



NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

[B] (11) **UTLEGNINGSSKRIFT** Nr. **137826**

(51) Int. Cl.² C 07 D 499/02

(21) Patentsøknad nr. 4290/70

(22) Inngitt 10.11.70

(23) Løpedag 10.11.70

(41) Alment tilgjengelig fra 12.05.71
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 23.01.78

(30) Prioritet begjært 11.11.69, 08.07.70, Storbritannia, nr. 55209/69,
33211/70

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk virksomme derivater av 6-amino-penicillansyre.

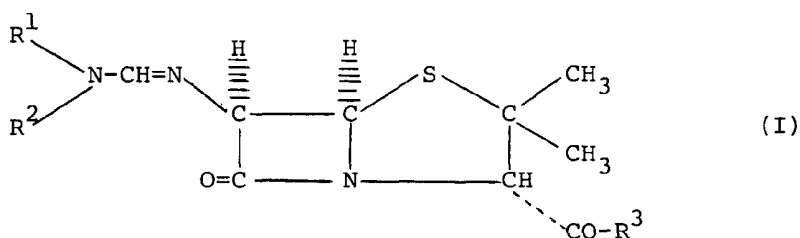
(71)(73) Søker/Patenthaver LØVENS KEMISKE FABRIK
PRODUKTIONSAKTIESELSKAB,
DK-2750 Ballerup,
Danmark.

(72) Oppfinner FRANTZ JOHANNES LUND,
Lyngby,
Danmark.

(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av hittil ukjente derivater av 6-aminopenicillansyre med formelen,



hvor R^1 og R^2 er like eller forskjellige og hver betegner et alifatisk C_1 - C_7 -hydrokarbonradikal, et karbocyklisk C_6 - C_{10} -aryl- eller -aryl- C_1 - C_4 -alkylradikal, et C_5 - C_{10} -cykloalkyl- eller C_5 - C_{10} -cykloalkyl- C_1 - C_4 -alkylradikal, eller et 5-6-leddet heterocyklisk radikal eller heterocyklisk substituert C_1 - C_4 -alkylradikal, hvor den heterocykliske del har et eller to N-, O- eller S-atomer i ringen, idet R^1 og R^2 sammen med nitrogenatomet også kan danne et 5-10-leddet ringsystem, hvor ytterligere et av leddene kan være N, O eller S, og R^3 er en hydroksylgruppe eller en substituert hydroksylgruppe $-OR^4$, hvor R^4 er en eventuelt halogensubstituert C_1 - C_6 alkyl- eller -fenylalkylgruppe, en cyanometylgruppe eller en C_2 - C_8 -acyloksymetylgruppe,

eller farmasøytisk akseptable salter av disse.

137826

2

Nærmere forklart kan R^1 og R^2 hver betegne et alifatisk hydrokarbonradikal, hvor karbonkjeden kan være rett eller forgrenet og mettet eller umettet, f.eks. metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sek.butyl, tert. butyl, pentyl, heksyl, allyl, butenyl, pentenyl, propargyl, et mono- eller bicyklisk arylradikal, f.eks. et fenylnradikal eller et naftylradikal, et aralkylradikal, som kan være mono- eller bicyklisk, f. eks. benzyl, fenyletyl eller 1- eller 2-naftylmetyl, et cykloalkyl- eller cykloalkyl-alkylradikal, hvor cykloalkylgruppen kan ha fra 5 - 10 ringatomer f.eks. cyklopentyl, cykloheksyl, 1-adamantyl, 1-bicyklo(2.2.2)oktyl, cyklopentylmetyl, cykloheksylmetyl, et heterocyklisk radikal eller et heterocyklisk substituert alkylradikal, i hvilket den heterocykliske delen kan ha fra 5 - 6 atomer i ringen og inneholde ett eller to oksygen-, svovel- og/eller nitrogenatomer i ringen, f.eks. pyridyl, pyrazinyl, pyrimidyl, pyrrolidyl, piperidyl, morfolinyl, tiazinyl, furyl eller tienyl, i hvilke heteroatomene kan være i en hviklen som helst av de disponible stillinger, mens R^1 og R^2 , når de sammen med nitrogenatomet danner en heterocyklisk ring, betegner heterocykliske radikaler med fra 5 - 10 atomer i ringen, som eventuelt kan inneholde et ytterligere S-, O- eller N-atom, og danne mer eller mindre hydrogenerte ringsystemer, f.eks. piperidyl, morfolinyl, heksahydro-1H-azepin-1-yl eller heksahydro-1(2H)-azocinyl.

R^3 kan mer spesielt representere en hydroksylgruppe eller en substituert hydroksylgruppe $-OR^4$, hvor R^4 for eksempel kan være metyl, etyl, bensyl, β,β,β -trikloretyl, cyanometyl, eller R^4 betegner en acyloksymetylrest hvori acylgruppen står for acetyl, propionyl, butyryl, pivaloyl, cykloheksylacetyl, benzoyl eller fenylacetyl.

Forbindelsene med formel I kan isoleres som sådanne eller i form av et salt med en farmasøytisk akseptert syre, f.eks. saltsyre, fosforsyre, salpetersyre, p-toluénsulfonsyre, eddiksyre, propionsyre, citronsyre, vinsyre eller maleinsyre. Hvis R^3 betegner en hydroksylgruppe, kan forbindelsene med formel I

isoleres som amfoioner (zwitterioner) eller som et salt, f.eks. et alkalimetall-, ammonium- eller aminsalt eller et salt med en sterk syre.

Frengangsmåten ifølge oppfinnelsen omfatter fremstillingen av alle mulige isomere former av forbindelsene med formel I, forsåvidt isomerien avhenger av substituentene, mens 6-aminopenicillansyregruppen har den konfigurasjonen som oppnås ved fermenteringsprosesser.

De fremstilte forbindelsene ifølge oppfinnelsen har en kraftig antibakteriell virkning, spesielt på gram-negative bakterier, og toksisiteten er ytterst lav. Den nevnte virkningen er helt uventet, eftersom hittil bare derivater av 6-aminopenicillansyre, som er substituert ved 6-aminogruppen med en acylgruppe, har vist en antibakteriell effekt. Virkningen på penicillinfølsomme, gram-positive bakterier er mindre enn benzylpenicillinets og α -aminobenzylpenicillinets, mens virkningen på gram-negative baciller, f.eks. coli- og salmonella-arter, er mange ganger høyere enn den tilsvarende virkningen av f.eks. benzylpenicillin og α -aminobenzylpenicillin. Nedenstående tabell A viser det antibakterielle spektrum av 6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillansyre, hydroklorid, dihydrat (i tabellen kalt FL 1060) sammenlignet med virkningen av α -aminobenzylpenicillin (ampicillin; forkortet: Amp.) og benzylpenicillin (i tabellen kalt G-Pen). Med IC_{50} menes den konsentrasjon som kreves for å oppnå 50%ig hemming.

137826

4

Tabell A

Gram-pos. og gram-neg. stammer	IC ₅₀ (µg/ml)		
	FL 1060	Amp.	G-Pen.
Staph. aureus, penicillin-følsom	5,0	0,025	0,016
- - , penicillinase-produserende	>100	130	100
Diplococcus pneumoniae EA	3,2	0,01	0,01
Streptococcus pyogenes	0,50	0,013	0,008
Streptococcus faecalis E13	>100	0,79	3,2
Corynebacterium xerosis FF	1,6		0,013
Listeria Monocytogenes FT	50	0,10	0,10
Erysipelothrix insidiosus FU	20	0,040	0,025
Bacillus subtilis KA2	5,0	0,025	0,010
- megatherium KD	0,50		0,016
Pseudomonas aeruginosa	>100	>100	>100
Vibrio comma	0,40	0,40	0,79
Alcaligenes faecalis	0,63	0,50	1,6
Escherichia coli, gjennomsnitt av 36 stammer	0,089	2,2	32
- - , HA2 Leo stammer	0,016	2,0	32
Klebsiella pneumoniae, gjennomsnitt av 12 stammer	0,65	26	29
Proteus, gjennomsnitt av 8 stammer	0,23	1,3	5,4
Salmonella paratyphi A	0,13	0,4	3,2
- schotmuelleri	0,063	0,63	3,2
- typhimurium	0,063	0,50	2,5
- abortivoequina	0,040	0,25	2,5
- hirschfeldii	0,016	0,079	0,13
- cholerasuis	0,16	0,32	1,6
- typhosa	0,079	0,32	2,0
- enteritidis	0,16	0,40	2,5
Shigella dysenteriae	0,16	0,63	5,0
- flexneri	0,050	0,79	10

I nedenstående tabell B er vist aktiviteten av et antall av de ved den foreliggende fremgangsmåte fremstilte forbindelser sammenlignet med den i tabell A omtalte HA2 Leo stamme av *Escherichia coli*:

Tabell B

Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ µg/ml
16	etyl	etyl	OH	0,10
18	etyl	isopropyl	OH	0,05
23	metyl	cyklopentyl	OH	0,05
24	metyl	cykloheksyl	OH	0,13
28	metyl	benzyl	OH	0,50
	R ¹ R ² N-			
35	piperidyl-1		OH	0,05
38	heksahydro-1-(2H)-azocinnyl		OH	0,016

De i tabell B angitte forbindelser er fremstilt ved enzymatisk hydrolyse av de tilsvarende estere fra de aktuelle eksempler ved behandling med 20%ig museserum ved 37°C i 90 minutter.

