka kaava on

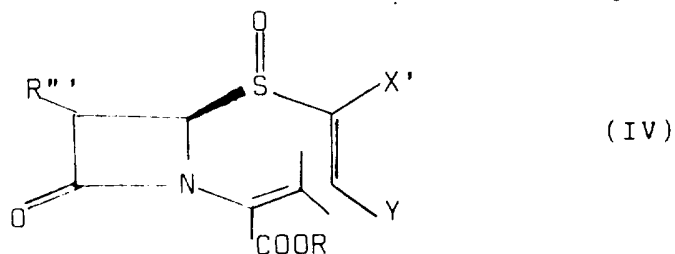


jossa X' on kaavan CH₂Z' mukainen ryhmä, jossa Z' on halogeeni, hydroksi, karbamoyylioksi tai ryhmä, jonka kaava on OCOR₁, jossa

R_1 on alempi alkyyli, ja Y on vety, alempi alkyyli, syano tai ryhmä, jonka kaava on COOR tai HC_2Z' , jolloin R ja Z' tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin saadaan yhdiste, jonka yleinen kaava on

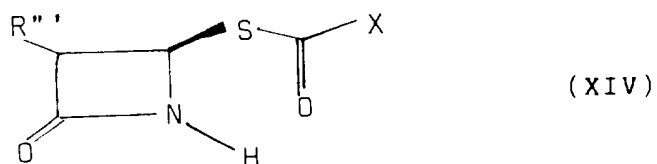


jossa R, R''', X' ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, joka yhdiste sitten emäksisissä olosuhteissa isomeroidaan yleisen kaavan

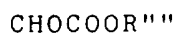


esittämäksi yhdisteeksi, jossa kaavassa R, R''', X' ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin X', silloin kun sillä on muu merkitys, voidaan muuttaa X-ryhmäksi substituutioreaktion avulla, joka X tarkoittaa kaavan CH_2Z esittämää ryhmää, jossa Z tarkoittaa samaa kuin edellä, sekä sen jälkeen

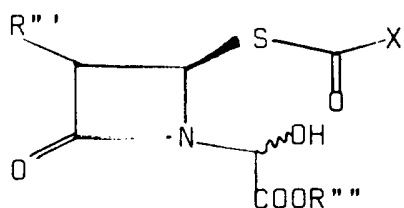
a) kaavan (IV) mukainen yhdiste pelkistetään yleisen kaavan



mukaiseksi yhdisteeksi, jossa kaavassa R''' ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, otsonoidaan ja hydrolysoidaan, joka yhdiste sitten kaavan

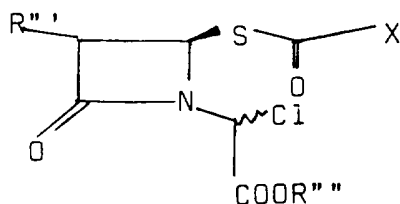


esittämän sopivan glyoksyylihapon esterin kanssa saatetaan reagoimaan, jolloin R''' tarkoittaa samaa kuin edellä, ja saadaan yhdiste, jonka yleinen kaava on



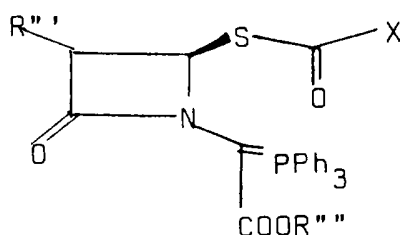
(XV)

jossa kaavassa X, R'' ja R''' tarkoittavat samaa kuin edellä, joka yhdiste muutetaan yleisen kaavan



(XVI)

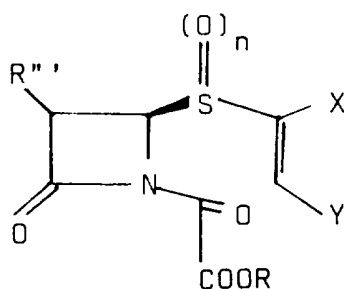
mukaiseksi klooriyhdisteeksi, jossa kaavassa X, R'', ja R''' tarkoittavat samaa kuin edellä, joka muutetaan foforaaniksi, jota esittää yleinen kaava



(XI)

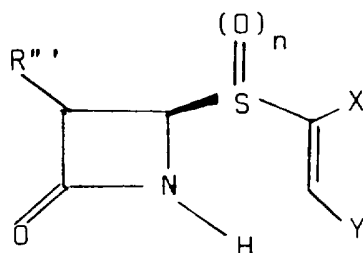
jossa kaavassa X, R'' ja R''' tarkoittavat samaa kuin edellä, sekä lopuksi syklisoidaan yleisen kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, tahi

b) kaavan (IV) mukainen yhdiste otsonoidaan selektiivisesti yleisen kaavan



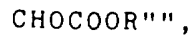
(V)

mukaiseksi yhdisteeksi, jossa kaavassa n=1 ja X, Y, R ja R''' tarkoittavat samaa kuin edellä, joka yhdiste sitten pelkistetään kaavan (V) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa n=0, joka yhdiste hydrolysoidaan yleisen kaavan

