

Ausschliessungspatent

ISSN 0433-6461

(11) 0154 542

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes  
zum PatentgesetzInt.Cl.<sup>3</sup>

3(51) C 07 D 499/02

## MT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

1) AP C 07 D/ 224 691	(22) 22.10.80	(44) 31.03.82
1) 86,864	(32) 22.10.79	(33) US

- 1) PFIZER INC., NEW YORK;US;  
 2) KELLOGG, MICHAEL;US;  
 3) PFIZER INC., NEW YORK;US;  
 4) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN, 1020 BERLIN, WALLSTR. 23/24

## 4) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 6S-HYDROXYALKYL PENICILLANSÄUREN

7) 6 $\beta$ -Hydroxyalkylpenicillansäuren und deren Derivate als brauchbare Verstaerker der Wirksamkeit verschiedener Lactam-Antibiotika gegenueber zahlreichen  $\beta$ -Lactamase-produzierenden Bakterien, und 6 $\beta$ -substituierte Penicillansäurebenzylester-Derivate als brauchbare Zwischenstufen, die zu den die Wirksamkeit von  $\beta$ -Lactam-Antibiotika erigernden Mittel fuehren.

224 691-1-

Berlin, den 7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Verfahren zur Herstellung von 6 $\beta$ -Hydroxyalkylpenicillansäuren

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung einer Reihe von 6 $\beta$ -Hydroxyalkylpenicillansäuren und deren in vivo leicht hydrolysierbaren Estern, die starke Inhibitoren mikrobieller  $\beta$ -Lactamasen sind und die Wirksamkeit von  $\beta$ -Lactam-Antibiotika verstärken. Die Erfindung bezieht sich ferner auf Benzyl-6 $\beta$ -hydroxyalkylpenicillanate, die brauchbare chemische Zwischenstufen für die entsprechenden Säuren sind.

Auch Arzneimittel mit den vorerwähnten 6 $\beta$ -substituierten Penicillansäuren und hydrolysierbaren Estern mit bestimmten  $\beta$ -Lactam-Antibiotika sowie ein Verfahren zur Steigerung der Wirksamkeit bestimmter  $\beta$ -Lactam-Antibiotika in Kombination mit den vorerwähnten 6 $\beta$ -substituierten Penicillansäuren und leicht hydrolysierbaren Estern sind Gegenstand der Erfindung.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Eine der bekanntesten und am meisten verwendeten Klassen antibakterieller Mittel ist die der sogenannten  $\beta$ -Lactamantibiotika. Diese Verbindungen zeichnen sich durch einen Kern aus, der aus einem 2-Azetidinon-( $\beta$ -Lactam-)Ring ent-

224691

-2-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

weder an einem Thiazolidin- oder einem Dihydro-1,3-thiazin-Ring besteht. Enthält der Kern einen Thiazolidin-Ring, werden die Verbindungen gewöhnlich artmäßig als Penicilline bezeichnet, während für den Fall, daß der Kern einen Dihydrothiazin-Ring enthält, die Verbindungen als Cephalosporine bezeichnet werden. Typische Beispiele für Penicilline, die gewöhnlich in der klinischen Praxis eingesetzt werden, sind Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxyethylpenicillin (Penicillin V), Ampicillin und Carbenicillin; typische Beispiele für gewöhnliche Cephalosporine sind Cephalexin, Cephalexin und Cefazolin.

Doch trotz der weiten Verwendung und der breiten Annahme der  $\beta$ -Lactamantibiotika als wertvolle chemotherapeutische Mittel haben sie den großen Nachteil, daß bestimmte Vertreter gegen gewisse Mikroorganismen nicht wirksam sind. Man nimmt an, daß an vielen Fällen diese Resistenz eines besonderen Mikroorganismus gegenüber einem gegebenen  $\beta$ -Lactam-antibiotikum darauf zurückzuführen ist, daß der Mikroorganismus eine  $\beta$ -Lactamase produziert. Letztere sind Enzyme, die den  $\beta$ -Lactam-Ring von Penicillinen und Cephalosporinen zu Produkten spalten, denen antibakterielle Wirksamkeit fehlt. Bestimmte Substanzen haben jedoch die Fähigkeit,  $\beta$ -Lactamasen zu hemmen, und wenn ein  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor in Kombination mit einem Penicillin oder Cephalosporin verwendet wird, kann er die antibakterielle Wirksamkeit des Penicillins oder Cephalosporins gegenüber bestimmten  $\beta$ -Lactamse produzierenden Mikroorganismen steigern oder verstärken. Vermutlich tritt eine Verstärkung der antibakteriellen Wirksamkeit ein, wenn die antibakterielle Aktivität einer Kombination einer  $\beta$ -Lactamse-hemmenden Substanz und eines  $\beta$ -Lactam-Antibiotikums wesentlich größer ist als die Summe der antibakteriellen

224 691

-3-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

### Aktivitäten der einzelnen Komponenten.

Di Ninno et al., J. Org. Chem. 42, 2960 (1977) haben die Synthese von 6 $\beta$ -Hydroxyalkylpenicillansäuren und deren entsprechenden Benzylestern als mögliche antibakterielle Mittel bzw. brauchbaren Zwischenstufen beschrieben.

6-Athylpenicillansäure und deren Sulfoxid-Derivat sind als Antibiotika in der US-PS 4 123 539 beansprucht.

6 $\alpha$ -Hydroxypenicillansäure und deren Ester sind aus 6-Diazo-penicillansäure und den entsprechenden Estern hergestellt worden (J. Org. Chem. 39, 1444 (1974)).

Die US-PS 4 143 046 offenbart 6 $\beta$ -substituierte Sulfonyloxypenicillansäuren als antibakterielle Mittel.

### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Verbindungen, die starke Inhibitoren mikrobieller  $\beta$ -Lactamasen sind.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen aufzufinden, die verbesserte  $\beta$ -Lactamse-hemmende Wirkung besitzen und Verfahren zu ihrer Herstellung zur Verfügung zu stellen.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formeln

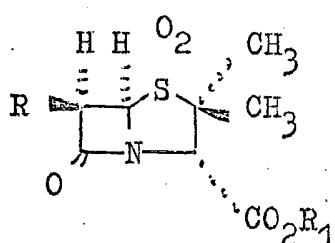
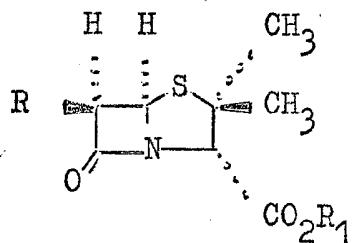
224691

-4-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)



oder ein pharmazeutisch annehmbares Basensalz dieser Verbindungen hergestellt, worin R Alkylsulfonyloxymethyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen der Alkylgruppe, Phenylsulfonyloxymethyl, substituiertes Phenylsulfonyloxymethyl, worin der Substituent Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl ist, oder 1-Hydroxy-3-phenylpropyl, R<sub>1</sub> Benzyl, Wasserstoff oder ein esterbildender, in vivo leicht hydrolysierbarer Rest und



ist, worin R<sub>3</sub> Sulfo, Wasserstoff, Alkoxy carbonyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 18 Kohlenstoffatomen, Benzoyl, substituiertes Benzoyl, worin der Substituent Amino, Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl ist, Alkylsulfonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenylsulfonyl oder substituiertes Phenylsulfonyl, wobei der Substituent Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl ist, und R<sub>4</sub> Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, Pyridyl oder  $\beta$ -Phenethyl ist.

224691

-5-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

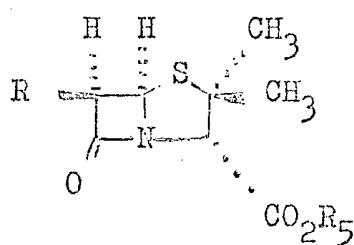
(58 219 / 11)

Eine bevorzugte Gruppe von  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren sind solche der Formel II, worin  $R_1$  und  $R_4$  jeweils Wasserstoff sind. Insbesondere bevorzugt innerhalb dieser Gruppe sind solche Verbindungen, bei denen  $R_3$  Wasserstoff, Acetyl, Stearyl oder Benzol ist.

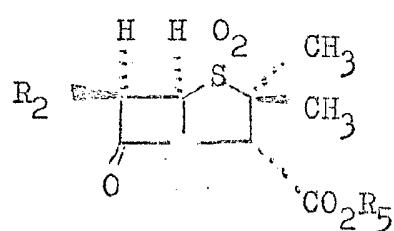
Eine zweite Gruppe bevorzugter, mit II verwandter Verbindungen sind solche, bei denen  $R_1$  und  $R_3$  jeweils Wasserstoff und  $R_4$  Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist. Insbesondere bevorzugt innerhalb dieser Gruppe sind die Verbindungen, bei denen  $R_4$  Methyl ist.

Eine dritte Gruppe bevorzugter Verbindungen der Formel I sind solche, bei denen  $R_1$  Wasserstoff ist. Insbesondere bevorzugt innerhalb dieser Gruppe sind solche Verbindungen, bei denen  $R_1$  Methylsulfonyloxymethyl,  $p$ -Toluolsulfonyloxy-methyl und 1-Hydroxy-3-phenylpropyl ist.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen in Säugetieren, das einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, ein  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum und eine Verbindung der Formel



III



und

IV

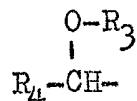
2 2 4 6 9 1 -6-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

oder ihrer pharmazeutisch annehmbaren Basensalze aufweist, wobei R Alkylsulfonyloxymethyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe, Phenylsulfonyloxymethyl, substituiertes Phenylsulfonyloxymethyl, wobei der Substituent Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl ist, oder 1-Hydroxy-3-phenylpropyl,  $R_2$



worin  $R_3$  Sulfo, Wasserstoff, Alkoxycarbonyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 18 Kohlenstoffatomen, Benzoyl, substituiertes Benzoyl, wobei der Substituent Amino-, Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl ist, Alkylsulfonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenylsulfonyl oder substituiertes Phenylsulfonyl, wobei der Substituent Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl ist,  $R_4$  Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Pyridyl, Benzyl oder  $\beta$ -Phenyl und  $R_5$  Wasserstoff oder ein in vivo leicht hydrolysierbarer esterbildender Rest ist.

Bevorzugte Verbindungen sind solche der Formeln III und IV, worin  $R_5$  Wasserstoff oder ein in vivo leicht hydrolysierbarer esterbildender Rest ist, ausgewählt unter Alkanoyloxymethyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, 1-(Alkanoyloxy)-äthyl mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, 1-Methyl-1-(alkanoyloxy)äthyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxycarbonyloxymethyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, 1-(Alkoxycarbonyloxy)äthyl mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, 1-Methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)äthyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, 3-Phthalidyl, 4-Crotonolactonyl und  $\gamma$ -Butyrolacton-4-yl, und die  $\beta$ -Lactam-Antibiotika sind

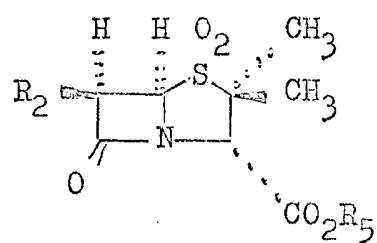
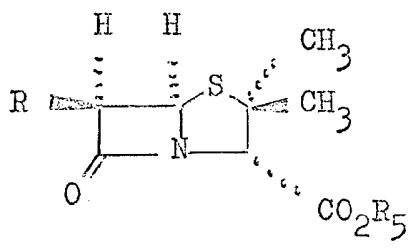
7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

ausgewählt unter Penicillinen und Cephalosporinen. Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel IV, worin R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> jeweils Wasserstoff und R<sub>3</sub> Wasserstoff, Acetyl, Stearoyl oder Benzoyl sind. Ebenfalls besonders bevorzugt ist die Verbindung, bei der R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> jeweils Wasserstoff und R<sub>4</sub> Methyl ist. Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel III, worin R Methylsulfonyloxymethyl, p-Toluolsulfonyloxy-methyl und 1-Hydroxy-3-phenylpropyl ist.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Steigerung der Wirksamkeit eines  $\beta$ -Lactam-Antibiotikums in einem Säuger, bei dem dem Individuum eine die  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum-Wirksamkeit steigernde Menge einer Verbindung der Formeln



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Basensalzes hiervon, worin R Alkylsulfonyloxymethyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe, Phenylsulfonyloxymethyl, substituiertes Phenylsulfonyloxymethyl, worin der Substituent Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl ist, oder 1-Hydroxy-3-phenylpropyl, R<sub>2</sub>

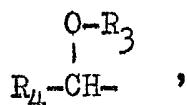
224691

-8-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)



worin  $\text{R}_3$  Sulfo, Wasserstoff, Alkoxycarbonyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 18 Kohlenstoffatomen, Benzoyl, substituiertes Benzoyl, wobei der Substituent Amino, Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl ist, Alkylsulfonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenylsulfonyl oder substituiertes Phenylsulfonyl, wobei der Substituent Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl ist, und  $\text{R}_4$  Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, Pyridyl oder  $\beta$ -Phenethyl und  $\text{R}_5$  Wasserstoff oder ein in vivo leicht hydrolysierbarer esterbildender Rest ist, mit verabreicht wird.

Bevorzugte Verbindungen sind solche der Formeln III und IV, worin  $\text{R}_5$  Wasserstoff oder ein in vivo leicht hydrolysierbarer esterbildender Rest ist, ausgewählt unter Alkanoyloxy-methyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, 1-(Alkanoyloxy)-äthyl mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, 1-Methyl-1-(alkanoyloxy)-äthyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxycarbonyloxy-methyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, 1-(Alkoxycarbonyloxy)-äthyl mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, 1-Methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)-äthyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, 3-Phthalidyl, 4-Crotonolactonyl und  $\gamma$ -Butyrolacton-4-yl, und die  $\beta$ -Lactam-Antibiotika unter Penicillinen und Cephalosporinen ausgewählt sind. Besonders bevorzugt sind zu IV verwandte Verbindungen, worin  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  jeweils Wasserstoff sind und  $\text{R}_3$  Wasserstoff, Acetyl, Stearoyl oder Benzoyl ist. Ebenfalls besonders bevorzugt in dieser Klasse ist die Verbindung:

224691 -9-

7.4.1981  
AP C 07 D/224 691  
(58 219 / 11)

bei der R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> jeweils Wasserstoff sind und R<sub>4</sub> Methyl ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel III, worin R Methylsulfonyloxymethyl, p-Toluolsulfonyloxymethyl und 1-Hydroxy-3-phenylpropyl ist.

Die Definition der vorgenannten esterbildenden Reste soll jeden Ester umfassen, der in einem Säuger leicht hydrolysiert wird. Besonders bevorzugt sind in vivo leicht hydrolysierbare esterbildende Reste, ausgewählt unter Alkanoyloxymethyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, 1-(Alkanoyloxy)äthyl mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, 1-Methyl-1-(alkanoyloxy)äthyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxycarbonyloxymethyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, 1-(Alkoxycarbonyloxy)äthyl mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, 1-(Methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)-äthyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, 3-Phthalidyl, 4-Crotonolactonyl und  $\gamma$ -Butyrolacton-4-yl.

Die bevorzugten  $\beta$ -Lactame, deren antibiotische Aktivität durch die 6R-Hydroxyalkylpenicillansäuresulfone gemäß der Erfindung verstärkt werden, sind ausgewählt unter

6-(2-Phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(2-Phenoxyacetamido)penicillansäure,  
6-(2-Phenylpropionamido)penicillansäure,  
6-(D-2-Amino-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(D-2-Amino-3- $\beta$ -Hydroxyphenylacetamido)penicillansäure,  
6-(D-Amino-2- $\beta$ 1,4-cyclohexadienylacetamido)penicillansäure,  
6-(1-Aminocyclohexancarboxamido)penicillansäure,  
6-(2-Carboxy-2-phenylacetamido)penicillansäure,

224691

-10-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

6-(2-Carboxy-2-*/3*-thienylacetamido)penicillansäure,  
6-(D-2-*/4*-Äthylpiperazin-2,3-dion-1-carboxamido)-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(D-2-*/4*-Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carboxamido)-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(D-2-Sulfo-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(D-2-Sulfamino-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(D-2-*/Imidazolidin-2-on-1*-carboxamido)-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(D-2-*/3*-Methylsulfonylimidazolidin-2-on-1-carboxamido)-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(*/Hexahydro-1H-azepin-1-yl*methyleneamino)penicillansäure,  
Acetoxyethyl-6-(2-phenylacetamido)penicillanat,  
Acetoxyethyl-6-(D-2-amino-2-phenylacetamido)penicillanat,  
Acetoxyethyl-6-(D-2-amino-2-*/4*-hydroxyphenylacetamido)penicillanat,  
Pivaloyloxymethyl-6-(2-phenylacetamido)penicillanat,  
Pivaloyloxymethyl-6-(D-2-amino-2-phenylacetamido)penicillanat,  
Pivaloyloxymethyl-6-(D-2-amino-2-*/4*-hydroxyphenylacetamido)penicillanat,  
1-(Äthoxycarbonyloxy)äthyl-6-(2-phenylacetamido)penicillanat,  
1-(Äthoxycarbonyloxy)äthyl-6-(D-2-amino-2-phenylacetamido)penicillanat,  
1-(Äthoxycarbonyloxy)äthyl-6-(D-2-amino-2-*/4*-hydroxyphenylacetamido)penicillanat,  
3-Phthalidyl-6-(2-phenylacetamido)penicillanat,  
3-Phthalidyl-6-(D-2-amino-2-phenylacetamido)penicillanat,  
3-Phthalidyl-6-(D-2-amino-2-*/4*-hydroxyphenylacetamido)penicillanat,  
6-(2-Phenoxy carbonyl-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(2-Tolyloxycarbonyl-2-phenylacetamido)penicillansäure,

2 2 4 6 9 1

-11-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691  
(58 219 / 11)

6-(2-*/5*-Indanyloxycarbonyl-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(2-Phenoxy carbonyl-2-*/3*-thienylacetamido)penicillansäure,  
6-(2-Tolyloxycarbonyl-2-*/3*-thienylacetamido)penicillansäure,  
6-(2-*/5*-Indanyloxycarbonyl-2-*/3*-thienylacetamido)penicillansäure,  
6-(2,2-Dimethyl-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)penicillansäure,  
7-(2-*/2*-Thienylacetamido)cephalosporansäure,  
7-(2-*/1*-Tetrazolylacetamido-3-(2-*/5*-methyl-1,3,4-thiadiazolyl thiomethyl)-3-desacetoxy methylcephalosporansäure,  
7-(D-2-Formyloxy-2-phenylacetamido)-3-(5-*/1*-methyltetrazolyl-*/*-thiomethyl)-3-desacetoxy methylcephalosporansäure,  
7-(D-2-Amino-2-phenylacetamido)desacetoxycephalosporansäure,  
7-*q*-Methoxy-7-(2-*/2*-thienylacetamido)-3-carbamoyloxymethyl-3-desacetoxy methylcephalosporansäure,  
7-(2-Cyanoacetamido)cephalosporansäure,  
7-(D-2-Hydroxy-2-phenylacetamido)-3-(5-*/1*-methyltetrazolyl-*/*-thiomethyl)-3-desacetoxy methylcephalosporansäure,  
7-(D-2-Amino-2-p-hydroxyphenylacetamido)desacetoxycephalosporansäure,  
7-(2-*/4*-Pyridylthioacetamido)cephalosporansäure,  
7-(D-2-Amino-2-*/1*,4-cyclohexadienylacetamido)cephalosporansäure,  
7-(D-2-Amino-2-phenylacetamido)cephalosporansäure,  
7-(D-(-)-*q*-(4-Aethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-*a*-(4-hydroxyphenyl)acetamido-*/*-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl-*/*-3-cephem-4-carbonsäure,  
7-(D-2-Amino-2-phenylacetamido)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure,

224691

-12-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

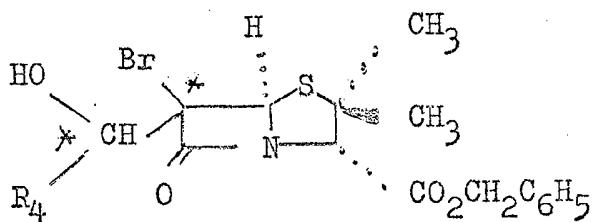
(58 219 / 11)

7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(methoximino)acetamido]cephalosporansäure,  
[6R,7R]-Carbamoyloxymethyl-7(2Z)-2-methoxyimino(fur-2-yl)acetamido-ceph-3-em-4-carboxylat]

7-[2-(2-Aminothiazol-4-yl)acetamido]-3-[1-(2-dimethylaminoäthyl)-1H-tetrazol-5-yl]thiomethylceph-3-em-4-carbonsäure,  
und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen.

