



[B] (11) KUULUTUSJULKAIKU UTLÄGGNINGSSKRIFT 59103

C (45) Patentti myönnetty 10.06.1981  
Patent meddelat

(51) Kv.Ik.<sup>3</sup>/Int.Cl.<sup>3</sup> C 07 D 499/64

# **SUOMI-FINLAND**

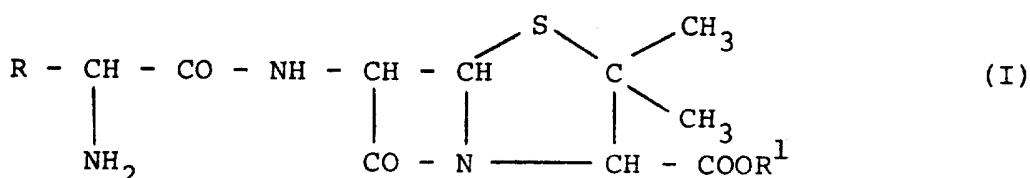
## **(FI)**

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patentihakemus — Patentansökaning	791386
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	27.04.79
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	15.09.71
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	27.04.79
(44) Nähtäväläisipänen ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlägg och utl.skriften publicerasd	27.02.81
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	17.09.70
20.11.70 Ruotsi-Sverige(SE) 12688/70, 15720/70	

- (71) Astra Läkemedel Aktiebolag, Södertälje, Ruotsi-Sverige(SE)
  - (72) Bertil Åke Ekström, Södertälje, Berndt Olof Harald Sjöberg, Södertälje, Ruotsi-Sverige(SE)
  - (74) Berggren Oy Ab
  - (54)  $\alpha$ -aminopenisilliiniesterien valmistamiseksi soveltuvat väliaineet - Mellanprodukter till användning vid framställning av  $\alpha$ -aminopenicillinestrar
  - (62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 773032 (patentti 57951) - Avdelad från ansökan 773032 (patent 57951)

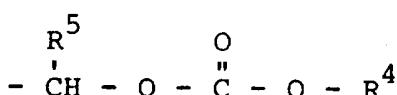
Tämä keksintö kohdistuu uusiin välituotteisiin, joita käytetään  $\alpha$ -aminopenisilliinien uusien esterien, joilla on kaava



sekä näiden farmaseuttisesti hyväksytävien suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R tarkoittaa 2-7 hiiliatomia sisältävää alkyyli-ryhmää, tai fenyyliryhmää, joka voi olla substituoitu halogeenillä, kuten kloorilla tai fluorilla ja jossa R<sup>1</sup> on

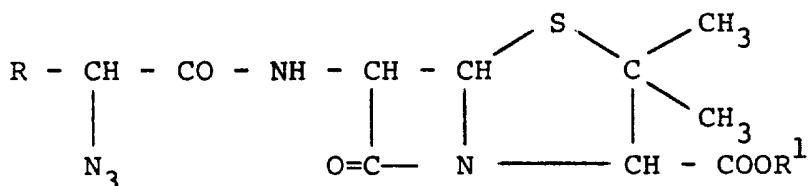


tai



joissa kaavoissa  $R^4$  tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyli-ryhmää ja  $R^5$  on H,  $-CH_3$  tai  $-C_2H_5$ .

Keksintö kohdistuu siten uusiin väliituotteisiin antibioottisesti aktiivisten yhdisteiden valmistamiseksi. Näillä uusilla väliituotteilla on yleinen kaava



jossa  $R$  ja  $R^1$  tarkoittavat samaa kuin yllä.

Näiden esterien suoloja voidaan muodostaa epäorgaanisten happojen, esim. suolahapon, bromivetyhapon, jodivetyhapon tai rikkihapon kanssa tai orgaanisten happojen, esim. sitruunahapon, viinihapon tai maleiinhapon kanssa. Koska kaavan I yhdisteiden sivuketjussa on asyymmetrinen hiiliatomi, esiintyy tämä yhdiste kahdes- sa epimeerisessä muodossa ja tämä keksintö kohdistuu väliuotteeseen näiden molempien epimeeristen muotojen sekä niiden seoksien valmistamiseksi.

On tunnettua, että  $\alpha$ -aminopenisilliinit ovat antibioottisia ainetta, joilla on laaja aktiviteettialue. Näiden yhdisteiden joustosta on erityisesti  $\alpha$ -aminobensyylipenisilliini tullut tärkeäksi. Penisilliinin bakteerinvastainen vaikutus ei kuitenkaan ole yksistään tärkeää sen kliiniselle vaikutukselle, vaan niin ovat myös sen farmakologiset ominaisuudet, kuten suun kautta tapahtuva absorptio, jakaantuminen kudoksiin, metabolismi ja eliminointinelus. Mitä  $\alpha$ -aminobensyylipenisilliiniin tulee on havaittu, että tämä yhdiste absorboituu suhteellisen epätäydellisesti suun kautta.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka on valmistettu keksinnön mukaisista välituotteista, absorboituvat hyvin annettaessa suun kautta ja johtavat vastaavien aminopenisilliinien korkeampiin väkevyyksiin veressä kuin viimeksi mainitun vastaavat määät sel-laisenaan. Esterit hydrolysoituvat jonkin verran vesipitoisessa miljöössä, mutta huomattavasti enemmän, kun ne saatetaan alttiik-

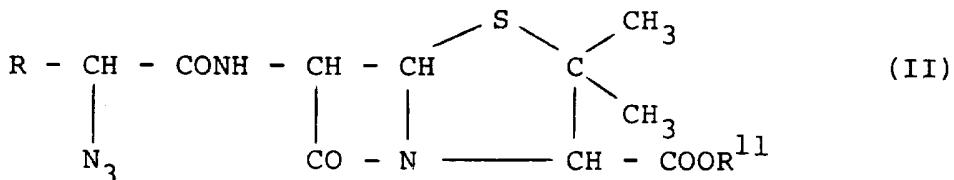
si hydrolyyttisten entsyyymiä vaikuttukselle, esim. sellaisten entsyyymiä vaikuttukselle, joita esiintyy veriseerumissa ja muis- sa ihmiskehon nesteissä. Tämä esterien ominaisuus on hyvin tär- keä, koska se johtaa bakteerinvastaisesti vaikuttavien amino- penisilliinien nopeaan vapautumiseen estereistä, kun nämä ab- sorboituvat suolistoseudulta tai kun niitä tuodaan muulla ta- voin virtaavaan vereen tai kudosnesteisiin.

Mainitut kaavan I mukaiset yhdisteet ovat erinomaisen siedettää- viä ja niitä otetaan edullisesti suun kautta joko sellaisenaan tai niiden suolojen muodossa ja ne voidaan sekoittaa kiinteiden kantajien, apuaineiden tai molempien kanssa. Tällaisissa valmisteissa terapeutisen aineen ja kantajan sekä apuaineen välinen suhde voi vaihdella 1 ja 95 %:n välillä. Valmisteita voidaan muokata esim. tableteiksi, pillereiksi tai rakeiksi tai niitä voidaan lisätä lääkesäiliöihin, kuten kapselihin ja se- okset voidaan pullottaa. Preparaatteja valmistettaessa voidaan käyttää farmaseuttisesti hyväksyttyviä orgaanisia tai epäorgaanisia kiinteitä tai nestemäisiä kantajia, edullisesti suun kautta tai suoleen otettavaksi tai ulkonaista käyttöä varten. Mai- nittujen yhdisteiden preparaatteja valmistettaessa voidaan käyt- tää gelatiinia, laktoosia, tärkkelystä, magnesiumstearaattia, talkkia, kasvis- ja eläinrasvoja sekä öljyjä, luonnonkumia ja polyalkyleneiglykolia sekä muita farmaseuttisia tuotteita var- ten tarkoitettuja tunnettuja kantajia. Edullisin esterisuola on vetykloridi, mutta voidaan käyttää muiden epäorgaanisten tai or- gaanisten happojen, myös antibioottisesti aktiivisten happojen kanssa muodostettuja suoloja, esim. fosfaatteja, asetaatteja tai fenoksimetyylipenisilliinin suoloja. Valmiste voi lisäksi sisältää muita farmaseuttisesti aktiivisia ainesosia, joita on edullista antaa yhdessä mainittujen esterien kanssa infektio- sairauksia hoidettaessa, esimerkiksi muita sopivia antibiootti- sia aineita.

Ihmisen bakteri-infekcioita hoidettaessa annetaan kaavan I mukaisia yhdisteitä esim. sellaisissa määrissä, jotka ovat vas- taavat 5-200 mg/kg/päivä, edullisesti 10-100 mg/kg/päivä osa- annoksina, esim. kaksi, kolme tai neljä kertaa päivässä. Niitä annetaan annosyksikköinä, jotka sisältävät esim. 175, 350, 500 ja 1000 mg yhdisteitä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistus keksinnön mukaisten väliituotteiden kautta suoritetaan joko

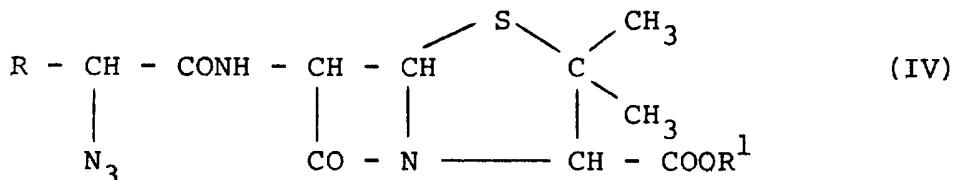
- a) saattamalla kaavan II mukainen  $\alpha$ -substituoitu penisillini tai sen suola



jossa  $\text{R}^{11}$  on vety tai kationi, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava III



jossa X tarkoittaa halogeeniatomia ja  $\text{R}^1$  tarkoittaa samaa kuin yllä, sellaisten yhdisteiden muodostamiseksi, joilla on kaava IV

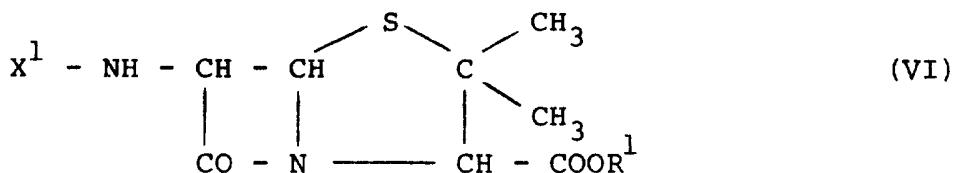


jossa R ja  $\text{R}^1$  tarkoittavat samaa kuin yllä, jolloin tämän väliituotteen  $\text{N}_3$ -substituentti reagoitetaan aminoryhmäksi tai

- b) saattamalla yhdiste, jolla on kaava V

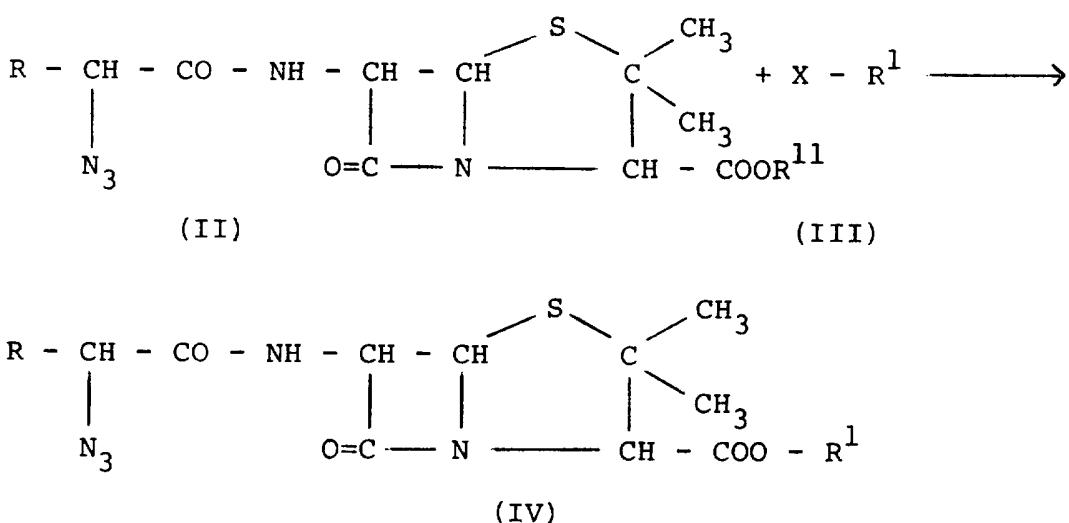


reagoimaan 6-aminopenisillaanihapon esterin kanssa, jolla on kaava VI



joissa kaavoissa V ja VI R ja R<sup>1</sup> tarkoittavat samaa kuin ylä ja radikaalit CO-Y<sup>1</sup> ja X<sup>1</sup>-NH- tarkoittavat sellaisia radikaleja, jotka voivat reagoida toistensa kanssa muodostaen -CO-NH-sidoksen sellaisten yhdisteiden muodostamiseksi, joilla on kava IV, jonka jälkeen tämän välituotteen N<sub>3</sub>-ryhmä reagoitetaan aminoryhmäksi.

Suoritusmuodossa a) reaktio tapahtuu seuraavan reaktioyhtälön mukaisesti



Tämän reaktiokaavan kaavoissa R ja R<sup>1</sup> tarkoittavat samaa kuin yllä. -COOR<sup>11</sup> ja X-R<sup>1</sup> tarkoittavat ryhmiä, jotka voivat reagoida keskenään muodostaen ryhmän -COO-R<sup>1</sup>. R<sup>11</sup> voi esim. olla vety tai alkalimetalliatomi tai tertiaärinen ammoniumryhmä ja X voi olla halogeniatomi, edullisesti kloori tai bromi.