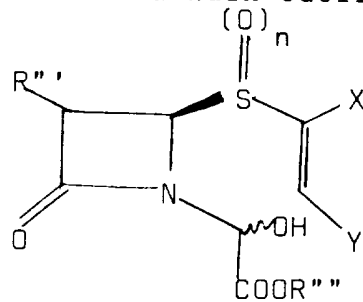


(VI)

mukaiseksi yhdisteeksi, jossa kaavassa X, Y ja R''' tarkoittavat samaa kuin edellä ja n=0, joka yhdiste saatetaan reagoimaan sopivan glyoksyylihapon esterin kanssa, jonka kaava on

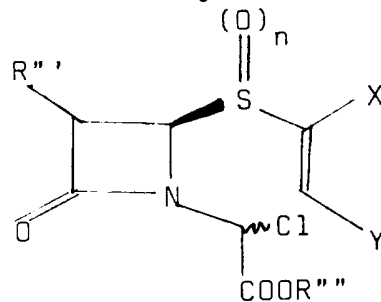


jossa R''' tarkoittaa samaa kuin edellä, yhdisteeksi, jonka kaava on



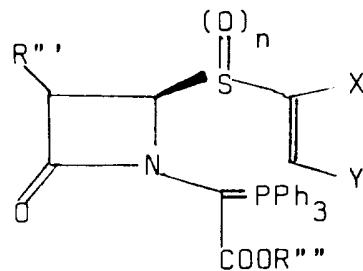
(VII)

jossa X, Y, R''' ja R'''' tarkoittavat samaa kuin edellä ja n=0, joka yhdiste muutetaan kloorijohdannaiseksi, jonka kaava on



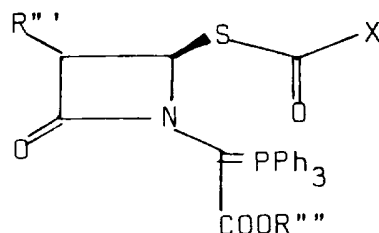
(VIII)

missä X, Y, R''' ja R'''' tarkoittavat samaa kuin edellä ja n=0, joka yhdiste muutetaan yleisen kaavan



(IX)

mukaiseksi fosforaaniksi, jossa kaavassa R''', R'''', X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, Ph tarkoittaa fenyylä ja n=0, joka yhdiste otsonoidaan yleisen kaavan



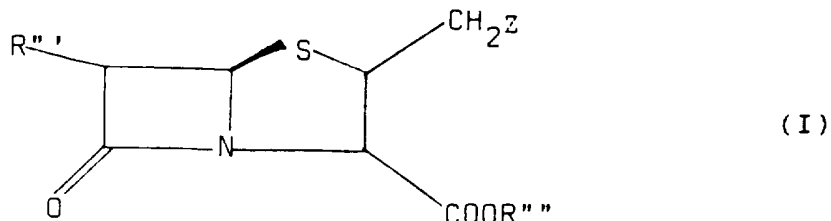
(XI)

esittämäksi yhdisteeksi, jossa kaavassa R'' , R''' , X ja Ph tarkoittavat samaa kuin edellä, joka yhdiste lopuksi syklisoidaan yleisen kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi.

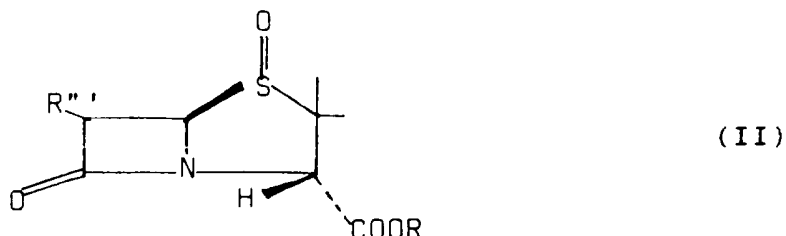
75163

PATENTKRAV

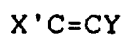
1. Förfarande för framställning av nya penemkarboxylsyror eller -estrar med antibakterisk verkan, vilka har en 5R-konfiguration och vilkas allmänna formel är



i vilken formel R''' är en hydroxylägrealkyl, Z är triazolyltio, metyltiadiazolyltio eller OCOR₁, där R₁ är en lägre alkyl, och R'' är väte eller en in vivo hydrolyserande estergrupp, såsom acetoximetyl, samt för framställning av farmaceutiskt godtagbara salter av föreningar enligt formeln, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening enligt den allmänna formeln