Die erfindungsgemäßen  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren werden bequemerweise von Benzyl-6,6-dibrompenicillanat ausgehend hergestellt. Die Kondensation eines geeigneten Aldehyds mit dem durch die Umsetzung von Benzyl-6,6-dibrompenicillanat mit einem metallorganischen Reagens gebildeten Enolat, vorgeschlagen von Di Ninno et al., J. Org. Chem. 42, 2960 (1977), führt zur Bildung eines Benzyl-6-brom-6-hydroxy-alkylpenicillanats, der ersten Zwischenstufe, die zu den erfindungsgemäßen Produkten führt.

Das Produkt dieser ersten Kondensation besteht aus einem Diastereomerengemisch aufgrund zweier asymmetrischer Zentren, eines in 6-Stellung des Penam-Kern und das zweite an dem Kohlenstoffatom in der Kette in 6-Stellung, wie folgt:



224691

-13-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Wie der Fachmann leicht feststellt, ist von diesen nur eines ein Asymmetriezentrum im Zwischenprodukt, wenn R<sub>4</sub> Wasserstoff ist.

Die Substituenten in 6-Stellung werden mit α oder β bezeichnet und in der Strukturformel durch eine unterbrochene bzw. eine ausgezogene Bindung angegeben. Die stereochemische Konfiguration des Substituenten in der Seitenkette ist als (R) oder (S) bezeichnet (Cahn et al., Experientia 12, 81 (1956)). Die Zuordnung der Konfiguration gründet sich auf die kernmagnetische Resonanzspektroskopie.

Experimentell wird Benzyl-6,6-dibrompenicillanat in einem inerten Lösungsmittel bei -20 bis -78 °C mit etwa 1 Äquivalent t-Butyllithium oder t-Butylmagnesiumchlorid behandelt. Das anfallende Enolat wird dann mit dem geeigneten Aldehyd behandelt, und nach kurzer Reaktionszeit wird das Reaktionsmedium abgeschreckt und das Produkt in herkömmlicher Weise isoliert.

Die Zugabe von Zinkchlorid zu einer Lösung des Enolats vor der Zugabe des Aldehyds scheint die Stereochemie des Kondensationsprodukts zu steuern. Danach überwiegt die (S)-Konfiguration in der Seitenkette unter diesen Bedingungen.

Wenn als metallorganisches Ausgangsreagens Diäthylzink verwendet wird, überwiegt die (R)-Konfiguration in der Seitenkette des Produkts.

Die erste Reaktion erfolgt in einem wasserfreien, inerten Lösungsmittel, das die Reaktionskomponenten erheblich löst,

224691

-14-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

ohne mit ihnen oder Produkten unter Reaktionsbedingungen groß zu reagieren. Vorzugsweise haben diese Lösungsmittel Siedepunkte und Gefrierpunkte, die mit den Reaktionstemperaturen in Einklang zu bringen sind. Solche Lösungsmittel oder Gemische umfassen aromatische Lösungsmittel, wie Toluol, und ätherische Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran und Diäthyläther.

Das Molverhältnis des Ausgangs-Penicillanatderivats und der metallorganischen Reaktionskomponente ist für das Verfahren unkritisch. Die Verwendung eines geringen Überschusses der metallorganischen Verbindung, bis zu 10 % über der äquimolaren Menge, fördert den Reaktionsabschluß und bietet kein ernstes Problem bei der Isolierung des gewünschten Produkts in gereinigter Form.

Feuchtigkeit kann aus dem Reaktionssystem durch Verwendung einer Stickstoff- oder Argonatmosphäre wirksam ausgeschlossen werden.

Die Reaktionszeit hängt von Natur aus von der Konzentration, der Reaktionstemperatur und der Reaktivität der Ausgangsreagentien ab. Erfolgt die Umsetzung bei der bevorzugten Reaktionstemperatur von -60 bis -78 °C, beträgt die Reaktionszeit für die Bildung des Enolats etwa 30 bis 45 min. Die Reaktionszeit für die Bildung des Zwischenstufenprodukts aus dem vorerwähnten Enolat und Aldehyd beträgt etwa 30 bis 60 min.

Ist die Umsetzung beendet, wird das Produkt nach herkömmlichen Maßnahmen isoliert, und das Diastereomerengemisch kann

224691

-15-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

säulenchromatographisch getrennt werden. Die Art der nächsten Reaktion, nämlich die Abspaltung der 6-Brom-Substituenten, schließt jedoch die Notwendigkeit der Trennung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Epimeren am C<sub>6</sub> aus.

Die Behandlung des Benzyl-6-brom-6-hydroxyalkylpenicillanats aus der ersten Umsetzung mit Tri-n-butylzinnhydrid führt zur Bildung eines Benzyl-6-hydroxyalkylpenicillanats, bei dem der 6-Hydroxyalkylrest in  $\beta$ -Konfiguration steht. Dieses Ergebnis ist unabhängig von der Konformation der Substituenten in 6-Stellung der Ausgangsreagentien. So liefern sowohl 6 $\alpha$ -Brom-6 $\beta$ -hydroxyalkylester als auch 6 $\beta$ -Brom-6 $\alpha$ -hydroxyalkylester beim Behandeln mit Tri-n-butylzinnhydrid den gleichen 6 $\beta$ -Hydroxyalkylester als Hauptprodukt unter der Annahme, daß alle weiteren Strukturparameter in den Verbindungen die gleichen sind.

Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel, das die Reaktionskomponenten in erheblichem Maße in Lösung bringt, ohne in starkem Ausmaß mit ihnen oder dem Produkt unter Reaktionsbedingungen zu reagieren. Das Lösungsmittel ist weiterhin vorzugsweise ein aprotisches Lösungsmittel, mit Wasser nicht mischbar und hat einen Siedepunkt und Gefrierpunkt, die mit den Reaktionstemperaturen vereinbar sind. Solche Lösungsmittel oder deren Gemische schließen die bevorzugten Lösungsmittel Benzol und Toluol ein.

Die Reaktionszeit hängt von der Konzentration, der Reaktions temperatur und der Reaktivität der Reagentien ab. Wenn die Umsetzung bei der bevorzugten Temperatur, der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels, erfolgt, ist sie gewöhnlich in etwa 4 bis 5 h beendet.

224691

-16-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Das Molverhältnis der Reagentien ist für das Verfahren unkritisch. Gewöhnlich wird ein Überschuß an Zinnhydrid eingesetzt, und sogar 100%iger Überschuß zur äquimolaren Menge kann verwendet werden.

Wenn die Umsetzung vollständig ist, wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit Hexan verrieben, um das Organozinn-Nebenprodukt zu entfernen. Das Zwischenstufenprodukt kann gereinigt und die Isomeren können säulen-chromatographisch getrennt werden.

Die Oxidation des anfallenden Benzyl-6 $\beta$ -(S)- und -(R)-hydroxyalkylpenicillanats zu den entsprechenden Sulfonen der Formel II, worin R<sub>1</sub> Benzyl ist, erfolgt bequemerweise mit einem organischen Peroxid, z. B. einer Peroxycarbonsäure, wie m-Chlorperbenzoësäure. Die Umsetzung erfolgt unter Behandeln des geeigneten Benzyl-6 $\beta$ -(R)- oder -(S)-hydroxy-alkylpenicillanats mit etwa 2 bis etwa 4 Äquivalenten, vorzugsweise etwa 2,2 Äquivalenten des Oxidationsmittels in einem inerten Lösungsmittel. Typische Lösungsmittel sind chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform und 1,2-Di-chloräthan.

Oxidationsmittel und Substrat werden zunächst in einem Lösungsmittel bei 0 bis 5 °C zusammengebracht. Die Temperatur kann auf Raumtemperatur steigen. Die Reaktionszeit beträgt etwa 3 bis 6 h.

Während der Isolierung der Sulfone, die brauchbare Zwischenstufen sind, wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie Äthylacetat, verteilt. Der pH-Wert des

224691

-17-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Gemisch aus Wasser und organischem Lösungsmittel wird auf 7,0 eingestellt, und überschüssiges Peroxid wird mit Natriumbisulfit zerstört. Das Zwischenstufenprodukt, das in der organischen Phase erhalten wird, wird isoliert und nach herkömmlichen Maßnahmen gereinigt.

Die erfindungsgemäßen, biologisch aktiven Produkte der Formel I und II, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff ist, werden durch Debenzylierung der entsprechenden Benzylester hergestellt. Daher wird der geeignete Benzylester zu einer Suspension von vorhydriertem 5 % Pd/CaCO<sub>3</sub>-Katalysator in 50%iger Methanol/Wasser-Lösung gegeben. Die Hydrogenolyse erfolgt bei Raumtemperatur und gewöhnlich bei 3,1 bis 3,4 bar (45-50 psi) Druck. Unter diesen Bedingungen ist die Umsetzung gewöhnlich in 30 bis 60 min beendet. Filtrieren des verbrauchten Katalysators und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels durch Gefrier trocknen führt zur Isolierung des Calciumsalzes. Ansäuern des Filtrats nach dem Entfernen des Katalysators und anschließendes Extrahieren mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie Äthylacetat, führt zur Isolierung der freien Säure, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff ist.

Andererseits können die Verbindungen der Formel II, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff ist, auch nach der gleichen, zuvor beschriebenen Reaktionsfolge hergestellt werden, aber in anderer Reihenfolge. Beispielsweise können die zunächst gebildeten Benzyl-6-brom-6-hydroxyalkylpenicillanate wie zuvor beschrieben oxidiert werden, worauf der 6-Brom-Substituent mit Tri-n-butylzinnhydrid abgespalten und debenzyliert wird.

224691

-18-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel II, worin R<sub>3</sub> Alkanoyl ist, werden durch Acylierung des erforderlichen Benzyl-6β-hydroxyalkylpenicillanatsulfons und anschließende Hydrogenolyse des Benzylesters zu Verbindungen der Formel II, worin R<sub>3</sub> wie angegeben und R<sub>1</sub> Wasserstoff ist, hergestellt.

Die Acylierung geschieht durch Zusammenbringen des geeigneten Penicillanatsulfons mit einer äquimolaren Menge des erforderlichen Säurehalogenids plus bis zu 10 bis 20 % Überschuß in einem inerten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid. Ein tertiäres Amin, in molaren Mengen entsprechend dem Säurehalogenid zugesetzt, wirkt als Abfänger für den gebildeten Halogenwasserstoff.

Die Acylierung erfolgt bei einer Reaktionstemperatur von etwa 0 bis 5 °C und benötigt eine Reaktionszeit von etwa 20 bis 30 min. Das Zwischenprodukt wird durch Entfernen des Lösungsmittels und Behandeln des Rückstands mit Wasser/Aethylacetat und Verdampfen der organischen Phase zum gewünschten Material erhalten.

Die Bildung der Endprodukte, Verbindungen der Formel II, worin R<sub>3</sub> Alkanoyl und R<sub>1</sub> Wasserstoff ist, erfolgt durch Debenzylieren unter nachfolgend beschriebenen Bedingungen.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel II, worin R<sub>3</sub> Benzoyl, das substituierte Benzoyl oder das Alkoxy carbonyl ist, werden alle ähnlich der Herstellung solcher Verbindungen hergestellt, worin R<sub>3</sub> Alkanoyl ist, und dazu gehört die anfängliche Acylierung des geeigneten Benzyl-6β-hydroxyalkylpenicillanatsulfons und das anschließende Abspalten des Benzylrestes aus dem Ester.

224691

-19-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, worin R das Alkylsulfonyloxymethyl, Phenylsulfonyloxymethyl oder substituierte Phenylsulfonyloxymethyl ist, und der Formel II, worin R<sub>3</sub> das Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl oder das substituierte Phenylsulfonyl ist, werden sehr bequem durch anfängliche Acylierung des erforderlichen Benzyl-6β-hydroxyalkylpenicillanats mit etwa einer äquimolaren Menge des geeigneten Sulfonylchlorids unter Verwendung von Pyridin als Lösungsmittel und bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C und einer Reaktionszeit von etwa 2 bis 3 h hergestellt. Das Produkt wird durch Abschrecken des Reaktionsgemisches mit Wasser und anschließendes Extrahieren und Reinigen isoliert.

Die zweite Reaktion in der Reihe ist die Debenzylierung des Zwischenstufenesters mit Wasserstoff und 5 % Pd/CaCO<sub>3</sub>, eine zuvor beschriebene Arbeitsweise.

Die letzte Stufe zu Verbindungen der Formel II ist die Oxidation der 6β-Sulfonyloxyalkylpenicillansäuren mit Kaliumpermanganat in einem Gemisch aus Wasser/Methylenchlorid bei Raumtemperaturen bei einem pH-Wert von 6 bis 6,4. Nach der Reaktion, die etwa 45 bis 60 min erfordert, wird der pH auf 1,5 eingestellt und das Produkt aus der organischen Phase isoliert.

Die Synthese solcher Verbindungen der Formel II, worin R<sub>3</sub> Sulfo ist, erfolgt durch Umsetzen des geeigneten Benzyl-6β-hydroxyalkylpenicillanatsulfons mit Schwefeltrioxid/Pyridin-Komplex in Dimethylformamid bei Raumtemperatur für 45 bis 60 min.

224691

-20-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Das Produkt, das als Pyridiniumsalz isoliert wird, wird mit Wasserstoff und 5 % Pd/CaCO<sub>3</sub>, wie zuvor beschrieben, debenzyliert.

Wenn R<sub>1</sub> ein in vivo leicht hydrolysierbarer esterbildender Rest in einer Verbindung der Formel I oder II ist, ist es eine Gruppe, die sich gedanklich von einem Alkohol der Formel R<sub>1</sub>-OH ableitet, so daß der Rest COOR<sub>1</sub> in einer solchen Verbindung der Formel I oder II eine Estergruppierung darstellt. Ferner ist R<sub>1</sub> von solcher Art, daß die Gruppierung COOR<sub>1</sub> in vivo leicht unter Freisetzung einer freien Carboxylgruppe (COOH) gespalten wird. Das heißt, R<sub>1</sub> ist eine Gruppe der Art, daß, wenn eine Verbindung der Formel I oder II, worin R<sub>1</sub> ein in vivo leicht hydrolysierbarer esterbildender Rest ist, Säugetierblut oder -gewebe ausgesetzt wird, die Verbindung der Formel I oder II, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff ist, leicht gebildet wird. Die Gruppen R<sub>1</sub> sind auf dem Penicillingebiet bekannt. In den meisten Fällen verbessern sie die Absorptionseigenschaften der Penicillinverbindung. Außerdem sollte R<sub>1</sub> solcher Art sein, daß sich pharmazeutisch annehmbare Eigenschaften einer Verbindung der Formel I oder II ergeben und bei der Spaltung in vivo pharmazeutisch annehmbare Fragmente freigesetzt werden.

Wie oben angegeben, sind die Gruppen R<sub>1</sub> bekannt und vom Fachmann auf dem Penicillingebiet leicht erkennbar, vgl. die P 25 17 316. Typische Gruppen für R<sub>1</sub> sind 3-Phthalidyl, 4-Crotonolactonyl,  $\alpha$ -Butyrolacton-4-yl, Alkanoyloxyalkyl und Alkoxycarbonyloxyalkyl. Bevorzugte Gruppen für R<sub>1</sub> sind jedoch Alkanoyloxymethyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

1-(Alkanoyloxy)äthyl mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, 1-Methyl-1-(alkanoyloxy)äthyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy-carbonyloxymethyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, 1-(Alkoxy-carbonyloxy)äthyl mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, 1-Methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)äthyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, 3-Phthalidyl, 4-Crotonolactonyl und  $\gamma$ -Butyrolacton-4-yl.

Verbindungen der Formel I oder II, worin R<sub>1</sub> ein esterbildender, in vivo leicht hydrolysierbarer Rest ist, können direkt aus der Verbindung der Formel I oder II, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff ist, durch Verestern hergestellt werden. Die speziell gewählte Methode hängt natürlich von der genauen Struktur des esterbildenden Restes ab, vom Fachmann kann aber leicht eine geeignete Methode gewählt werden. Wird R<sub>1</sub> unter 3-Phthalidyl, 4-Crotonolactonyl,  $\gamma$ -Butyrolacton-4-yl, Alkanoyloxyalkyl und Alkoxy carbonyloxyalkyl gewählt, können sie durch Alkylieren der Verbindung der Formel I oder II, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff ist, mit einem 3-Phthalidylhalogenid, einem 4-Crotonolactonylhalogenid, einem  $\gamma$ -Butyrolacton-4-yl-halogenid, einem Alkanoyloxyalkylhalogenid oder einem Alkoxy-carbonyloxyalkylhalogenid hergestellt werden. Der Begriff "Halogenid" soll Derivate des Chlors, Broms oder Jods bezeichnen. Die Umsetzung erfolgt bequemerweise unter Lösen eines Salzes der Verbindung der Formel I oder II, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff ist, in einem geeigneten polaren organischen Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, und anschließende Zugabe von etwa 1 Moläquivalent des Halogenids. Wenn die Umsetzung praktisch vollständig abgelaufen ist, wird das Produkt nach Standardtechniken isoliert. Häufig reicht es aus, das Reaktionsmedium mit einem Überschuß an Wasser einfach

224691

-22-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

zu verdünnen und dann das Produkt in ein mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel zu extrahieren und darauf durch Verdampfen des Lösungsmittels zu gewinnen. Als Ausgangsmaterial gewöhnlich verwendete Salze sind Alkalimetallsalze, wie Natrium- und Kaliumsalz, tert.-Aminsalze, wie von Triäthylamin, N-Äthylpiperidin, N,N-Dimethylanilin und N-Methylmorpholin. Die Umsetzung erfolgt bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0 bis 50 °C, gewöhnlich bei etwa 0 bis 25 °C. Die bis zum Abschluß erforderliche Zeit variiert mit einer Reihe von Faktoren, wie der Konzentration der Reaktionskomponenten und der Reaktivität der Reagentien. So reagiert unter den Halogenverbindungen das Jodid schneller als das Bromid, das wiederum schneller reagiert als das Chlorid. Tatsächlich ist es zuweilen von Vorteil, bei Verwendung einer Chlorverbindung bis zu 1 Moläquivalent eines Alkalimetalljodids zuzusetzen. Dies beschleunigt die Umsetzung. Unter voller Beachtung der vorstehenden Faktoren werden gewöhnlich Reaktionszeiten von etwa 1 bis etwa 24 h angewandt.