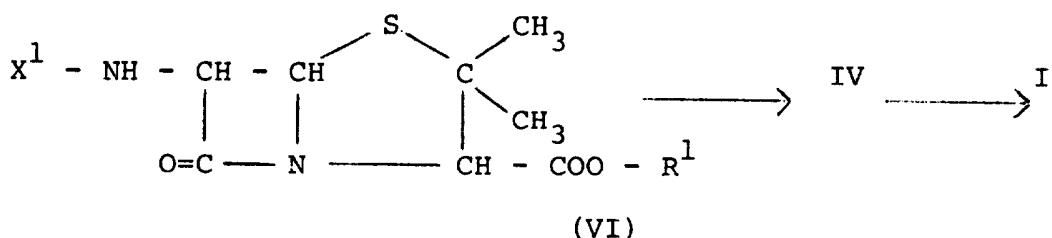
Kaavan II mukaisten yhdisteiden reagoittaminen kaavan III mukaisen yhdisteiden kanssa voidaan suorittaa huoneen lämpötilassa tai sen alapuolella tai kuumentamalla niitä varovasti käytetyn liuottimen kiehumispisteesseen, riippuen substituenttien R<sup>11</sup> ja X merkityksestä. Voidaan käyttää erilaisia orgaanisia liuottimia tai näiden seoksia veden kanssa, esim. asetonia, dioksaania, tetrahydrofuraania, metyylikloridia tai dimetyyliformamidia. Reaktiotuotteet ovat kiteisiä tai öljymäisiä tuotteita, joita voidaan käyttää seuraavassa vaiheessa ilman lisäpuhdistusta. Toistuvilla saostuksilla voidaan öljymäiset tuotteet muuttaa kiteisiksi tai amorfisiksi jauheiksi.

Seuraava reaktiovaihe (IV, I), jossa  $N_3$ -ryhmä saatetaan reagoimaan aminoryhmäksi, voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla esim. hydraamalla  $N_3$ -ryhmä katalyyttisesti jalometallikatalysaattorilla tai Raney-nikkeliillä tai elektrolyyttisesti pelkistämällä.

Suoritusmuodossa b) saatetaan yhdiste, jolla on kaava V



reagoimaan sinänsä tunnetulla tavalla 6-aminopenisillaanihapon esterin kanssa, jolla on kaava VI



Näissä kaavoissa R ja  $R^1$  tarkoittavat samaa kuin yllä ja radikaalit  $-CO-Y^1$  ja  $X^1-HN-$  ovat sellaisia, että ne voivat reagoida keskenään muodostaen ryhmän  $-CONH-$ . Ryhmä  $-CO-Y^1$  voi esim. olla happohalogenidin radikaali, esim. happokloridi tai hoppobromidi, anhydridi, seka-anhydridi, alkyylihiilihapon, esim. isobutyylihiilihapon kanssa, hiilihappo, epäorgaaninen hoppo tai sulfonihappo tai radikaali, joka on saatu reagoittamalla  $\alpha$ -substituoitu fenylietikkahappo ja karbodi-imidi tai  $N,N'$ -karbonyylidi-imidatsoli tai samalla tavalla reagoivan yhdisteen kanssa.  $X^1$  voi olla vety tai trialkyylisilyyliiryhmä, jonka alkyyliiryhmässä on korkeintaan 5 hiiliatomia. Reaktio voidaan suorittaa orgaanisessa liuottimessa tai tällaisen liuottimen seoksessa veden kanssa, joko alhaisessa lämpötilassa tai hieman kohotetussa lämpötilassa. Sopivia liuottimia ovat metyleenikloridi, kloroformi, etyyliasettaatti, asetoni, dimetyyliformamidi tai dietyyliasetamidi, eetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani tai sentapainen inertti liuotin. Reaktiotuotteet erotetaan tavaramaiseen tapaan, esim. saostamalla toistuvasti tai poistamal-

la liuotin, minkä jälkeen ne uudelleenkiteytetään liuottimesta. Kaavan V yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä, joita voidaan valmistaa peptidikemiassa tunnetuilla standardimenetelmillä.

Kaavan VI mukaiset yhdisteet ovat uusia yhdisteitä, jotka ovat väliituotteita kaavan I yhdisteiden synteesissä. Niitä voidaan valmistaa saattamalla suolan, esim. alkalimetallisuolan tai trietyyliammoniumsuolan muodossa oleva 6-aminopenisillaanihappo reagoimaan halogeenialkyyliesterin kanssa, jolla on kaava  $X-R^1$ <sup>1</sup> (III), jossa X on halogeeniatomi, edullisesti klori- tai bromi-atomti, tai toiminnalisesti ekvivalenttinen ryhmä, kuten sulfonylioksiradikaali. 6-aminopenisillaanihappoa voidaan käyttää sellaisenaan tai 6-aminoryhmä voidaan suojata esterointiproses- sin aikana. Ainoastaan helposti, laktaamirengasta tai esteri-ryhmää heikentämättä, poistettavat suojaryhmät ovat sopivia tässä tapauksessa, esim. trifenyylimetyyli- tai trimetyylisilyyli- radikaalit. Reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuotti- messa, esim. asetonissa, dimetyyliformamidissa tai metyleeni- kloridissa, huoneen lämpötilassa tai sen alapuolella tai jonkin verran kohotetussa lämpötilassa. Jos aminoryhmä on suojattu, voidaan suojaavan ryhmän poistaminen suorittaa erilaisilla ta- voilla, esim. hydraamalla tai hydrolysoimalla neutraaleissa tai happamissa olosuhteissa, joissa laktaamirengas ja esteriryhmä jäävät koskemattomiksi. Kaavan VI ( $X^1 = H$ ) mukaiset reaktiotuot- teet erotetaan edullisesti niiden hoppoadditiosuolojen muodos- sa, esim. p-tolueenisulfonihapon tai muiden epäorgaanisten tai orgaanisten hoppojen kanssa, kuten rikkihapon, fosforihapon, suolahapon, etikkahapon, maleiinihapon, viinihapon ja muiden samankaltaisten hoppojen kanssa.

Kaavan VI mukaisia yhdisteitä voidaan myös valmistaa esteröimäl- lä teollisesti saatavissa olevia penisilliinejä tai edullisesti niiden suoloja yhdisteellä, jolla on yllä oleva kaava III, se- lostetuissa olosuhteissa, minkä jälkeen saadun penisilliinies- terin sivuketju lohkaistaan kaavan VI mukaisen 6-aminopenisil- laaniesterin tai sen suolan muodostamiseksi. Edullisesti käyte- tään bensyylipenisilliiniä tai fenoksimetyylipenisilliiniä. Ami- disidoksen katkaiseminen voidaan suorittaa belgialaisessa paten- tissa n:o 698 596 selostetun menetelmän muunnoksella, jossa 6- asyyliaminipenisillaanihapon esteri saatetaan reagoimaan hoppo-

halogenidin kanssa hoppoa sitovan aineen läsnäollessa, kuten kinoliinin tai pyridiinin läsnäollessa. Edullinen happohalogenidi on kuitenkin fosforipentakloridi, jonka ansiosta reaktio voidaan tässä tapauksessa suorittaa alhaisessa lämpötilassa, joka lisää muodostuneen väliuotteen stabiliteettia, joka luultavasti on iminohalogenidi. Reaktio voidaan suorittaa erilaisissa liuottimissa, mutta edullisesti liuottimet ovat kloroformi ja metyleenikloridi.

Väliuotetta ei eroteta, vaan sitä käsitellään primäärisen alkoholin ylimäärällä iminoeetterin muodostamiseksi. Reaktiolämpötila ja reaktioaika riippuvat käytetystä alkoholista. Useimmissa tapauksissa lämpötila välillä -20°C ja +20°C on sopiva.

Iminoetteriä ei myöskään eroteta, vaan se saatetaan alttiiksi happamalle alkoholyysille tai hydrolyysille C-N-sidoksen avaamiseksi ja vastaavan kaavan VI mukaisen 6-aminopenisillaani-happoesterin muodostamiseksi. Vaihtoehtoisesti voidaan sivuketju lohkaista entsymaattisesti sinänsä tunnetulla tavalla, esim. ranskalaisessa patentissa n:o 1 576 027 selostetulla tavalla. Yleisesti käytetyissä menetelmissä voidaan 6-aminopenisillaani-hapon esterit erottaa reaktioseoksesta sinänsä tai epäorgaanisten hoppojen suolojen muodossa, esim. vetykloridin tai tosylaatin muodossa.

Keksintöä selostetaan alla lähemmin esimerkkien avulla.

#### Esimerkki 1

##### l'-asetoksietyyli- $\alpha$ -amino- $\delta$ -metyylipentyylipenisillanaatti

Kalium  $\alpha$ -atsido- $\delta$ -metyylipentyylipenisillanaattia (2,9 g, 0,0071 moolia) 70 %:sessä dioksaanissa sekoitettiin 2 päivää  $\alpha$ -kloorietyyliasetaatin (2,6 g, 0,021 moolia) kanssa natriumbikarbonaatin (3,6 g, 0,043 moolia) läsnäollessa. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyliasetatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin l'-asetoksietyyli- $\alpha$ -atsido- $\delta$ -metyylipentyylipenisillanaattia (1,3 g) öljymäisenä jäähönöksenä.

Tuotteella oli voimakas absorptio arvoissa  $2120\text{ cm}^{-1}$  ja  $1750\text{ cm}^{-1}$  luonteenomaisesti atsidoryhmälle ja  $\beta$ -laktaami- sekä esteriryh-

mille. Se liuotettiin 70 %:seen etanoliaan ja hydrattiin 30 min esihydratulla Raney-nikkeli katalysaattorilla. Katalysaattori poistettiin suodattamalla ja pestiin etanolilla. Suodate laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin vedellä ja uutettiin sen jälkeen vedellä lisäten laimennettua suolahappoa, kunnes pH laski arvoon 2,5. Vesifaasi erotettiin ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin 1'-asetoksietyyli- $\alpha$ -amino- $\delta$ -metyylipentyylipenisillanaatin vetykloridia (0,7 g) vaaleankeltaisten kiteiden muodossa.

Tuotteella oli voimakas  $\beta$ -laktaamiabsorptio välillä 1770-1740  $\text{cm}^{-1}$  ja se ehkäisi Staph. aureus Oxford'in kasvua väkevyydessä 0,63  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### Esimerkki 2

6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillaanihapon 1'-asetoksietyyliesteri

6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillaanihapon (96 %, 12,4 g, 0,03 moolia) natriumsuola dispergoitiin kuivaan dimetyyliformamidiin (30 ml) ja sekoittaen sekä jäillä jäähdyttäen lisättiin  $\alpha$ -kloorietyyliasettaattia (3,7 g, 0,03 moolia) liuotettuna kuivaan dimetyyliformamidiin (15 ml). 30 minuutin jälkeen sekoitusta jatkettiin ilman jäähdytystä yön yli. Reaktioseos kaadettiin kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen (500 ml), jolloin saatiin valkea emulsio. Tämä emulsio laimennettiin vedellä (400 ml) ja uutettiin kolmasti eetterillä. Yhdistetyt eetterifaasit pestiin vedellä ja kyllästetystä natriumkloridiliuoksella sekä kuivattiin. Eetteriliuoksen poistaminen tyhjöhäihdutuksellä antoi 6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillaanihapon  $\alpha$ -asetoksietyyliesteriä (3,1 g), jonka puhtausaste oli 58 % (hydraksiyliamiinikoe).

Tuotteella oli voimakas infrapuna-absorptio arvoissa  $2100 \text{ cm}^{-1}$  ja  $1760 \text{ cm}^{-1}$ , mikä viittaa atsidoryhmän ja  $\beta$ -laktaamirenkaan läsnäoloon.

Esimerkki 3

l'-asetoksietyyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamido)penisillanaatti

a)  $\alpha$ -asetoksietyyli-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillanaattia (58 %, 2,8 g) liuotettuna etyyliasettaattiin (40 ml) käsiteltiin 0,2 M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ :lla (40 ml), hapotettiin pH-arvoon 2,2 2M suolahapolla ja hydrattiin hiilen päällä olevalla palladium-katalysaattorilla ympäristön olosuhteissa 2 tuntia. Katalysaattori poistettiin suodattamalla ja pestiin etyyliasettaatilla ja puskurilla. Yhdistettyjen suodatteiden orgaaninen faasi erotettiin ja uutettiin vedellä pH-arvossa 2,1. Yhdistetyt happamat vesifaasit pestiin eetterillä, kerrostettiin etyyliasettaatilla ja neutraloitiin lisäämällä 2N natriumhydroksidia samalla sekoittaaen. Vesifaasi erotettiin ja uutettiin kerran etyyliasettaatilta. Neutraloitujen vesiliuosten yhdistetyt etyyliasettaattiuitteet pestiin suolaliuoksella ja vedellä ja uutettiin kahdesti vedellä pH-arvossa 2,5 lisäämällä 2M suolahappoa. Yhdistetyt happamat vesiuutteet pestiin eetterillä ja väkevöitiin tyhjössä 25°C:ssa, jolloin saatuiin öljymäinen jäähnös, joka liuotettiin isopropanoliin ja haihdutettiin tyhjössä useita kertoja, jolloin saatuiin l'-asetoksietyyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamido)penisillanaatin vetykloridi (1,1 g) vaaleankeltaisen jauheen muodossa, jonka puhtaus oli 100 %:nen (hydroksyyliamiinikoe).

Tuote ehkäisi Staph. aureus Oxford'in kasvua väkevyydessä 0,32  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , E. coli'n ja P. mirabiliksen kasvua väkevyydessä 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

b) l'-asetoksietyyli-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillanaattia /voimakas infrapuna-absorptio arvossa  $2100 \text{ cm}^{-1}$  (atsidoryhmä) ja  $1780-1760 \text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -laktaami, esteri)/ valmistettiin natrium-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillanaatista,  $\alpha$ -kloorietyyliasettaista ja natriumbikarbonaatista seuraavassa esityyllä menetelmällä:  $\alpha$ -kloorietyyliasettaattia (368 g, 3 moolia) lisättiin tipottain natrium-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillanaatin (397 g, 1 mooli) sekoitettuun liuokseen 70 %:sessä dioksaanissa (1275 ml) huoneen lämpötilassa, samalla kun seosta pidettiin pH-arvossa 8 lisäämällä natriumbikarbonaattia. Klooriesterin tultua lisätyksi lisättiin natriumbikarbonaattia, niin että sen kokonaismääräksi tuli 504 g (6 moolia).

Reaktioseosta sekoitettiin 48 tuntia ja uutettiin sen jälkeen toistuvasti etyliasetaatilla ja yhdistetyt uutteet pestiin vedellä ja suolaliuoksella. Etyliasetatissa (800 ml) oleva atsidoesteri hydrattiin ympäristön olosuhteissa hiilikatalysatorilla (25 g) olevalla palladiumilla (5 %). Katalysaattori poistettiin suodattamalla ja pestiin etyliasetaatilla. Yhdistetyt suodatteet uutettiin vedellä pH-arvossa 2,5 lisäämällä laimeaa suolahappoa. Vesifaasin lyofilisointi antoi 1'-asetoksietyyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamido)penisillanaatin vetykloridia (110 g), sp. 160-164°C (hajoaa),  $[\alpha]_D^{20} + 184^\circ$  (C = 1, CHCl<sub>3</sub>); + 179,9 (1 = 1,50 %:nen isopropanoli).