I nedenstående tabell C er aktiviteten påvist for et ytterligere antall av de her omhandlede forbindelser overfor forskjellige mikroorganismer.

Tabell C

IC₅₀ (µg/ml)

Forbindelse iflg. eks.	Escherichia coli (Pen. + SS)	Proteus vulgaris (NCTC 4175A)	Proteus mirabilis (KS)	Klebsiella pneumoniae (SS)	Klebsiella pneumoniae (ATCC 10031)	Salmonella typhimurium (NCTC 5710)
2	0.5	1.6	6.3	0.5	32	1
17	0.25	~3.2	20	2.0	~0.32	1.6
19	0.2	~10	~32	1.3	~3.2	1.6
20	0.79	1.6	13	2.0	1.6	1.6
39	0.5	0.63	16	2.0	~	1.6
21	0.16	0.5	10	0.4	~	0.4
26	0.25	~1	32	1.3	~10	1.6
25	0.2	0.79	100	4.0	~3.2	1.6
27	0.32	0.4	20	1.3	~1	1.6
22	0.63	1.6	>100	4.0	~10	4.0
44	0.79	0.63	13	3.2	~10	4.0
6	0.1	~1	~10	0.5	~10	1

Disse in vitro eksperimenter viser aktiviteter for de her nevnte forbindelser på opptil 2000 ganger aktiviteten av benzylpenicillin og 100 ganger aktiviteten av α -aminobenzylpenicillin på coli-bakterier, mens de tilsvarende tall for salmonellabakterier er henholdsvis 50 ganger og 10 ganger. For en del medisinske formål er det fordelaktig å bruke de frie syrene eller deres salter, mens det for andre formål vil være mere fordelaktig å anvende de lett hydrolyserbare esterene, som i organismen hydrolyseres kjemisk eller enzymatisk til de tilsvarende frie syrer. I andre tilfelle vil man foretrekke de mindre hydrolyserbare esterene for å oppnå en spesiell fordeling i organismen.

Således vil i noen tilfelle acyloksymetylerene absorberes kraftigere etter oral administrasjon enn de tilsvarende frie syrene. Etter absorpsjonen hydrolyseres disse esterene under påvirkningen av enzymer, som er tilstede i blod og vev, under frigjørelse av de tilsvarende frie syrene som i alminnelighet har en mer markant antibakteriell virkning enn esterene.

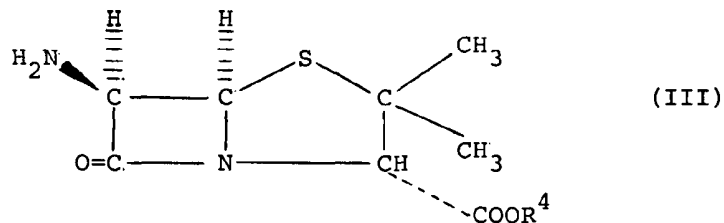
Som nevnt er forbindelsenes toksisitet meget lav. Etter oral administrasjon av 600 mg/kg pivaloyloksymetyl-6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillanat til rotter i 55 dager eller 200 mg/kg av samme forbindelse til hunder i 47 dager, kunne ingen toksiske symptomer iakttas ved makroskopiske, biokjemiske eller hematologiske undersøkelser.

De nevnte forbindelser med formel I fremstilles ifølge oppfinnelsen enten,

a) ved at et reaksjonsdyktig derivat, såsom et halogenid, et dialkylsulfatkompleks eller et acetal av et amid eller tioamid med formelen



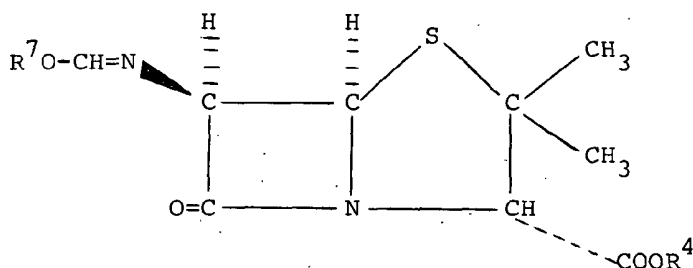
hvor R^1 og R^2 har de foran angitte betydninger, og X betegner O eller S, omsettes med et 6-aminopenicillansyrederivat med formelen



hvor R^4 har den tidligere angitte betydning eller med en silylester av 6-aminopenicillansyre, eller

b) ved at et amin av formelen HNR^1R^2 , hvor R^1 og R^2 har de

foran angitte betydninger, omsettes med et reaksjonsdyktig derivat av en 6-formamido-penicillansyreester med den generelle formel



hvor R^4 har den foran angitte betydning og R^7 er en C_1 - C_6 alkylgruppe eller med en silylester av samme 6-formamido-penicillansyre, hvoretter den dannede forbindelse utvinnes i form av fri syre, ester eller farmasøytisk aksepterbart salt.

Utgangsmaterialene med formel II er kjente eller kan fremstilles ved metoder som er kjent fra alminnelig kjente håndbøker.

Amidene med formel II kan ved velkjente metoder omdannes til reaktive derivater, som f.eks. syreamidhalogenider, syreamid-dialkylsulfatkomplekser eller syreamidacetal. Syreamidhalogenidene er fortrinnsvis kloridene eller bromidene, og de kan fremstilles ved å behandle amidene med halogeneringsmidler. Det foretrekkes å anvende halogeneringsmidler som ved reaksjonen danner gassformede biprodukter, som f.eks. fosgen, oksalyhalogenider eller tionylhalogenider, selv om andre kan anvendes. Reaksjonen kan utføres i inerte, tørre, organiske oppløsningsmidler, f.eks. eter eller toluen, i hvilke amidhalogenidet oftest vil være uopløselig, og fra hvilket det kan isoleres ved filtrering, etter at reaksjonen er gjennomført. Syreamidhalogenidene er hygroskopiske og temmelig ustabile og anvendes derfor fortrinnsvis uten rensning i det neste reaksjonstrinnet.

Syreamiddialkylsulfatkompleksene kan fremstilles ved å behandle amidene med dialkylsulfater, fortrinnsvis dimetylsulfat, under kjente betingelser. Ved behandling av syreamiddialkylsulfatkompleksene med natriumalkoholater, f.eks. natriummetanolat, dannes det syreamidacetaler med formel II a:



hvor R^1 og R^2 har den foran angitte betydning, og R^6 betyr en alkylgruppe, og disse acetaler kan også anvendes i det neste reaksjonstrinn.

Hvis det anvendes syretioamider som utgangsmaterialer, kan det dannes et reaktivt derivat i form av en kompleks forbindelse ved behandling av syretioamidet med alkylhalogenid, f.eks. alkyljodid. Denne reaksjonen er velkjent fra den kjemiske litteraturen.

Reaksjonsbetingelsene for reaksjonen mellom amid-derivatet og forbindelsen med formel III avhenger av de i prosessen anvendte reaksjonskomponenter. Hvis det anvendes syreamidacetaler i reaksjonen, vil således reaksjonstemperaturen avhenge av reaktantene. Reaksjonen utføres i inerte organiske oppløsningsmidler, f.eks. eter.