Die Verbindungen der Formel I und II, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff ist, sind sauer und bilden Salze mit basischen Mitteln. Solche Salze gehören zur Erfindung. Sie können nach Standardtechniken hergestellt werden, wie durch Zusammenbringen der sauren und basischen Komponente, gewöhnlich in einem Molverhältnis von 1 : 1, in einem wäßrigen, nicht-wäßrigen oder teilweise wäßrigen Medium, je nach Eignung. Sie werden dann durch Filtrieren, durch Fällen mit einem Nichtlösungsmittel und anschließendes Filtrieren, durch Verdampfen des Lösungsmittels oder im Falle wäßriger Lösungen durch Lyophilisieren, je nach Eignung, gewonnen. Basen, die sich zur Salzbildung eignen, gehören sowohl zu den organischen als auch zu den an-

224691

-23-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(68 219 / 11)

organischen und umfassen Ammoniak, organische Amine, Alkalimetallhydroxide, -carbonate, -bicarbonate, -hydride und -alkoholate sowie Erdalkalimetallhydroxide, -carbonate, -hydride und -alkoholate. Repräsentative Beispiele für solche Basen sind primäre Amine, wie n-Propylamin, n-Butylamin, Anilin, Cyclohexylamin, Benzylamin und Octylamin, sec.-Amine, wie Diäthylamin, Morpholin, Pyrrolidin und Piperidin, tert.-Amine, wie Triäthylamin, N-Äthylpiperidin, N-Methylmorpholin und 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, Hydroxide, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniumhydroxid und Bariumhydroxid, Alkoholate, wie Natriumäthylat und Kaliumäthylat, Hydride, wie Calciumhydrid und Natriumhydrid, Carbonate, wie Kalium- und Natriumcarbonat, Bicarbonate, wie Natrium- und Kaliumbicarbonat, und Alkalimetallsalze langketiger Fettsäuren, wie Natrium-2-äthylhexanoat.

Bevorzugte Salze der Verbindungen der Formel I und II, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff ist, sind die Natrium-, Kalium- und Triäthylaminsalze.

Wie oben angegeben, sind die Verbindungen der Formel I und II, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff oder ein in vivo leicht hydrolysierbarer esterbildender Rest ist, starke Inhibitoren für mikrobielle  $\beta$ -Lactamase und steigern die antibakterielle Wirksamkeit von  $\beta$ -Lactam-Antibiotika (Penicillinen und Cephalosporinen) gegenüber zahlreichen Mikroorganismen, insbesondere solchen, die eine  $\beta$ -Lactamase produzieren. Die Fähigkeit der Verbindungen der Formel I oder II, die Wirksamkeit eines  $\beta$ -Lactam-Antibiotikums zu erhöhen, kann nach Versuchen abgeschätzt werden, bei denen die MHK eines gegebenen Antibiotikums alleine und die einer Verbindung der Formel I und II alleine gemessen wird. Diese MHK-Werte werden dann mit den

2 2 4 6 9 1

-24-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

MHK-Werten verglichen, die mit einer Kombination des gegebenen Antibiotikums und der Verbindung der Formel I oder II erhalten werden. Wenn die antibakterielle Stärke der Kombination erheblich größer ist, als aus den Stärken der einzelnen Verbindungen vorherzusagen gewesen wäre, wird dies als eine Verstärkung der Aktivität angesehen. Die MHK-Werte von Kombinationen werden unter Anwendung der von Barry und Sabath in "Manual of Clinical Microbiology", Lenette, Spaulding und Truant, 2. Auflage, 1974, American Society for Microbiology, beschriebenen Methoden gemessen.

Die Verbindungen der Formel I und II, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff oder ein in vivo leicht hydrolysierbarer esterbildender Rest ist, verstärken die antibakterielle Wirksamkeit der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika in vivo. Das heißt, sie setzen die Menge des Antibiotikums herab, die zum Schutz von Mäusen gegen ein sonst letales Inoculum bestimmter  $\beta$ -Lactamase-produzierender Bakterien nötig ist.

Die Fähigkeit der Verbindungen der Formel I und II, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff oder ein in vivo leicht hydrolysierbarer esterbildender Rest ist, die Wirksamkeit eines  $\beta$ -Lactam-Antibiotikums gegen  $\beta$ -Lactamase-produzierende Bakterien zu verstärken, macht sie für die gemeinsame Verabreichung mit  $\beta$ -Lactam-Antibiotika bei der Behandlung bakterieller Infektionen in Säugern, insbesondere beim Menschen, brauchbar. Bei der Behandlung einer bakteriellen Infektion kann die Verbindung der Formel I oder II mit dem  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum zusammengemischt und die beiden Mittel können somit gleichzeitig verabreicht werden. Andererseits kann die Verbindung der Formel I oder II als getrenntes Mittel im Verlauf der Behandlung mit einem  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum verabreicht

224691

-25-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

werden. In manchen Fällen ist es vorteilhaft, den Patienten mit der Verbindung der Formel I oder II vorzudosieren, bevor mit der Behandlung mit einem  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum begonnen wird.

Wenn eine Verbindung der Formel I oder II, worin  $R_1$  Wasserstoff oder ein in vivo leicht hydrolysierbarer esterbildender Rest ist, zur Verstärkung der Wirksamkeit eines  $\beta$ -Lactam-Antibiotikums verwendet wird, wird ein Gemisch von I oder II mit dem  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum vorzugsweise in Zusammenstellung mit pharmazeutischen Standardträgern oder -verdünnungsmitteln verabreicht. Ein Arzneimittel mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, einem  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum und einer Verbindung der Formel I oder II, worin  $R_1$  Wasserstoff ist, oder einem leicht hydrolysierbaren Ester hiervon enthält normalerweise etwa 5 bis etwa 80 Gew.-% des pharmazeutisch annehmbaren Trägers.

Wenn die Verbindungen der Formel I oder II, worin  $R_1$  Wasserstoff oder ein in vivo leicht hydrolysierbare Estergruppe ist, in Kombination mit einem anderen  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum verwendet werden, können die Verbindungen oral oder parenteral, d. h. intramuskulär, subkutan oder intraperitoneal, verabreicht werden. Wenngleich der verschreibende Arzt letztlich die bei einem menschlichen Patienten anzuwendende Dosis festlegen wird, so liegt doch das Verhältnis der täglichen Dosen der Verbindungen der Formel I oder II und des  $\beta$ -Lactam-Antibiotikums normalerweise im Bereich von etwa 1 : 3 bis 3 : 1. Außerdem liegt bei Verwendung der Verbindungen der Formel I oder II in Kombination mit einem weiteren  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum die orale Tagesdosis jeder Komponente normalerweise im Bereich von etwa 10 bis etwa 200 mg/kg

224691

-26-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Körpergewicht und die parenterale Tagesdosis einer jeden Komponente normalerweise bei etwa 10 bis etwa 400 mg/kg Körpergewicht. Diese Werte dienen jedoch nur der Veranschaulichung, und in manchen Fällen kann es nötig sein, Dosierungen außerhalb dieser Grenzwerte einzusetzen.

Typische  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, mit denen die Verbindungen der Formel I oder II oder deren in vivo leicht hydrolysierbare Ester zusammen verabreicht werden können, sind folgende:

6-(2-Phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(2-Phenoxyacetamido)penicillansäure,  
6-(2-Phenylpropionamido)penicillansäure,  
6-(D-2-Amino-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(D-2-Amino-2- $\beta$ -hydroxyphenylacetamido)penicillansäure,  
6-(D-2-Amino-2- $\beta$ ,4-cyclohexadienylacetamido)penicillansäure,  
6-(1-Aminocyclohexancarboxamido)penicillansäure,  
6-(2-Carboxy-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(2-Carboxy-2- $\beta$ -thienylacetamido)penicillansäure,  
6-(D-2- $\beta$ -Aethylpiperazin-2,4-dion-1-carboxamido-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(D-2- $\beta$ -Hydroxy-1,5-naphthyridin-3-carboxamido-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(D-2-Sulfo-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(D-2-Sulfamino-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(D-2- $\beta$ -Imidazolidin-2-on-1-carboxamido-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(D-2- $\beta$ -Methylsulfonylimidazolidin-2-on-1-carboxamido-2-phenylacetamido)penicillansäure,

2 2 4 6 9 1

-27-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

6-(Hexahydro-1H-azepin-1-yl)methylenamino)penicillansäure,  
Acetoxyethyl-6-(2-phenylacetamido)penicillanat,  
Acetoxyethyl-6-(D-2-amino-2-phenylacetamido)penicillanat,  
Acetoxyethyl-6-(D-2-amino-2-4-hydroxyphenylacetamido)-penicillanat,  
Pivaloyloxymethyl-6-(2-phenylacetamido)penicillanat,  
Pivaloyloxymethyl-6-(D-2-amino-2-phenylacetamido)penicillanat,  
Pivaloyloxymethyl-6-(D-2-amino-2-4-hydroxyphenylacetamido)penicillanat,  
1-(Äthoxycarbonyloxy)äthyl-6-(2-phenylacetamido)penicillanat,  
1-(Äthoxycarbonyloxy)äthyl-6-(D-2-amino-2-phenylacetamido)-penicillanat,  
1-(Äthoxycarbonyloxy)äthyl-6-(D-2-amino-2-4-hydroxyphenylacetamido)penicillanat,  
3-Phthalidyl-6-(2-phenylacetamido)penicillanat,  
3-Phthalidyl-6-(D-2-amino-2-phenylacetamido)penicillanat,  
3-Phthalidyl-6-(D-2-amino-2-4-hydroxyphenylacetamido)-penicillanat,  
6-(2-Phenoxy carbonyl-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(2-Tolyloxycarbonyl-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(2-5-Indanyloxycarbonyl-2-phenylacetamido)penicillansäure,  
6-(2-Phenoxy carbonyl-2-β-thienylacetamido)penicillansäure,  
6-(2-Tolyloxycarbonyl-2-β-thienylacetamido)penicillansäure,  
6-(2-5-Indanyloxycarbonyl-2-β-thienylacetamido)penicillansäure,  
6-(2,2-Dimethyl-5-oxo-4-phenyl-1-imidazolidinyl)penicillansäure,

2 2 4 6 9 1

-28-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

7-(2-/2-Thienyl/acetamido)cephalosporansäure,  
7-(2-/1-Tetrazolyl)acetamido-3-(2-/5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl)thiomethyl)-3-desacetoxyethylcephalosporansäure,  
7-(D-2-Formyloxy-2-phenylacetamido)-3-(5-/1-methyltetrazolyl)thiomethyl)-3-desacetoxyethylcephalosporansäure,  
7-(D-2-Amino-2-phenylacetamido)desacetoxycephalosporansäure,  
7- $\alpha$ -Methoxy-7-(2-/2-thienyl)acetamido)-3-carbamoyloxy-methyl-3-desacetoxyethylcephalosporansäure,  
7-(2-Cyanoacetamido)cephalosporansäure,  
7-(D-2-Hydroxy-2-phenylacetamido)-3-(5-/1-methyltetrazolyl)thiomethyl)-3-desacetoxyethylcephalosporansäure,  
7-(D-2-Amino-2-p-hydroxyphenylacetamido)desacetoxycephalosporansäure,  
7-(2-/4-Pyridylthio)acetamido)cephalosporansäure,  
7-(D-2-Amino-2-/1,4-cyclohexadienyl)acetamido)cephalosporansäure,  
7-(D-2-Amino-2-phenylacetamido)cephalosporansäure,  
7-/D-(-) $\alpha$ -(4-Äthyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)- $\alpha$ -(4-hydroxyphenyl)acetamido)7-3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thiomethyl)7-3-cephem-4-carbonsäure,  
7-(D-2-Amino-2-phenylacetamido)-3-chlor-3-cephem-4-carbonsäure,  
7-/2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-(methoximino)acetamido/cephalosporansäure,  
7-/6R,7R-3-Carbamoyloxymethyl-7(2Z)-2-methoxyimino(fur-2-yl)-acetamido-ceph-3-em-4-carboxylat/7  
7-/2-(2-Aminothiazol-4-yl)acetamido)7-3-(1-2-dimethyl-aminoäthyl)-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl)7ceph-3-em-4-carbonsäure,  
und deren pharmazeutisch annahmbare Salze.

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Wie der Fachmann erkennen wird, sind einige der obigen  $\beta$ -Lactam-Verbindungen bei oraler oder parenteraler Verabreichung wirksam, während andere nur wirksam sind, wenn sie parenteral verabreicht werden. Wenn Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff oder ein in vivo leicht hydrolysierbarer esterbildender Rest ist, gleichzeitig (d. h. im Gemisch) mit einem  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum, das nur bei parenteraler Verabreichung wirksam ist, verwendet werden soll, wird eine für parenterale Verwendung geeignete Kombinationszusammensetzung erforderlich. Wenn die Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff oder eine Estergruppe ist, gleichzeitig (im Gemisch) mit einem  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum verwendet werden soll, das oral oder parenteral wirksam ist, können für orale oder parenterale Verabreichung geeignete Kombinationen hergestellt werden. Außerdem können Präparate der Verbindungen der Formel I oral verabreicht werden, während gleichzeitig ein weiteres  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum parenteral verabreicht wird; und es können auch Präparate der Verbindungen der Formel I parenteral verabreicht werden, während gleichzeitig das andere  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum oral verabreicht wird.

#### Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele dienen ausschließlich der weiteren Veranschaulichung. Kernmagnetische Resonanzspektren (NMR) wurden bei 60 MHz für Lösungen in Deuteriochlorform ( $CDCl_3$ ), Perdeuteriodimethylsulfoxid ( $DMSO-d_6$ ) oder Deuteriumoxid ( $D_2O$ ) gemessen oder sind anderweitig angegeben, und Peaklagen sind in Teilen pro Million (ppm) nach niedrigem Feld hin von Tetramethylsilan oder Natrium-2,2-dimethyl-2-silapentan-5-sulfonat ausgedrückt. Die folgenden Abkürzungen

224691

-30-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

für Peakformen werden verwendet: s für Singulett, d für Dublett, t für Triplet, q für Quadruplett, m für Multiplett.

Beispiel 1

6 $\beta$ -Hydroxymethylpenicillansäuresulfon

A. Benzyl-6-brom-6-hydroxymethylpenicillanat

Eine Lösung von 44,9 g Benzyl-6,6-dibrompenicillanat in 600 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde auf -78 °C gekühlt, und 56,4 ml t-Butylmagnesiumchlorid wurde unter heftigem Röhren unter einer inerten Atmosphäre und Beibehaltung einer Temperatur von -60 °C zugetropft. Nach 30 min Röhren bei -78 °C wurde die Lösung mit gasförmigem Formaldehyd in einem Stickstoffstrom behandelt, bis 5 Moläquivalente zugesetzt waren. Die Reaktion wurde bei -78 °C durch tropfenweise Zugabe von 5,7 ml Essigsäure über 25 min gestoppt. Die Reaktionslösung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen und wurde im Vakuum eingeengt. Zum Rückstand wurden 200 ml Wasser und 200 ml Äthylacetat gegeben. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wäßrige Schicht wieder mit Äthylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, nacheinander mit Wasser (200 ml), 5%iger wäßriger Natriumbicarbonatlösung (200 ml) und Salzlösung (200 ml) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck lieferte 38,2 g des gewünschten Produkts, das am C<sub>6</sub> epimer war.

B. Benzyl-6 $\beta$ -hydroxymethylpenicillanat

Eine 10 g Benzyl-6-brom-6-hydroxymethylpenicillanat, 6,9 ml

224691

-31-

7.4.1981

AP C 07 D/224691

(58 219 / 11)

Tri-n-butylzinnhydrid und eine Spur Azobisisobutyronitril enthaltende Lösung in 200 ml Benzol wurde 5 h unter Stickstoff rückflußgekocht. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Hexan verrieben und an Kieselgel chromatographiert, wozu Toluol/Äthylacetat (2 : 1) als Elutionsmittel verwendet wurde, was 7,5 g Produkt ergab.

C. Benzyl-6β-hydroxymethylpenicillanatsulfon

m-Chlorperbenzoësäure (11,8 g) wurde zu einer Lösung von 7,5 g Benzyl-6β-Hydroxymethylpenicillanat in 600 ml Methylenechlorid, auf 0 bis 5 °C gekühlt, gegeben. Die Lösung konnte sich dann auf Raumtemperatur erwärmen und wurde 5 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand zwischen 200 ml Wasser und 200 ml Äthylacetat verteilt. Der pH-Wert des Gemisches wurde durch Zugabe einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung auf 7 eingestellt, und genügend Natriumbisulfit wurde zugesetzt, um einen negativen Peroxidtest (Jodstärke) zu liefern. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Schicht wurde mit Äthylacetat gewaschen. Die organische Schicht und die Waschflüssigkeiten wurden vereinigt, nacheinander mit Wasser, 5%iger Natriumbicarbonatlösung und Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels unter verminderterem Druck ergab einen Schaum, der bei Chromatographieren an Kieselgel (Chloroform/Äthylacetat 20 : 3) 3,5 g des gewünschten Zwischenprodukts lieferte.

D. Calcium-6β-hydroxymethylpenicillanatsulfon

Zu 30 ml Lösung Wasser/Methanol (1 : 1) wurden 3,5 g 5 %

224691

-32-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Pd/CaCO<sub>3</sub> gegeben und der Katalysator bei 3,24 bar (47 psi) in einer Hydriervorrichtung vorhydriert. Der erhaltene Katalysator wurde mit 3,5 g Benzyl-6β-hydroxymethylpenicillanatsulfon in 10 ml Methanol und 20 ml Tetrahydrofuran versetzt, und das Gemisch wurde in einer Wasserstoffatmosphäre 30 min bei 3,31 bar (48 psi) geschüttelt. Der Katalysator wurde durch ein Filterhilfsmittel filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der wässrige Rückstand wurde mit Äthylacetat (2 x 100 ml) extrahiert und zu 3,0 g des gewünschten Produkts in Form des Calciumsalzes gefriergetrocknet.

Das NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub> - freie Säure) zeigte Absorption bei 1,49 (s, 3 H), 1,6 (s, 3H), 4,1 (m, 3H), 4,32 (s, 1H) und 4,9 (d, 1 H? J = 4 Hz) ppm.

### Beispiel 2

#### 6β-/ $\tilde{1}$ (S)Hydroxyäthyl $\tilde{1}$ penicillansäuresulfon

##### A. Benzyl-6β-brom-6α/ $\tilde{1}$ (S)hydroxyäthyl $\tilde{1}$ penicillanant

Zu einer gerührten Lösung von 9 g Benzyl-6,6-dibrompenicillanat in 200 ml trockenem Toluol bei -78 °C unter Argon wurden 15 ml t-Butyllithium in Pentan getropft. Die grünlich-gelbe Lösung wurde 15 min bei -78 °C gerührt, dann folgte Zugabe von 10 ml einer 1 m Lösung wasserfreien Zinkchlorids in Tetrahydrofuran. Das Gemisch wurde 45 min bei -78 °C gerührt, und 5 ml Acetaldehyd wurden unter Aufrechterhalten der Temperatur von -78 °C zugesetzt. Nach 1 h weiteren Röhrens wurde die Reaktion mit 5 ml Essigsäure in 50 ml Äther bei -78 °C abgeschreckt und konnte sich dann auf Raumtemperatur erwärmen. Das Toluol wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Äthylacetat verteilt. Die organi-

224691

-33-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

sche Phase wurde abgetrennt und die wässrige mit (2 x 100 ml) Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung, dann mit einer gesättigten Salzlösung gewaschen. Sie wurden darauf über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingeengt, das beim Chromatographieren an Kieselgel unter Verwendung von Toluol/Methylacetat als Elutionsmittel (10 : 2) 3,5 g Benzyl-6 $\alpha$ -brompenicillanat und 3,9 g des gewünschten Produkts lieferte. Eine Analysenprobe wurde durch Umkristallisieren aus Äther gereinigt, Schmp. 124 bis 125 °C.

Das NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ) zeigte Absorption bei 1,42 (s, 3H), 1,45 (d, 3H,  $J = 6$  Hz), 1,67 (s, 3H), 2,55 (s, 1H), 4,3 (q, 1H,  $J = 6$  Hz), 4,6 (s, 1H), 5,3 (s, 2H), 5,5 (s, 1H) und 7,4 (s, 5H) ppm.