(Saatu: C 50,78, H 5,49, N 8,76, O 20,22, S 6,58, Cl 7,39 %. Laskettu yhdisteelle C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>SCl: C 50,90, H 5,55, N 8,90, O 20,34, S 6,79, Cl 7,51 %.)

Tuotteella oli voimakas infrapuna-absorptio välillä 1780-1755 cm<sup>-1</sup>, mikä viittaa  $\beta$ -laktaami- ja esterikarbonylien läsnäoloon ja sen havaittiin ehkäisevän Staph. aureus Oxford'in kasvua väkevyydessä 0,25 µg/ml.

#### Esimerkki 4

Toistamalla esimerkin 3a menetelmä saatiin seuraava 6-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamido)penisillaanihapon vetykloridin esteri vastaavasta atsidoyhdisteestä.

Esteri	Pitoisuus (%)	MIK (µg/ml)		
		Staph.aur. Oxford	E.coli	P.mirabilis
Metoksikarbonylioksimetyyliesteri	69	0,16	25	6,25

(väkevrysraja hydroksamaattimenetelmän mukaisesti, bakteerinvasiveinen vaikutus määrättiin putkilaimennusmenetelmällä viljelyväliaineessa).

Kaikki esimerkkin 3 ja 4 esterit hydrolysoitiin, jolloin muodostui 6-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamidi)penisillaanihappoa, hautoalla (37°C) ihmisen seerumilla.

## Esimerkki 5

l'-propionylioksietyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamido)-penisillanaatti

Natrium-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillanaattia (6,0 g, 0,015 moolia),  $\alpha$ -kloorietyylipropionaattia (5,7 g, 0,042 moolia) ja natriumbikarbonaattia (7,1 g, 0,084 moolia) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 65 tuntia 70 %:ssessa dioksaanissa (100 ml). Reaktioseoksen kiinteä faasi poistettiin suodattamalla ja pestiin dioksaanilla. Yhdistetyt suodatteet väkevöitiin tyhjössä ja käsiteltiin benseenin (50 ml) ja kyllästetyn natriumbikarboonaatin liuoksen (25 ml) seoksella. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin l'-propionylioksietyli-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillanaattia (1,3 g) keltaisen öljyn muodossa, jolle oli tunnusomaista voimakas infrapuna-absorptio arvoissa 2110 ja  $1780-1750\text{ cm}^{-1}$ , viitaten atsido-,  $\beta$ -laktaami- ja esteri-ryhmien läsnäoloon.

Etyyliasetaatissa (50 ml) olevaa atsidoesteriä hydrattiin 30 minuuttia ympäristön olosuhteissa esihydratulla palladiumilla (5 %) pääällystetyllä hiilikatalysaattorilla (1,3 g). Katalysaatori poistettiin suodattamalla ja pestiin etyyliasetatilla ja vedellä. Yhdistettyjen suodatteiden pH säädettiin arvoon 2,2 lisäämällä laimeaa suolahappoa. Vesifaasi erotettiin ja orgaaninen faasi uutettiin vielä kerran vedellä pH-arvossa 2,2. Yhdistetyt vesipitoiset uutteet lyofilisoitiin, jolloin saatiin l'-propionylioksietyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamido)penisillanaatin vetykloridia (0,6 g) amorfisen kiintoaineen muodossa.

Tuotteen infrapunkirjolla oli voimakas  $\beta$ -laktaami- ja esteri-karbonyyliabsorptio arvossa  $1760\text{ cm}^{-1}$ . Sen todettiin ehkäisevän Staph. aureus Oxford'in kasvua väkevyydessä  $0,63\text{ }\mu\text{g/ml}$ .

## Esimerkki 6

l'-isobutyroksiettyli- ja l'-valeryylioksietyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamido)penisillanaatit

Toistamalla esimerkissä 5 selostetut kokeet, mutta korvaamalla  $\alpha$ -kloorietyylipropionaatti  $\alpha$ -kloorietyylisobutyraatilla ja

$\alpha$ -kloorietyylivaleraatilla saadaan väliuotteena 1'-isobutyroksietyyli- ja 1'-valerryylioksietyyli-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyyliaasetamido)penisillanaatteja.

Yhdisteille oli tunnusomaista, että niiden infrapunakirjo osoitti voimakkaita absorptioivoja arvoissa  $2100\text{ cm}^{-1}$  ja  $1780-1730\text{ cm}^{-1}$ , johtuen atsido-,  $\beta$ -laktaami- ja esteriryhmistä. Hydrattessa saatiin 1'-isobutyroksietyyli- ja 1'-valerryylioksietyyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyyliaasetamido)penisillanaatteja, jotka erotettiin vetyklorideina. Aminoestereillä oli voimakas  $\beta$ -laktaami- ja esteriabsorptio niiden infrapunakirjossa arvossa  $1760\text{ cm}^{-1}$ .

#### Esimerkki 7

6-(D- $\alpha$ -atsidofenyyliaasetamido)penisillaanihapon metoksikarbonyylioksietyyliesteri

Korvaamalla esimerkissä 2  $\alpha$ -kloorietyyliaasettaatti monoklooridi-metyylikarbonaatilla (3,7 g, 0,03 moolia), mutta toimimalla muutoin samalla tavoin kuin mainitussa esimerkissä saatiin 6-(D- $\alpha$ -atsidofenyyliaasetamido)penisillaanihapon metoksikarbonyylioksi-metyyliesteriä (6,6 g), jonka pitoisuus oli 76,5 % (hydroksyyliamiinikoe).

Tuotteella oli voimakas infrapuna-absorptio arvossa  $2100\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ -ryhmä) ja  $1765\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -laktaamirengas).

#### Esimerkki 8

Metoksikarbonyylioksietyyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyyliaasetamido)penisillanaatti

Esimerkkien 7 ja 4 menetelmän mukaisesti valmistettiin metoksikarbonyylioksietyyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyyliaasetamido)penisillaatti lähtemällä natrium-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyyliaasetamido)penisillanaatista (24,2 g, 0,06 moolia), ja kloorimetyylietyylikarbonaatista (6,2 g, 0,06 moolia). Yhdiste erotettiin sen vetykloridina (5,6 g), sp.  $145-150^\circ\text{C}$  (hajoaa).  $\Delta_D^{20}$ : +182,5 (C = 1,  $\text{CHCl}_3$ ); +191,2 (C = 1, 50 % isopropanoli), (havaittu: C 48,04, H 5,27, O 23,67, N 8,94, S 6,57 ja Cl 6,36 %).

Laskettu yhdisteelle  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$  Cl: C 48,15, H 5,10, N 8,87, O 23,63, S 6,77 ja Cl 7,48 %).

Tuotteella oli voimakas infrapuna-absorptio välillä 1780-1760  $\text{cm}^{-1}$ , mikä viittaa  $\beta$ -laktaami-ja esterikarbonyylien läsnäoloon. Sen todettiin ehkäisevän Staph. Aureus Oxford'in kasvua väkevyydessä 0,13  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### Esimerkki 9

1'-etoksikarbonyylioksi-etyyli-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillanaatti

6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillaanihapon natriumsuola (4,0 g, 0,01 moolia) dispergoitiin kuivaan dimetyyliformamidiin (10 ml) ja käsiteltiin sekoittaen 50°C:ssa  $\alpha$ -kloori-dietyylikarbonaatilla (1,5 g, 0,01 moolia) liuotettuna kuivaan dimetyyliformamidiin (6 ml). 20 tunnin sekoituksen jälkeen 50°C:ssa reaktioseos jäähdytettiin ja kaadettiin jääkylmään kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen ja uutettiin kolmesti eetterillä. Yhdistetyt eetterifaasit pestiin vedellä ja suolaliuksella ja kuivattiin. Tyhjöhaihduttamalla saatiin 6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillaanihapon  $\alpha$ -etoksikarbonyylioksietyyliesteriä (2,6 g) kellanruskean lasimaisen aineen muodossa.

Tuotteella oli voimakas infrapuna-absorptio arvoissa 2100  $\text{cm}^{-1}$  ja 1750  $\text{cm}^{-1}$  mikä viittaa atsidoryhmän ja  $\beta$ -laktaamirenkaan sekä esteriryhmän läsnäoloon.

#### Esimerkki 10

1'-etoksikarbonyylioksi-etyyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamido)penisillanaatti

6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillaanihapon  $\alpha$ -etoksikarbonylioksietyyliesteriä (2,5 g) liuotettiin etyyliasetaatteihin (40 ml) ja 0,4 moolia  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  hapotettuna pH-arvoon 2,2 2 moolisella suolahapolla (40 ml) ja 10 % palladiumia hiilikatalysatorilla (4 g) lisättiin ja hydraus suoritettiin normaalissa paineessa 0,5 tuntia. Katalysaattori erotettiin suodattamalla ja pestiin etyyliasetatilla ja puskuriliuksella. Suodate erotettiin ja orgaaninen faasi uutettiin vedellä pH-arvossa 2,1. Yhdistetyt happamat vesifaasit pestiin eetterillä, etyyliasetatia lisättiin ja neutralointi suoritettiin sekoittaen 2 moolisella natriumhydroksidilla. Faasit erotettiin ja vesiliuos uutettiin uudelleen etyyliasetatilla. Molemmat etyyliasetatit-

uutteet yhdistettiin, pestiin suolaliuoksella ja vedellä ja uuttettiin vedellä pH-arvossa 2,5 lisäämällä 2 moolista suolahappoa. Etyyliasetaattifaasin uutto toistettiin kerran. Yhdistetyt happamat vesiuutteet pestiin eetterillä ja väkevöitiin tyhjössä 25°C:ssa. Puolikiinteä jäännös liuotettiin isopropanoliin ja uudelleen väkevöitiin, jolloin menetelmä toistettiin kerran. Jäännös sekoitettiin eetterin kanssa, suodatettiin ja pestiin eetterillä, jolloin saatiin 6-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamido)penisililaanihappovetykloridin  $\alpha$ -etoksikarbonylioksietyyliesteriä kelanvalkoisen jauheen muodossa, jonka pitoisuus oli 86,4 % (hydraksiyliamiinikoe).

Tuote ehkäisi Staph. aureus Oxford'in kasvua väkevyydessä 0,13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ja E. colin kasvua väkevyydessä 125  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (liuostesti agarilla) ja sen infrapunakirjossa oli voimakas absorptio  $1750 \text{ cm}^{-1}$  mikä ilmaisee  $\beta$ -laktaami- ja esterifunktion läsnäoloa.

Atsidoesteriä (3,2 g) saatiin myös käsittelemällä 1'-etoksikarbonylioksietyyli-6-aminopenisillanaatin vetykloridia (3,3 g, 0,01 moolia) kuivassa dimetyyliformamidissa (50 ml)  $\alpha$ -atsido-fenyliasetyylikloridilla (2 g, 0,01 moolia) trietyyliamiinin (2 g, 0,01 moolia) läsnäollessa. Reaktioseoksen laimennuksen jälkeen vedellä erotettiin esteri uuttamalla etyyliasetaatilla.

#### Esimerkki 11

1'-etoksikarbonylioksietyyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamido)penisillanaatti

Esimerkissä 3b esitetyn menetelmän mukaisesti valmistettiin 1'-etoksikarbonylioksietyyli-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillanaattia (98 g) natrium-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillanaatista (397 g, 1 mooli),  $\alpha$ -klooridietyylikarbonaatista (458 g, 3 moolia) ja natriumbikarbonaatista (504 g, 6 moolia). Tuotteella oli voimakas infrapuna-absorptio arvoissa  $2090 \text{ cm}^{-1}$  ja  $1780-1750 \text{ cm}^{-1}$ , mikä ilmaisee atsidoryhmän ja  $\beta$ -laktaamisekä esterikarbonylien läsnäoloa.

Se liuotettiin etyyliasetaattiin (700 ml) ja hydrattiin ympäristön olosuhteissa palladiumilla (5 %) päälystetystä hiilikata-

lysaattorilla (18 g). Katalysaattori poistettiin suodattamalla ja pestiin etyyliasetatilla. Yhdistetyt suodatteet uutettiin vedellä pH-arvossa 2,5 lisäämällä laimeaa suolahappoa. Vesifaa-sin lyofilisointi antoi 1'-etoksikarbonylioksietyyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamido)-penisillanaatin vetykloridia (94 g), sp. 171-176°C (hajoaa).  $\Delta_D^{20} +161,5$  ( $C = 1$ ,  $CHCl_3$ ); +171,8 ( $C = 1,50\%$  isopropanoli). (Havaittu: C 50,06, H 5,82, O 22,26, W 8,35, S 6,56, Cl 7,19 %. Laskettu yhdisteelle  $C_{21}H_{28}W_3O_7SCl$ : C 50,24, H 5,68, W 8,37, O 22,31, S 6,39, Cl 7,06 %).

Tuotteella oli voimakas infrapuna-absorptio välillä 1780-1750  $cm^{-1}$ , johtuen  $\beta$ -laktaami- ja esterikarbonyyleistä, ja sen todettiin ehkäisevän Staph. aureus Oxford'in kasvua väkevyydessä 0,13  $\mu g/ml$ .

#### Esimerkki 12

Etoksikarbonylioksimetyyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamido)penisillanaatti

Natrium-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillanaatin (12,1 g, 0,03 moolia) sekoitettua suspensiota kuivassa dimetyyliformamidissa (30 ml) käsiteltiin kloorimetyylietyylikarbonaatilla (4,2 g, 0,03 moolia) kuivassa dimetyyliformamidissa (15 ml) jäähautteessa. 45 minuutin jälkeen jäähdytyshaude poistettiin ja sekoitusta jatkettiin yön yli. Tumma reaktioseos kaadettiin tilavuudeltaan kaksi kertaa suurempaan kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliukseen ja saatu kiinteä faasi poistettiin suodattamalla ja pestiin vedellä ja eetterillä. Yhdistetyt suodatteet uutettiin eetterillä. Eetteriuutteet pestiin vedellä, kuivattiin ja hahdutettiin tyhjössä huoneen lämpötilassa, jolloin saatiin etoksikarbonylioksimetyyli-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillanaattia (4,7 g) ruskehtavan öljyn muodossa.