Hvis det anvendes syreamidhalogenider, dialkylsulfatkomplekser eller tioamidalkylhalogenidkomplekser, gjennomføres reaksjonen også i inerte organiske oppløsningsmidler, som er tørre og frie for spor av alkohol, fortrinnsvis kloroform, og hvori reaktantene er oppløselige, men oppløsningsmidler, f.eks. eter, i hvilke utgangsmaterialene er uoppløselige, kan likeledes anvendes. Reaksjonen gjennomføres under avkjøling og i nærvær, av i det minste en ekvivalent av et tertiæramin, f.eks. trimetylammin, trietylammin, N,N-diisopropyletylammin eller N-metylmorfolin. Når det anvendes en ekvivalent av det

tertiære aminet, fås reaksjonsproduktet som et salt, når det anvendes et syreamidhalogenid, og som et R^1, R^2 -amidinopenicillansyrederivat som sådant, hvis dialkylsulfatkompleksene og tioamidalkylhalogenidkompleksene anvendes. Hvis det anvendes to eller flere ekvivalenter av det terciære amin, fås det et R^1, R^2 -amidinopenicillansyrederivat, som hvis ønsket kan omformes til et salt.

Reaksjonstiden avhenger av reaktantene, temperaturen og de i prosessen anvendte oppløsningsmidlene. Såfremt R^3 betyr en hydroksylgruppe, foretrekkes det å beskytte karboksylgruppen som en trimetylsilylester eller en dimetylsilyldiester, som lett kan spaltes igjen etter reaksjonen. Ved denne fremstillingsmåte anvendes fortrinnsvis et syreamidacetal som utgangsmateriale. Fremstillingen av silylesterene av 6-aminopenicillansyre er kjent fra litteraturen. Silylesterene av amidinopenicillansyren spaltes fortrinnsvis ved en hydrolyse eller en alkoholyse under milde betingelser.

Som nevnt kan de her nevnte forbindelser også fremstilles ved omsetning av et amin med formel HNR^1R^2 med et reaktivt derivat av en 6-formamidopenicillansyreester. Et sådant reaktivt derivat oppnås f.eks. ved å la en forbindelse med formel III reagere med en 1,1-dihalogendimetyleter, fortrinnsvis 1,1-diklordimetyleter, i nærvær av en terciær organisk base. Reaksjonen kan gjennomføres uten isolering av det ved prosessen dannede mellomproduktet, som i det ovennevnte eksempel antas å være et metoksymetylenderivat av forbindelsen med formel III. Reaksjonene gjennomføres ved eller under romtemperatur i nærvær av et inert oppløsningsmiddel, f.eks. kloroform.

Reaksjonsproduktene med formel I kan renses og isoleres på vanlig måte og oppnås enten i fri form eller i form av et salt. Den frie syren ($R^3=OH$) kan fås ved enzymatisk hydrolyse eller mild hydrogenolyse av noen av esterene, og hvis den frie syren selv er reaksjonsproduktet, kan esterene fremstilles med fra litteraturen kjente metoder.

Forbindelsene med formel III er tildels kjente forbindelser og kan fremstilles ved esterifisering av 6-aminopenicillansyre eller en beskyttet 6-aminopenicillansyre, som f.eks. dettes 6-tritylderivat. Etter reaksjonen kan tritylgruppen fraspaltes under betingelser som ikke påvirker laktamringen. Forbindelsene med formel III kan også fremstilles ved esterifisering av de vanlige, industrielt fremstilte penicilliner, hvorefter disses acylsidekjede kan fraspaltes kjemisk eller enzymatisk under slike betingelser at estergruppen ikke påvirkes.

Forbindelsene med formel I tåles godt. Hvis R^3 betegner en hydroksylgruppe, anvendes forbindelsene fortrinnsvis til parenteral administrasjon i form av en vandig steril oppløsning. Når det er tale om estere, administreres de fortrinnsvis oralt enten som sådanne eller i form av et av deres salter, idet man i begge tilfeller kan blande dem med et fast bærestoff og/eller hjelpestoffer. I slike preparater kan mengden av terapeutisk aktivt stoff i forhold til bæresubstans og hjelpestoff variere mellom 1% og 95%. Preparatene kan enten opparbeides til alminnelige farmasøytiske administrasjonsformer, som tabletter, piller eller dragéer, eller de kan fylles i medisinske beholdere, som f.eks. kapsler eller for miksturere vedkommende i flasker. Ved preparatenes fremstilling kan det anvendes farmasøytisk akseptable organiske og uorganiske, faste eller flytende bærestoffer, som er egnet til oral, enteral eller topisk administrasjon. Således er gelatin, laktose, stivelse, magnesiumstearat, talkum, vegetabiliske og animalske fettstoffer og olje, gummiarter og polyalkylenglykol såvel som andre kjente bærestoffer for medikamenter alle egnet som bærestoffer. Videre kan preparatene inneholde andre farmasøytisk aktive komponenter, som hensiktsmessig kan administreres sammen med de her omhandlede forbindelser ved behandlingen av infeksjonssykdommer, såvel som andre egnede antibiotika.

Særlig hensiktsmessig opparbeides preparatene til passende dose-størrelser som kan administreres slik at den ønskede aktiviteten oppnås uten samtidige bivirkninger. Hensiktsmessige dose-størrelser er slike som inneholder det aktive stoffet i mengder som svarer til fra 0,025 til 1 g av den frie syren med formel I ($R^3=OH$) og fortrinnsvis i mengder fra 0,05 til 0,5 g.

Slike doseenheter kan administreres en eller flere ganger om dagen med passende mellomrom, avhengig av pasientens tilstand. En daglig dose vil fortrinnsvis være fra 0,2 til 5,0 g av det aktive stoffet, beregnet som fri syre.

De gunstige høye blodkonsentrasjoner som oppnås etter oral administrasjon av en enkelt dose på 200 mg pivaloylöksymetyl-6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillanat, hydroklorid i 200 ml vann til 4 fastende personer fremgår av tabell D, hvor tallene viser serumkonsentrasjoner i µg/ml av den tilsvarende syre.

Tabell D

Person	µg pr. ml serum					Utskillelse i urinen i % av den administrerte dose		
	Timer					0-6	6-24	0-24
	1/4	1/2	1	2	4			
DR	3,2	6,4	4,2	1,7	0,34	43	6,6	50
GK	2,1	3,8	4,2	2,0	0,29	53	2,7	56
BB	2,1	3,8	3,5	1,6	<0,42	55	0,81	56
LT	2,1	5,1	3,3	1,3	0,34	45	1,1	46

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen skal i det følgende belyses ved hjelp av en rekke utførelseseksempler.

EKSEMPEL 1

Pivaloylöksymetyl-6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillanat

12,7 g N-formylheksametylenimin oppløses i 250 ml tørr eter. Ved omrøring og avkjøling tilsettes dråpevis en oppløsning av 8,5 ml oksalyklorid i 50 ml tørr eter. Blandingen får stå ved romtemperatur under omrøring til neste dag. Det utfelte amidkloridet filtreres fra og vaskes med tørr eter, hvorefter det anbringes i en eksikator.

27,5 g pivaloyloksymetyl-6-aminopenicillanattosylat suspenderes i 1500 ml etylacetat under stadig omrøring og avkjøling i isbad. Det tilsettes 950 ml iskald vandig natriumbikarbonat (2%). Etylacetatskiktet skilles fra og rystes med 750 ml isvann, som inneholder 25 ml vandig natriumbikarbonat (2%), hvorefter det tørkes over magnesiumsulfat ved 0°C. Efter filtrering inndampes oppløsningen i vakuum til tørrhet. Inndampningsresten oppløses i en oppløsning av 15,5 ml tørr trietylamin i 75 ml tørr alkoholfri kloroform. Til denne oppløsningen tilsettes dråpevis ved en temperatur på ca. -20°C 10 g av det på ovennevnte måte fremstilte amidkloridet, oppløst i 75 ml tørr alkoholfri kloroform. Efter henstand i 1/2 time ved -20°C får temperaturen stige til 0°C i løpet av 15 minutter. Derefter inndampes oppløsningen i vakuum til tørrhet. Inndampningsresten omrøres med 750 ml eter. Uoppløst trietylaminhydroklorid filtreres fra og filtratet inndampes igjen til tørrhet i vakuum. Inndampningsresten utfelles igjen av en blanding av 200 ml aceton og 150 ml vann. Efter omkrystallisasjon av cykloheksan fås et analytisk rent produkt med smp. 118,5 - 119,5°C og $[\alpha]_D^{20}$: +231° (c=1, 96%ig etanol). Utgangsmaterialet N-formylheksametylenimin fremstilles av heksametylenimin og kloral og har et kokepunkt på 111 - 112°C/10 mm Hg.