#### B. Benzyl-6 $\beta$ -D(S)Hydroxyäthylpenicillanat

Zu 20 ml Methanol/Wasser (1 : 1) wurden 1,1 g 5 % Pd/CaCO<sub>3</sub> gegeben, und das erhaltene Gemisch wurde bei 3,24 bar (40 psi) 20 min hydriert. Der erhaltene schwarze Brei wurde mit 1,1 g Benzyl-6 $\beta$ -brom-6 $\alpha$ -D(S)hydroxyäthylpenicillanat versetzt und die Hydrierung 30 min bei 3,24 bar (47 psi) fortgesetzt. Der verbrauchte Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat unter verminderter Druck eingeengt. Der pH-Wert der verbliebenen wässrigen Phase wurde auf 8 eingestellt, dann wurde mit Methylenechlorid extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingeengt. Das zurückbleibende Öl wurde dann an 150 g Kieselgel mit Chloroform/Äthylacetat (10 : 1) als Elutionsmittel chromatographiert. Die Fraktionen

224691

-34-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

23 bis 33 wurden vereinigt und zur Trockne zu 148 mg des gewünschten Produkts eingeengt.

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Absorption bei 1,35 (d, 3H), 1,4 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 3,45 (dd, 1H,  $J = 10, 4$  Hz), 4,2 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,38 (d, 1H,  $J = 4$  Hz) und 7,33 (s, 5 H) ppm.

#### C. Benzyl-6R- $\beta$ (S)Hydroxyäthylpenicillanatsulfon

Zu einer Lösung von 148 mg Benzyl-6R- $\beta$ (S)hydroxyäthylpenicillanat in 20 ml Methylenechlorid bei 0 bis 5 °C wurden 223 mg m-Chlorperbenzoësäure portionsweise gegeben. Das erhaltenen Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die ungelösten Feststoffe wurden filtriert und das Filtrat unter verminderter Druck zur Trockne eingeengt.

Der Rückstand wurde zwischen einer 5%igen wäßrigen Natriumbicarbonatlösung und Äthylacetat verteilt. Das kräftig gerührte Gemisch wurde mit Natriumbisulfit versetzt, bis ein negativer Peroxidtest (Jodstärke) erhalten wurde. Die organische Schicht wurde anschließend abgetrennt und die wäßrige Schicht mit weiterem Athylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden nacheinander mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Salzlösung rückgewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels in Vakuum lieferte 160 mg des Produkts als Öl.

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Absorption bei 1,27 (s, 3H), 1,35 (d, 3H,  $J = 6$  Hz), 1,5 (s, 3H), 3,2 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H,  $J = 11, 5$  Hz), 4,53 (s, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,77 (d, 1H,  $J = 5$  Hz), 5,28 (ABq, 2H,  $J = 12$  Hz) und 7,43 (s, 5H) ppm.

224691

-35-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

D. 6B- $\beta$ (S)Hydroxyäthylpenicillansäuresulfon

Eine Suspension von 160 ml 5 % Pd/CaCO<sub>3</sub> in 20 ml Methanol/Wasser (1 : 1) wurde bei 3,24 bar (47 psi) 20 min hydriert. Zu der erhaltenen Suspension wurden 160 mg Benzyl-6B- $\beta$ (S)-hydroxyäthylpenicillanatsulfon gegeben und die Hydrierung 1 h bei 3,52 bar (51 psi) forgesetzt. Der verbrauchte Katalysator wurde filtriert und der pH-Wert des Filtrats auf 8 eingestellt. Nachdem die wässrige Phase mit Äthylacetat extrahiert war, wurde der pH-Wert auf 1,8 eingestellt und frisches Äthylacetat zugesetzt. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Öl, 90 mg, eingeengt. Das Öl kristallisierte anschließend und lieferte einen weißen Feststoff, Schmp. 160 bis 161,5 °C, Zers.

Das NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub> - DMSO-d<sub>6</sub>) zeigte Absorption bei 1,2 (d, 3 H, J = 6 Hz), 1,42 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 3,80 (dd, 1H, J = 10, 5 Hz), 4,28 (s, 1H), 4,5 (m, 1H) und 5,20 (d, 1H, J = 5 Hz) ppm.

Beispiel 3

6B- $\beta$ (R)Hydroxyäthylpenicillansäuresulfon

A. Benzyl-6B-brom-6g- $\beta$ (R)hydroxyäthylpenicillanat

Zu 50 ml Toluol, auf -78 °C gekühlt, wurden langsam 70 ml Zinkdiäthyl, ebenfalls auf -78 °C gekühlt, gegeben. Anschließend wurden 45 g Benzyl-6,6-dibrompenicillanat in 250 ml Toluol dem Reaktionsgemisch über 45 min zugesetzt. Nach 1 h Rühren in der Kälte wurden 17 ml Acetaldehyd dem Reaktions-

224691

-36-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

gemisch zugesetzt und es wurde 1 h weitergerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 11,5 ml Essigsäure in 100 ml Diäthyläther gestoppt. Das Kühlbad wurde entfernt, und die Reaktion konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Ein gleiches Volumen Wasser und Äthylacetat wurde dem Reaktionsgemisch zugesetzt und 5 min gerührt. Die organische Phase wurde dann abgetrennt und nacheinander mit (3 x 75 ml) Wasser, (3 x 75 ml) gesättigter Natriumbicarbonatlösung und (1 x 100 ml) gesättigter Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem Öl eingeengt, das an 500 g Kieselgel mit Chloroform/Äthylacetat (10 : 1) als Elutionsmittel chromatographiert wurde. Die Fraktionen 13 - 29 wurden vereinigt und zur Trockne eingeengt, um 20 g des rohen Zwischenprodukts zu ergeben, das aus Diäthyläther/Hexan umkristallisiert wurde und 12,7 g Produkt, Schmp. 109 bis 110 °C, lieferte. Das isolierte Material enthielt auch Benzyl-6β-brom-6α- $\gamma$ (S)hydroxyäthylpenicillanat.

B. Benzyl-6β- $\gamma$ (R)hydroxyäthylpenicillanat

1,0 g Benzyl-6β-brom-6α- $\gamma$ (R)hydroxyäthylpenicillanat und 1,4 ml Tri-n-butylzinnhydrid in 3,5 ml Benzol unter Stickstoffatmosphäre wurde 40 min rückflußgekocht. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Raumtemperatur gekühlt und das Lösungsmittel unter verminderter Druck abgezogen. Der Rückstand wurde wiederholt mit Hexan verrieben. Er wurde an 100 g Kieselgel mit Chloroform/Äthylacetat (20 : 1) als Elutionsmittel chromatographiert. Die Fraktionen 82 - 109 wurden vereinigt und zu 750 ml des gewünschten Produkts eingeengt.

224691

-37-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Absorption bei 1,10 (d, 3H,  $J = 6$  Hz), 1,38 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,6 (n, 1H), 3,45 (dd, 1H,  $J = 9, 4$  Hz), 4,2 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,33 (d, 1H,  $J = 4$  Hz) und 7,33 (s, 5H) ppm.

C. Benzyl-6 $\beta$ -[1(R)hydroxyäthyl]penicillanatsulfon

Ein Gemisch aus 335 mg Benzyl-6 $\beta$ -[1(R)hydroxyäthyl]penicillanat und 507 mg m-Chlorperbenzoësäure in 50 ml Methylenchlorid wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Feststoffe werden filtriert und das Lösungsmittel vom Filtrat abgezogen. Der Rückstand wird zwischen 50 ml Wasser und 50 ml Äthylacetat verteilt. Natriumsulfit wird portionsweise dem gerührten Gemisch zugesetzt, bis alles Peroxid zerstört ist, nachgewiesen durch einen negativen Jodstarketest. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet.

D. 6 $\beta$ -[1(R)hydroxyäthyl]penicillansäuresulfon

Eine Suspension von 1,78 g 5 % Pd/ $\text{CaCO}_3$  in 40 ml Methanol/Wasser (1 : 1) wird 20 min bei 3,4 bar (50 psi) hydriert. Benzyl-6 $\beta$ -[1(R)hydroxyäthyl]penicillanatsulfon (1,67 g) wird der erhaltenen Suspension zugesetzt und die Hydrierung bei dem gleichen Druck 1 h fortgesetzt. Das Methanol wird unter verminderterem Druck abgezogen und der wässrige Rückstand mit Äthylacetat extrahiert. Die wässrige Schicht wird auf einen pH-Wert von 2 angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit einer gesättigten Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem weißen Feststoff, 1,0 g, Schmp. 182 bis 183 °C, Zers., eingeengt.

224691

-38-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Das NMR-Spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ) zeigte Absorption bei 1,15 (d, 3H,  $J = 6$  Hz), 1,37 (s, 3H), 1,47 (s, 3H) 3,87 (dd, 1H,  $J = 10, 5$  Hz), 4,28 (s, 1H), 4,5 (m, 1H), 5,11 (d, 1H,  $J = 5$  Hz) und 5,5 (m, 4H).

Beispiel 4

6 $\beta$ -/ $\bar{\alpha}$ (S)Hydroxyäthyl/ $\bar{\alpha}$ (S)penicillansäuresulfon

A. Benzyl-6 $\beta$ -brom-6 $\alpha$ -/ $\bar{\alpha}$ (S)hydroxyäthyl/ $\bar{\alpha}$ (S)penicillanat-sulfon

Zu 500 ml Methylenechlorid, bei 5 °C unter einer Stickstoffatmosphäre gehalten, wurden 14,7 g Benzyl-6 $\beta$ -brom-6 $\alpha$ -/ $\bar{\alpha}$ (S)-hydroxyäthyl/ $\bar{\alpha}$ (S)penicillanat (Beispiel 2A) und 17,8 g m-Chlorperbenzoësäure gegeben, und das erhaltene Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Weitere 200 mg der Persäure werden zugesetzt, und es wird weitere 2,5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat zu einem weißen Feststoff eingeengt. Ein gleiches Volumen Wasser/Äthylacetat wurde zum Rückstand gegeben und der pH-Wert mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung auf 7,4 eingestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt, zu frischem Wasser gegeben und der pH-Wert mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung auf 8,2 eingestellt. Die Äthylacetatschicht wurde mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung (3 x 400 ml) und dann mit einer Salzlösung rückgewaschen. Die organische Phase wurde getrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Öl, 18,2 g eingeengt.

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Absorption bei 1,28 (s, 3H), 1,43 (d, 3H,  $J = 6$  Hz), 1,55 (s, 3H), 4,2 (q, 1H,  $J = 7$  Hz), 5,1 (d, 1H,  $J = 5$  Hz) und 5,5 (m, 4H).

224691

-39-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

6 Hz), 4,57 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 5,23 (ABq, 2 H, J = 12 Hz) und 7,38 (s, 5 H) ppm.

B. Benzyl-6 $\beta$ -/ $\bar{\alpha}$ (S)hydroxyäthylpenicillanatsulfon

Zu einer Lösung von 740 mg Benzyl-6 $\beta$ -brom-6 $\alpha$ -/ $\bar{\alpha}$ (S)hydroxyäthylpenicillanatsulfon in 10 ml Benzol unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 0,52 ml Tri-n-butylyzinnhydrid gegeben, und das erhaltene Gemisch wurde 3 h auf Rückfluß erhitzt. Das Benzol wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit Hexan verrieben. Das Hexan wurde dekantiert und der Rückstand in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung eingesetzt.

C. 6 $\beta$ -/ $\bar{\alpha}$ (S)Hydroxyäthylpenicillansäuresulfon

1 g 5 % Pd/CaCO<sub>3</sub> in 20 ml Wasser wurde mit Wasserstoff bei 3,4 bar (50 psi) vorreduziert. Zu der erhaltenen Aufschlammung wurde das rohe Benzyl-6 $\beta$ -/ $\bar{\alpha}$ (S)hydroxyäthylpenicillanatsulfon in 20 ml Methanol aus dem obigen Beispiel 4B gegeben und die Hydrierung 1 h bei dem gleichen Druck fortgesetzt. Weitere 500 mg Katalysator wurden zugegeben und die Reaktion 45 min fortgeführt. Der verbrauchte Katalysator wurde filtriert und das Filtrat mit (2 x 50 ml) Äthylacetat extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit frischem Äthylacetat überschichtet und der pH-Wert auf 1,5 eingestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige mit (7 x 100 ml) Äthylacetat extrahiert. Die sauren Äthylacetatextrakte wurden vereinigt, mit einer Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt, 230 mg. Das NMR-Spektrum war identisch mit dem des in Beispiel 2D hergestellten Produkts.

224691

-40-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Beispiel 5

6B- $\beta$ (R)Hydroxyäthylpenicillansäuresulfon

A. Benzyl-6B-brom-6 $\alpha$ - $\beta$ (R)hydroxyäthylpenicillanatsulfon

Zu einer Lösung von 2,9 g Benzyl-6B-brom-6 $\alpha$ - $\beta$ (R)-hydroxyäthylpenicillanat (Beispiel 3A) in 100 ml Methylenechlorid, auf 0 bis 5 °C gekühlt, wurden 3,6 g m-Chlorperbenzoësäure gegeben, und das erhaltene Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderterem Druck entfernt und der Rückstand in einem gleichen Volumen/Äthylacetat gelöst. Der pH-Wert des Gemisches wurde auf 7,4 mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung eingestellt und die organische Schicht abgetrennt. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten Salzlösung rückgewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingeengt, das kristallisierte, 4,0 g.

Das NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ) zeigte Absorption bei 1,25 (s, 3 H), 1,28 (d, 3H,  $J = 6$  Hz), 1,5 (s, 3H), 2,9 (m, 1H), 3,7 (dd, 1 H,  $J = 10, 5$  Hz), 4,43 (s, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,57 (d, 1H,  $J = 5$  Hz), 5,17 (ABq, 2H,  $J = 12$  Hz) und 7,32 (s, 5 Hz) ppm.

B. Benzyl-6B- $\beta$ (R)hydroxyäthylpenicillanatsulfon

Ein Gemisch von 3,0 g Benzyl-6B-brom-6 $\alpha$ - $\beta$ (R)hydroxyäthylpenicillanatsulfon und 2,9 ml Tri-n-butylzinnhydrid in 100 ml Benzol wurde unter einer Stickstoffatmosphäre 30 min rückflußgekocht. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mehrmals mit Hexan extrahiert. Das zurück-

7.4.1981

AP C U/ D/224 691

(58 219 / 11)

bleibende Material wurde an 250 g Kieselgel chromatographiert und ergab 1,67 g des gewünschten Produkts, das in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

C. 6B- $\beta$ (R)Hydroxyäthylpenicillansäuresulfon

17/10 g 5 % Pd/CaCO<sub>3</sub> in 40 ml 50%igem Methanol/Wasser wurde bei 3,4 bar (50 psi) 20 min vorreduziert. Zu der erhaltenen Suspension wurden 1,67 g Benzyl-6B- $\beta$ (R)hydroxyäthylpenicillansulfon gegeben, und die Hydrierung wurde 1 h fortgesetzt. Der Katalysator wurde filtriert und das Methanol vom Filtrat im Vakuum abgezogen. Der wäßrige Rückstand wurde mit Wasser extrahiert, dann wurde der pH-Wert der wäßrigen Phase auf 2,0 eingestellt. Die angesäuerte wäßrige Lösung wurde mehrmals mit Äthylacetat extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden mit einer gesättigten Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels ergab 1,0 g des Produkts, das in jeder Hinsicht von dem des Beispiels 3D nicht zu unterscheiden war.

Beispiel 6

Ausgehend von Benzyl-6,6-dibrompenicillanat und dem geeigneten Aldehyd und unter Anwendung der Arbeitsweise des Beispiels 2 wurden die folgenden 6B- $\beta$ (S)Hydroxyalkylpenicillansäuresulfone hergestellt:

- 6B- $\beta$ (S)Hydroxypropylpenicillansäuresulfon,
- 6B- $\beta$ (S)Hydroxy-n-butylpenicillansäuresulfon,
- 6B- $\beta$ (S)Hydroxy-2-methylpropylpenicillansäuresulfon,
- 6B- $\beta$ (S)Hydroxy-n-pentylpenicillansäuresulfon,
- 6B- $\beta$ (S)Hydroxy-2-methyl-n-butylpenicillansäuresulfon,
- 6B- $\beta$ (S)Hydroxy-3-methyl-n-butylpenicillansäuresulfon,

224691

-42-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

und

6B- $\beta$ (S)Hydroxy-2,2-dimethylpropylpenicillansäuresulfon.

### Beispiel 7

Nach der Arbeitsweise des Beispiels 3 und ausgehend von dem erforderlichen Aldehyd und Benzyl-6,6-dibrompenicillanat wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

6B- $\beta$ (R)Hydroxypropylpenicillansäuresulfon,

6B- $\beta$ (R)Hydroxy-2-methylpropylpenicillansäuresulfon,

6B- $\beta$ (R)Hydroxy-n-pentylpenicillansäuresulfon,

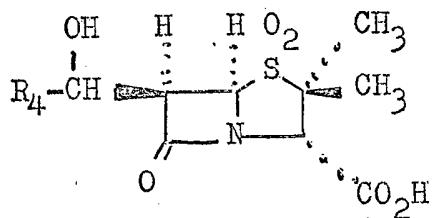
6B- $\beta$ (R)Hydroxy-2-methyl-n-butylpenicillansäuresulfon,

6B- $\beta$ (R)Hydroxy-3-methyl-n-butylpenicillansäuresulfon und

6B- $\beta$ (R)Hydroxy-2,2-dimethylpropylpenicillansäuresulfon.

### Beispiel 8

Ausgehend vom geeigneten Benzyl-6-brom-6- $\beta$ -hydroxyalkylpenicillanat und nach den Arbeitsweisen der Beispiele 4/5 wurden die folgenden 6B-Verbindungen hergestellt:



224691

-43-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

<u>R<sub>4</sub></u>	*
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	(S)
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	(R)
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	(S)
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	(R)
CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-	(S)
CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	(S)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(R)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(S)

Beispiel 96β-/1(S)Hydroxybenzylpenicillansäuresulfon  
und6β-/1(R)HydroxybenzylpenicillansäuresulfonA. Benzyl-6x-brom-6β-/1(R)- und -(S)hydroxybenzyl-  
penicillanat

Zu einer Lösung von 9,0 g Benzyl-6,6-dibrompenicillanat in 200 ml trockenem Toluol, auf -78 °C gekühlt und unter Argonatmosphäre gehalten, wurden 14 ml t-Butyllithium, auf -67 °C gekühlt, gegeben. Nach 45minütigem Rühren in der Kälte wurden 2 ml Benzaldehyd zugesetzt und das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde gerührt. Eine Lösung von 1,2 ml Essigsäure in 50 ml Diäthyläther wurden dann über 10 min zugesetzt und das Gemisch 30 min bei -78 °C gerührt. Wasser (100 ml) und Diäthyläther (100 ml) wurden zugesetzt und das Gemisch bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrige mit Äther gewaschen. Die organische

224691 -44-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691  
(58 219 / 11)

Schicht und die Ätherwaschflüssigkeit wurden vereinigt und nacheinander mit (1 x 50 ml) Wasser, (2 x 50 ml) gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und zu 10,3 g eines Öls eingeengt.

Das zurückbleibende Material wurde an 450 g Kieselgel mit Chloroform/Äthylacetat (20 : 1) als Elutionsmittel chromatographiert. Die Fraktionen 71 bis 101 wurden vereinigt und eingeengt, um 1,97 g des Produkts als halbfestes Material zu ergeben.

B. Benzyl-6B- $\beta$ (R)hydroxybenzylpenicillanat und  
Benzyl-6B- $\beta$ (S)hydroxybenzylpenicillanat

Eine Lösung von 1,9 g Benzyl-6 $\alpha$ -brom- $\beta$ (R)- und -(S)-hydroxybenzylpenicillanat und 1,1 ml Tri-n-butylzinnhydrid in 30 ml trockenem Benzol unter Stickstoffatmosphäre wurde 3,5 h rückflußgekocht. Weitere 1,0 ml Hydrid wurden zugegeben und über Nacht weiter rückflußgekocht. Das Benzol

wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit Hexan aufgeschlämmt. Das Hexan wurde dekantiert, und die 850 mg zurückbleibendes Öl wurden an 100 g Kieselgel mit Chloroform/Äthylacetat (20 : 3) als Elutionsmittel chromatographiert. Die Fraktionen 20 - 34 wurden vereinigt und das Lösungsmittel entfernt, um 495 mg Benzyl-6B- $\beta$ (R)hydroxybenzylpenicillanat zu ergeben.