Tuotteella oli voimakkaita infrapuna-absorptiovivoja arvoissa 2120  $cm^{-1}$  ja 1780-50  $cm^{-1}$ , johtuen atsidoryhmästä ja  $\beta$ -laktaamisekä esterikarbonyyleistä.

Atsidoesteri (2,6 g) liuotettiin 60 %:seen metanoliiin (50 ml) ja hydrattiin 30 minuutin paineessa 4,2 ik. esihydratulla Raney-nikkeli katalysaattorilla. Katalysaattori poistettiin suodattamalla ja pestiin etanolilla. Suodate laimennettiin vedellä ja

uutettiin etyyliasetatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin vedellä ja uutettiin sen jälkeen vedellä lisäämällä laimeaa suolahappoa, kunnes pH laski arvoon 2,5. Vesifaasi erottiin ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin kiteistä 1'-etoksi-karbonylioksimetyyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamido)penisillanaattitykloridia (0,7 g). Tuotteella oli voimakas infrapuna-absorptio arvoissa  $1760\text{ cm}^{-1}$  ja ehkäisi Staph. aureus Oxford'in kasvua väkevyydessä 0,05  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### Esimerkki 13

Propoksikarbonylioksimetyyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamido)penisillanaatti

Esimerkin 12 menetelmän mukaisesti saatiin propoksikarbonylioksimetyyli-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillanaattia (5,2 g) natrium-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillanaatista (12, 1 g, 0,03 moolia) ja kloorimetyyli-n-propyylikarbonaatista (4,6 g, 0,03 moolia). Sillä oli voimakas infrapuna-absorptio arvoissa 2120 ja  $1780-1740\text{ cm}^{-1}$ , mikä ilmaisee atsidoryhmän ja  $\beta$ -laktaami- sekä esterikarbonylien läsnäoloa.

Raney-nikkeliillä hydrattaessa antoi atsidoesteri (2,9 g) propoksikarbonylioksimetyyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamido)penisillanaattia, joka erotettiin sen vetykloridin muodossa (1,0 g). Sillä oli voimakkaita  $\beta$ -laktaami- ja esteriabsorptiovivoja infrapunakirjossa arvoissa  $1775\text{ cm}^{-1}$  ja se ehkäisi Staph. aureus Oxford'in kasvua väkevyydessä 0,05  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### Esimerkki 14

Isopropoksikarbonylioksimetyyli - 6-(D- $\alpha$ -aminofenyliasetamido)-penisillanaatti

Esimerkissä 12 selostetulla tavalla saatiin isopropoksikarbonylioksimetyyli-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillanaatti (7,2 g) natrium-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyliasetamido)penisillanaatista (9,9 g, 0,025 moolia) ja kloorimetyyli-isopropyylkarbonaatista (3,8 g, 0,025 moolia). Sen infrapunakirjossa oli voimakkaita absorptiovivoja arvoissa  $2110\text{ cm}^{-1}$  (atsidoryhmä) ja  $1780-1740\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -laktaami- ja esterikarbonyylejä).

Raney-nikkellillä hydrattaessa reagoi atsidoesteri (4,4 g) iso-propoksikarbonylioksimetyyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyyliaasetamido)penisillanaatiksi, joka erotettiin sen vetykloridin muodossa (1,3 g). Sillä oli voimakas infrapuna-absorptio arvossa  $1760\text{ cm}^{-1}$ , mikä on luonteenomaista  $\beta$ -laktaami- ja esterikarbonyyleille ja se ehkäisi Staph. aureus Oxford'in kasvua väkevyydessä 0,05  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### Esimerkki 15

Butoksikarbonylioksimetyyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyyliaasetamido)penisillanaatti

Esimerkin 12 menetelmän mukaisesti valmistettiin butoksikarbonylioksimetyyli-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyyliaasetamido)penisillanaattia (6,0 g) natrium-6-(D- $\alpha$ -atsidofenyyliaasetamido)penisillanaatista (9,9 g, 0,025 moolia) ja kloorimetyyli-n-butyylkarbonaatista (4,2 g, 0,025 moolia). Yhdisteellä oli voimakas infrapuna-absorptio arvoissa  $2120\text{ cm}^{-1}$  (atsidoryhmä) ja  $1780-1750\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -laktaami- ja esterikarbonylit).

Atsidoesteri (2,9 g) hydrattiin Raney-nikkellillä, jolloin saatiin butoksikarbonylioksimetyyli-6-(D- $\alpha$ -aminofenyyliaasetamido)-penisillanaattia, joka erotettiin sen vetykloridin muodossa (1,0 g). Sillä oli voimakas infrapuna-absorptio välillä  $1780-1770\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -laktaami- ja esterikarbonyli) ja se ehkäisi Staph. aureus Oxford'in kasvua väkevyydessä 0,05  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### Esimerkki 16

1'-asetoksietyyli-6-(D- $\alpha$ -amino-m-fluorifenyyliaasetamido)penisillanaatti

Kuivassa dimetyliformamidissa (50 ml) olevaa 1'-asetoksietyyli-6-aminopenisillanaattivetykloridia (3,4 g, 0,01 moolia) sekotettiin jäähautteessa ja käsiteltiin N,N-dimetyylianiliinilla (2,4 g, 0,02 moolia), minkä jälkeen seurasi käsiteily liuoksella, jossa oli  $\alpha$ -atsido-m-fluorifenyyliaasetyylikloridia (2,1 g, 0,01 moolia) kuivassa eetterissä (5 ml). 1 tunnin sekoituksen jälkeen lisättiin vettä (100 ml) ja seoksen pH säädettiin arvoon 6,5 ja uutettiin kolmasti etyyliasetaatilla. Yhdistetyt

orgaaniset uutteet pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin sekä hahdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin l'-asetoksietyyli-6-(D- $\alpha$ -atsido-m-fluorifenyliasetamido)penisillanaattia (1,5 g) öljymäisen jäänöksen muodossa. Tällä tuotteella oli voimakas infrapuna-absorptio arvossa 2110 ja  $1780-1750\text{ cm}^{-1}$ , mikä viittaa atsidoryhmän ja  $\beta$ -laktaami- sekä esterikarbonyylien läsnäoloon.

Atsidoesteri (0,7 g) liuotettiin 60 %:seen etanolliin (7 ml) ja lisättiin esihydrattuun Raney-nikkeli katalysaattoriin (0,7 g) 80 %:sessä etanolissa (5 ml) ja hydrattiin 30 minuuttia ympäristön olosuhteissa. Katalysaattori poistettiin suodattamalla ja pestiin etanolilla. Yhdistetyt suodatteet väkevöitiin tyhjössä  $35^{\circ}\text{C}$ :ssa öljymäiseksi jäänökseksi, joka liuotettiin etyyli-asetaattiin. Vettä (20 ml) lisättiin ja pH säädettiin arvoon 1,6 lisäämällä 2N suolahappoa sekoitettuun seokseen. Vesifaasi erotettiin ja hahdutettiin tyhjössä  $35^{\circ}\text{C}$ :ssa, jolloin saatiin l'-asetoksietyyli-6-(D- $\alpha$ -amino-m-fluorifenyliasetamido)penisillanaatin vetykloridia (0,4 g) kitesenä jäänöksenä.

Tuotteen todettiin ehkäisevän Staph. aureus Oxford'in kasvua väkevydessä 0,25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ja sen infrapunkirjossa oli voimakas  $\beta$ -laktaamiabsorptio arvossa  $1760\text{ cm}^{-1}$ .

#### Esimerkki 17

l'-etyylioksikarbonyylioksietyyli-6-(D- $\alpha$ -amino-m-fluorifenyylisetamido)penisillanaatti

70 %:sessä dioksaanissa (15 ml) olevan natrium-6-(D- $\alpha$ -atsido-m-fluorifenyliasetamido)penisillanaattiin (4,2 g, 0,01 moolia) ja natriumbikarbonaattiin (5,1 g, 0,06 moolia) lisättiin  $\alpha$ -klooridietyylikarbonaattia (4,6 g, 0,03 moolia) ja seosta sekoitettiin 2 päivää huoneen lämpötilassa. Reaktioseos suodatettiin, jäänös pestiin dioksaanilla ja yhdistetyt suodatteet hahdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös liuotettiin seokseen, jossa oli benseeniä (40 ml) ja kyllästettyä natriumbikarbonaatti-vesiliuosta (20 ml). Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja hahdutettiin, jolloin saatiin l'-etyy-

lioksikarbonyylioksietyyli-6-(D- $\alpha$ -atsido-m-fluorifenyliasetamido)penisillanaattia (1,0 g).

Tuotteella oli voimakas infrapuna-absorptio arvoissa 2100 ja  $1750\text{ cm}^{-1}$ , mikä vastaa atsidoryhmää ja  $\beta$ -laktaami- sekä esteriryhmiä.

Se liuotettiin etyyliasetaattiin (10 ml) ja lisättiin palladiumilla (5 %) pääällystettyyn hiilihydrauskatalysaattoriin (0,5 g), joka oli esihydrattu etyyliasetaatissa (5 ml) ja hydrattiin 2 tuntia ympäristön olosuhteissa. Katalysaattori poistettiin suodattamalla ja pestiin etyyliasetaatilla. Vettä (10 ml) lisättiin yhdistettyihin suodatteisiin ja pH säädettiin arvoon 2,2 lisäämällä 2N suolahappoa sekoitettuun seokseen. Vesifaasi erotettiin, pestiin eetterillä ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin 1'-etyylioksikarbonyylioksietyyli-6-(D- $\alpha$ -amino-m-fluorifenyliasetamido)penisillanaattivetykloridia (0,2 g) valkoisten kiteiden muodostamana jäänöksenä.

Tuotteen infrapunkirjossa oli voimakas absorptio arvoissa  $1780\text{ cm}^{-1}$ , mikä vastaa  $\beta$ -laktaamirengasta. Se ehkäisi Staph. aureus Oxford'in kasvua väkevyydessä 0,13  $\mu\text{g}/\text{mooli}$ .

#### Esimerkki 18

1'-asetoksietyyli-6-(D- $\alpha$ -amino-p-fluorifenyliasetamido)penisillanaatti

Käytämällä esimerkissä 17 selostettua menetelmää valmistettiin 1'-asetoksietyyli-6-(D- $\alpha$ -atsido-p-fluorifenyliasetamido)penisillanaattia (2,2 g) natrium-6-(D- $\alpha$ -atsido-p-fluorifenyliasetamido)penisillanaatista (4,2 g, 0,01 moolia),  $\alpha$ -kloorietyyliasetaatista (3,7 g, 0,03 moolia) ja natriumbikarbonaatisata (5 g, 0,06 moolia). Tuotteen infrapunkirjossa oli voimakasta absorptiota arvoissa  $2110\text{ cm}^{-1}$  (atsidoryhmä) ja  $1775-1750\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -laktaami- ja esterikarbonylit).

Atsidoesteri hydrattiin esimerkissä 16 selostetun menetelmän mukaisesti Raney-nikkeli katalysaattorilla, jolloin saatiin 1'-asetoksietyyli-6-(D- $\alpha$ -amino-p-fluorifenyliasetamido)penisilla-

naatti vetykloridia (1,5 g) vaaleankeltaisten kiteiden muodossa. Tuotteella oli infrapunakirjossa voimakas  $\beta$ -laktaami- ja esteriabsorptio arvoissa  $1765\text{ cm}^{-1}$  ja sen todettiin ehkäisevän Staph. aureus Oxford'in kasvua väkevyydessä 0,25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### Esimerkki 19

$1'$ -etyylioksikarbonylioksietyyli-6-(D- $\alpha$ -amino-p-fluorifenyyliasetamido)penisillanaatti

70 %:sesta dioksaanissa (15 ml) olevaan natrium-6-(D- $\alpha$ -atsido-p-fluorifenyliasetamido)penisillanaattiin (4,2 g, 0,01 moolia) ja natriumbikarbonaattiin (5,1 g, 0,06 moolia) lisättiin  $\alpha$ -klooridiettylikarbonaattia (4,6 g, 0,03 moolia) ja seosta sekoitettiin 2 päivää huoneen lämpötilassa. Reaktioseos suodatettiin, jäennös pestiin dioksaanilla ja yhdisteyt suodatteet haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös liuotettiin seokseen, jossa oli benseeniä (40 ml) ja kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesi-liuosta (20 ml). Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin suola-liuksella, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin  $1'$ -etyylioksikarbonylioksietyyli-6-(D- $\alpha$ -atsido-p-fluorifenyliasetamido)penisillanaattia (1,9 g).

Tuotteella oli voimakas infranpuna-absorptio arvoissa 2110 ja  $1750\text{ cm}^{-1}$ , mikä vastaa atsidoryhmää sekä  $\beta$ -laktaami- ja esteriryhmiä. Se liuotettiin etyyliasetattiin (10 ml) ja lisättiin esihydrottun palladiumilla (5 %) päälystettyyn hiilikatalysaattoriin (0,5 g) etyyliasetatissa (5 ml) ja hydrattiin 2 tuntia ympäristön olosuhteissa. Katalysaattori poistettiin suodattamalla ja pestiin etyyliasetatilla. Vettä (10 ml) lisättiin yhdistettyihin suodatteisiin ja pH säädettiin arvoon 2,2 lisäämällä 2N suolahappoa reaktioseokseen. Vesifaasi erotettiin, pestiin eetterillä ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin saatiin  $1'$ -etyylioksikarbonylioksietyyli-6-(D- $\alpha$ -amino-p-fluorifenyliasetamido)penisillanaattivetykloridia (0,2 g) valkoisten kiteiden muodossa.