EKSEMPEL 2

Pivaloyloksymetyl-6-(N,N-dimetylformamidino-N')-penicillanat, hydroklorid

5,8 g klordimetylformiminiumklorid oppløses i 40 ml tørr alkoholfri kloroform. Ved en temperatur på -30° til -40°C tilsettes denne oppløsningen dråpevis til en oppløsning av 13,3 g pivaloyloksymetyl-6-aminopenicillanat og 12,4 ml trietylamin i 75 ml tørr, alkoholfri kloroform under omrøring. Temperaturen økes i løpet av en time til 0°C. Oppløsningen inndampes i vakuum, og inndampningsresten behandles med 200 ml tørr eter. Efter frafiltrering av trietylaminhydroklorid inndampes filtratet i vakuum. Den oljeaktige inndampningsresten oppløses i 40 ml isopropanol. Ved 0°C under omrøring tildryppes 4 ml av en oppløsning av tørt hydrogenklorid i isopropanol (9N). Derefter

tilsettes 150 ml eter. Efter filtrering, vasking med eter og omkrystallisasjon av aceton-eter, fås ovennevnte forbindelse i analytisk ren form med smp. 146°C . $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+209^{\circ}$ ($c=1$, 96%ig $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

EKSEMPEL 3

Pivaloyloksymetyl-6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillanat

Til en oppløsning av 3,3 g pivaloyloksymetyl-6-aminopenicillanat og 2,8 ml trietylamin i 35 ml tørr kloroform tilsettes 1,1 g 1,1-diklordimetyleter ved 0°C . Efter 20 timers henstand ved romtemperatur tilsettes 1,1 ml heksametylenimin, og oppløsningen får stå til neste dag ved 0°C . Den inndampes i vakuum, og inndampningsresten tritureres med 75 ml vann. Den vandige fasen fradekanteres. Resten oppløses i fortynnet saltsyre (pH ca. 3) og filtreres. Filtratet gjøres alkalisk (pH ca. 7,5) med natriumbikarbonat. Bunnfallet suges fra og vaskes med vann, hvorved det fås et produkt med smp. $117 - 119^{\circ}\text{C}$. Dets infrarøde spektrum er identisk med spektret av en autentisk prøve.

EKSEMPEL 4

Cyanometyl-6-(N,N-dietylformamidino-N')-penicillanat-oksalat

A. Cyanometyl-6-aminopenicillanat-p-toluensulfonat

Til en suspensjon av 43,3 g 6-aminopenicillansyre i 400 ml dimetylformamid som er under omrøring ved romtemperatur tilsettes 35 ml trietylamin og 25,5 ml kloracetonitril. Omrøringen fortsettes ved romtemperatur i 24 timer. Derefter fortynnes blandingen med 400 ml etylacetat og filtreres. Bunnfallet vaskes med etylacetat. Filtratet fortynnes med 800 ml etylacetat, ekstraheres fire ganger med 200 ml vann og tørkes over magnesiumsulfat. Efter filtreringen tilsettes under omrøring en 0,5 molar oppløsning av p-toluensulfonsyre i etylacetat (320 ml). Bunnfallet filtreres fra og vaskes med etylacetat og eter. Omkrystallisasjon av en blanding av metanol og etylacetat gir et fargeløst, analytisk rent produkt, som smelter ved $154,5 - 156^{\circ}\text{C}$ (spaltning). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+146^{\circ}$ ($c=1$, 96% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

B. Klordietylformiminiumklorid

1,7 ml oksalyklorid oppløst i 10 ml tørr eter settes tilansomt til en oppløsning av 2,2 ml dietylformamid i 50 ml tørr eter ved 0°C under omrøring. Etter omrøring ved romtemperatur i 45 minutter frasuges bunnfallet hurtig, vaskes med tørr eter og oppbevares i en eksikator.

C. Cyanometyl-6-(N,N-dietylformamidino-N')-penicillanatoksalat

Cyanometyl-6-aminopenicillanat frigjøres av 4,7 g av p-toluensulfonatet som beskrevet i eksempel 1 og oppløses i 15 ml tørr alkoholfri kloroform. Det tilsettes 3,1 ml tørr trietylamin, og oppløsningen avkjøles til -30°C. En oppløsning av 1,7 g av det ovennevnte rå amidkloridet i 15 ml tørr alkoholfri kloroform tilsettes langsomt ved en temperatur mellom -20°C og -30°C under omrøring. I løpet av 45 minutter tillates temperaturen å stige til 0°C. Oppløsningen inndampes i vakuum, og inndampningsresten tritureres med 200 ml eter. Etter filtrering og inndampning i vakuum av filtratet oppløses inndampningsresten i 200 ml eter og behandles med "Dicalite"-filterhjelp (diatomjord). En oppløsning av 0,85 g vannfri oksalsyre i 50 ml eter tilsettes langsomt til filtratet under omrøring. Når bunnfallet har satt seg, fradekanteres den ovenstående væsken, og bunnfallet omrøres med frisk eter. Etter filtrering omkrystalliseres produktet to ganger av aceton-eter og gir derved analytisk rent materiale, som smelter ved 121 - 122,5°C. $[\alpha]_D^{20}$: +214° (C=1, 96% C₂H₅OH).

EKSEMPEL 5

γ-fenylpropyl-6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillanat, hydroklorid

A. γ-fenylpropyl-6-aminopenicillanat

Til en suspensjon av 21,6 g 6-aminopenicillansyre i 200 ml dietylformamid som er under omrøring, tilsettes 11,4 ml trietylamin og 22,0 g γ-bromfenylpropan ved romtemperatur. Omrøringen fortsettes ved romtemperatur i 18 timer. Det tilsettes 200 ml etylacetat, og blandingen filtreres. Filtratet fortynnes med 400 ml etylacetat, ekstraheres fire ganger med 100 ml vann og tørkes over magnesiumsulfat. Etter inndampning i vakuum oppløses den oljeaktige inndampningsresten i en blan-

ding av vann og eter (200 ml av hver) under omrøring og avkjøling med is. Ved langsom tilsetning av fortynnet saltsyre innstilles pH-verdien på mellom 3 og 4. Den vandige fasen skilles fra, gjøres alkalisk til en pH-verdi på ca. 7,5 ved tilsetning av natriumbikarbonat og ekstraheres med eter. Etter tørkning avdampes eteren i vakuum og etterlater den rå esteren som en olje.

B. γ -fenylpropyl-6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillanat, hydroklorid

2,2 g av den nevnte rå ester og 2,0 ml tørr trietylamin oppløses i 15 ml tørr alkoholfri kloroform og avkjøles til -60°C under omrøring. En oppløsning av 1,2 g av det i eksempel 1 beskrevne amidkloridet i 10 ml tørr alkoholfri kloroform tilsettes langsomt. Temperaturen heves i løpet av 1 time til 0°C , hvorefter oppløsningen inndampes i vakuum. Etter triturerering med 80 ml eter filtreres bunnfallet fra. Filtratet ekstraheres med 80 ml vann under omrøring og avkjøling, idet pH-verdien av den vandige fasen settes ned til ca. 3. Den vandige fasen skilles fra, gjøres alkalisk med natriumbikarbonat og ekstraheres med eter. Etter tørking avdampes eteren i vakuum. Den oljeaktige resten oppløses i 10 ml isopropanol og behandles med 0,35 ml av en oppløsning av tørt hydrogenklorid i isopropanol (9N) under omrøring og avkjøling med is. Bunnfallet filtreres fra og vaskes med litt isopropanol. To omkrystalliseringer av en blanding av metanol og eter gir et analytisk rent produkt, som smelter ved $163,5^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+201^{\circ}$ ($c=1$, 96% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

EKSEMPEL 6

6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillansyre

En oppløsning av 4,6 g av det i eksempel 1 beskrevne amidklorid i 20 ml tørr alkoholfri kloroform tilsettes langsomt til en oppløsning av 7,2 g trimetylsilyl-6-aminopenicillanat og 3,5 ml trietylamin i 50 ml tørr alkoholfri kloroform under omrøring og avkjøling til -70°C . I løpet av 1/2 time heves temperaturen til 0°C . Oppløsningen inndampes til tørrhet i vakuum, og inndampningsresten tritureres med 200 ml tørr eter. Bunnfallet filtreres fra og vaskes med tørr eter. Filtratet fortynnes

med 200 ml eter. 2,8 ml 2-butanol tilsettes dråpevis under omrøring og avkjøling til 0°C. Omrøringen fortsettes i 15 minutter ved 0°C, hvorefter bunnfallet filtreres fra, vaskes med eter og tørkes. Det er et hvitt, amorf pulver som er oppløselig i vann. Det utføres papirkromatografi under anvendelse av den fallende teknikk på Whatman nr. 1 papir med oppløsningssystemet n-butanol-etanol-vann (4:1:5). R_f -verdien er 0,5.