Das NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ) zeigte Absorption bei 1,42 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 3,2 (m, 1H), 3,9 (dd, 1H,  $J = 4, 10$  Hz), 4,42 (s, 1H), 5,2 (s, 2H), 5,2 (m, 1H), 5,4 (d, 1H,  $J = 4$  Hz) und 7,35 (m, 10 H) ppm.

224691

-45-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Die Fraktionen 35 - 58 wurden vereinigt und im Vakuum zu 380 mg Benzyl-6B- $\beta$ (S)hydroxybenzylpenicillanat eingeengt.

Das NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ) zeigte Absorption bei 1,33 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 3,4 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H,  $J = 4, 10$  Hz), 4,42 (s, 1H), 5,10 (d, 1H,  $J = 4$  Hz), 5,10 (s, 2H), 5,10 (m, 1H) und 7,35 (m, 10 H) ppm.

#### C. Benzyl-6B- $\beta$ (R)hydroxybenzylpenicillanatsulfon

Zu einer Lösung von 490 mg Benzyl-6B- $\beta$ (R)hydroxybenzylpenicillanat in 50 ml Methylenechlorid, auf  $-5^{\circ}C$  gekühlt, wurden 1,35 g m-Chlorperbenzoësäure gegeben und das erhaltene Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit einem gleichen Volumen Äthylacetat und Wasser behandelt. Der pH-Wert des Gemisches wird mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung auf 7,2 eingestellt und genügend Natriumbisulfit zugesetzt, um überschüssige Persäure zu zersetzen (negativer Jodstärke-test). Die organische Phase wurde abgetrennt und nacheinander mit Wasser bei einem pH-Wert von 8,3, einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und einer Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu 395 mg eines weißen Feststoffs eingeengt. Das Produkt wurde an 100 g Kieselgel mit Toluol/Äthylacetat (10 : 12) als Elutionsmittel chromatographiert. Die Fraktionen 18 - 27 wurden vereinigt und zu 148 mg des Produkts als Öl eingeengt.

Das NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ) zeigte Absorption bei 1,22 (s, 3 H), 1,5 (s, 3H), 2,6 (m, 1H), 4,07 (dd, 1H,  $J = 10, 5$  Hz), 4,47 (s, 1H), 4,67 (d, 1H,  $J = 5$  Hz), 5,2 (ABq, 2 H), 5,63 (d, 1H,  $J = 10$  Hz) und 7,37 (m, 10 H) ppm.

224691

-46-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

C. Benzyl-6 $\beta$ -[1(S)hydroxybenzyl]penicillanatsulfon

Die Arbeitsweise des Beispiels 9C wurde wiederholt, ausgehend von Benzyl-6 $\beta$ -[1(S)hydroxybenzyl]penicillanat, um das gewünschte Produkt zu ergeben.

Das NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ) zeigte Absorption bei 1,19 (s, 3 H), 1,5 (s, 3H), 2,8 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H,  $J = 10, 5$  Hz), 4,38 (d, 1H,  $J = 5$  Hz), 4,43 (s, 1H), 5,20 (ABq, 2 H), 5,77 (d, 1H,  $J = 10$  Hz) und 7,37 (m, 10 H) ppm.

D. 6 $\beta$ -[1(R)Hydroxybenzyl]penicillansäuresulfon

Zu einer Suspension von 148 mg 5 % Pd/ $CaCO_3$  in 20 ml Wasser/Methanol (1 : 1), das 20 min bei 3,28 bar (47,5 psi) vorhydriert worden war, wurden 140 mg Benzyl-6 $\beta$ -[1(R)hydroxybenzyl]penicillanatsulfon gegeben und die Hydrierung bei einem Anfangsdruck von 3,24 bar (47 psi) 40 min fortgesetzt. Weitere 140 mg Katalysator wurden zugesetzt und die Reduktion 30 min fortgeführt. Schließlich wurden dann 140 mg Katalysator zugesetzt und die Reduktion weitere 30 min forgesetzt. Der verbrauchte Katalysator wurde filtriert und das Filtrat mit Äthylacetat extrahiert. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt, der pH auf 1,5 eingestellt und frisches Äthylacetat zugesetzt. Der Äthylacetatextrakt wurde mit einer Salzlösung rückgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte 90 mg des Produkts als Öl.

224691

-47-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691  
(58 219 / 11)

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Absorption bei 1,50 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 4,1 (dd, 1 H,  $J = 10, 5$  Hz), 4,45 (s, 1H), 4,78 (d, 1H,  $J = 5$  Hz), 5,7 (d, 1 H,  $J = 10$  Hz) und 7,4 (m, 5 H).

D'. 6 $\beta$ -[1(S)Hydroxybenzyl]penicillansäuresulfon

Zu einer Suspension von 170 mg vorreduziertem 5%igem Pd/ $\text{CaCO}_3$  in 20 ml Wasser/Methanol (1 : 1) wurden 170 mg Benzyl-6 $\beta$ -[1(S)hydroxybenzyl]penicillanatsulfon gegeben und die Hydrierung bei 3,24 bar (47 psi) 40 min fortgesetzt. Weitere 340 mg Katalysator wurden zugegeben und die Reduktion 3 h fortgesetzt. Der Katalysator wurde filtriert, mit Tetrahydrofuran/Wasser (1 : 1) gewaschen und das vereinigte Filtrat und die Waschlösungen eingeengt. Das zurückbleibende wässrige System wurde mit Äthylacetat extrahiert und dann die wässrige Schicht auf einen pH-Wert von 1,5 angesäuert und mit frischem Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit einer Salzlösung rückgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte 100 mg des Produkts, Schmp. 164 bis 165 °C, Zersetzung.

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Absorption bei 1,40 (s, 3 H), 1,55 (s, 3H), 4,0 (dd, 1 H,  $J = 5, 10$  Hz) 4,4 (d, 1 H,  $J = 5$  Hz), 4,4 (s, 1 H), 5,7 (d, 1 H,  $J = 10$  Hz), und 7,4 (m, 5 H) ppm.

Beispiel 10

6 $\beta$ -[1(S)Hydroxy-2-phenethyl]penicillansäuresulfon und

224691

-48-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

6B- $\beta$ (R)Hydroxy-2-phenethylpenicillansäuresulfon

- A. Benzyl-6 $\alpha$ -brom-6B- $\beta$ (R)hydroxy-2-phenethylpenicillanat  
und  
Benzyl-6B-brom-6 $\alpha$ - $\beta$ (S)hydroxy-2-phenethylpenicillanat

Zu einer Lösung von 9,0 g Benzyl-6,6-dibrompenicillanat in 200 ml Toluol, auf -78 °C gekühlt und unter einer Argonatmosphäre gehalten, wurden 9,2 ml einer 2,5 m Lösung von t-Butyllithium gegeben und das erhaltene Reaktionsgemisch 40 min gerührt. Dann wurden 2,34 ml Phenylacetaldehyd zugesetzt. Nach 1stündigem Rühren wurde 1,2 ml Essigsäure in 25 ml Diäthyläther zugegeben und 30 min bei -78 °C weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch könnte sich auf Raumtemperatur erwärmen, worauf ein gleiches Volumen Wasser zugesetzt wurde. Die organische Schicht wurde abgetrennt und aufbewahrt und die wäßrige Phase wurde mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Schicht und Extrakte wurden vereinigt, nacheinander mit Wasser, einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und einer Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der ölige Rückstand, 11,0 g, der nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum zurückblieb, wurde an 500 g Kieselgel mit Chloroform/Äthylacetat (20 : 0,2) als Elutionsmittel chromatographiert.

Die Fraktionen 150 - 154 wurden vereinigt und zu 670 mg Benzyl-6 $\alpha$ brom-6B- $\beta$ (R)hydroxy-2-phenethylpenicillanat eingengt.

Das NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ) zeigte Absorption bei 1,35 (s, 1H), 1,53 (s, 1H), 2,85 (m, 3 H), 4,23 (m, 1 H), 4,41 (s, 1 H),

224691

-49-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

5,13 (s, 2 H), 5,57 (s, 1 H) und 7,33 (m, 10 H) ppm.

Die Fraktionen 155 - 195 wurden vereinigt und zu 4,84 g Benzyl-6 $\beta$ -brom-6 $\alpha$ -/ $\beta$ (S)hydroxy-2-phenethylpenicillanat eingeengt.

Das NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ) zeigte Absorption bei 1,35 (s, 3 H), 1,60 (s, 3 H), 2,85 (m, 3 H), 4,23 (m, 1H), 4,41 (s, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 5,42 (s, 1 H) und 7,33 (m, 10 H) ppm.

B. Benzyl-6 $\beta$ -/ $\beta$ (R)hydroxy-2-phenethylpenicillanat und Benzyl-6 $\beta$ -brom-6 $\beta$ -/ $\beta$ (S)hydroxy-2-phenethylpenicillanat

Eine Benzollösung (80 ml) mit 5,51 g Benzyl-6 $\alpha$ -brom-6 $\beta$ -/ $\beta$ (R)hydroxy-2-phenethylpenicillanat und Benzyl-6 $\beta$ -brom-6 $\beta$ -/ $\beta$ (S)hydroxy-2-phenethylpenicillanat, wie in Beispiel 10A isoliert, wurde mit 3,2 ml Tri-n-butylzinnhydrid behandelt und das Reaktionsgemisch unter einer Stickstoffatmosphäre 4 h auf Rückfluß erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand mehrmals mit Hexan gewaschen. Der Rückstand, 4,2 g, wurde an 500 g Kieselgel mit Chloroform/Äthylacetat (20 : 3) als Elutionsmittel chromatographiert.

Die Fraktionen 50 - 61 wurden vereinigt und zu 596 mg Benzyl-6 $\beta$ -/ $\beta$ (S)hydroxy-2-phenethylpenicillanat eingeengt.

224691

-50-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Absorption bei 1,35 (s, 3 H), 1,69 (s, 3 H), 2,8 (m, 2 H), 3,1 (m, 1H), 3,55 (dd, 1 H,  $J = 4, 10 \text{ Hz}$ ), 4,23 (m, 1 H) 4,40 (s, 1H), 5,15 (s, 1 H), 5,35 (d, 1 H,  $J = 4 \text{ Hz}$ ), 7,22 (s, 5 H) und 7,3 (s, 5 H) ppm.

Die Fraktionen 65 bis 75 wurden vereinigt und zu 1,5 g Benzyl-6 $\beta$ - $\beta$ (R)hydroxy-2-phenethylpenicillanat eingeengt.

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Absorption bei 1,35 (s, 3 H), 1,6 (s, 3 H), 2,78 (m, 2 H), 2,9 (m, 1 H), 3,43 (dd, 1 H,  $J = 5,9 \text{ Hz}$ ), 4,30 (m, 1 H), 4,40 (s, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 5,22 (d, 1 H,  $J = 5 \text{ Hz}$ ), 7,19 (s, 5 H) und 7,3 (s, 5 H) ppm.

#### C. Benzyl-6 $\beta$ - $\beta$ (S)hydroxy-2-phenethylpenicillanatsulfon

Zu einer gekühlten (0 bis 5 °C) Lösung von 300 mg Benzyl-6 $\beta$ - $\beta$ (S)hydroxy-2-phenethylpenicillanat in 50 ml Methylenchlorid wurden 630 mg m-Chlorperbenzoësäure gegeben, und das erhaltene Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit einem gleichen Volumen Wasser und Äthylacetat behandelt. Der pH des Gemisches wurde mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung auf 7,2 eingestellt, und es wurde genügend Natriumbisulfit zugesetzt, um einen negativen Jod-Stärke-Test zu liefern. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit einem gleichen Volumen Wasser behandelt und der pH-Wert wie oben auf 8,2 eingestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit einer Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels lieferte ein Produkt als Öl, 320 mg.

224691

-51-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691  
(58 219 / 11)

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Absorption bei 1,22 (s, 1 H), 1,5 (s, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 3,8 (dd, 1 H,  $J = 5, 10$  Hz), 4,42 (s, 1 H), 4,6 (d, 1 H,  $J = 5$  Hz), 4,75 (m, 1 H), 5,18 (ABq, 2 H), 7,2 (s, 5 H) und 7,3 (s, 5 H) ppm.

C'. Benzyl-6B- $\beta$ (R)hydroxy-2-phenethylpenicillanatsulfon

Nach der Arbeitsweise des Beispiels 10C und ausgehend von 700 mg Benzyl-6B- $\beta$ (R)hydroxy-2-phenethylpenicillanat und 850 mg m-Chlorperbenzoësäure wurden 610 mg des gewünschten Produkts als Öl erhalten.

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Absorption bei 1,25 (s, 1 H), 1,52 (s, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 3,7 (dd, 1 H,  $J = 5, 10$  Hz), 4,42 (s, 1 H), 4,55 (d, 1 H,  $J = 5$  Hz), 4,80 (m, 1 H), 5,18 (ABq, 2 H), 7,22 (s, 5 H) und 7,3 (s, 5 H) ppm.

D. 6B- $\beta$ (R)hydroxy-2-phenethylpenicillansäuresulfon-Natriumsalz

Zu einer Suspension von 600 mg 5 % Pd/ $\text{CaCO}_3$ , bei 3,24 bar (47 psi) 20 min vorhydriert, in 20 ml Wasser/Methanol (1 : 1) wurden 600 mg Benzyl-6B- $\beta$ (R)hydroxy-2-phenethylpenicillanatsulfon gegeben. Nach 35 min weiterer Hydrierung bei 3,31 bar (48 psi) wurden weitere 600 mg Katalysator zugesetzt und die Hydrierung bei gleichen Druck 10 min fortgesetzt. Der verbrauchte Katalysator wurde abfiltriert und mit Wasser/Methanol (1 : 1) gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeiten wurden vereinigt und das Methanol unter verminderter Druck abgezogen. Die verbleibende wäßrige Phase (pH-Wert 8,0) wurde mit Äthylacetat extrahiert und die Schichten wurden getrennt. Die wäßrige Schicht wurde auf einen pH-Wert von

224691

-52-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

1,8 angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit einer Salzlösung rückgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte 390 mg des Produkts als weißen Feststoff.

Die freie Säure wurde in Äthylacetat, das eine geringe Menge Diäthyläther enthielt, gelöst. Zu dieser Lösung wurden 177 mg Natrium-2-äthylhexanoat gegeben, und die Lösung wurde 1 h gerührt. Das ausgefallene feste Natriumsalz des Produkts wurde filtriert und getrocknet, 250 mg, Schmp. 205 bis 208 °C, Zers.

Das NMR-Spektrum ( $D_2O$ ) zeigte Absorption bei 1,42 (s, 3 H), 1,65 (s, 3 H), 2,9 (m, 2 H), 4,0 (dd, 1 H,  $J = 5, 10$  Hz), 4,3 (s, 1 H), 4,9 (m, 1 H), 5,0 (d, 1 H,  $J = 5$  Hz) und 7,3 (s, 5 H) ppm.

#### D'. 6B-1(S)Hydroxy-2-phenethyl/penicillansäuresulfon

Zu einer Suspension von 320 mg vorreduziertem 5%igen Pd/CaCO<sub>3</sub> in 20 ml Wasser/Methanol (1 : 1) wurden 320 mg Benzyl-6B-1(S)hydroxy-2-phenethyl/penicillanatsulfon gegeben, und das Gemisch wurde in einer Wasserstoffatmosphäre bei einem Anfangsdruck von 3,24 bar (47 psi) 30 min geschüttelt. Der Katalysator wurde filtriert, mit Wasser/Methanol gewaschen, und die Waschflüssigkeiten und das Filtrat wurden vereinigt. Der wässrige, nach dem Abziehen des Methanols im Vakuum verbleibende Rückstand wurde mit Äthylacetat und dann mit frischem Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer Salzlösung rückgewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Öl, 80 mg, das fest wurde, Schmp. 80 bis 85 °C, Zers., eingeengt.

224691

-53-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691  
(58 219 / 11)

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Absorption bei 1,42 (s, 1 H), 1,65 (s, 1 H), 2,9 (m, 2 H), 4,0 (dd, 1 H,  $J = 5, 10$  Hz) 4,3 (s, 1 H), 4,8 (m, 1 H), 4,85 (d, 1 H,  $J = 5$  Hz) und 7,3 (s, 5 H) ppm.

Beispiel 11

6B- $\bar{\gamma}$ (R)Hydroxy-3-phenylpropylpenicillansäuresulfon

und

6B- $\bar{\gamma}$ (S)Hydroxy-3-phenylpropylpenicillansäuresulfon

A. Benzyl-6B-brom-6B- $\bar{\gamma}$ (R)- und -(S)hydroxy-3-phenylpropylpenicillanat

Benzyl-6,6-dibrompenicillanat (4,5 g) wurde in 100 ml trockenem Toluol geöst, und die erhaltene Lösung wurde auf -70 °C gekühlt. Zu der gekühlten Lösung wurden 7,3 ml t-Butyllithium gegeben. Nach 20 min Röhren in der Kälte wurden 1,3 ml Hydrozimtaldehyd zugesetzt und 20 min weiter gerührt. (0,57 ml) Essigsäure wurden zugegeben, und das Reaktionsgemisch konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Das Toluol wurde im Vakuum entfernt und ein gleiches Volumen Chloroform und Wasser zugesetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit einer Salzlösung rückgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels lieferte 5,3 g des Produkts als Öl. Das Produkt wurde chromatographisch an Kieselgel mit Chloroform/Äthylacetat (20 : 1) als Elutionsmittel gereinigt.

Die Fraktionen 88 bis 155 wurden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 3,2 g Produkt zu ergeben.

224691 -54-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Analyse berechnet für  $C_{24}H_{20}O_4NSBr$ : C 57,2; H 5,2; N 2,8  
gefunden: C 56,5; H 5,2; N 2,9

B. Benzyl-6β- $\beta$ (R)hydroxy-3-phenylpropylpenicillanat und  
Benzyl-6β- $\beta$ (S)hydroxy-3-phenylpropylpenicillanat

Eine Lösung von 1,5 g Benzyl-6α-brom-6β- $\beta$ (R)- und -(S)-  
hydroxy-3-phenylpropylpenicillanat und 1,72 ml Tri-n-butyl-  
zinnhydrid in 100 ml Benzol wurde unter Stickstoffatmosphäre  
2 h 40 min rückflussgekocht. Das Lösungsmittel wurde im  
Vakuum abgezogen und der Rückstand (3,7 g) an 150 g Kiesel-  
gel mit Chloroform/Äthylacetat (20 : 1) als Elutionsmittel  
chromatographiert.

Die Fraktionen 63 - 80 wurden vereinigt und das Lösungsmittel  
entfernt, um 244 mg Benzyl-6β- $\beta$ (S)hydroxy-3-phenylpropyl-  
penicillanat als Öl zu ergeben.

Das NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ) zeigte Absorption bei 1,40 (s,  
3 H), 1,50 (s, 3 H), 1,8 (m, 2H), 2,8 (m, 3H), 3,59  
(dd, 1 H, J = 4, 10 Hz), 4,1 (m, 1 H), 4,43 (s, 1 H), 5,20  
(s, 2 H), 5,43 (d, 1 H, J = 4 Hz), 7,25 (s, 5 H) und 7,4  
(s, 5 H) ppm.

Die Fraktionen 114 - 133 wurden vereinigt und das Lösungs-  
mittel abgedampft, um 369 mg Benzyl-6β- $\beta$ (R)hydroxy-3-  
phenylpropylpenicillanat als Öl zu ergeben.

Das NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ) zeigte Absorption bei 1,38 (s,  
3 H), 1,60 (s, 3 H), 1,8 (m, 2 H), 2,8 (m, 3 H), 3,55 (dd,  
1 H, J = 4,9 Hz), 4,1 (m, 1 H), 4,43 (s, 1 H), 5,20 (s,  
2 H), 5,35 (d, 1 H, J = 4 Hz), 7,25 (s, 5 H) und 7,4 (s,  
5 H) ppm.