Tuotteella todettiin olevan vahva  $\beta$ -laktaamiabsorptio infrapunkeskrissä arvoissa  $1760\text{ cm}^{-1}$  ja ehkäisevän Staph. aureus Oxford'in kasvua väkevyydessä 0,25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

Esimerkki 20

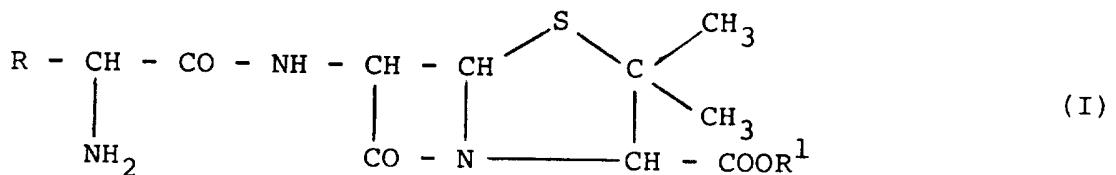
1'-asetoksietyyli-6-( $\alpha$ -amino-p-kloorifenyylisetamido)penisillanaatti

Kalium- $\alpha$ -atsido-p-klooribensyylipenisillanaattia (0,55 g, 0,00138 moolia) liuotettiin 70 %:seen dioksaaniin (3 ml), käsiteltiin natriumbikarbonaatilla (0,63 g, 0,0075 moolia) ja sen jälkeen  $\alpha$ -kloorietyyliasetaatilla (0,45 g, 0,0037 moolia) samalla sekoittaa huoneen lämpötilassa. Kahden päivän jälkeen reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla toistuvasti. Yhdistetyt uutteet pestiin suolaliuoksella, kuvattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1'-asetoksietyyli-6-( $\alpha$ -atsido-p-kloorifenyylisetamido)penisillanaattia (0,42 g) keltaisen öljyn muodossa.

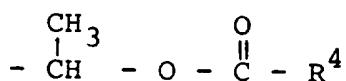
Tuotteella oli voimakas infrapuna-absorptio arvoissa 2110 ja 1770-1750  $\text{cm}^{-1}$ , mikä vastaa atsidoryhmää ja  $\beta$ -laktaami- sekä esteriryhmiä. Se liuotettiin 70 %:seen etanoliiin (7 ml) ja hydrottaiin 30 minuuttia paineessa 4,2 ik. esihydratulla Raney-nikkeli katalysaattorilla. Katalysaattori poistettiin suodattamalla ja pestiin etanolilla. Yhdistetyt suodatteet laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetatilla. Vettä lisättiin orgaaniseen faasin ja seoksen pH säädettiin arvoon 2,2 lisäämällä laimeaa suolahappoa. Vesifaasin lyofilisointi antoi 1'-asetoksietyyli-6-( $\alpha$ -amino-p-kloorifenyylisetamido)penisillanaattivetykloridia (0,23 g) kiteisen jäänönksen muodossa.

Tuotteella todettiin olevan voimakas  $\beta$ -laktaamiabsorptio sen infrapunkirjossa välillä 1760 ja 1740  $\text{cm}^{-1}$  ja sen todettiin ehkäisevän Staph. aureus Oxford'in kasvua väkevyydessä 0,63  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

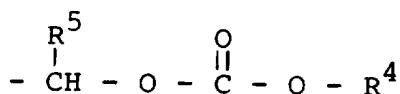
Denna uppfinning härför sig till nya mellanprodukter, vilka används till framställning av nya estrar av  $\alpha$ -aminopenicilliner med formeln



samt farmaceutiskt acceptabla salter därav, i vilken formel R är en alkylgrupp innehållande 2-7 kolatomer, eller en fenylgrupp eventuellt substituerad med halogen såsom klor eller fluor och där  $R^1$  är

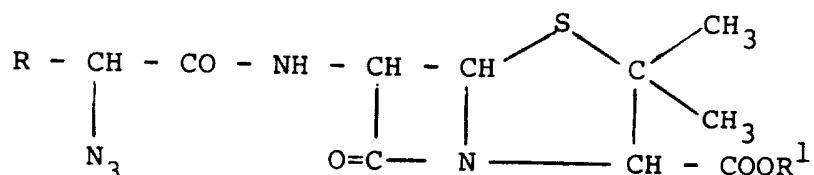


eller



i vilka formler  $R^4$  är en alkylgrupp innehållande 1-4 kolatomer och  $R^5$  är H,  $-CH_3$  eller  $-C_2H_5$ .

Uppfinningen hänför sig sålunda till nya mellanprodukter för framställning av antibiotiskt aktiva föreningar. Dessa nya mellanprodukter har den allmänna formeln



där  $R$  och  $R^1$  betecknar samma som ovan.

Salter av dessa estrar kan bildas med oorganiska syror, t.ex. saltsyra, bromvätesyra, jodvätesyra eller svavelsyra eller organiska syror, t.ex. citronsyra, vinsyra eller maleinsyra. Eftersom sidkedjan i föreningarna enligt formeln I uppvisar en asymmetrisk kolatom, förekommer denna förening i två epimeriska former och föreliggande uppfinding avser framställningen av bågge epimeriska former samt blandningar därav.

Det är känt att  $\alpha$ -aminopenicilliner är antibiotiska substanser med ett brett aktivitetsområde. Bland dessa föreningar har speciellt

$\alpha$ -aminobensylpenicillin blivit viktig. Emellertid är inte endast penicillinetts antibakteriella aktivitet av vikt för dess kliniska effekt, utan också dess farmakologiska egenskaper, såsom oral absorption, distribution i vävnaden, metabolism och elimineringshastighet. Vad  $\alpha$ -aminobensylpenicillin beträffar har man observerat, att denna förening absorberas oralt relativt ofullständigt.

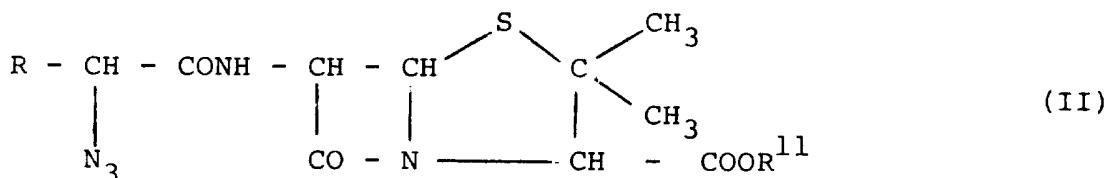
Föreningarna enligt formeln I, framställda ur mellanprodukter enligt uppfinningen uppvisar en god absorption vid oral administering och leder till en högre halt i blodet av motsvarande aminopenicilliner än motsvarande mängder av sistnämnda som sådan. Estrarna hydrolyseras i någon mån i vattenmiljö, men avsevärt mera då de utsätts för påverkan av hydrolytiska enzymer, t.ex. sådana enzymer som förekommer i blodserum och andra vätskor i människokroppen. Denna egenskap hos estrarna är mycket viktig, eftersom den leder till att de antibakteriellt verkande aminopenicillinerna snabbt frigörs från estern, då dessa absorberas i tarmtrakten eller då de på annat sätt införs i blodströmmen eller vävnadsvätskorna.

Föreningarna enligt nämnda formel I tolereras utomordentligt och administreras fördelaktigen oralt antingen som sådana eller i form av salter därav och de kan blandas med fasta bärare, hjälpmedel eller både och. I dylika preparat kan förhållandet mellan den terapeutiska substansen och bäraren samt hjälpmedlen variera mellan 1 och 95 %. Preparaten kan bearbetas till t.ex. tabletter, piller eller dragéer eller man kan införa dem i läkeampuller, såsom kapslar och blandningarna kan påfyllas i flaskor. Vid framställningen av preparaten kan man använda farmaceutiskt acceptabla organiska eller oorganiska fasta eller vätskeformiga bärare, lämpligen för oral eller enteral administration eller utvärtes. Vid framställningen av preparat av nämnda föreningar kan man använda gelatin, laktos, stärkelse, magnesiumstearat, talk, växt- och djurfetter samt oljor, naturgummi och polyalkylenglykol samt andra kända bärare avsedda för farmaceutiska produkter. Det fördelaktigaste estersaltet är hydrokloriden, men man kan använda salter av andra oorganiska eller organiska syror, även antibiotiskt aktiva syror, t.ex. fosfater, acetater eller salter av fenoxyimetylpenicillin. Preparatet kan dessutom innehålla andra farmaceutiskt aktiva ingredienser, som lämpligen administreras tillsammans med nämnda estrar vid behandling av infektionssjukdomar, t.ex. andra lämpliga antibiotika.

Vid behandling av bakterieinfektioner i mänskliga administreras föreningar enligt formeln I t.ex. i mängder som motsvarar 5-200 mg/kg/dag, fördelat i 10-100 mg/kg/dag i uppdelade doser, t.ex. två, tre eller fyra gånger dagligen. De administreras i dosenheter innehållande t.ex. 175, 350, 500 och 1000 mg av föreningarna.

Föreningarna enligt formeln I framställs ur mellanprodukten genom att antingen

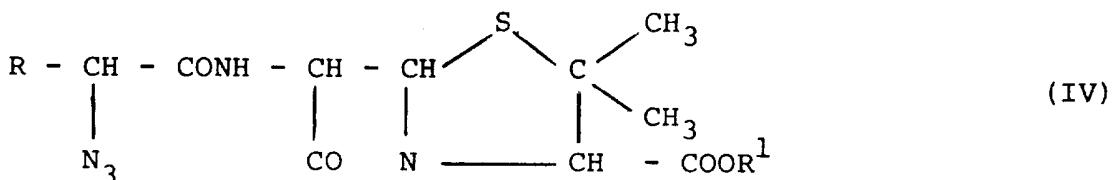
- a) omsätta ett  $\alpha$ -substituerat penicillin med formeln II



eller ett salt därav, i vilken formel  $\text{R}^1$  är väte eller en katjon med en förening med formeln III



där X betecknar en halogenatom och  $\text{R}^1$  samma som ovan, under bildande av föreningar med formeln IV

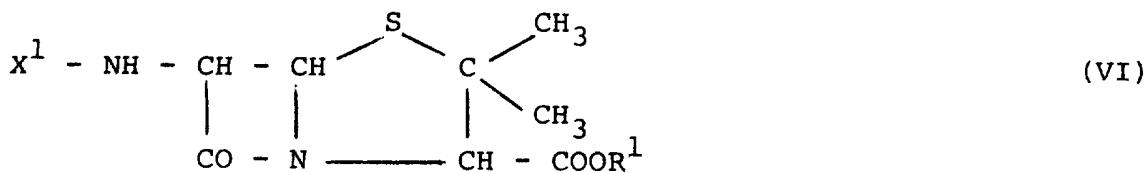


där R och  $\text{R}^1$  betecknar samma som ovan, varvid  $\text{N}_3$ -substituenten hos denna mellanprodukt omsätts till en aminogrupp eller

- b) en förening med formeln V



omsätts med en ester av 6-aminopenicillansyra, med formeln VI

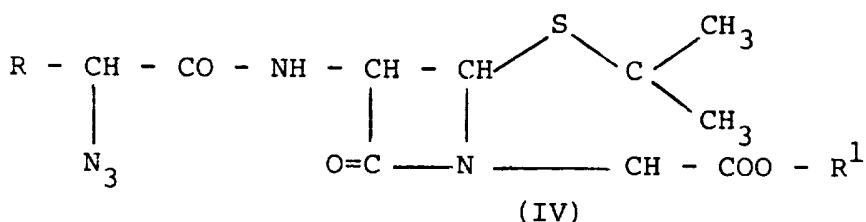
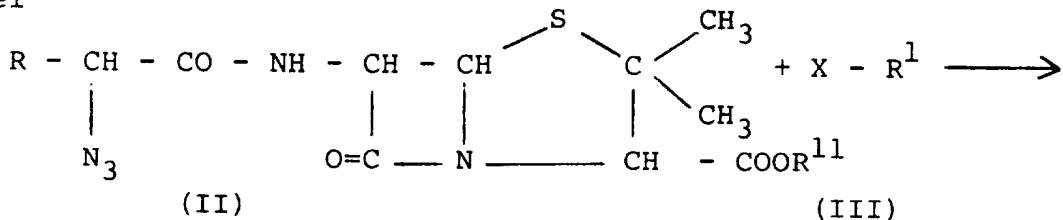


i vilka former V och VI R och  $\text{R}^1$  betecknar samma som ovan och radikalerna  $\text{CO-Y}^1$  och  $\text{x}^1-\text{NH}-$  är radikaler som kan reagera sinsemellan under bildande av en  $-\text{CO-NH}$ -bindning och en förening med formeln IV, varefter  $\text{N}_3$ -gruppen hos denna mellanprodukt omsätts till en

59103

aminogrupp.

Vid utföringsformen a) sker reaktionen enligt följande reaktionsformel



I denna reaktionsformel betecknar R och R<sup>1</sup> samma som ovan. -COOR<sup>11</sup> och X-R<sup>1</sup> betecknar grupper, vilka kan reagera sinsemellan under bildande av en COO-R<sup>1</sup>-grupp. R<sup>11</sup> kan vara t.ex. väte eller en alkali-metallatom eller en tertiär ammoniumgrupp och X kan vara en halogenatom, fördelaktigt klor eller brom.

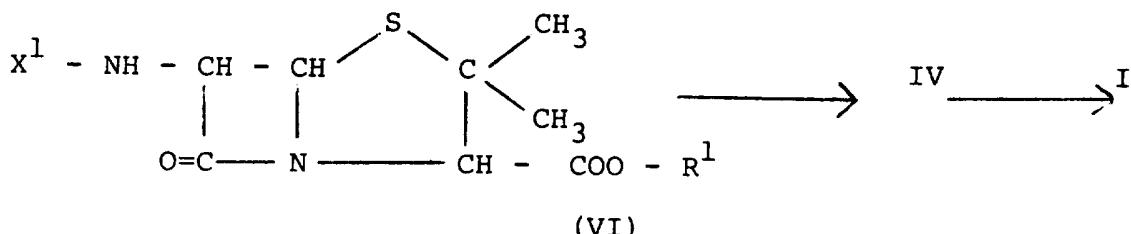
Omsättningen av föreningar enligt formeln II med föreningar enligt formeln III kan utföras vid rumstemperatur eller vid en temperatur under denna eller under försiktig upphettning till kokpunkten hos det använda lösningsmedlet, beroende på betydelsen av substituenterna  $R^{11}$  och X. Som lösningsmedel kan användas olika organiska lösningsmedel eller blandningar av dessa med vatten, t.ex. aceton, dioxan, tetrahydrofuran, metylklorid eller dimetylformamid. Reaktionsprodukterna är kristallina eller oljeartade produkter, vilka kan användas vid följande skede utan ytterligare rening. De oljeartade produkterna kan överföras i kristallina eller amorfa pulver genom att utföra upprepad utfällning av dessa.

Det följande reaktionssteget (IV, I), där  $\text{N}_3$ -gruppen omsätts till en aminogrupp, kan utföras på i och för sig kända sätt t.ex. genom katalytisk hydrering av  $\text{N}_3$ -gruppen med ädelmetallkatalysator eller med Raney-nickel eller genom elektrolytisk reduktion.