NMR-spektrum (D_2O):

C (2) (CH ₃) ₂	3H	s	ved	1,58
	3H	s	ved	1,71
(CH ₂) ₄	8H	m	ved	1,4-2,0
N(CH ₂) ₂	4H	m	ved	3,45-3,90
C (3)H	1H	s	ved	4,34
C (5)H	1H	d	ved	5,62, (J=4,0)
C (6)H	1H	d	ved	5,47, (J=4,0)
N-CH=N	1H	breidt s	ved	8,03

De kjemiske sprang er gitt som deler pr. million (ppm) i δ -verdier med natrium-2.2.3.3.-tetradeutero-3-trimetylsilylpropionat (0 ppm) som intern standard. Koblingskonstantene (J) er i cps.

EKSEMPEL 7

Butyl-6-(N,N-dietylformamidino-N')-penicillanat, hydroklorid

A. Butyl-6-aminopenicillanat, tosylat

Til en under omrøring værende suspensjon av 21,7 g 6-aminopenicillansyre i 200 ml dimetylformamid ved romtemperatur, tilsettes 16,8 ml trietylamin, 21,4 ml n-butylbromid og en katalytisk mengde trietylammoniumjodid. Omrøringen fortsettes ved romtemperatur i 24 timer. Det tilsettes 200 ml etylacetat, og blandingen filtreres. Bunnfallet vaskes med etylacetat. Filtratet fortynnes med 400 ml etylacetat, ekstraheres 4 ganger med 100 ml vann og tørkes over magnesiumsulfat. Etter inn-dampning i vakuum oppløses den rødlige oljen, som blir til rest, i 250 ml vann under omrøring og avkjøling med is, idet pH-verdien innstilles på 3,5 ved langsom tilsetning av fortynnet saltsyre. Den vandige fasen skilles fra, filtreres, gjøres alkalisk til en pH-verdi på 7,5 ved tilsetning av natrium-

bikarbonat og ekstraheres med 200 ml eter. Efter tørkning over magnesiumsulfat behandles eterfasen med en opløsning av 9,5 g p-toluensulfonsyre i 250 ml eter under avkjøling og omrøring. Bunnfallet filtreres fra og vaskes med eter. Smp. av det rå produkt er 139 - 140°C.

B. Butyl-6-(N,N-dietylformamidino-N')-penicillanat, hydroklorid

Butyl-6-aminopenicillanat frigjøres av 4,9 g av tosylatet på lignende måte som den i eksempel 1 beskrevne frigjørelse og oppløses i 15 ml tørr alkoholfri kloroform. Det tilsettes 3,1 ml tørr trietylamin, og oppløsningen avkjøles til -30°C. Det tilsettes langsomt en oppløsning av 1,7 g klordietylformiminiumklorid i 15 ml kloroform ved -20 - -30°C under omrøring. I løpet av 45 minutter økes temperaturen til 0°C. Oppløsningen inndampes i vakuum, og inndampningsresten tritureres med 200 ml eter. Det dannede trietylammoniumkloridet filtreres fra, og filtratet inndampes i vakuum. Inndampningsresten oppløses i 200 ml vann ved tilsetning av fortynnet saltsyre til en pH-verdi på ca. 3,5. Efter filtrering med "Dicalite"-filterhjelp innstilles pH-verdien på 7,5 ved tilsetning av natriumbikarbonat. Den oljeaktige fasen ekstraheres med 200 ml eter, tørkes og inndampes i vakuum. Til inndampningsresten oppløst i 10 ml isopropanol tilsettes 1 ml tørrt hydrogenklorid i isopropanol (8,5 N) under avkjøling og omrøring. Tilsetning av 150 ml eter utfeller hydrokloridet med et smeltepunkt på 126 - 130°C. Efter omkrystallisasjoner av en blanding av aceton og eter og av isopropanol og eter fås forbindelsen i analytisk ren form med smp. 140,5 - 141°C. $[\alpha]_D^{20}$: +241° (c=1, 96% C₂H₅OH).

EKSEMPEL 8

Pivaloyloksymetyl-6-(N,N-dimetylformamidino-N')-penicillanat, hydroklorid

En oppløsning av 3,3 g pivaloyloksymetyl-6-aminopenicillanat og 1,2 g 1,1-dimetoksy-trimetylamin i 30 ml eter inndampes langsomt ved romtemperatur (1 time) og derefter ved 40°C (3 timer). Den oljeaktige inndampningsresten oppløses i fortynnet saltsyre (pH ~ 3) og filtreres, og filtratet behandles med natriumbikarbonat (pH ~ 7,5). Den frigjorte basen tas opp i eter,

det tørkes og inndampes. Til den oljeaktige inndampningsresten oppløst i 10 ml isopropanol, tilsettes 0,36 ml tørt hydrogenklorid (8,5 N) i isopropanol og derefter 100 ml eter. Bunnfallet har et smeltepunkt på 130 - 144°C. En omkrystallisasjon av en blanding av aceton og eter hever smeltepunktet til 143 - 146°C. Det infrarøde spektrum er identisk med en autentisk prøve.

EKSEMPEL 9Pivaloyloksymetyl-6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillan

Til en oppløsning av 3,3 g pivaloyloksymetyl-6-aminopenicillan og 1,7 ml N,N-diisopropyletylamin i 35 ml tørr kloroform ved 0°C tilsettes 2,5 g av kompleksforbindelsen av N-formylheksametylenimin-dimetylsulfat, som fremstilles ved den av Bredereck et al (Chem. Ber. 101, 41 (1968)) angitte metoden. Etter 20 timer ved 0 - 5°C inndampes oppløsningen, og inndampningsresten krystalliseres fra en blanding av aceton og vann og gir et produkt med et smeltepunkt på 115 - 117°C. Det infrarøde spektrum er identisk med en autentisk prøve.

EKSEMPEL 10Pivaloyloksymetyl-6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillan, hydroklorid

36 g av den frie basen suspenderes i 165 ml isopropanol under omrøring og avkjøling med is. Det tilsettes 9,7 ml av en oppløsning av tørt hydrogenklorid (8,5 N) i isopropanol. Av den resulterende oppløsningen utkrystalliserer hydrokloridet spontant. Det tilsettes 350 ml eter. Etter filtrering og omkrystallisasjon av en blanding av metanol og diisopropyleter fås et analytisk rent produkt med smeltepunkt 172 - 173°C.

$[\alpha]_D^{20}$: +219° (c=1, 0,1 N HCl).

EKSEMPEL 11Pivaloyloksymetyl-6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillan, hydrojodid

Til en oppløsning av 2,6 g av hydrokloridet fra eksempel 10 i 15 ml vann tilsettes 0,8 g natriumjodid i 5 ml vann. Bunnfallet suges fra, vaskes med vann og tørkes. Etter omkrystalliseringer av isopropanol-eter og etanol-eter har det analytisk rene produkt et smeltepunkt på 153 - 154°C. $[\alpha]_D^{20}$: +182° (c=1, 96% C₂H₅OH).

137826

20

EKSEMPEL 12

β,β,β -trikloretyl-6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillanat

A. β,β,β -trikloretyl-6-aminopenicillanat, hydroklorid

Til en oppløsning av 11,1 g fosforpentaklorid i 110 ml tørr alkoholfri kloroform tilsettes 12 ml kinolin under omrøring. Ved -20°C tilsettes 14,8 g β,β,β -trikloretylbenzylpenicillinat. Omrøringen fortsettes ved -15°C i 20 minutter. Ved -40°C tilsettes 37 ml n-propanol i løpet av 2 - 3 minutter. Temperaturen stiger til -15°C og holdes der i 15 minutter. Oppløsningen helles i en blanding av 330 ml petroleter, 88 ml mettet vandig natriumklorid og 16 ml vann under omrøring og avkjøling med isvann. Blandingen podes og omrøres i 30 minutter. Den vandige fasen fjernes, og bunnfallet i den organiske fasen filtreres fra. Etter vask med litt isopropanol og med eter har forbindelsen $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+153^{\circ}$ ($c=1$, 0,1 N HCl). Det analytisk rene produktet fås ved frigjøring av den frie basen med natriumbikarbonat og igjen utfellelse av saltet med hydrogenklorid i isopropanol. Etter omkrystallisasjon av etanol-eter har det et smp. på $153,5 - 155,5^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+160^{\circ}$ ($c=1$, 0,1 N HCl).