224691

-55-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

C. Benzyl-6 $\beta$ -/ $\alpha$ (R)hydroxy-3-phenylpropylpenicillanat-sulfon

Zu einer Lösung von 585 mg Benzyl-6 $\beta$ -/ $\alpha$ (R)hydroxy-3-phenylpropylpenicillanat in 35 ml Methylchlorid, auf 0 bis 5 °C gekühlt, wurden 700 mg m-Chlorperbenzoësäure gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand mit einem gleichen Volumen Wasser und Äthylacetat behandelt. Der pH-Wert wurde mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung auf 7,2 eingestellt und die organische Schicht abgetrennt. Ein gleiches Volumen Wasser wurde der Äthylacetatschicht zugesetzt und der pH-Wert wieder wie oben auf 8,4 eingestellt. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung (3 x 50 ml) und einer Salzlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels lieferte 678 mg des Produkts als Öl, das bei Stehen kristallisierte, Schmp. 142 bis 143 °C.

Das NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ) zeigte Absorption bei 1,30 (s, 3 H), 1,6 (s, 3 H), 1,8 (m, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 3,83 (dd, 1 H,  $J = 5,9$  Hz), 4,50 (s, 1 H), 4,55 (d, 1 H,  $J = 5$  Hz), 4,75 (m, 1 H), 5,2 (ABq, 2 H), 7,2 (s, 5 H) und 7,38 (s, 5 H) ppm.

C'. Benzyl-6 $\beta$ -/ $\alpha$ (S)hydroxy-3-phenylpropylpenicillanat-sulfon

Nach der Arbeitsweise des Beispiels 11C wurden ausgehend von 300 mg Benzyl-6 $\beta$ -/ $\alpha$ (S)hydroxy-3-phenylpropylpenicillanat

**2 2 4 6 9 1**

-56-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

und 361 mg m-Chlorperbenzoësäure in 35 ml Methylenchlorid  
346 mg Produkt als Öl erhalten.

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Absorption bei 1,28 (s,  
3 H), 1,52 (s, 1 H), 1,8 (m, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 3,9  
(dd, 1 H,  $J = 5, 10$  Hz), 4,45 (s, 1 H), 4,62 (m, 1 H), 4,67  
(d, 1 H,  $J = 5$  Hz), 5,22 (ABq, 2 H), 7,22 (s, 5 H) und  
7,38 (s, 5 H) ppm.

D.  $6\beta$ - $\text{Z}\beta$ (R)Hydroxy-3-phenylpropylpenicillansäuresulfon

Benzyl- $6\beta$ - $\text{Z}\beta$ (R)Hydroxy-3-phenylpropylpenicillanatsulfon (678 mg) wurde zu einer Suspension von 700 mg vorhydriertem 5%igem Pd/ $\text{CaCO}_3$  in 20 ml Wasser/Methanol (1 : 1) gegeben. Das Gemisch wurde in einer Wasserstoffatmosphäre bei einem Anfangsdruck von 3,59 bar (52 psi) 1 h geschüttelt. Dann wurden 700 mg Katalysator zugesetzt und die Hydrierung 1 h fortgeführt. Der Katalysator wurde filtriert und mit Wasser/Methanol gewaschen. Die Waschflüssigkeiten und das Filtrat wurden vereinigt und das Methanol im Vakuum abgezogen. Der wäßrige Rückstand wurde mit Äthylacetat extrahiert, dann erfolgte Einstellung des pH-Werts der wäßrigen Phase auf 1,5 und Extraktion mit frischem Äthylacetat. Die organische Phase wurde mit einer Salzlösung rückgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels lieferte 304 mg, Schmp. 138 bis 140 °C, Zers.

Eine Probe der frischen Säure (190 mg) wurde in Äthylacetat gelöst und anschließend mit 99 mg Natrium-2-äthylhexanoat behandelt. Nach Rühren über Nacht wurde das Natriumsalz des

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

gewünschten Produkts filtriert und getrocknet, 165 mg.

Das NMR-Spektrum ( $\text{DMSO-D}_6$ ) der freien Säure zeigte Absorption bei 1,45 (s, 1 H), 1,53 (s, 1 H), 1,8 (m, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 3,85 (dd, 1 H,  $J = 5,9$  Hz), 4,35 (s, 1 H), 4,60 (d, 1 H,  $J = 5$  Hz), 4,75 (m, 1 H) und 7,23 (s, 5 H) ppm.

D<sup>1</sup>. 6B- $\beta$ (S)Hydroxy-3-phenylpropylpenicillansäuresulfon

Die Arbeitsweise des Beispiels 11D wurde wiederholt, ausgehend von 346 mg Benzyl-6B- $\beta$ (S)hydroxy-3-phenylpropylpenicillanatsulfon und 350 mg 5 % Pd/CaCO<sub>3</sub> in 20 ml Wasser/Methanol (1 : 1), um 196 mg des gewünschten Produkts, Schmp. 146 bis 148 °C, Zers., zu ergeben.

Eine Probe von 126 mg 6B- $\beta$ (S)Hydroxy-3-phenylpropylpenicillansäuresulfon wurde in einer kleinen Menge Äthylacetat gelöst und anschließend mit 57 mg Natrium-2-äthylhexanoat behandelt. Etwa Diäthyläther wurde zugesetzt und der erhaltene Niederschlag filtriert und zu 57 mg des Natriumsalzes des gewünschten Produkts getrocknet.

Das NMR-Spektrum ( $\text{DMSO-D}_6$ ) der freien Säure zeigte Absorption bei 1,47 (s, 1 H), 1,60 (s, 1 H), 2,0 (m, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 3,9 (dd, 1 H,  $J = 5,10$  Hz), 4,40 (s, 1 H), 4,67 (m, 1 H), 4,70 (d, 1 H) und 7,2 (s, 5 H) ppm.

Beispiel 12

6B- $\beta$ (R)Hydroxy-1-(2'-pyridyl)methylpenicillansäuresulfon  
und

6B- $\beta$ (S)Hydroxy-1-(2'-pyridyl)methylpenicillansäuresulfon

224691

-58-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

A. Benzyl-6 $\beta$ - $\text{J}(\text{R})$ - und -(S)hydroxy-1-(2'-pyridyl)methyl7-penicillanat

Zu einer (auf -78 °C) gekühlten Lösung von 9,0 g Benzyl-6,6-dibrompenicillanat in 200 ml Toluol unter einer Argonatmosphäre wurden 11,8 ml t-Butyllithium gegeben und die erhaltene grüne Lösung 30 min gerührt. 2-Pyridylcarboxaldehyd (1,9 ml) wurde zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde in der Kälte 45 min gerührt. Dann wurden 1,2 ml Essigsäure in 25 ml Diäthyläther über 20 min zugegeben. Das Gemisch wurde in der Kälte 30 min gerührt und konnte sich dann auf 10 °C erwärmen. Es wurde an einer Florisil-Säule mit Toluol/Äthylacetat (2 : 1) als Elutionsmittel chromatographiert. Fraktionen (von jeweils 300 ml) 3 - 5 wurden vereinigt und zu 4,8 g eines Öls eingeengt.

Das Öl wurde in 60 ml trockenem Benzol gelöst, dem dann 3,2 ml Tri-n-butylzinnhydrid zugesetzt wurden. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde dann unter einer Stickstoffatmosphäre 2,5 h rückflußgekocht. Weitere 2,0 ml Hydrid wurden zugesetzt und es wurde über Nacht weiter erhitzt. Das Benzol wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand mehrmals in Hexan aufgeschlämmt. Das verbleibende Öl wurde an 500 g Kieselgel mit Toluol/Äthylacetat (2 : 1) als Elutionsmittel chromatographiert.

Die Fraktionen 104 - 131 wurden vereinigt und das Lösungsmittel unter verminderter Druck zu 480 mg Benzyl-6 $\beta$ - $\text{J}(\text{R})$ -hydroxy-1-(2'-pyridyl)methyl7-penicillanat als Öl entfernt.

224691

-59-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Absorption bei 1,45 (s, 3 H), 1,73 (s, 3 H), 3,87 (dd, 1 H,  $J = 4, 10$  Hz), 4,53 (s, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 5,20 (m, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 5,48 (d, 1 H,  $J = 4$  Hz), 7,4 (s, 5 H), 7,5 (m, 3 H) und 8,6 (m, 1 H) ppm.

Die Fraktionen 136 - 190 wurden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum zu 950 mg Benzyl-6 $\beta$ - $\alpha$ (S)hydroxy-1-(2'-pyridyl)methylpenicillanat als Öl entfernt.

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Absorption bei 1,40 (s, 3 H), 1,68 (s, 3 H), 4,0 (m, 1 H), 4,05 (dd, 1 H,  $J = 4,9$  Hz), 4,55 (s, 1 H) 5,2 (s, 2 H), 5,22 (m, 1 H), 5,46 (d, 1 H,  $J = 4$  Hz), 7,3 (s, 5 H), 7,4 (m, 3 H) und 8,5 (m, 1 H) ppm.

#### B. Benzyl-6 $\beta$ - $\alpha$ (R)hydroxy-1-(2'-pyridyl)methylpenicillanatsulfon

Unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 500 mg m-Chlorbenzoësäure zu einer Lösung von 480 mg Benzyl-6 $\beta$ - $\alpha$ (R)-hydroxy-1-(2'-pyridyl)methylpenicillanat in 40 ml Methylenchlorid, auf 0 bis 5 °C gekühlt, gegeben. Nach 1ständigem Rühren wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit einem gleichen Volumen Wasser und Äthylacetat behandelt. Der pH-Wert wurde mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung auf 7,2 eingestellt, dann wurde genügend Natriumbisulfit zugesetzt, bis sich ein negativer Jod-Stärke-Test ergab. Nach dem Abtrennen der wässrigen Schicht und der Zusatz frischen Äthylacetats wurde der pH-Wert wie oben auf 8,2 erhöht. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, mit einer Natriumbicarbonatlösung und einer Salzlösung rückgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

224691

-60-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Entfernen des Lösungsmittels lieferte 480 mg eines Öls, das an 50 g Kieselgel mit Äthylacetat als Elutionsmittel chromatographiert wurde. Die Fraktionen 22 - 55 wurden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 125 mg Produkt zu hinterlassen.

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Absorption bei 1,22 (s, 3 H), 1,50 (s, 3 H), 4,40 (s, 1 H), 4,79 (m, 1 H), 4,80 (d, 1 H,  $J = 4$  Hz), 5,18 (ABq, 2 H,  $J = 12$  Hz), 5,6 (m, 1 H), 7,2 (m, 3 H), 7,25 (s, 5 H) und 8,1 (m, 1 H) ppm.

B'. Benzyl-6 $\beta$ -/ $\alpha$ (S)hydroxy-1-(2'-pyridyl)methylpenicillanatsulfon

Ausgehend von 250 mg Benzyl-6 $\beta$ -/ $\alpha$ (S)hydroxy-1-(2'-pyridyl)-methylpenicillanat und 320 mg m-Chlorperbenzoësäure in 25 ml Methylenechlorid und nach der Arbeitsweise des Beispiels 12B wurden 240 mg des gewünschten Produkts als weißer Feststoff, Schmp. 140 bis 145 °C, erhalten.

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Absorption bei 1,23 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 4,6 (s, 1 H), 4,8 (m, 2 H), 5,3 (ABq, 2 H,  $J = 12$  Hz), 5,95 (m, 1 H), 7,4 (s, 5 H), 7,5 (m, 3 H) und 8,4 (m, 1 H) ppm.

C. 6 $\beta$ -/ $\alpha$ (R)Hydroxy-1-(2'-pyridyl)methylpenicillansäuresulfon

Zu einer Suspension von 120 mg vorreduziertem 5%igem  $\text{Pd/CaCO}_3$  in 20 ml Methanol/Wasser (1 : 1) wurden 120 mg Benzyl-6 $\beta$ -

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

$\text{Z}\beta\text{-1(R)hydroxy-1-(2'-pyridyl)methyl}\beta\text{penicillanatsulfon}$  gegeben, und das Gemisch wurde in einer Wasserstoffatmosphäre bei einem Anfangsdruck von 3,24 bar (47 psi) 30 min geschüttelt. Weitere 120 mg Katalysator wurden zugesetzt und die Hydrierung 45 min bei gleichen Druck fortgesetzt. Der Katalysator wurde filtriert, mit Methanol/Wasser gewaschen und die Waschflüssigkeiten und das Filtrat vereinigt. Das Methanol wurde im Vakuum abgezogen und der wässrige Rückstand mit Äthylacetat extrahiert. Die wässrige Schicht wurde zu 90 mg des gewünschten Produkts als Calciumsalz gefriergetrocknet.

Das NMR-Spektrum ( $\text{D}_2\text{O}$ ) des Calciumsalzes zeigte Absorption bei 1,50 (s, 3 H), 1,65 (s, 3 H), 4,35 (s, 1 H), 4,70 (m, 1 H), 5,18 (d, 1 H,  $J = 4$  Hz), 5,65 (d, 1 H,  $J = 11$  Hz), 7,7 (m, 3 H) und 8,6 (breit d, 1 H,  $J = 5$  Hz) ppm.

#### C'. $\text{6B-Z}\beta\text{-1(S)Hydroxy-1-(2'-pyridyl)methyl}\beta\text{penicillansäure-sulfon}$

Die Arbeitsweise des Beispiels 12C wurde wiederholt, ausgehend von 240 mg Benzyl- $\text{6B-Z}\beta\text{-1(S)hydroxy-1-(2'-pyridyl)-methyl}\beta\text{penicillanat}$  und 480 mg  $\text{Pd/CaCO}_3$  in 20 ml Methanol/Wasser, um 170 mg des Calciumsalzes des gewünschten Produkts zu ergeben.

#### Beispiel 13

Ausgehend von Benzyl-6,6-dibrompenicillanat und dem geeigneten Pyridylcarboxaldehyd und unter Anwendung der Arbeitsweisen des Beispiels 12 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

224691

-62-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691  
(58 219 / 11)

6 $\beta$ - $\beta$ (R)Hydroxy-1-(3'-pyridyl)methylpenicillansäuresulfon;  
6 $\beta$ - $\beta$ (R)Hydroxy-1-(4'-pyridyl)methylpenicillansäuresulfon;  
6 $\beta$ - $\beta$ (S)Hydroxy-1-(4'-pyridyl)methylpenicillansäuresulfon;  
und  
6 $\beta$ - $\beta$ (S)Hydroxy-1-(3'-pyridyl)methylpenicillansäuresulfon.

Beispiel 14

6 $\beta$ -Acetoxymethylpenicillansäuresulfon

A. Benzyl-6 $\beta$ -acetoxymethylpenicillanatsulfon

Zu einer Lösung von 500 mg Benzyl-6 $\beta$ -Hydroxymethylpenicillanatsufon und 0,196 ml Triäthylamin in 20 ml Methylenechlorid, auf 0 bis 5 °C gekühlt, wurden 0,1 ml Acetylchlorid und 10 mg 4-Dimethylaminopyridin gegeben. Nach 20 min Röhren wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit Äthylacetat versetzt. Die erhaltenen Feststoffe wurden filtriert und das Filtrat nacheinander mit Wasser, mit einem Wasser vom pH-Wert 1,0, einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und einer Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 600 mg eines ölichen Produkts zu erhalten.

Das NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ) zeigte Absorption bei 1,30 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 2,1 (s, 3 H), 4,2 (m, 1 H), 4,5 (s, 1 H), 4,6 (m, 2 H), 4,65 (d, 1 H,  $J = 4$  Hz), 5,22 (ABq, 2 H,  $J \approx 12$  Hz) und 7,4 (s, 5 H) ppm.

224691

-63-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691  
(58 219 / 11)

B. 6 $\beta$ -Acetoxymethylpenicillansäuresulfon

Zu einer Suspension von 600 mg 5 % Pd/CaCO<sub>3</sub>, in 20 ml Wasser/Wasserstoff bis 3,45 bar (50 psi) 20 min vorreduziert, wurden 600 mg Benzyl-6 $\beta$ -acetoxymethylpenicillansäuresulfon gegeben. Das Gemisch wurde in einer Wasserstoffatmosphäre bei einem Anfangsdruck von 3,45 bar (50 psi) 45 min geschüttelt. Der Katalysator wurde filtriert und mit Methanol/Wasser gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeiten wurden vereinigt und zu 360 mg des gewünschten Produkts als Calciumsalz gefriergetrocknet.

Das NMR-Spektrum (D<sub>2</sub>O) des Calciumsalzes zeigte Absorption bei 1,5 (s, 3 H), 1,61 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 4,25 (s, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 4,60 (m, 2 H) und 5,07 (d, 1 H, J = 4 Hz) ppm.

Beispiel 15

6 $\beta$ -Stearoyloxymethylpenicillansäuresulfon

A. Benzyl-6 $\beta$ -stearoyloxymethylpenicillanatsulfon

Ausgehend von 500 mg Benzyl-6 $\beta$ -hydroxymethylpenicillanatsulfon, 430 mg Stearoylchlorid, 0,196 ml Triäthylamin und 10 mg 4-Dimethylaminopyridin und nach der Arbeitsweise des Beispiels 14A wurden 784 mg des gewünschten Produkts als Öl erhalten.

Das NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) zeigte Absorption bei 1,4 (m, 3 H), 2,4 (m, 2 H), 4,2 (m, 1 H), 4,52 (s, 1 H), 4,60 (m, 2 H),

224691

-64-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

4,63 (d, 1 H,  $J = 4$  Hz), 5,22 (ABq, 2 H,  $J = 12$  Hz) und  
7,4 (s, 5 H).

#### B. 6 $\beta$ -Stearoyloxymethylpenicillansäuresulfon

Nach der Arbeitsweise des Beispiels 14B und ausgehend von 776 mg Benzyl-6 $\beta$ -stearoyloxymethylpenicillanatsulfon und 880 mg 5 % Pd/CaCO<sub>3</sub> in 25 ml Methanol/Wasser (1 : 1) wurden 524 mg des Calciumsalzes des gewünschten Produkts erhalten. Das Calciumsalz wurde dann in 200 ml Äthylacetat und 200 ml Wasser suspendiert und mit genügend 6 n Salzsäure behandelt, um einen pH-Wert von 2,0 zu ergeben. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, mit einer Salzlösung rückgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels lieferte 260 mg des gewünschten Produkts in Form eines weißen Feststoffs.

Das NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub> und DMSO - D<sub>6</sub>) zeigte Absorption bei 1,4 (m, 3 H), 2,35 (m, 2 H), 4,2 (m, 1 H), 4,39 (s, 1 H), 4,60 (m, 2 H) und 4,63 (d, 1 H,  $J = 4$  Hz) ppm.