Vid utföringsformen b) omsätts en förening med formeln V



på ett i och för sig känt sätt med en 6-aminopenicillansyraester med formeln VI



I dessa formler betecknar R och R<sup>1</sup> samma som ovan och radikalerna -CO-Y<sup>1</sup> och X<sup>1</sup>-HN- är radikaler som kan reagera sinsemellan under bildande av en -CONH-grupp. Gruppen -CO-Y<sup>1</sup>- kan t.ex. vara en syra-halogenidradikal, t.ex. en syraklorid eller syrabromid, anhydrid, en blandad anhydrid av alkylkolsyra, t.ex. isobutylkolsyra, kolsyra, organisk syra eller sulfonsyra eller en radikal, som erhållits genom att omsätta en α-substituerad fenylättiksyra med en karbodimid eller N,N'-karbonylidimidazol eller med en förening som reagerar på motsvarande sätt. X<sup>1</sup> kan vara väte eller en trialkylsilylgrupp, vars alkylgrupp innehåller högst 5 kolatomer. Reaktionen kan utföras i ett organiskt lösningsmedel eller en blandning av ett sådant lösningsmedel med vatten, antingen vid låg temperatur eller en aning höjd temperatur. Lämpliga lösningsmedel är metylenklorid, kloroform, etylacetat, aceton, dimetylformamid eller dietylacetamid, eter, tetrahydrofuran, dioxan eller liknande inert lösningsmedel. Reaktionsprodukterna avskiljs på känt sätt, exempelvis genom upprepad utfällning eller avlägsning av lösningsmedlet, varefter produkterna omkristalliseras ur lösningsmedlet. Föreningarna enligt formeln V är kända föreningar, vilka kan framställas med inom peptidkemin kända standardförfaranden.

Föreningar enligt formeln VI är nya föreningar som utgör mellanprodukter vid syntes av föreningarna enligt formeln I. De kan framställas genom att omsätta 6-aminopenicillansyra i form av ett salt, t.ex. alkalimetallsalt eller trietylammouniumsalt med en halogenalkylester med formeln X-R<sup>1</sup> (III), i vilken X är en halogenatom, fördelaktigen en klor- eller bromatom, eller en funktionellt sett likvärdig grupp såsom en sulfonyloxiradikal. 6-aminopenicillansyra kan an-

vändas som sådan eller 6-aminogruppen kan skyddas under förestringsprocessen. Endast sådana skyddsgrupper som är lätta att avlägsna utan att försvaga laktamringen eller estergruppen är lämpliga i detta fall, t.ex. trifenylmetyl- eller trimetylsilylradikaler. Reaktionen utförs i ett inert organiskt lösningsmedel, t.ex. aceton, dimetylformamid eller metylenklorid, vid rumstemperatur eller vid lägre temperatur eller något förhöjd temperatur. Ifall aminogruppen är skyddad, kan avlägsnandet av den skyddande gruppen utföras på olika sätt, t.ex. genom hydrering eller hydrolysis i neutrala eller sura förhållanden, i vilka laktamringen eller estergruppen förblir intakta. Reaktionsprodukterna enligt formeln VI ( $X^1 = H$ ) avskiljs fördelaktigen i form av deras syraadditionssalter, t.ex. med p-toluensulfonsyra eller andra oorganiska eller organiska syror, såsom svavelsyra, fosforsyra, saltsyra, ättiksyra, maleinsyra, vinsyra eller andra dylika syror.

Föreningarna enligt formeln VI kan även framställas genom att föresta industriellt tillbudsstående penicilliner eller fördelaktligen salter därav med en förening, som har ovannämnda formel III, vid angivna förhållanden, varefter sidokedjan i den erhållna penicillinestern avskiljs under bildning av 6-aminopenicillanestern enligt formeln VI eller ett salt därav. Man använder fördelaktligen benzylpenicillin eller fenoximetylpenicillin. Spjälkningen av amidbindningen kan utföras medelst en variant av ett förfarande som beskrivits i belgiska patentet nr 698 596, enligt vilken en ester av 6-acylaminopenicillansyra omsättes med en syraphalogenid i närvaro av ett syrabindande medel, såsom kinolin eller pyridin. En fördelaktig syraphalogenid är emellertid fosforpentaklorid, som möjliggör att reaktionen i detta fall kan utföras vid låg temperatur, vilket ökar stabiliteten hos den bildade mellanprodukten, som troligen är en iminohalogenid. Reaktionen kan utföras i olika lösningsmedel, men lösningsmedlen är fördelaktligen kloroform och metylenklorid.

Mellanprodukten separeras ej utan den behandlas med ett överskott av en primär alkohol för bildning av iminoetern. Reaktionstemperaturen och reaktionstiden beror på alkoholen som används. I de flesta fall är en temperatur mellan  $-20^\circ\text{C}$  och  $+20^\circ\text{C}$  lämplig.

Inte heller iminoetern separeras utan den utsättes för en sur alko-

holys eller hydrolys för öppning av C-N-bindningen och bildande av motsvarande 6-aminopenicillansyraester enligt formeln VI. Alternativt kan sidokedjan spjälkas enzymatiskt på i och för sig känt sätt, t.ex. enligt sättet beskrivet i det franska patentet nr 1 576 027. I allmänt använda förfaranden kan estrarna av 6-aminopenicillansyran avskiljas från reaktionsblandningen som sådana eller i form av salter med oorganiska syror, t.ex. i form av hydroklorid eller tocylat.

Uppfinningen beskrives närmare med nedanstående exempel.

#### Exempel 1

##### $1'$ -acetoxietyl- $\alpha$ -amino- $\delta$ -metylpenicillanat

Kalium  $\alpha$ -azido- $\delta$ -metylpenicillanat (2,9 g, 0,0071 mol) i 70 %:ig dioxan omrördes under två dagars tid med  $\alpha$ -kloretylacetat (2,6 g, 0,021 mol) vid närvaro av natriumbikarbonat (3,6 g, 0,043 mol). Reaktionsblandningen utspäddes med vatten och extraherades med etylacetat. De organiska extrakten förenades och tvättades med vatten, torkades och vakuumindunstades, varvid erhölls  $1'$ -acetoxietyl- $\alpha$ -azido- $\delta$ -metylpenicillanat (1,3 g) som en oljeartad rest.

Produkten uppvisade stark absorbtion vid  $2120\text{ cm}^{-1}$  och  $1750\text{ cm}^{-1}$  vilket är karakteristiskt för azidogrupper och  $\beta$ -laktam- samt estergrupper. Produkten upplöstes i 70%:ig etanol och filtrerades under 30 minuter med förhydrerad Raney-nickelkatalysator. Katalysatorn avlägsnades genom filtrering och tvättades med etanol. Filtratet utspäddes med vatten och extraherades med etylacetat. De kombinerade extrakten tvättades med vatten och extraherades därefter med vatten under tillsats av utspädd saltsyra, tills pH-värdet sjönk till 2,5. Vattenfasen avskiljdes och lyofiliseras, varvid erhölls vätekloriden (0,7 g) av  $1'$ -acetoxietyl- $\alpha$ -amino- $\delta$ -metylpenicillanat som ljusgula kristaller.

Produkten uppvisade en kraftig  $\delta$ -laktam absorption mellan  $1770-1740\text{ cm}^{-1}$  och den förhindrade tillväxt av Staph. aureus Oxford vid koncentrationen 0,63  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

## Exempel 2

1'-acetoxietylestern av 6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillansyra

Natriumsaltet av 6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillansyra (96%, 12,4 g, 0,03 mol) dispergerades i torr dimetylformamid (30 ml) och  $\alpha$ -kloretylacetat (3,7 g, 0,03 mol) upplöst i torr dimetylformamid (15 ml) tillsattes under omrörning samt avkyllning med is. Efter 30 minuter blandades reaktionsblandningen utan avkyllning över natten. Reaktionsblandningen överfördes i mättad natriumbikarbonat-lösning (500 ml), varvid en ljus emulsion erhölls. Denna emulsion utspäddes med vatten (400 ml) och extraherades 3 gånger med eter. De kombinerade eterfaserna tvättades med vatten och mättad natriumklorid-lösning samt torkades. Efter avlägsning av eterlösningen vid vakuumindunstning erhölls  $\alpha$ -acetoxietylestern av 6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillansyra (3,1 g), vars renhetsgrad var 58% (hydroxylamintest).

Produkten uppvisade en kraftig infraröd absorption vid  $2100\text{ cm}^{-1}$  och  $1760\text{ cm}^{-1}$ , vilket tyder på närvaro av azidogrupper och  $\beta$ -laktamringar.

## Exempel 3

1'-acetoxiethyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillanat

a)  $\alpha$ -acetoxiethyl-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillanat (58%, 2,8 g) upplöst i etylacetat (40 ml) behandlades med 0,2 M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (40 ml), ansyrades med 2M saltsyra till pH-värdet 2,2 och hydrerades med palladiumkatalysator som bestrukits på kol vid omgivningens förhållanden i två timmar. Katalysatorn avlägsnades genom filtrering och tvättades med etylacetat och en buffert. Den organiska fasen av de kombinerade filtraten avskiljdes och extraherades med vatten vid pH-värdet 2,1. De kombinerade sura vattenfaserna tvättades med eter, skiljdes i lager med etylacetat och neutraliseras genom tillsats av 2N natriumhydroxid under omrörning. Vattenfasen avlägsnades och extraherades en gång med etylacetat. De kombinerade etylacetateextrakten av de neutralisera vattenlösningarna tvättades med saltlösning och vatten och extraherades två gånger med vatten vid pH-värdet 2,5 genom tillsats av 2M saltsyra. De kombinerade sura vattenextrakten tvättades med

eter och koncentrerades i vakuум vid 25°C, varvid erhölls en oljeartad rest, som upplöstes i isopropanol och upprepade gånger vakuumindunstades, varvid erhölls vätekloriden av 1'-acetoxietyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillanat (1,1 g) som ett ljust pulver, vars renhet var 100% (hydroxylamintest).

Produkten förhindrade tillväxt av Staph. aureus Oxford vid koncentrationen 0,32 µg/ml, och tillväxt av E. coli och P. mirabilis vid koncentrationen 50 µg/ml.

b) 1'-acetoxietyl-6-(D- $\alpha$ -azidofenylecatmido)penicillanat [kraftig infraröd absorption vid 2100 cm<sup>-1</sup> (azidogrupp) och mellan 1780-1760 cm<sup>-1</sup> ( $\beta$ -laktam, ester)] framställdes ur natrium-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillanat,  $\alpha$ -kloretylacetat och natriumbikarbonat med förfarandet som framförs i det följande:  $\alpha$ -kloretylacetat (368 g, 3 mol) tillsattes droppvis till en omrörda lösning av natrium-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillanat (397 g, 1 mol) i 70%:ig dioxan (1275 ml) vid rumstemperatur, varvid samtidigt blandningen uppehölls vid pH-värdet 8 genom tillsats av natriumbikarbonat. Då klorestern tillsats tillfördes natriumbikarbonat, så att dess sammanlagda mängd var 504 g (6 mol). Reaktionsblandningen omrördes under 48 timmar och extraherades därefter upprepade gånger med etylacetat och de kombinerade extrakten tvättades med vatten och saltlösning. Den i etylacetaten (800 ml) varande atsidoestern hydrerades vid omgivningens förhållanden med palladium (5%) på kolkatalysator (25%). Katalysatorn avlägsnades genom filtrering och tvättades med etylacetat. De kombinerade filtraten extraherades med vatten vid pH-värdet 2,5 genom tillsats av utspädd saltsyra. Lyofilisering av vattenfasen gav vätekloriden av 1'-acetoxietyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillanat (110 g), smp 160-164°C (sönderfaller),  $[\alpha]_D^{20} + 184^\circ$  (C = 1, CHCl<sub>3</sub>) ; + 179,9 (1 = 1,50%:ig isopropanol).

(Erhölls: C 50,78, H 5,49, N 8,76, O 20,22, S 6,58, Cl 7,39 %. Beräknat för föreningen C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>SCl: C 50,90, H 5,55, N 8,90, O 20,34, S 6,79, Cl 7,51 %.)

Produkten uppvisade en kraftig infraröd absorption mellan 1780-1755 cm<sup>-1</sup>, vilket tyder på närvaro av  $\beta$ -laktam- och esterkarbyoner och produkten befanns förhindra tillväxt av Staph. aureus Oxford

vid koncentrationen 0,25 µg/ml.

#### Exempel 4

Genom att upprepa förfarandet enligt exempel 3a erhölls följande vätekloridester av 6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillansyra ur motsvarande azidoförening.

Ester	Koncentration (%)	MIK (µg/ml)		
		Staph.aur. Oxford	E.coli	P.mira- bilis
Metoxikarbonyloxi- metylester	69		0,16	25      6,25

(gränskoncentrationen bestämdes enligt hydroxamatförfarandet, den antibakteriska effekten bestämdes med rörutspädningsmetoden i odlingsmediet.)

Alla estrar enligt exemplen 3 och 4 hydrolyserades, varvid bildades 6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamid)penicillansyra, genom att uppehålla dessa i människoserum (37°C).

#### Exempel 5

##### 1'-propionyloxietyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)-penicillanat

Natrium-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillanat (6,0 g, 0,015 mol),  $\alpha$ -kloretylpropionat (5,7 g, 0,042 mol) och natriumbikarbonat (7,1 g, 0,084 mol) omrördes vid rumstemperatur under 65 timmar i 70%:ig dioxan (100 ml). Reaktionsblandningens fasta fas avlägsnades genom filtrering och tvättades med dioxan. De kombinerade filtraten vakuumkoncentrerades och behandlades med en blandning av benzen (50 ml) och mättad natriumbikarbonatlösning (25 ml). Den organiska fasen avskiljdes, tvättades med saltlösning, torkades, och vakuumindunstades, varvid erhölls 1'-propionyloxietyl-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillanat (1,3 g) som en gul olja, vilken uppvisade en karakteristisk, kraftig infraröd absorption vid 2110 och 1780-1750  $\text{cm}^{-1}$ , vilket tyder på närvaro av azido-,  $\beta$ -laktam- och estergrupper.