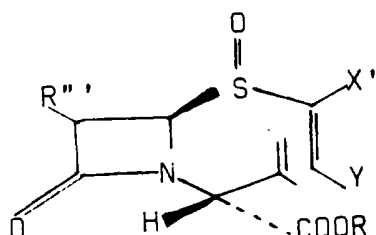


i vilken formel R avser alkyl och R''' samma sak som ovan, bringas att reagera med ett acetylenderivat, vars formel är



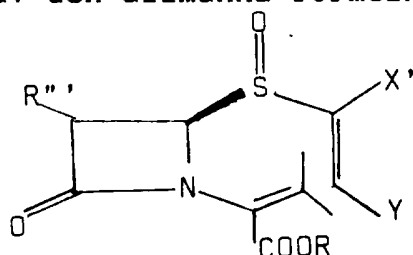
där X' är en grupp enligt formeln CH₂Z', där Z' är en halogen, hydroxi, karbamoyl eller en grupp, vars formel är OCOR₁, där R₁ är en lägre alkyl, och Y är väte, en lägre alkyl, cyano eller en grupp, vars formel är COOR eller HC₂Z', varvid R och Z' avser samma sak som ovan, varvid erhålles en förening vars allmänna formel är

75163



(III)

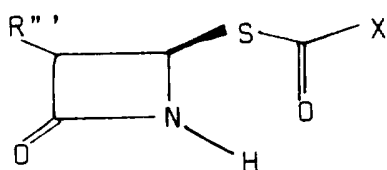
där R, R''', X', och Y avser samma sak som ovan, vilken förening sedan i basiska förhållanden isomereras till en förening som visas av den allmänna formeln



(IV)

i vilken formel R, R''', X' och Y avser samma sak som ovan, varvid X' då det har en annan betydelse kan ändras till en X-grupp med hjälp av en substitutionsreaktion, vilket X avser en grupp som beskrivs av formeln CH_2Z , där Z avser detsamma som ovan, samt därefter

a) en förening enligt formel (IV) reduceras till en förening enligt den allmänna formeln



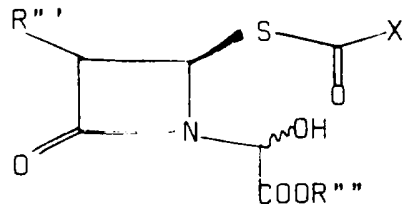
(XIV)

i vilken formel R''' och X avser detsamma som ovan, ozoniseras och hydrolyseras, vilken förening sedan bringas att reagera med en ester av en lämplig glyoxylsyra visad av formeln



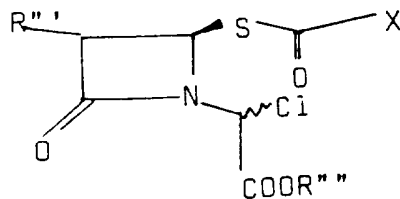
varvid R'''' avser detsamma som ovan, och en förening vars allmänna formel är

75163



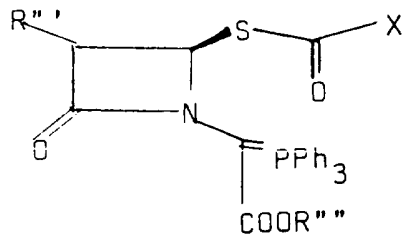
(XV)

erhålles, i vilken formel X, R''', och R'''' avser detsamma som ovan, vilken förening ändras till en klorförening enligt den allmänna formeln



(XVI)

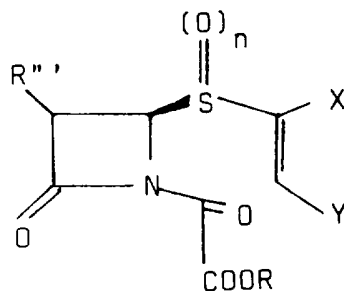
i vilken formel X, R'', och R'''' avser detsamma som ovan, vilken förening ändras till fosforan, som visas av den allmänna formeln



(XI)