B. β,β,β -trikloretyl-6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillanat

En oppløsning av 1,0 g av det i eksempel 1 beskrevne amidklorid i 15 ml ren kloroform tilsettes langsomt en oppløsning av 1,9 g av den ovenfor fremstilte rå ester og 2,2 ml trietylamin i 15 ml ren kloroform ved -20°C under omrøring. Temperaturen heves i løpet av 45 minutter til 0°C , hvorefter oppløsningen inndampes i vakuum. Inndampningsresten tritureres med 100 ml eter, og det dannede bunnfallet filtreres fra. Filtratet inndampes i vakuum, og den oljeaktige inndampningsresten tritureres med 50 ml vann. Bunnfallet filtreres fra og omkrystalliseres fra aceton-vann og isopropanol-vann og gir et analytisk rent produkt med smp. $99 - 101^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+214^{\circ}$ ($c=1$, 96% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

EKSEMPEL 136-(N,N-di-n-butylformamidino-N')-penicillansyrehydrat

En oppløsning av 4,9 g N-(dimetoksymetyl)-dibutylamin i 100 ml tørr eter tilsettes langsomt en oppløsning av 7,0 g trimetylsilyl-6-aminopenicillanat i 500 ml eter ved -30°C under omrøring. Temperaturen heves til 0°C i løpet av 1/2 time. 25 ml vann tilsettes i løpet av 10 minutter. Den vandige fasen skilles fra, og eterfasen ekstraheres med 25 ml vann. De forenede vandige faser frysetørkes. Det således oppnådde faste produktet tritureres med 10 ml vann ved 0°C , filtreres og lufttørkes. Det smelter under spaltning ved 106°C og er analytisk rent. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+261^{\circ}$ ($c=1$, $0,1 \text{ N HCl}$).

EKSEMPEL 146-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillansyre, hydroklorid, dihydrat

En oppløsning av 4,3 g benzyl-6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillanat, hydroklorid i 70 ml metanol hydrogeneres med palladium på trekull-katalysator (10%, 4,3 g) ved romtemperatur under et hydrogentrykk på 1 atmosfære i 21 minutter. Etter filtrering fra katalysatoren inndampes filtratet i vakuum. Den oljeaktige inndampningsresten oppløses i 28 ml 95%ig isopropanol. Etter filtrering med "Dicalite"-filterhjelp og vask med 15 ml isopropanol tilsettes 50 ml diisopropyleter. Bunnfallet filtreres fra, vaskes med diisopropyleter og lufttørkes. Smp. er $87 - 89^{\circ}\text{C}$ (spaltning) $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+238^{\circ}$ ($c=1$, H_2O).

EKSEMPEL 15Pivaloyloksymetyl-6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillanatA. Metyljodidkompleks av N-tioformylheksametylenimin

Til en oppløsning av 2,9 g N-tioformylheksametylenimin i 10 ml tørr eter tilsettes 1,4 ml metyljodid under omrøring og avkjøling. Den dannede suspensjonen omrøres i 1/2 time og frafiltreres. Bunnfallet vaskes med eter og anbringes i en eksikator. Smeltepunktet av det rå produktet er $120 - 122^{\circ}\text{C}$.

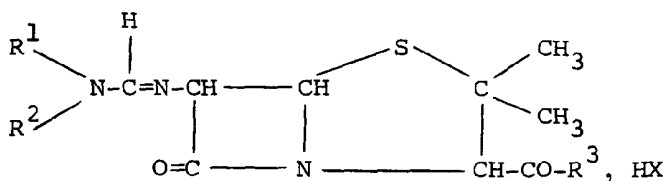
137826

B. Pivaloyloksymetyl-6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillanat

Til en iskald oppløsning av 3,3 g pivaloyloksymetyl-6-amino-penicillanat og 1,7 ml N,N-diisopropyletylamin i 35 ml ren kloroform tilsettes 2,9 g av det ovenfor fremstilte jodid. Etter 20 timer ved 0 - 5°C inndampes oppløsningen i vakuum, og inndampningsresten krystalliseres fra aceton-vann og gir et produkt med et smp. på 119 - 120°C. Dets infrarøde spektrum er identisk med en autentisk prøves.

EKSEMPLENE 16 - 40

Ved anvendelse av de i de foregående eksemplene beskrevne fremgangsmåter er de i nedenstående tabell I angitte forbindelser med formel V,



V

fremstilt. De fysikalske konstanter av forbindelsene i tabell I og reaksjonsbetingelsene er angitt i nedenstående tabell II.

Tabell I

Eks. nr.	R ¹	R ²	R ³	HX
16	etyl	etyl	pivaloyloksymetoksy	HNO ₃
17	propyl	propyl	- -	HNO ₃
18	etyl	isopropyl	- -	HNO ₃
19	isopropyl	isopropyl	- -	HNO ₃
20	allyl	allyl	- -	HCl
21	metyl	n-butyl	- -	HNO ₃
22	etyl	tert.butyl	- -	HCl
23	metyl	cyklopentyl	- -	
24	metyl	cykloheksyl	- -	
25	etyl	cykloheksyl	- -	
26	metyl	cykloheptyl	- -	
27	metyl	cykloheksylmetyl	- -	
28	metyl	benzyl	- -	
29	metyl	fenyl	- -	
30	metyl	bornyl	- -	HCl
31	n-heptyl	n-heptyl	- -	(COOH) ₂
32	metyl	metyl	benzoyloksymetoksy	HCl
33	metyl	metyl	fenacyloksy	(COOH) ₂
R ¹ R ² N-			R ³	HX
34	pyrrolidyl-1		pivaloyloksymetoksy	HNO ₃
35	piperidyl-1		- -	
36	heksahydro-1H-azepin-1-yl		benzyloksi	HCl
37	-	-	cyanometoksy	HCl
38	heksahydro-1(2H)-azocinnyl		pivaloyloksymetoksy	
39	1,2,3,4-tetrahydro-iso-kinolyl-2		- -	
40	morfolinyl-4		- -	HNO ₃

Tabell II

Amidhalogenidfremstilling						Rotasjon [α] _D ²⁰ i etanol (96%)
Eks. nr.	Halogen- erings- middel	Opplø- snings- middel	Reak- sjons- tid, t	OmkrySTALLI- sert fra	Smp. i °C.	
16	(COCl) ₂	eter	1	aceton-eter	145-145,5	+202
17	(COCl) ₂	eter	2	aceton-eter	121-122	+196
18	(COCl) ₂	eter	1	aceton-eter	140,5	+198
19	(COCl) ₂	eter	2	metanol-eter	158,3-158,4	+177
20	COCl ₂	toluen	2	etanol-eter	131-131,5	+205
21	(COCl) ₂	eter	2	etylacetat- eter	124-125	+188
22	(COCl) ₂	eter	16	isopropanol- eter	163,5-	+195
23	(COCl) ₂	eter	20	cykloheksan	87-88	+219
24	(COCl) ₂	eter	5	etanol-vann	73,5-74	+202
25	(COCl) ₂	eter	17	etanol-vann	73,5-74	+211
26	(COCl) ₂	eter	3-4	petroleter	97-99	+201
27	(COCl) ₂	eter	3,5	etanol-vann	75-76	+216
28	(COCl) ₂	eter	2	aceton-vann	102-104	+213

Forts. av tabell II:

29	COCl ₂	toluen	19	aceton-vann	87,5-88,5	+119
30	(COCl) ₂	eter	0,5	metanol-eter	191-191,5	+161
31	(COCl) ₂	eter	0,5	aceton-vann	80-84	+155
32	(COCl) ₂	eter	0,5	etanol-eter	158-160	+209
33	(COCl) ₂	eter	0,33	etanol-eter	127-128	+201
34	(COCl) ₂	eter	17,5	etanol-eter	116,5-117	+182
35	(COCl) ₂	eter	20	isopropanol- vann	102-103	+206
36	(COCl) ₂	eter	3,5	etanol-acet- on-eter	177,5-178	+226
37	(COCl) ₂	eter	3,5	acetonitril-	163,3-164	+237
38	(COCl) ₂	eter	16	cykloheksan	125,5	+222
39	(COCl) ₂	eter	16,5	cykloheksan	112-113	+210
40	(COCl) ₂	eter	19	metanol-eter	148,5	+167

EKSEMPEL 416-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillansyre-dihydratA. 1-heksametyleniminkarboksaldehyddimetylacetal

Acetalet fremstilles av en kompleks forbindelse av N-formyl-heksametylenimin og dimetylsulfat ved reaksjon med natriummetanolat efter den av Brødereck et al beskrevne metode (Chem.Ber. 101, 41 (1968)). Koepunktet er $83-84^{\circ}\text{C}/12\text{ mm Hg}$.