Azidoestern i etylacetatet (50 ml) hydrerades 30 minuter vid omgivningens förhållanden med kolkatalysator (1,3 g) som bestrukits med förhydrerad palladium (5%). Katalysatorn avlägsnades genom filtrering och tvättades med etylacetat och vatten. De kombinerade filtratens pH-värde reglerades till 2,2 genom tillsats av utspädd

saltsyra. Vattenfasen avlägsnades och den organiska fasen extraherades en gång med vatten vid pH-värdet 2,2. De kombinerade vattenhaltiga extrakten lyofiliserases, varvid erhölls vätekloriden av 1'-propionyloxietyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillanat (0,6 g) som en amorf fast substans.

Produktens infrarödspektra uppvisade en kraftig  $\beta$ -laktam- och esterkarbonylabsorption vid  $1760\text{ cm}^{-1}$ . Produkten befanns förhindra tillväxt Staph. aureus Oxford vid koncentrationen  $0,63\text{ }\mu\text{g/ml}$ .

#### Exempel 6

1'-isobutyroxietyl- och 1'-valeryloxietyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillanat.

Genom att upprepa de i exempel 5 beskrivna förfarandena, med ersättning av  $\alpha$ -kloretylpropionat med  $\alpha$ -kloretylisobutyrat och  $\alpha$ -kloretylvalerat erhålls som mellanprodukt 1'-isobutyroxietyl- och 1'-valeryloxietyl-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillanat.

Karakteristiskt för föreningarna var kraftiga absorptionsband vid  $2100\text{ cm}^{-1}$  och  $1780-1730\text{ cm}^{-1}$ , beroende på att azido-,  $\beta$ -laktam- och estergrupper. Vid hydrering erhölls 1'-isobutyroxietyl- och 1'-valeryloxietyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillanat, vilka avskildes såsom väteklorider. Aminoestrarna uppvisade en kraftig  $\beta$ -laktam- och esterabsorption i infrarödspektret vid  $1760\text{ cm}^{-1}$ .

#### Exempel 7

Metoxikarbonyloximetylestern av 6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillansyra

Genom att ersätta den i exempel 2 nämnda 2  $\alpha$ -kloretylacetaten med monoklordimetylkarbonat (3,7 g, 0,03 mol), men genom att annars följa förfarandet i nämnda exempel erhölls metoxikarbonyloximetylestern av 6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillansyra (6,6 g), vars halt var 76,5% (hydroxylamintest).

Produkten uppvisade en kraftig infraröd absorption vid  $2100\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ -grupp) och  $1765\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -laktamring).

## Exempel 8

**Metoxikarbonyloximetyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillanat**

Utgående från natrium-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillanat (24,2 g, 0,06 mol) och klormetylkarbonat (6,2 g, 0,06 mol) framställdes enligt exemplen 7 och 4 metoxikarbonyloximetyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillanat. Föreningen tillvaratogs som väteklorid (5,6 g), smp. 145-150°C (sönderfaller).  $[\bar{\alpha}]_D^{20}$ : +182,5 (C = 1, CHCl<sub>3</sub>); +191,2 (C = 1, 50% isopropanol), (funnet: C 48,04, H 5,27, O 23,67, N 8,94, S 6,57 ja Cl 6,36%).

Beräknat för föreningen C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S Cl: C 48,15, H 5,10, N 8,87, O 23,63, S 6,77 ja Cl 7,48%.

Produkten upptäcktes en kraftig infraröd absorption mellan 1780-1760 cm<sup>-1</sup>, vilket tyder på närvaro av  $\beta$ -laktam- och esterkarbonyler. Produkten befanns förhindra tillväxt av Staph. aureus Oxford vid koncentrationen 0,13 µg/ml.

## Exempel 9

**1'-etoxikarbonyloxietyl-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillanat**

Natriumsaltet av 6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillansyra (4,0 g, 0,01 mol) dispergerades i torr dimetylformamid (10 ml) och behandlades under omrörning vid 50°C med  $\alpha$ -klordietylkarbonat (1,5 g, 0,01 mol) upplöst i torr dimetylformamid (6 ml). Efter att omrörningen pågått i 20 timmar vid 50°C avkyldes reaktionsblandingen och överfördes i iskall, mättad natriumkarbonatlösning och extraherades 3 gånger med eter. De kombinerade esterfaserna tvättades med vatten och saltlösning och torkades. Genom vakuumindunstning erhölls  $\alpha$ -etoxikarbonyloxietylestern av 6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillansyra (2,6 g) som ett gulbrunt, glasartat ämne.

Produkten upptäcktes en kraftig infraröd absorption vid 2100 cm<sup>-1</sup> och 1750 cm<sup>-1</sup>, vilket tyder på närvaro av azidogrupp och  $\beta$ -laktamring samt estergrupp.

## Exempel 10

**1'-etoxikarbonyloxietyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillanat**

$\alpha$ -etoxikarbonyloxiylestern av 6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillansyra (2,5 g) upplöstes i etylacetat (40 ml) samt 0,4 mol NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> som ansyrats till pH-värdet 2,2 med 2M saltsyra (40 ml) och därefter tillsattes 10% palladium på kolkatalysator (4 g) och hydrering utfördes vid normalt tryck under 0,5 timmar. Katalysatorn avskiljdes genom filtrering och tvättades med etylacetat och en buffertlösning. Filtratet avskiljdes och den organiska fasen tvättades med vatten vid pH-värdet 2,1. De kombinerade sura vattenfaserna tvättades med eter, etylacetat tillsattes och neutralisering utfördes under omrörning med 2M natriumhydroxid. Faserna avskiljdes och vattenlösningen extraherades på nytt med etylacetat. Etylacetatextrakten kombinerades, tvättades med saltlösning och vatten och extraherades med vatten vid pH-värdet 2,5 genom tillsats av 2M saltsyra. Extrahering av etylacetatfasen upprepades en gång till. De kombinerade sura vattenextrakten tvättades med eter och koncentrerades i vakuum vid 25°C. Den halvfasta resten upplöstes i isopropanol och koncentrerades på nytt, varvid förfarandet upprepades än en gång. Resten omrördes med eter, filtrerades och tvättades med eter, varvid erhölls  $\alpha$ -etoxikarbonyloxiylestern av 6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillansyrväteklorid som ett gulvitt pulver, vars halt var 86,4% (hydroxylamintest).

Produkten befanns förhindra tillväxt av Staph. aureus Oxford vid koncentrationen 0,13 µg/ml och tillväxt av E.coli vid koncentrationen 125 µg/ml (lösningstest på agar) och produktens infrarödspektra uppvisade en kraftig absorption vid 1750 cm<sup>-1</sup> vilket tyder på närvaro av en  $\beta$ -laktam- och esterfunktion.

Azidoestern (3,2 g) erhölls genom att behandla vätekloriden av 1'-etoxikarbonyloxietyl-6-aminopenicillanat (3,3 g, 0,01 mol) med  $\alpha$ -azidofenylacetylklorid (2 g, 0,01 mol) i torr dimethylformamid (50 ml) vid närvaro av trietylamin (2 g, 0,01 mol). Estern avskiljdes genom att extrahera med etylacetat efter utspädning av reaktionsblandningen med vatten.

#### Exempel 11

1'-etoxikarbonyloxietyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillanat

1'-etoxikarbonyloxietyl-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillanat

(98 g) framställdes ur natrium-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillanat (397 g, 1 mol),  $\alpha$ -klordietylkarbonat (458 g, 3 mol) och natriumbikarbonat (504 g, 6 mol) enligt det i exempel 3b beskrivna förfarandet. Produkten upppvisade en kraftig infraröd absorption vid  $2090\text{ cm}^{-1}$  och  $1780-1750\text{ cm}^{-1}$ , vilket tyder på närvaro av azidogrupper och  $\beta$ -laktam- samt esterkarbonyler.

Produkten upplöstes i etylacetat (700 ml) och hydrerades vid omgivningens förhållanden med kolkatalysator (18 g) som belagts med palladium (5%). Katalysatorn avlägsnades genom filtrering och tvättades med etylacetat. De kombinerade filtraten extraherades med vatten vid pH-värdet 2,5 genom tillsats av utspädd saltsyra. Lyofilisering av vattenfasen gav vätekloriden av 1'-etoxikarbonyloxiethyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillanat (94 g), smp.  $171-176^\circ\text{C}$  (sönderfaller).  $[\bar{\alpha}]_D^{20} +161,5$  ( $\text{C} = 1, \text{CHCl}_3$ ); +171,8 ( $\text{C} = 1,50\%$  isopropanol). (Funnet: C 50,06, H 5,82, O 22,26, W 8,35, S 6,56, Cl 7,19%. Sats beräknat för föreningen  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{W}_3\text{O}_7\text{SCl}$ : C 50,24, H 5,68, W 8,37, O 22,31, S 6,39, Cl 7,06%).

Produkten upppvisade en kraftig infraröd absorption vid  $1780-1750\text{ cm}^{-1}$ , beroende på  $\beta$ -laktam- och esterkarbonyler, och den befanns förhindra tillväxt av Staph. aureus Oxford vid koncentrationen  $0,13\text{ }\mu\text{g/ml}$ .

### Exempel 12

#### Etoxikarbonyloximetyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillanat

En omrörd suspension av natrium-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillanat (12,1 g, 0,03 mol) i torr dimetylformamid (30 ml) behandlades med klormetyletylkarbonat (4,2 g, 0,03 mol) i torr dimetylformamid (15 ml) i ett isbad. Efter 45 minuter avlägsnades isbadet och omrörningen pågick över natten. Den mörka reaktionsblandningen överfördes i en till sin volym två gånger större, mättad natriumbikarbonatlösning och den erhållna fasta fasen avlägsnades genom filtrering och tvättades med vatten och eter. De kombinerade filtraten extraherades med eter. Eterextrakten tvättades med vatten, torkades och vakuumindunstades vid rumstemperatur, varvid erhölls etoxikarbonyloximetyl-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillanat (4,7 g) som en brunaktig olja. Produkten upppvisade kraftiga infrarödabsorptionsband vid  $2120\text{ cm}^{-1}$

och  $1780-1750 \text{ cm}^{-1}$ , beroende på azidogrupper och  $\beta$ -laktam- samt esterkarbonyler.

Azidoestern (2,6 g) upplöstes i 60%:ig etanol (50 ml) och hydrierades 30 minuter vid trycket 4,2 ik. med förhydrerad Raney-nickelkatalysator. Katalysatorn avlägsnades genom filtrering och tvättades med etanol. Filtratet utspäddes med vatten och extraherades med etylacetat. De kombinerade organiska extrakten tvättades med vatten och extraherades därefter med vatten genom tillsats av utspädd saltsyra, tills pH-värdet sjönk till 2,5. Vattenfasen separerades och lyofiliseras, varvid erhölls kristallin 1'-etoxikarbonyloximetyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillanatväteklorid (0,7 g). Produkten uppvisade en kraftig infraröd absorption vid  $1760 \text{ cm}^{-1}$  och den förhindrade tillväxt av Staph. aureus Oxford vid koncentrationen 0,05  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### Exempel 13

##### Propoxikarbonyloximetyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillanat

Enligt det i exempel 12 beskrivna förfarandet erhölls propoxikarbonyloximetyl-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido) penicillanat (5,2 g) ur natrium-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillanat (12,1 g, 0,03 mol) och klormetyl-n-propylkarbonat (4,6 g, 0,03 mol). Produkten uppvisade en kraftig infraröd absorption vid 2120 och  $1780-1740 \text{ cm}^{-1}$ , vilket tyder på närvaro av azidogrupper och  $\beta$ -laktam- samt esterkarbonyler.

Vid hydrering med Raney-nickel gav azidoestern (2,9 g) propoxikarbonyloximetyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillanat, vilken tillvaratogs som väteklorid (1,0 g). Produkten uppvisade kraftiga  $\beta$ -laktam- och esterabsorptionsband i infrarödspektret vid  $1775 \text{ cm}^{-1}$  och den förhindrade tillväxt av Staph. aureus Oxford vid koncentrationen 0,05  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### Exempel 14

##### Isopropoxikarbonyloximetyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillanat

Enligt det i exempel 12 beskrivna förfarandet erhölls isopropoxikarbonyloximetyl-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillanat (7,2 g) ur natrium-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillanat (9,9 g, 0,025

mol) och klormetyl-isopropylkarbonat (3,8 g, 0,025 mol). Produktens infrarödspektra uppvisade kraftiga absorptionsband vid  $2110\text{ cm}^{-1}$  (azidogrupp) och  $1780-1740\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -laktam- och esterkarbonyler). Hydrering med Raney-nickel av azidoestern (4,4 g) gav isopropoxikarbonyloximetyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillanat, som separerades som dess väteklorid (1,3 g). Produkten uppvisade en kraftig infraröd absorption vid  $1760\text{ cm}^{-1}$ , vilket är karakteristiskt för  $\beta$ -laktam- och esterkarbonyler och den befanns förhindra tillväxt av Staph. aureus Oxford vid koncentrationen 0,05  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### Exempel 15

##### Butoxikarbonyloximetyl-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillanat

Butoxikarbonyloximetyl-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillanat (6,0 g) framställdes enligt förfarandet i exempel 12 ur natrium-6-(D- $\alpha$ -azidofenylacetamido)penicillanat (9,9 g, 0,025 mol) och klormetyl-n-butylkarbonat (4,2 g, 0,025 mol). Föreningen uppvisade en kraftig infraröd absorption vid  $2120\text{ cm}^{-1}$  (azidogrupp) och  $1780-1750\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -laktam- och esterkarbonyler).

Azidoestern (2,9 g) hydrerades med Raney-nickel, varvid erhölls butoxikarbonyloximetyl-6-(D- $\alpha$ -aminofenylacetamido)penicillanat, vilken tillvaratogs som väteklorid (1,0 g). Föreningen uppvisade en kraftig infraröd absorption mellan  $1780-1770\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -laktam- och esterkarbonyler) och den förhindrade tillväxt av Staph. aureus Oxford vid koncentrationen 0,05  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### Exempel 16

##### 1'-acetoxyethyl-6-(D- $\alpha$ -amino-m-fluorfenylacetamido)penicillanat

En blandning av 1'-acetoxyethyl-6-aminopenicillanatväteklorid (3,4 g, 0,01 mol) och torr dimetylformamid (50 ml) omrördes i isbad och behandlades med N,N-dimetylanilin (2,4 g, 0,02 mol), varefter följde en behandling med en lösning innehållande  $\alpha$ -azido-m-fluorfenylacetylklorid (2,1 g, 0,01 mol) i torr eter (5 ml). Efter omrörning i en timmes tid tillsattes vatten (100 ml) och blandningens pH reglerades till värdet 6,5 och extraherades tre gånger med etylacetat. De kombinerade organiska extrakten tvättades med vatten och saltlösning, torkades samt vakuumin-

dunstades, varvid erhölls 1'-acetoxietyl-6-(D- $\alpha$ -azido-m-fluorfenylacetamido)penicillanat (1,5 g) i form av en oljeartad rest. Denna produkt uppvisade en kraftig infraröd absorption vid 2110 och 1780-1750 cm<sup>-1</sup>, vilket tyder på närvaro av azidogrupper och  $\beta$ -laktam- samt esterkarbonyler.