#### Beispiel 16

Ausgehend von dem geeigneten Säurechlorid und dem erforderlichen Benzyl-6 $\beta$ -hydroxyalkylpenicillanatsulfon und unter Anwendung der Arbeitsweisen der Beispiele 14A und B wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

6 $\beta$ - $\text{I(R)}$ Acetoxy-n-butylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(S)}$ -Acetoxy-3-methyl-n-butylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(S)}$ -Acetoxy-2-phenethylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(S)}$ Acetoxy-1-(3'-pyridyl)methylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ -n-Butyryl-oxymethylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(S)}$ -s-Butyryloxy-n-propylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(S)}$ -n-Butyryloxy-2-methyl-n-propylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(S)}$ -n-Butyryloxy-benzylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(R)}$ -n-Butyryloxy-1-(2'-pyridyl)methylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(S)}$ -s-Butyryloxy-1-(4'-pyridyl)methylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ -n-Valeryloxymethylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(S)}$ -n-Valeryloxyäthylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(R)}$ -i-Valeryloxy-n-pentylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(R)}$ -Trimethylacet-oxy-2,2-dimethyl-n-propylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(R)}$ -n-Valeryloxy-3-phenylpropylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(R)}$ -i-Valeryloxy-1-(2'-pyridyl)methylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(S)}$ Trimethylacetoxy-1-(4'-pyridyl)methylpenicillan-säuresulfon; 6 $\beta$ -Octanoyloxymethylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(R)}$ Octanoyloxy-n-pentylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(S)}$ -Octanoyloxy-2-phenethylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(S)}$ -Octanoyloxy-1-(3'-pyridyl)methylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ -Hendecanoyloxymethylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(S)}$ -Hendecanoyloxy-2-methyl-n-propylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(R)}$ Hendecanoyloxybenzylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(S)}$ -Hendecanoyloxy-1-(4'-pyridyl)methylpenicillansäure-sulfon; 6 $\beta$ -Palmitoyloxymethylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(S)}$ -Palmitoyloxyäthylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(R)}$ Palmitoyl-oxy-2-phenethylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(S)}$ Palmitoyl-oxy-1-(3'-pyridyl)methylpenicillansäuresulfon; 6 $\beta$ - $\text{I(S)}$ -Palmitoyloxy-1-(4'-pyridyl)methylpenicillansäuresulfon;

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

6β- $\beta$ (R)Stearoyloxyäthylpenicillansäuresulfon; 6β- $\beta$ (S)-Stearoyloxy-2,2-dimethyl-n-propylpenicillansäuresulfon; 6β- $\beta$ (R)Stearoyloxy-3-phenylpropylpenicillansäuresulfon; 6β- $\beta$ (S)Stearoyloxy-1-(2'-pyridyl)methylpenicillansäuresulfon und 6β- $\beta$ (S)Stearoyl-1-(4'-pyridyl)methylpenicillansäuresulfon.

Beispiel 17

## 6β-Benzoyloxymethylpenicillansäuresulfon

## A. Benzyl-benzoyloxymethylpenicillansäuresulfon

Zu einer Lösung von 300 mg Benzyl-6β-hydroxymethylpenicillanatsulfon und 0,11 ml Triäthylamin in 25 ml Methylenchlorid, auf 0 bis 5 °C gekühlt, wurden 0,094 ml Benzoylchlorid und 10 mg 4-Dimethylaminopyridin gegeben. Nach 30 min Rühren in der Kälte wurde die Lösung nacheinander mit Wasser, mit einem Wasser vom pH-Wert 1,0 und einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und einer Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde an 20 g Kieselgel mit Toluol/Äthylacetat (8 : 1) als Elutionsmittel chromatographiert. Die Fraktionen 15 - 30 wurden vereinigt und im Vakuum zu 200 mg des Produkts in öliger Form eingeengt.

Das NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ) zeigte Absorption bei 1,26 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 4,2 (m, 1 H), 4,57 (s, 1 H), 4,79 (d, 1 H,  $J = 4$  Hz), 4,9 (m, 2 H), 5,2 (ABq, 2 H,  $J = 12$  Hz), 7,4 (s, 5 H), 7,5 (m, 3 H) und 8,2 (m, 2 H) ppm.

224691

-67-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

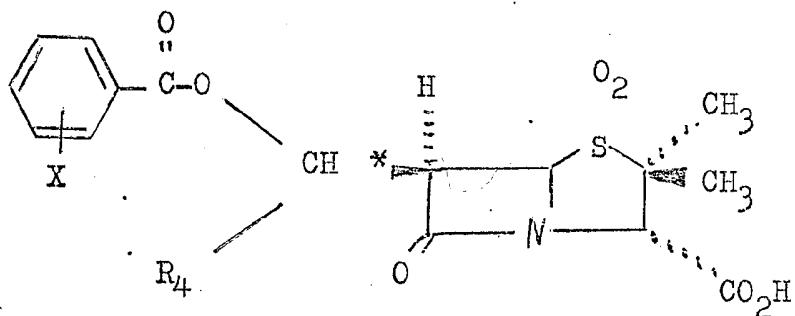
B. 6 $\beta$ -Benzoyloxymethylpenicillansäuresulfon

Zu einer Suspension von 270 mg vorreduziertem 5%igem Pd/CaCO<sub>3</sub> in 15 ml Wasser/Methanol (1 : 1) wurden 270 mg Benzyl-6 $\beta$ -benzoyloxymethylpenicillansäuresulfon gegeben, und das erhaltene Gemisch wurde in einer Wasserstoffatmosphäre bei einem Anfangsdruck von 3,45 bar (50 psi) 40 min geschüttelt. Der Katalysator wurde filtriert und das Methanol abgedampft. Der wässrige Rückstand wurde mit Äthylacetat extrahiert und dann zum Calciumsalz des Produkts, 200 mg, gefriergetrocknet.

Das NMR-Spektrum (D<sub>2</sub>O) des Calciumsalzes zeigte Absorption bei 1,5 (s, 3 H), 1,6 (s, 3 H), 4,8 (m, 3 H), 5,1 (d, 1 H; J = 4 Hz), 7,6 (m, 3 H) und 8,0 (m, 2 H) ppm.

Beispiel 18

Ausgehend von dem geeigneten Benzyl-6 $\beta$ -hydroxyalkylpenicillanatsulfon und dem erforderlichen Benzoylchlorid wurden nach den Arbeitsweisen der Beispiele 17A und B die folgenden Ester hergestellt:



224691

-68-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691  
(58 219 / 11)

X	R <sub>4</sub>	*
4-Cl-	H-	-
2-F-	H-	-
4-CH <sub>3</sub> -	H-	-
4-Cl-	CH <sub>3</sub> -	(S)
4-Cl-	CH <sub>3</sub> -	(R)
4-CF <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	(R)
4-F-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)
2-CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)
3-CH <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)
2-F-	CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	(S)
H-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)
H-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(S)
3-Cl-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(R)
H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	(S)
3-CH <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	(S)
4-CH <sub>3</sub> O-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	(R)
2-F-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(S)
2-CH <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)
4-F-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)
4-CF <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(S)
4-CH <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(S)
H-	2'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)
3-CH <sub>3</sub> -	2'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)
4-CF <sub>3</sub> -	2'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)
H-	3'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)
4-CH <sub>3</sub> O-	3'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)
4-CH <sub>3</sub> -	3'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)
3-F-	3'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)
H-	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)

224691

-69-

4.7.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

X	R <sub>4</sub>	*
2-F-	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)
4-CF <sub>3</sub> -	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)
4-CH <sub>3</sub> -	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)

Beispiel 19

## 6β-4'-Aminobenzoyloxymethylpenicillansäuresulfon

## A. Benzyl-6β-4'-nitrobenzoyloxymethylpenicillanatsulfon

Unter einer Argonatmosphäre wurden 264 mg 4'-Nitrobenzoylchlorid und 10 mg 4-Dimethylaminopyridin zu 500 mg Benzyl-6β-hydroxymethylpenicillanatsulfon und 0,196 ml Triäthylamin in 20 ml Methylenechlorid, auf 0 bis 5 °C gekühlt, gegeben. Nach 30 min Röhren in der Kälte wurde das Reaktionsgemisch nacheinander mit Wasser, einem Wasser vom pH-Wert 1,0 und einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und einer Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 657 mg des Produkts als halbfesten Stoff zu ergeben.

Das NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) zeigte Absorption bei 1,33 (s, 3 H), 1,58 (s, 3 H), 4,3 (m, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 4,8 (d, 1 H, J = 4 Hz), 4,9 (m, 2 H), 5,23 (ABq, 2 H, J = 12 Hz), 7,39 (s, 5 H) und 8,2 (s, 4 H) ppm.

224691

-70-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

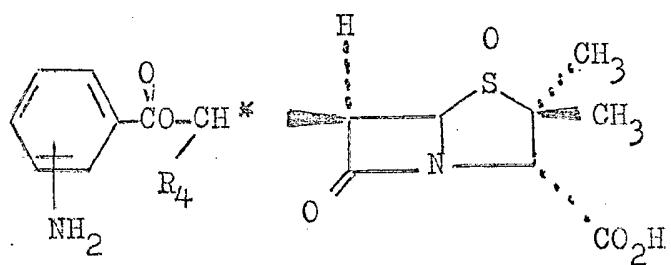
B. 6B-4'-Aminobenzoyloxymethylpenicillansäuresulfon

Zu einer Suspension von 650 mg vorreduziertem Pd/CaCO<sub>3</sub> in 20 ml Wasser/Methanol (1 : 1) und 10 ml Tetrahydrofuran wurden 650 ml Benzyl-6B-4'-nitrobenzoyloxymethylpenicillansäuresulfon gegeben und das Gemisch in einer Wasserstoffatmosphäre bei einem Anfangsdruck von 3,45 bar (50 psi) 1 h geschüttelt. Der verbrauchte Katalysator wurde filtriert und der Rückstand zwischen Äthylacetat und Wasser verteilt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und zu 560 mg Produkt als Calciumsalz gefriergetrocknet.

Das NMR-Spektrum (D<sub>2</sub>O) des Calciumsalzes zeigte Absorption bei 1,5 (s, 3 H), 1,6 (s, 3H), 4,39 (s, 1 H), 4,70 (m, 3 H), 5,1 (d, 1 H, J = 4 Hz), 6,78 (d, 2 H, J = 9 Hz) und 7,8 (d, 2 H, J = 9 Hz) ppm.

Beispiel 20

Die Arbeitsweisen des Beispiels 19 wurden wiederholt, ausgehend vom erforderlichen Benzyl-6B-hydroxyalkylpenicillansulfon und dem geeigneten Nitrobenzoylchlorid, um folgende Verbindungen in Form ihrer Calciumsalze zu ergeben:



224691

-71-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691  
(58 219 / 11)

<u>NH<sub>2</sub>-Ringstellung</u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>*</u>
3-	H	-
2-	H	-
2-	CH <sub>3</sub> -	(R)
4-	CH <sub>3</sub> -	(R)
4-	CH <sub>3</sub> -	(S)
2-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)
3-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)
3-	CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	(S)
4-	CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	(S)
2-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(R)
3-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(S)
3-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	(R)
4-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	(R)
2-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(S)
3-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(S)
4-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(S)
2-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)
4-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)
2-	2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)
4-	2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)
3-	3-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)
3-	4-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)
4-	4-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)

Beispiel 21

6β-4'-Tolylsulfonyloxymethylpenicillansäuresulfon

A. Benzyl-6β-4'-tolylsulfonyloxymethylpenicillanat

224691

-72-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Zu 1,24 g 4-Tolylsulfonylchlorid in 3,5 ml Pyridin, auf 0 °C gekühlt, unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 800 mg Benzyl-6ß-hydroxymethylpenicillanat in 1,5 ml Pyridin getropft. Nach 2-stündigem Rühren in der Kälte wurden 0,80 ml Wasser zugesetzt und es wurde weitere 30 min bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann zu 30 ml Wasser gegeben und der pH-Wert mit verdünnter Salzsäure auf 1,0 eingestellt. Die wäßrige Phase wurde mit Diäthyläther extrahiert und die organische Phase abgetrennt und nacheinander mit 1,2 n Salzsäure, Wasser und einer Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Öl, 841 mg, eingeengt, das an 100 g Kieselgel mit Chloroform/Athylacetat (10 : 1) als Elutionsmittel chromatographiert wurde.

Die Fraktionen 10 - 25 wurden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 680 mg Produkt zu liefern.

#### B. 6ß-4'-Tolylsulfonyloxymethylpenicillansäure

Zu einer Suspension von 680 mg vorreduziertem 5%igem Pd/CaCO<sub>3</sub> in 20 ml Methanol/Wasser (1 : 1) wurden 680 mg Benzyl-6ß-4'-tolylsulfonyloxymethylpenicillanat gegeben und die Reduktion 30 min bei 3,38 bar (49 psi) fortgeführt. Weitere 680 mg Katalysator wurden zugesetzt und die Reaktion weitere 30 min fortgeführt. Der Katalysator wurde filtriert und das Methanol vom Filtrat verdampft. Der wäßrige Rückstand wurde mit Athylacetat extrahiert und die wäßrige Schicht auf einen pH-Wert von 2,0 angesäuert. Frisches Athylacetat wurde zum Extrahieren der angesäuerten wäßrigen Phase verwendet. Die organische

224691

-73-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 463 mg Produkt als halbfestes Material zu hinterlassen.

NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Absorption bei 1,57 (s, 3 H), 1,6 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 4,1 (m, 3 H), 4,2 (s, 1 H), 5,4 (d, 1 H,  $J = 4$  Hz) und 7,6 (ABq, 4 H,  $J = 10$  Hz) ppm.

#### C. 6 $\beta$ -4'-Tolylsulfonyloxymethylpenicillansäuresulfon

Wasser (20 ml) wurde zu einer Lösung von 460 ml 6 $\beta$ -4'-Tolylsulfonyloxymethylpenicillansäure in 20 ml Methylenchlorid gegeben und der pH-Wert des erhaltenen Gemischs mit einer Natronlauge auf 6,9 eingestellt. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und die organische Schicht weiter mit (2 x 20 ml) Wasser extrahiert. Die wäßrige Schicht und die Waschflüssigkeiten wurden nach ihrer Vereinigung tropfenweise mit 238 mg Kaliumpermanganat in 5 ml Wasser mit 0,16 ml Phosphorsäure versetzt. Während der Reaktion (45 min) wurde der pH-Wert durch Zugabe wäßriger Natronlauge bei 6,0 bis 6,4 gehalten. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde dann mit 6 n Salzsäure auf 1,5 eingestellt und 20 ml Äthylacetat wurden zugegeben. Nach dem Abkühlen des Gemischs auf 0 °C wurden 460 mg Natriumbisulfit in einer Menge zugesetzt. Der pH-Wert wurde erneut mit 6 n Salzsäure auf 1,5 eingestellt und die organische Phase so abgetrennt, mit einer Salzlösung rückgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels ergab 300 mg des Produkts in Form eines Schaums.

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) zeigte Absorption bei 1,45 (s, 3 H), 1,65 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 4,4 (m, 3 H), 4,42 (s, 1 H),

224691

-74-

7.4.1981

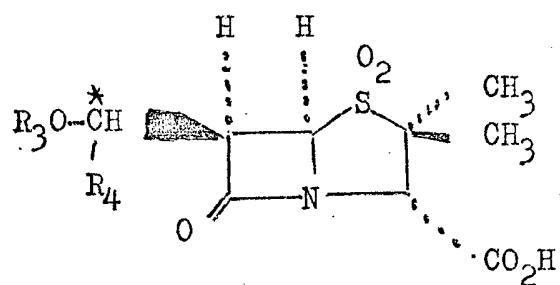
AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

4,8 (d, 1 H, J = 4 Hz) und 7,6 (ABq, 4 H, J = 10 Hz) ppm.

Beispiel 22

Ausgehend vom geeigneten Sulfonylchlorid und dem erforderlichen Benzyl-6ß-hydroxyalkylpenicillanat und unter Anwendung der Arbeitsweisen des Beispiels 21 wurden folgende Verbindungen hergestellt:



<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	*
CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	H-	-
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	H-	-
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	H-	-
CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub> -	(S)
CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	(S)
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	(R)
CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	2'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(S)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	H-	-

2 2 4 6 9 1

-75-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	*
2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	H-	-
4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	(R)
2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	(R)
3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(S)
4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	3'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)
4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	H-	-
4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	(S)
3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	(S)
2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	(R)
4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)
2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	H-	-
4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	(S)
3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(R)
4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(S)
2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	2'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)
2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	H-	-
2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	(S)
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(R)
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)
2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	H-	-
4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	(R)
4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	(S)
3-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	H-	-
3-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	(R)
4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	H-	-
4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	(S)
4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(S)
4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)

224691

-76-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Beispiel 23

6 $\beta$ -Sulfooxymethylpenicillansäuresulfon

A. Benzyl-6 $\beta$ -sulfooxymethylpenicillanatsulfon, Pyridinium-salz

Zu einer Lösung von 953 mg Benzyl-6 $\beta$ -hydroxymethylpenicillanatsulfon in 75 ml Dimethylacetamid unter Stickstoffatmosphäre werden 860 mg Schwefeltrioxid/Pyridin-Komplex gegeben und das Reaktionsgemisch 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in 400 ml Hexan eingerührt und 30 min gerührt. Das Hexan wird dekantiert und frisches Hexan zugegeben. Dieses Vorgehen wird zweimal wiederholt und liefert 900 mg des gewünschten Produkts.

B. 6 $\beta$ -Sulfooxymethylpenicillansäuresulfon

Ein Gemisch von 532 mg Benzyl-6 $\beta$ -sulfooxymethylpenicillanatsulfon-Pyridiniumsalz in 10 ml Wasser, das 174 mg Natriumbicarbonat enthält, wird zu einer Suspension von 500 mg vorreduziertem 10%igem Pd/C in 25 ml Wasser gegeben, und das Gemisch wird in einer Wasserstoffatmosphäre bei 3,45 bar (50 psi) 1 h geschüttelt. Weitere 500 mg Katalysator werden zugesetzt und die Umsetzung 30 min fortgeführt. Dann erfolgt ein letzter Zusatz von 500 mg Katalysator und die Reduktion wird 30 min fortgeführt. Der Katalysator wird filtriert und mit Wasser gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeit werden vereinigt und gefriergetrocknet, um das Rohprodukt zu liefern, das chromatographisch an Sephadex mit Wasser als Elutionsmittel gereinigt wird. Die produkthalti-

224691

-77-

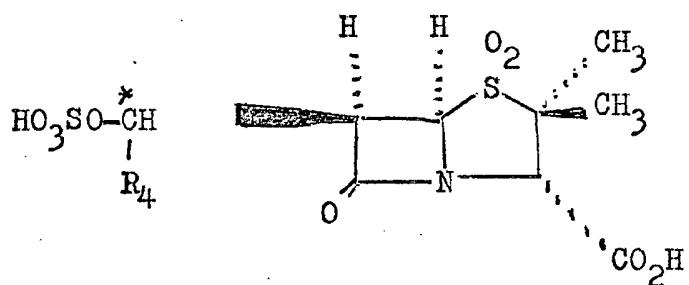
7.4.1981

AP C 07 D/224 691  
(58 219 / 11)

gen Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet, um so das Reinprodukt zu erhalten.

Beispiel 24

Ausgehend vom geeigneten Benzyl-6ß-hydroxyalkylpenicillanatsulfon und mit den Arbeitsweisen der Beispiele 23A und B werden die folgenden Verbindungen als Dinatriumsalze hergestellt:



<u>R<sub>4</sub></u>	<u>*</u>
CH <sub>3</sub> -	(S)
CH <sub>3</sub> -	(R)
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	(S)
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	(S)
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	(R)
CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-	(S)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(R)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(S)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	(S)

**224691**

-78-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691  
(58 219 / 11)

R<sub>4</sub>

\*

C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	(R)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(S)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(S)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)
2'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)
4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)

Beispiel 25

Pivaloyloxymethyl-6β-hydroxymethylpenicillanatsulfon

Zu einer Lösung von 1,0 g 6β-Hydroxymethylpenicillansäure-sulfon-Natriumsalz in 10 ml Dimethylformamid und auf 0 bis 5 °C gekühlt wurden 0,52 ml Chlormethylpivalat gegeben. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in ein Gemisch aus Wasser und Äthylacetat gegossen. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, mit (3 x 100 ml) Wasser und (3 x 50 ml) Salzlösung rückgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, was 1,1 g des Produkts als Öl ergab.

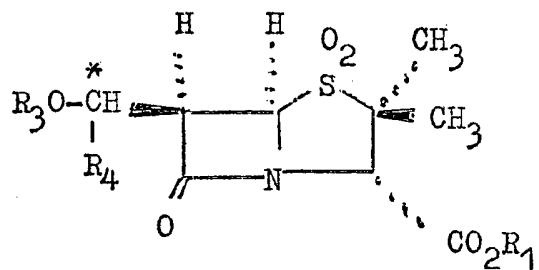
Das NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) zeigte Absorption bei 1,27 (s, 9 H), 1,42 (s, 3 H), 1,6 (s, 3 H), 2,9 (bs, 1 H), 4,2 (m, 3 H), 4,58 (s, 1 H), 4,75 (m, 1 H) und 5,82 (ABq, 2 H, δ<sub>A</sub> - δ<sub>B</sub> = 16 Hz) ppm.