B. 6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillansyredihydrat

En oppløsning av 4,1 g av det ovennevnte syreamidacetal i 100 ml tørr eter tilsettes langsomt til en oppløsning av 6,8 g trimetylsilyl-6-aminopenicillanat i 500 ml eter ved -30°C under omrøring. Temperaturen heves i løpet av en halv time til 0°C . Det tilsettes 300 ml vann. Omrøringen fortsettes i 10 minutter, hvorefter den vandige fasen skilles fra, ekstraheres med eter og frysetørkes. Det faste produktet krystalliseres av metanol-aceton. Det smelter under spaltning fra $135 - 142^{\circ}\text{C}$.

EKSEMPEL 42

6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillansyre
16,7 g benzyl-6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillanat, hydroklorid suspenderes i 550 ml etylacetat under stadig omrøring og avkjøling på isbad. En oppløsning av 14,3 g natriumbikarbonat i 400 ml vann tilsettes. Den organiske fasen skilles fra og ekstraheres med 300 ml vann. Efter tørkning inndampes den organiske fasen i vakuum. Den oljeaktige inndampningsresten oppløses i 150 ml metanol og hydrogeneres med palladium på kull-katalysator (10%, 11,4 g) ved romtemperatur og 1 atmosfæres hydrogentrykk, inntil hydrogenopptagelsen opphører (ca. 15 minutter). Katalysatoren filtreres fra og vaskes med metanol. Filtratet inndampes i vakuum. Den oljeaktige inndampningsresten krystalliseres av 15 ml metanol blandet med 190 ml aceton. Bunnfallet filtreres fra, vaskes med aceton (2 x 10 ml) og tørkes i en vakuumeksikator. Smeltepunktet er 156°C (spaltning). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+285^{\circ}$ (c=1, 0,1 N HCl).

EKSEMPEL 43Acetoksymetyl-6-(N,N-dimetylformamidino-N')-penicillanat,
hydroklorid

Acetoksymetyl-6-aminopenicillanat frigjøres av 5,1 g av p-toluen-sulfonatet som beskrevet i eksempel 1 og oppløses i 30 ml tørr kloroform. Det tilsettes 2,8 ml tørr trietylamin, og oppløsningen avkjøles til -40°C . En oppløsning av 1,3 g klordimetylformiminiumklorid i 15 ml tørr kloroform tilsettes langsomt under omrøring ved -20°C . I løpet av 45 minutter tillates temperaturen å stige til 0°C . Oppløsningen inndampes i vakuum, og inndampningsresten tritureres med 200 ml eter. Etter filtrering tilsettes 1,0 ml av en oppløsning av tørt hydrogenklorid i isopropanol (8 N) ved 0°C under omrøring. Det oppnås et amorft produkt.

NMR-spektrum (10% w/v CDCl_3):

$\text{C}_{(2)}(\text{CH}_3)_2$	3H	s	ved	1,54
	3H	s	ved	1,74
OCOCH_3	3H	s	ved	2,13
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	6H	bred s	ved	3,43
$\text{C}_{(3)}\text{H}$	1H	s	ved	4,58
$\text{C}_{(5)}\text{H}+\text{C}_{(6)}\text{H}$	2H	s	ved	5,65
OCH_2O	2H	ABq	ved	5,83 (J=5,5)
$\text{N}=\text{CH}=\text{N}$	1H	bred linje	ved	8,13

I dette og følgende eksempler er de kjemiske sprang gitt som ppm i δ -verdier med TMS (0 ppm) som intern standard. Koblingskonstanter (J) er i cps.

137826

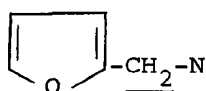
28

EKSEMPEL 44Pivaloyloksymetyl-6-(N-metyl-N-furfurylformamidino-N')-penicillanat

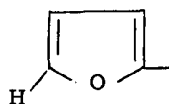
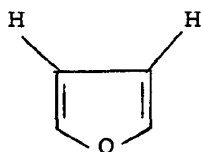
Ved å følge fremgangsmåten i eksempel 3 og erstatte heksametylenimin med N-metylfurfurylamin fås en olje, som ikke krystalliserer.

NMR-spektrum (10% w/v CDCl_3):

$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	9H	s	ved	1,22
$\text{C}^{(2)}(\text{CH}_3)_2$	3H	s	ved	1,51
	3H	s	ved	1,66
NCH_3	3H	s	ved	2,84



$\text{C}^{(3)}\text{H}$	1H	s	ved	4,40
$\text{C}^{(6)}\text{H}$	1H	dd	ved	5,10 (J=4,5, J=1)
$\text{C}^{(5)}\text{H}$	1H	d	ved	5,48 (J=4,5)
OCH_2O	[1H 1H]	ABq	d	[5,77 (J=5) 5,81 (J=5)]



N-CH=N	1H	d	ved	7,69 (J=1)
-----------------	----	---	-----	------------

EKSEMPEL 45Acetoksymetyl-6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylen-amino]-penicillan-2-yl-hydroklorid

En løsning av 16,9 g av det urene amidkloridet som fremstilles som beskrevet i eksempel 1 fra N-formylheksametylenimin i 135 ml tørr kloroform settes langsomt til en løsning av 43 g acetoksymetyl-6-aminopenicillan-2-yl-toluensulfonat og 39,4 ml trietylamin i 275 ml kloroform ved -50°C under røring. I løpet av en time får temperaturen stige til 0°C . Løsningsmiddelet fjernes i vakuum og den oljeaktige resten rives med 250 ml aceton. Det dannes en felning som frafiltreres og filtratet inndampes i vakuum. Resten løses i 350 ml eter og ekstraheres med 350 ml fortynnet saltsyre ved en pH på ca. 3. Vannfasen gjøres alkalisk til pH ca. 7,5 og ekstraheres med 500 ml eter. Etter tørking fjernes eteren i vakuum og den oljeaktige resten løses i 230 ml tertiær butanol og behandles med 8,85 ml av en løsning av tørt hydrogenklorid i isopropanol (8 N) under røring ved 0°C . Man tilsetter 150 ml eter. Fellingen avfiltreres og omkrystalliseres fra en blanding av 400 ml aceton og 250 ml eter, hvorved man får produktet analytisk rent med smeltepunkt $141,5 - 142,5^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} : + 226^{\circ}$ ($c = 1, 96\% \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

EKSEMPEL 46Pivaloyloksymetyl-6-[(oktahydro-1H-azonin-1-yl)-metylenamino]-penicillan-2-yl

A. N-formyloktametylenimin fremstilles av oktametylenimin og kloral. Koepunktet ligger ved $141 - 143^{\circ}\text{C}/10 \text{ mm Hg}$.

B. Pivaloyloksymetyl-6-[(oktahydro-1H-azonin-1-yl)-metylenamino]-penicillan-2-yl

1,7 g N-formyloktametylenimin løses i 50 ml tørr eter. Under røring og kjøling tilsetter man dråpevis 0,94 ml oksalyklorid i 5 ml tørr eter. Blandingen røres 3 1/2 time ved romtemperatur. Det utfelte amidkloridet filtreres av og vaskes med tørr eter. Det oppbevares i en tørkeanordning.

Det urene amidkloridet, 1,3 g, løses i 15 ml kloroform og settes langsomt til en løsning av 1,75 ml trietylamin og

1,65 g pivaloyloksymetyl-6-aminopenicillanat i 15 ml tørt kloroform ved -40°C under røring. Temperaturen får innen 45 minutter stige til 0°C . Løsningen inndampes i vakuum og resten rives med 25 ml aceton. Etter filtrasjon inndampes filtratet i vakuum. Resten opptas i 50 ml eter og ekstraheres med fortynnet saltsyre, 50 ml ved pH ca. 3. Vannfasen stilles alkalisk til pH ca. 7,5. Fellingen omkrystalliseres fra en blanding av 15 ml aceton og 10 ml vann, hvor man nå får det analytiske rene produkt med smeltepunkt $106 - 107^{\circ}\text{C}$.