Azidoestern (0,7 g) upplöstes i 60%:ig etanol (7 ml) och tillfördes förhydrerad Raney-nickelkatalysator (0,7 g) i 80%:ig etanol (5 ml) och hydrerades under 30 minuter i omgivningens förhållanden. Katalysatorn avlägsnades genom filtrering och tvättades med etanol. De kombinerade filtraten koncentrerades i vakuum vid 35°C till en oljeartad rest, som upplöstes i etylacetat. Vatten (20 ml) tillsattes och pH-värdet reglerades till 1,6 genom tillsats av 2N saltsyra till den omrörda blandningen. Vattenfasen separerades och vakuumindunstades vid 35°C, varvid erhölls vätekloriden av 1'-acetoxietyl-6-(D- $\alpha$ -amino-m-fluorfenylacetamido)penicillanat (0,4 g) som kristallin rest.

Produkten befanns förhindra tillväxt av Staph. aureus Oxford vid koncentrationen 0,25 µg/ml och dess infrarödspektra uppvisade en kraftig  $\beta$ -laktamabsorption vid 1760 cm<sup>-1</sup>.

#### Exempel 17

1'-etyloxikarbonyloxietyl-6-(D- $\alpha$ -amino-m-fluorfenylacetamido)penicillanat

Till en blandning av natrium-6-(D- $\alpha$ -azido-m-fluorfenylacetamido)penicillanat (4,2 g, 0,01 mol) och natriumbikarbonat (5,1 g, 0,06 mol) i 70%:ig dioxan (15 ml) tillsattes  $\alpha$ -klordietylkarbonat (4,6 g, 0,03 mol) och blandningen omrördes under 2 dagars tid vid rumstemperatur. Reaktionsblandningen filtrerades, resten tvättades med dioxan och de kombinerade filtraten vakuumindunstades. Resten upplöstes i en blandning, som innehöll benzen (40 ml) och mättad natriumbikarbonat-vattenlösning (20 ml). Den organiska fasen separerades, tvättades med saltlösning, torkades och indunstades, varvid erhölls 1'-etyloxikarbonyloxietyl-6-(D- $\alpha$ -azido-m-fluorfenylacetamido)penicillanat (1,0 g).

Produkten upppvisade en kraftig infraröd absorption vid 2100 och  $1750\text{ cm}^{-1}$ , vilket tyder på azidogrupper och  $\beta$ -laktam- samt estergrupper.

Produkten upplöstes i etylacetat (10 ml) och tillfördes en kolhydreringskatalysator (0,5 g) som belagts med palladium (5 %), och vilken förhydrerats i etylacetat (5 ml) och hydrering utfördes under 2 timmars tid vid omgivningens förhållanden. Katalysatorn avlägsnades genom filtrering och tvättades med etylacetat. Vatten (10 ml) tillsattes till de kombinerade filtraten och pH-värdet reglerades till 2,2 genom tillsats av 2N saltsyra till den omrörda blandningen. Vattenfasen separerades, tvättades med eter och lyofiliseras, varvid erhölls 1'-etoxikarbonyloxietyl-6-(D- $\alpha$ -amino-m-fluorfenylacetamido)penicillanatväteklorid (0,2 g) som en rest av vita kristaller.

Produktens infrarödspektra upppvisade kraftig absorption vid  $1780\text{ cm}^{-1}$ , vilket tyder på  $\beta$ -laktamring. Produkten förhindrade tillväxt av Staph. aureus Oxford vid koncentrationen 0,13  $\mu\text{g/mol}$ .

#### Exempel 18

1'-acetoxietyl-6-(D- $\alpha$ -amino-p-fluorfenylacetamido)penicillanat

1'-acetoxietyl-6-(D- $\alpha$ -azido-p-fluorfenylacetamido)penicillanat (2,2 g) framställdes ur natrium-6-(D- $\alpha$ -azido-p-fluorfenylacetamido)penicillanat (4,2 g, 0,01 mol),  $\alpha$ -kloretylacetat (3,7 g, 0,03 mol) och natriumbikarbonat (5 g, 0,06 mol) med det i exempel 17 beskrivna förfarandet. Produktens infrarödspektra upppvisade kraftig absorption vid  $2110\text{ cm}^{-1}$  (azidogrupp) och  $1775-1750\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -laktam- och esterkarbonyler).

Azidoestern hydrerades enligt det i exempel 16 beskrivna förfarandet med Raney-nickelkatalysator, varvid erhölls 1'-acetoxietyl-6-(D- $\alpha$ -amino-p-fluorfenylacetamido)penicillanat väteklorid (1,5 g) som ljusgula kristaller. Produktens infrarödspektra upppvisade kraftig  $\beta$ -laktam- och esterabsorption vid  $1765\text{ cm}^{-1}$  och den befanns förhindra tillväxt av Staph. aureus Oxford vid koncentrationen 0,25  $\mu\text{g/ml}$ .

## Exempel 19

1'-etyloxikarbonyloxietyl-6-(D- $\alpha$ -amino-p-fluorfenylacetamido) penicillanat

Till en blandning av natrium-6-(D- $\alpha$ -azido-p-fluorfenylacetamido) penicillanat (4,2 g, 0,01 mol) och natriumbikarbonat (5,1 g, 0,06 mol) i 70%:ig dioxan (15 ml) tillsattes  $\alpha$ -klordietylkarbonat (4,6 g, 0,03 mol) och blandningen omrördes under 2 dagars tid vid rumstemperatur. Reaktionsblandningen filtrerades, resten tvättades med dioxan och de kombinerade filtraten vakuumindunstades. Resten upplöstes i en blanding som innehöll benzen (40 ml) och mättad natriumbikarbonat-vattenlösning (20 ml). Den organiska fasen separerades, tvättades med saltlösning, torkades och indunstades i vakuum, varvid erhölls 1'-etyloxikarbonyloxietyl-6-(D- $\alpha$ -azido-p-fluorfenylacetamido)penicillanat (1,9 g).

Produkten uppvisade en kraftig infraröd absorption vid 2110 och  $1750\text{ cm}^{-1}$ , vilket motsvarar azidogrupper samt  $\beta$ -laktam- och estergrupper. Produkten upplöstes i etylacetat (10 ml) och tillfördes en kolkatalysator (0,5 g) som belagts med förhydrerad palladium (5%) i etylacetat (5 ml) och hydrering utfördes under 2 timmar i omgivningens förhållanden. Katalysatorn avlägsnades genom filterring och tvättades med etylacetat. Vatten (10 ml) tillsattes de kombinerade filtraten och pH-värdet reglerades till 2,2 genom tillsats av 2N saltsyra till reaktionsblandningen. Vattenfasen separerades, tvättades med eter och vakuumindunstades, varvid erhölls 1'-etyloxikarbonyloxietyl-6-(D- $\alpha$ -amino-p-fluorfenylacetamido)penicillanat väteklorid (0,2 g) som vita kristaller.

Produktens infrarödspektra befanns ha en kraftig  $\beta$ -laktamabsorption vid  $1760\text{ cm}^{-1}$  och den förhindrade tillväxt av Staph. aureus Oxford vid koncentrationen 0,25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

## Exempel 20

1'-acetoxietyl-6-( $\alpha$ -amino-p-klorfenylacetamido)penicillanat

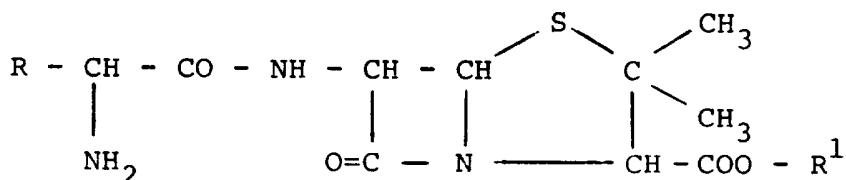
Kalium- $\alpha$ -azido-p-klorbenzylpenicillanat (0,55 g, 0,00138 mol) upplöstes i 70%:ig dioxan (3 ml), behandlades med natriumbikarbonat (0,63 g, 0,0075 mol) och därefter med  $\alpha$ -kloretylacetat (0,45 g, 0,0037 mol) samtidigt omrörande vid rumstemperatur. Efter 2 dagar utspäddes reaktionsblandningen med vatten och extraherades upp- repade gånger med etylacetat. De kombinerade extrakten tvättades med saltlösning, torkades och indunstades, varvid erhölls 1'-acetoxietyl-6-( $\alpha$ -azido-p-klorfenylacetamido)penicillanat (0,42 g) som en gul olja.

Produkten uppvisade en kraftig infraröd absorption vid 2110 och 1770-1750  $\text{cm}^{-1}$ , vilket motsvarar azidogrupper och  $\beta$ -laktam- samt estergrupper. Produkten upplöstes i 70%:ig etanol (7 ml) och hydrerades under 30 minuter vid trycket 4,2 ik. med förhydrerad Raney-nickelkatalysator. Katalysatorn avlägsnades genom filtrering och tvättades med etanol. De kombinerande filtraten utspäddes med vatten och extraherades med etylacetat. Vatten tillsattes den organiska fasen och blandningens pH-värde reglerades till 2,2 genom tillsats av utspädd saltsyra. Lyofilisering av vattenfasen gav 1'-acetoxietyl-6-( $\alpha$ -amino-p-klorfenylacetamido)penicillanatväteklorid (2,23 g) som en kristallin rest.

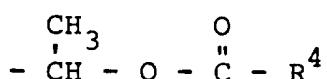
Produktens infrarödspektra befanns ha en kraftig  $\beta$ -laktamabsorption mellan 1760 och 1740  $\text{cm}^{-1}$  och den befanns förhindra tillväxt av *Staph. aureus Oxford* vid koncentrationen 0,63  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

Patenttivaatimukset

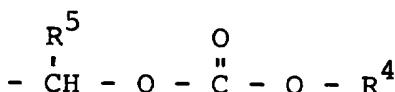
1. Välituote  $\alpha$ -aminopenisilliiniestereiden ja niiden farmaseuttiseksi hyväksyttävien hoppoadditiosuolojen valmistamiseksi, joilla on kaava



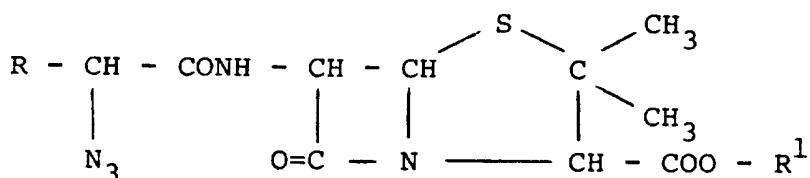
jossa R on 2-7 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai fenyyliryhmä, joka voi olla substituoitu halogenilla, kuten kloorilla tai fluorilla, ja jossa  $R^1$  on



tai



jossa  $R^4$  tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliä ja  $R^5$  on H,  $-\text{CH}_3$  tai  $-\text{C}_2\text{H}_5$ , tunnettu siitä, että sillä on kaava

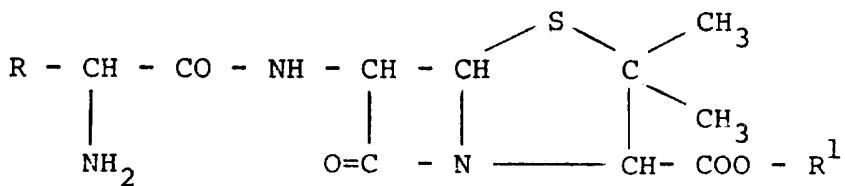


jossa R ja  $R^1$  tarkoittavat samaa kuin yllä.

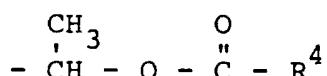
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R on fenyli, ja  $R^1$  on ryhmä  $\begin{array}{c} \text{R}^5 \quad \text{O} \\ | \quad || \\ - \underset{\text{CH}}{\text{CH}} - \text{O} - \underset{\text{C}}{\overset{\text{O}}{\text{C}}} - \text{O} - \text{R}^4 \end{array}$ , jossa  $R^5$  on metyyli- ja  $R^4$  on etyyliryhmä.

Patentkrav

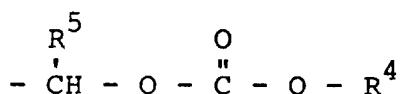
1. Mellanprodukt för framställning av  $\alpha$ -aminopenicillinestrar med formeln



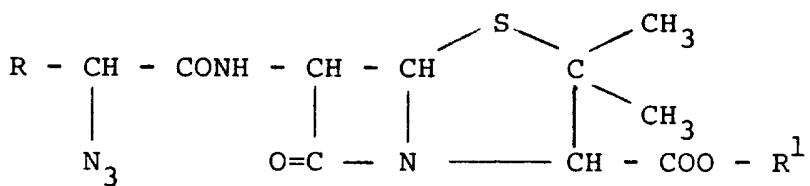
samt farmaceutiskt acceptabla syraadditionssalter därav, i vilken R betecknar alkyl med 2-7 kolatomer eller en fenyegrupp, vilken kan vara substituerad med halogen, såsom klor eller fluor, och i vilken  $\text{R}^1$  betecknar



eller

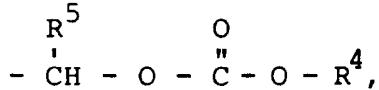


i vilken  $\text{R}^4$  betecknar alkyl med 1-4 kolatomer och  $\text{R}^5$  är H,  $-\text{CH}_3$  eller  $-\text{C}_2\text{H}_5$ , kännetecknad av att den har strukturformeln



i vilken R och  $\text{R}^1$  betecknar detsamma som ovan.

2. Mellanprodukt enligt patentkravet 1, kännetecknad av att R är fenyл, och  $\text{R}^1$  är gruppen



där  $\text{R}^5$  är methyl och  $\text{R}^4$  är etyl.

#### Viitejulkaisuja-Anfördta publikationer