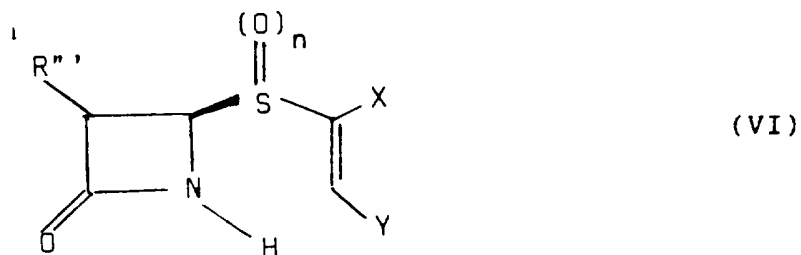
i vilken formel X, R''', och R'''' avser detsamma som ovan, vilken förening slutligen cykliseras till en förening enligt den allmänna formeln (I), eller

b) en förening enligt formeln (IV) ozoniserats selektivt till en förening enligt den allmänna formeln



(V)

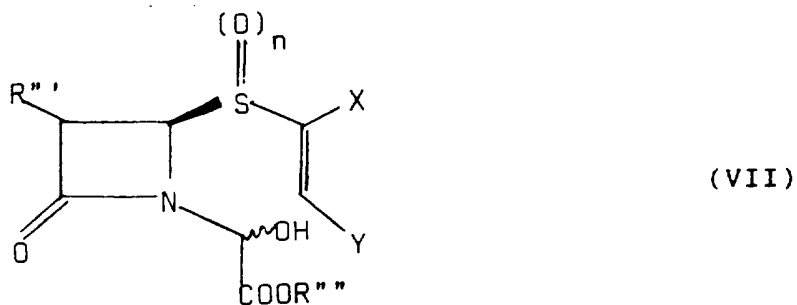
i vilken formel $n=1$ och X , Y , R och R''' avser detsamma som ovan, vilken förening sedan reduceras till en förening enligt formel (V), där $n=0$, vilken förening hydrolyseras till en förening enligt den allmänna formeln



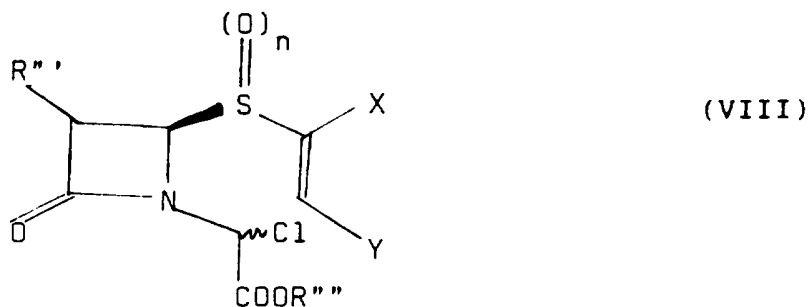
i vilken formel X , Y , R och R''' avser detsamma som ovan och $n=0$, vilken förening bringas att reagera med en ester av en lämplig glyoxylsyra, vars formel är



där R'''' avser detsamma som ovan, till en förening vars formel är

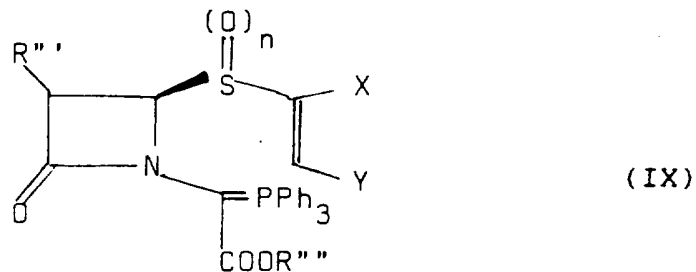


där X , Y , R''' och R'''' avser detsamma som ovan och $n=0$, vilken förening ändras till ett klorderivat, vars formel är

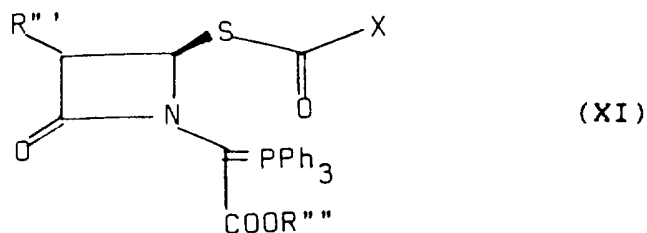


75163

där X, Y, R''' och R'''' avser detsamma som ovan och n=0, vilken förening ändras till ett fosforan enligt den allmänna formeln



i vilken formel R''', R'''' X och Y avser detsamma som ovan, Ph avser fenyl och n=0, vilken förening ozoniseras till en förening presenterad av den allmänna formeln



i vilken formel R''', R'''' X och Ph avser detsamma som ovan, vilken förening slutligen cykliseras till en förening enligt den allmänna formeln (I).

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: EP 636 (C 07 D 499/00). Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 655 298 (C 07 D 499/58), 2 819 655 (C 07 D 499/00).