EKSEMPEL 47

Pivaloyloksymetyl-6-(N-etyl-N-fenetylformamidino-N')-penicillanat.



A. N-etyl-N-fenetylformamid fremstilles fra N-etylfenetylamin og kloral. Kokepunktet ligger $107 - 108^{\circ}\text{C}/0,4$ mm Hg.

B. Pivaloyloksymetyl-6-(N-etyl-N-fenetylformamidino-N')-penicillanat.

Til en løsning av N-etyl-N-fenetylformamid, 3,6 g, i 100 ml tørr eter ved 0°C settes langsomt 1,7 ml oksalyklorid i 10 ml tørr eter under røring. Blandingen røres natten over ved romtemperatur. Det urene amidkloridet frafilteres og vaskes med eter. Det oppbevares i en tørkeanordning.

En løsning av 2,6 g av dette amidkloridet i 15 ml tørr kloroform settes dråpevis til en løsning av 3,1 ml trietylamin og 3,3 g pivaloyloksymetyl-6-aminopenicillanat i 15 ml kloroform ved -20°C under røring. Temperaturen får i løpet av 45 minutter stige til 0°C . Løsningen inndampes i vakuum og resten rives med 200 ml eter. Etter filtrering inndampes filtratet i vakuum og den oljeaktige resten løses i 300 ml fortynnet saltsyre ved pH på ca. 3 og filtreres med "Dicalite". Filtratet stilles alkalisk til en pH på ca. 7,5 og ekstraheres med 200 ml eter. Eterfasen tørkes og inndampes i vakuum, hvorved man som rest får en olje som ikke krystalliseres.

NMR-spektrum (10% vekt/volum CDCl_3):

$\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$	3H	s	ved	1,10	(J=7)	
$\text{C(CH}_3)_3$	9H	s	ved	1,22		
$\text{C(2)(CH}_3)_2$	3H	s	ved	1,50		
	3H	s	ved	1,66		
$\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$	2H	m	ved	2,83		
	2H	m	ved	3,43		
$\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$	2H	kv	ved	3,18	(J=7)	
C(3)H	1H	s	ved	4,42		
C(6)H	1H	dd	ved	5,03	(J=1, J=4)	
C(5)H	1H	d	ved	5,51	(J=4)	
OCH_2	ABq	1H	d	ved	5,78	(J=5,5)
		1H	d	ved	5,91	(J=5,5)
	5H	s	ved	7,27		
N-CH=N	1H	d	ved	7,58	(J=1)	

EKSEMPEL 48

Pivaloyloksymetyl 6-[(tiomorfolino)metylenamino]-penicillanat.

A. 4-tioformylmorfolin.

Til en oppløsning av tiomorfolin (10,3 g) i tørr eter (100 ml) ble etyltioformat (9 g) tilsatt under omrøring. I løpet av få minutter ble et bunnfall dannet. Smeltepunktet var 97-98°C.

B. Pivaloyloksymetyl 6-[(tiomorfolino)metylenamino]-penicillanat.

Til en avkjølt oppløsning av 4-tiomorfolin (1,5 g) i metylenklorid (20 ml) ble trietyloksoniumfluorborat (1,9 g) tilsatt.

Varme ble utviklet. Etter 1/2 time ble reaksjonsblandingen avkjølt til 0°C og en oppløsning av pivaloyloksymetyl 6-aminopenicillanat (3,3 g) og N,N-diisopropyletylamin (1,3 g) i metylenklorid (20 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble fordampet i vakuum i 2 timer. Den faste rest ble oppløst i eter (250 ml). Etter filtrering og konsentrasjon i vakuum krystalliserte den rene forbindelse med et smeltepunkt på 79 - 80°C.

EKSEMPEL 49

Pivaloyloksymetyl 6-[(1-tia-4-aza-4-cykloheptyl)metylenamino]-penicillanat.

A. 4-tioformyl-1-tia-4-azacykloheptan.

Til en oppløsning av 1-tia-4-azacykloheptan (11,7 g) i tørr eter (100 ml) ble etyltioformat (9 g) tilsatt. Etter 1/2 time ble reaksjonsblandingen avkjølt. De dannede krystaller ble samlet opp. Smeltepunktet var 34 - 35°C.

B. Pivaloyloksymetyl 6-[(1-tia-4-aza-4-cykloheptyl)metylenamino]-penicillanat.

Til en avkjølt oppløsning av 4-tioformyl-1-tia-4-azacykloheptan (1,7 g) i metylenklorid (25 ml) ble trietyloksoniumfluorborat (1,9 g) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble holdt ved romtemperatur i 1/2 time og deretter avkjølt til 0°C fulgt av tilsetningen av en oppløsning av pivaloyloksymetyl 6-aminopenicillanat (3,3 g) og N,N-diisopropyletylamin (1,3 g) i metylenklorid (25 ml). Reaksjonsblandingen ble fordampet i vakuum ved 0°C i 2 timer. Den faste rest ble oppløst i eter (250 ml). Filtratet ble behandlet med trekull og konsentrert i vakuum. Den rene forbindelse krystalliserte med et smeltepunkt på 120-121°C.

EKSEMPEL 50

Pivaloyloksymetyl-6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)metylenamino]-penicillanat.

Til en løsning av pivaloyloksymetyl-6-aminopenicillanat (3,30 g) i tørr eter (50 ml) ble tilsatt isopropyl-formimidat-hydroklorid (1,25 g). Suspensjonen ble rørt ved 0°C i 10 minutter. Heksametylenimin (1,12 ml) ble tilsatt og reaksjons-

blandingen holdt ved 0°C natten over. Den ble ekstrahert med vann (75 ml) ved pH ca. 3. Den vandige fasen ble filtrert med "Dicalite", stilt alkalisk med natriumbikarbonat (pH 7,5), og ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml). Etter tørking og inndamping ble den oljeaktige resten krystallisert fra acetonvann og ga det ønskede produkt med et smeltepunkt 115 - 117°C. Det infrarøde spektrum var identisk med en autentisk prøve.

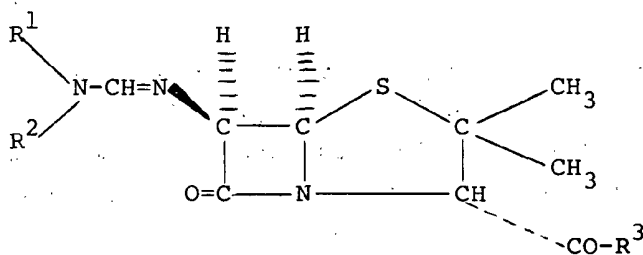
EKSEMPEL 51

Pivaloyloksymetyl-6-[(heksahydro-1H-azepin-1-yl)-metylenamino]-penicillanat.

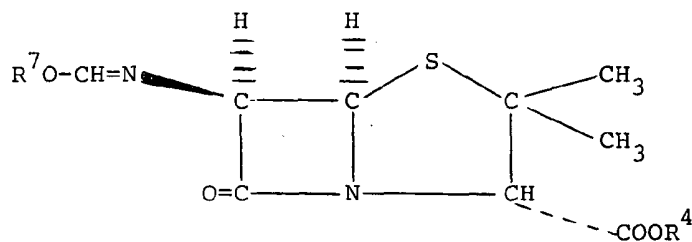
Til en løsning av pivaloyloksymetyl-6-aminopenicillanat (3,30 g) i tørr isopropanol (30 ml) ble tilsatt en løsning av isopropyl-formimidat-hydroklorid (1,25 g) i tørr isopropanol (30 ml) ved romtemperatur under røring. Fellingen av ammoniumklorid begynte øyeblikkelig. Etter røring i en halv time ble reaksjonsblandingen kjølt til 0°C og heksametylenimin (1,12 ml) tilsatt. Blandingen ble holdt ved 0°C natten over og inndampet i vakuum. Den oljeaktige resten ble fordelt mellom eter (50 ml) og vann (50 ml) med pH~3. Den vandige fasen ble stilt alkalisk (pH~7.5). Den dannede fellingen ble frafiltrert og vasket med vann. Produktet hadde et smeltepunkt på 115-116°C.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk virksomme derivater av 6-amino-penicillansyre med formelen



derivat av en 6-formamido-penicillansyreester med den generelle formel



hvor R⁴ har den foran angitte betydning og R⁷ er en C₁-C₆-alkylgruppe, eller med en silylester av samme 6-formamido-penicillansyre, hvorefter den dannede forbindelse utvinnes i form av fri syre, ester eller farmasøytisk aksepterbart salt.