224691 -79-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691  
(58 219 / 11)Beispiel 26

Nach der Arbeitsweise des Beispiels 25 wurden ausgehend vom geeigneten 6β-Hydroxyalkylpenicillansäuresulfon oder dessen Derivat und dem erforderlichen Halogenid die folgenden Ester hergestellt:



<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	*	<u>R<sub>1</sub></u>
H-	H-	-	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
H-	H-	-	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
H-	H-	-	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
H-	CH <sub>3</sub> -	(S)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
H-	CH <sub>3</sub> -	(R)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
H-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	(S)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	(R)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	(R)	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O <sub>1</sub> <sup>a</sup>
H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(R)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>
H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(S)	-C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>b</sup>
H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(S)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
H-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)	-C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>c</sup>
H-	2'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
H-	2'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
H-	3'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

224691

-80-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691  
(58 219 / 11)

<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	*	<u>R<sub>1</sub></u>
H-	3'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
H-	3'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>
H-	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
H-	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H-	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
H-	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)	-C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub> CO-	(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub> CO-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(S)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> CO-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(S)	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub> CO-	3'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCO-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	(S)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	(S)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	(S)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	2'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO-	H-	-	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO-	H-	-	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	(R)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CO-	2'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> <sup>a</sup>
(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCO-	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CO-	H-	-	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CO-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(S)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CO-	3'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)	-C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>a</sup>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO-	H-	-	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO-	H-	-	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CO-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	(S)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO-	H-	-	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO-	H-	-	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO-	CH <sub>3</sub> -	(S)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>

224691 -81-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>R<sub>1</sub></u>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO-	CH <sub>3</sub> -	(S) -C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>b</sup>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO-	3'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S) -CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CO-	H-	- -CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CO-	H-	- -CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

<sup>a</sup>4-Crotonolactonyl

<sup>b</sup>γ-Butylrolacton-4-yl

<sup>c</sup>3-Phthalidyl

### Beispiel 27

Acetoxymethyl-6β-[1(S)methylsulfonyloxy-2-phenethyl]-penicillanatsulfon

Zu einer Lösung von 2,2 g 6β-[1(R)Äthylsulfonyloxybenzyl]-penicillansäuresulfon-Natriumsalz in 30 ml Dimethylformamid, auf 5 °C gekühlt, werden 648 mg Chlormethylacetat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur geführt und dann in Wasser/Äthylacetat gegossen. Die Äthylacetatschicht wird abgetrennt, mit Wasser rückgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefert das gewünschte Produkt.

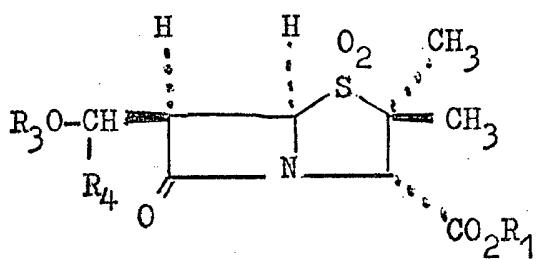
### Beispiel 28

Mit der Arbeitsweise des Beispiels 27 und ausgehend vom geeigneten 6β-Sulfonyloxyalkylpenicillansäuresulfon und Halogenid werden folgende Produkte hergestellt:

224691

-82-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691  
(58 219 / 11)

<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	*	<u>R<sub>1</sub></u>
$\text{CH}_3\text{SO}_2^-$	H-	-	$-\text{CH}_2\text{O}_2\text{CCH}_3$
$\text{CH}_3\text{SO}_2^-$	$\text{CH}_3^-$	(S)	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}_2\text{COCH}_2\text{H}_5$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2^-$	$\text{C}_6\text{H}_5^-$	(R)	$-\text{CH}_2\text{O}_2\text{COCH}_3$
$(\text{CH}_3)_2\text{CHSO}_2^-$	H-	-	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2^-$	$4'-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-$	(S)	$-\text{CH}_2\text{O}_2\text{CC}(\text{CH}_3)_3$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2^-$	H-	-	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}_2\text{CC}(\text{CH}_3)_3$
$2-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$	H-	-	$-\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_2$
$4-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$	$\text{CH}_3^-$	(R)	$-\text{CH}_2\text{O}_2\text{CCH}(\text{CH}_3)_2$
$2-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$	$\text{C}_2\text{H}_5^-$	(R)	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}_2\text{COCH}_3$
$3-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$	$\text{C}_6\text{H}_5^-$	(S)	$-\text{CH}_2\text{O}_2\text{CCH}_3$
$4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$	$4'-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-$	(S)	$-\text{CH}_2\text{O}_2\text{CCH}_3$
$2-\text{FC}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$	H-	-	$-\text{CH}_2\text{O}_2\text{CCH}_3$
$4-\text{FC}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$	$\text{CH}_3^-$	(S)	$-\text{CH}_2\text{O}_2\text{CC}(\text{CH}_3)_3$
$2-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2^-$	(S)	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
$4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^-$	(R)	$-\text{CH}_2\text{O}_2\text{CCH}_3$
$4-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2^-$	(R)	$-\text{CH}_2\text{O}_2\text{COCH}_3$
$2-\text{BrC}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$	H-	-	$-\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2^{\text{a}}$
$4-\text{BrC}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$	$\text{CH}_3^-$	(R)	$-\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_2^{\text{b}}$
$3-\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$	$\text{C}_2\text{H}_5^-$	(R)	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}_2\text{CCH}_3$
$4-\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$	$\text{CH}_3^-$	(S)	$-\text{CH}_2\text{O}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
$4-\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^-$	(S)	$-\text{CH}_2\text{O}_2\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2^-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2^-$	(R)	$-\text{CH}_2\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2^-$	H-	-	$-\text{CH}_2\text{O}_2\text{CC}(\text{CH}_3)_3$

224691

-83-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	*	<u>R<sub>1</sub></u>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(S)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
NaSO <sub>3</sub> -	H-	-	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
NaSO <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
NaSO <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(S)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
NaSO <sub>3</sub> -	2'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

<sup>a</sup>4-Crotonelactonyl

<sup>b</sup>6-Butyrolacton-4-yl

<sup>c</sup>3-Phthalidyl

### Beispiel 29

Pivaloyloxymethyl-6β-benzoyloxymethylpenicillanatsulfon

Zu einer Lösung von 1,95 g 6β-Benzoyloxymethylpenicillanatsulfon-Natriumsalz in 25 ml trockenem Dimethylformamid, auf 0 bis 5 °C gekühlt, werden 900 mg Chlormethylpivalat gegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Es wird dann in ein Äthylacetat/Wasser-Gemisch gegossen.

Die Äthylacetatschicht wird abgetrennt, mit Wasser und einer Salzlösung rückgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte das gewünschte Produkt.

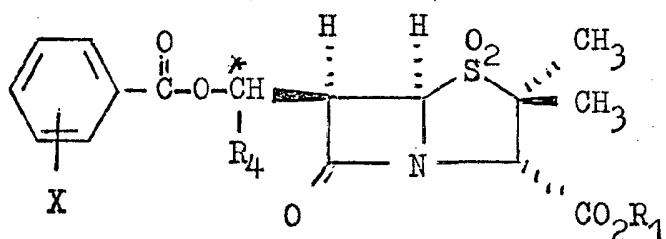
### Beispiel 30

Ausgehend vom geeigneten 6β-Hydroxyalkylpenicillansäuresulfon-Derivat als Natriumsalz und dem erforderlichen Alkylhalogenid und nach der Arbeitsweise des Beispiels 29 werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

224691

-84-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691  
(58 219 / 11)

X	R <sub>4</sub>	-	R <sub>1</sub>
4-Cl-	H-	-	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
4-Cl-	CH <sub>3</sub> -	(R)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
3-Cl-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(R)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
2-F-	H-	-	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
4-F-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
3-F-	3'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
3-Br-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	(S)	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
4-Br-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(R)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>
2-CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
3-CH <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	(S)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
4-CH <sub>3</sub> -	H-	-	-C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
4-CH <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(S)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
4-CH <sub>3</sub> -	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>
H-	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
H-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
4-CF <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -	(R)	-C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
4-CF <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(S)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
3-CH <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
4-CH <sub>3</sub> O-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	(R)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
4-CH <sub>3</sub> O-	3'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

<sup>a</sup>4-Crotonolactonyl<sup>b</sup>γ-Butyrolacton-4-yl<sup>c</sup>3-Phthalidyl

224691

-85-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Beispiel 31

Pivaloyloxymethyl-6 $\beta$ -4'-aminobenzoyloxymethylpenicillanat-sulfon

A. Pivaloyloxymethyl-6 $\beta$ -4'-Nitrobenzoyloxymethylpenicillanat-sulfon

Zu einer (0 bis 5 °C) kalten Lösung von 1,89 g Pivaloyloxymethyl-6 $\beta$ -hydroxymethylpenicillanatsulfon, 0,695 ml Triäthylamin und 10 mg 4-Dimethylaminopyridin in 60 ml Methylenchlorid unter Argonatmosphäre werden 1,11 g 4'-Nitrobenzoylchlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit kaltem Wasser extrahiert. Die organische Schicht wird abgetrennt und nacheinander mit Wasser von einem pH-Wert von 1,0, einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und einer Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wird dann über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur gewünschten Zwischenstufe zur Trockne eingeengt.

B. Pivaloyloxymethyl-6 $\beta$ -4'-aminobenzoyloxymethylpenicillanat-sulfon

Zu einer Lösung von 500 mg Pivaloyloxymethyl-6 $\beta$ -4'-nitrobenzoyloxymethylpenicillanatsulfon in 35 ml Dimethoxyäthan werden 250 mg 5 % Pd/C gegeben und die Suspension in einer Wasserstoffatmosphäre bei einem Anfangsdruck von 2,07 bar (30 psi) geschüttelt. Nach 3 h wird der verbrauchte Katalysator filtriert und das Filtrat im Vakuum zum gewünschten Produkt eingeengt.

224691

-86-

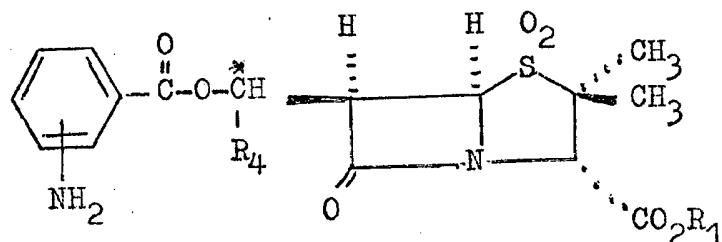
7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Beispiel 32

Ausgehend vom geeigneten Nitrobenzoylchlorid und 6β-Hydroxy-alkylpenicillansäureestersulfon und mit der Arbeitsweise der Beispiele 31A und B werden die folgenden Verbindungen hergestellt:



NH <sub>2</sub> -Ringstellung	R <sub>4</sub>	*	R <sub>1</sub>
2	H-	-	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
4	H-	-	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>
2	CH <sub>3</sub> -	(S)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
3	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	(S)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	(R)	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> <sup>a</sup>
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(S)	-C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>b</sup>
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(S)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)	-C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>c</sup>
2	2'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
4	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
3	3'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>

<sup>a</sup>4-Crotonolactonyl<sup>b</sup>γ-Butyrolacton-4-yl<sup>c</sup>3-Phthalidyl

7.4.1981

AP C 07 D/224 691  
(58 219 / 11)Beispiel 336 $\beta$ -MethoxycarbonyloxymethylpenicillansäuresulfonA. Benzyl-6 $\beta$ -methoxycarbonyloxymethylpenicillanatsulfon

Zu einer Lösung von 500 mg Benzyl-6 $\beta$ -hydroxymethylpenicillanatsulfon und 0,196 ml Triäthylamin in 20 ml Methylenchlorid, auf 0 °C gekühlt, werden 0,1 ml Methylchlorformiat und 10 mg 4-Dimethylaminopyridin gegeben. Nach 20 min Röhren wird das Lösungsmittel unter verminderter Druck abgezogen und Äthylacetat dem Rückstand zugesetzt. Die erhaltenen Feststoffe werden filtriert und das Filtrat nacheinander mit Wasser, mit einem Wasser vom pH-Wert 1,0 und einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und einer Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um die gewünschte Zwischenstufe zu erhalten.

B. 6 $\beta$ -Methoxycarbonyloxymethylpenicillansäuresulfon

Zu einer Suspension von 600 mg 5 % Pd/CaCO<sub>3</sub>, in 20 ml Wasser mit Wasserstoff bei 3,45 bar (50 psi) 20 min vorreduziert, werden 600 mg Benzyl-6 $\beta$ -methoxycarbonyloxymethylpenicillanatsulfon gegeben. Das Gemisch wird in einer Wasserstoffatmosphäre bei einem Anfangsdruck von 3,45 bar (50 psi) 45 min geschüttelt. Der Katalysator wird filtriert und mit Methanol/Wasser gewaschen. Das Filtrat wird mit 75 ml Äthylacetat behandelt und der pH-Wert mit 6 n Salzsäure auf 1,5 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zum Endprodukt eingeengt.

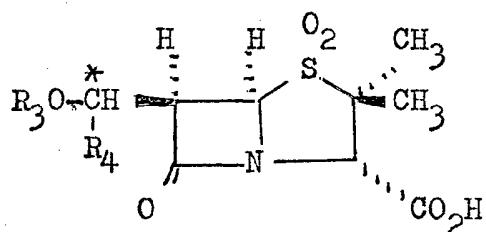
7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Beispiel 34

Ausgehend vom erforderlichen Benzyl-6β-hydroxyalkylpenicillanatsulfon und Alkylichlorformiat und nach den Arbeitsweisen der Beispiele 33A und B werden die folgenden Verbindungen hergestellt:



<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	*
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO-	CH <sub>3</sub> -	(S)
CH <sub>3</sub> OCO-	CH <sub>3</sub> -	(R)
CH <sub>3</sub> OCO-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	(R)
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOCO-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	(S)
CH <sub>3</sub> OCO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	(S)
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	(R)
CH <sub>3</sub> OCO-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	(S)
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(S)
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOCO-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(R)
CH <sub>3</sub> OCO-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(S)
CH <sub>3</sub> OCO-	2'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)
CH <sub>3</sub> OCO-	2'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO-	3'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)
CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCO-	3'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO-	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)
CH <sub>3</sub> OCO-	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)

224691

-89-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

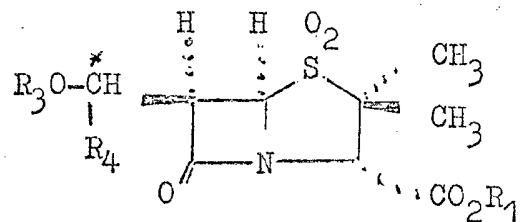
Beispiel 35

Acetoxymethyl-6 $\beta$ -methoxycarbonyloxymethylpenicillanatsulfon

Zu einer Lösung von 1,6 g 6 $\beta$ -Methoxycarbonyloxymethylpenicillansäuresulfon in 20 ml trockenem Dimethylformamid bei 5 °C und unter einer Stickstoffatmosphäre werden 120 mg Natriumhydrid gegeben. Nach 10 min Röhren werden 648 mg Chlormethylacetat zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dann in ein Gemisch aus Wasser und Äthylacetat gegossen, und die organische Phase wird anschließend abgetrennt, mit Wasser und einer Salzlösung rückgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum liefert das Endprodukt.

Beispiel 36

Die Arbeitsweise des Beispiels 35 wird wiederholt, ausgehend vom geeigneten 6 $\beta$ -Alkoxy carbonyloxyalkylpenicillansäuresulfon und Alkylchlorid, um die folgenden Verbindungen zu ergeben:



224691

-90-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

<u>R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	*	<u>R<sub>1</sub></u>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO-	CH <sub>3</sub> -	(S)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> OCO-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	(R)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(R)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOCO-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	(S)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> OCO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	(S)	-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> <sup>a</sup>
CH <sub>3</sub> OCO-	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	(S)	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(S)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> OCO-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(S)	-C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>b</sup>
CH <sub>3</sub> OCO-	2'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)	-C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>c</sup>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO-	3'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO-	3'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO-	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(S)	-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> OCO-	4'-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-	(R)	-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>

<sup>a</sup>4-Crotonolactonyl<sup>b</sup>γ-Butyrolacton-4-yl<sup>c</sup>3-PhthalidylBeispiel 37

6β-Methylsulfonyloxymethylpenicillansäure

## A. Benzyl-6β-methylsulfonyloxymethylpenicillanat

Zu einer (auf -10 °C) gekühlten Lösung von 800 mg Benzyl-6β-hydroxymethylpenicillanat und 0,55 ml Triäthylamin in 25 ml Methylenechlorid wurden 194 mg Methylensulfonylchlorid gegeben. Nach 1stündigem Rühren wurde das Reaktionsgemisch nacheinander mit Wasser, einem Wasser vom pH-Wert 1,0, einer

224691

-91-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

gesättigten Natriumbicarbonatlösung und einer Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt, um 650 mg des gewünschten Produkts zu ergeben.

#### B. 6 $\beta$ -Methylsulfonyloxymethylpenicillansäure

Zu einer Suspension von 300 mg 5 % Pd/CaCO<sub>3</sub>, mit Wasserstoff bei 3,24 bar (47 psi) 15 min vorreduziert, in 20 ml Methanol/Wasser (1 : 1) wurden 300 mg Benzyl-6 $\beta$ -methylsulfonyloxy-methylpenicillanat gegeben und die Reduktion beim gleichen Druck 30 min fortgesetzt. Weitere 300 mg Katalysator wurden zugesetzt und die Reduktion weitere 30 min fortgeführt. Der verbrauchte Katalysator wurde filtriert und das Methanol vom Filtrat im Vakuum abgezogen. Der wäßrige Rückstand wurde mit Äthylacetat extrahiert und der pH-Wert der wäßrigen Phase mit 6 n Salzsäure auf 2 eingestellt. Die angesäuerte wäßrige Phase wurde mit frischem Äthylacetat extrahiert und die organische Schicht abgetrennt und mit gesättigter Salzlösung rückgewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und zu 269 mg des gewünschten Produkts als Öl eingeengt.

Das NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) zeigte Absorption bei 1,56 (s, 3 H), 1,68 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 4,1 (m, 1 H), 4,41 (s, 1 H), 4,52 (m, 2 H), 5,47 (d, 1 H, J = 4 Hz) und 8,3 (s, 1 H) ppm.

#### Beispiel 38

Ausgehend vom geeigneten Sulfonylchlorid und Benzyl-6 $\beta$ -hydroxymethylpenicillanat und nach der Arbeitsweise des Bei-

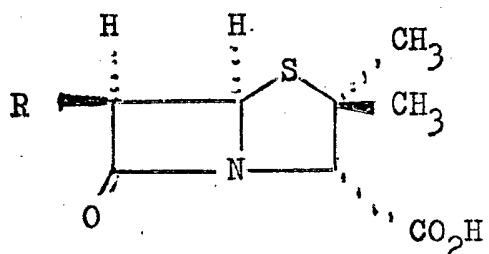
224691

-92-

7.4.1981

AP C 07 C/224 691  
(58 219 / 11)

spiels 37 werden die folgenden Verbindungen hergestellt:



- $(\text{CH}_3)_2\text{CHSO}_2\text{OCH}_2^-$
- $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{OCH}_2^-$
- $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{OCH}_2^-$
- $2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{OCH}_2^-$
- $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{OCH}_2^-$
- $2\text{-FC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{OCH}_2^-$
- $2\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{OCH}_2^-$
- $2\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{OCH}_2^-$
- $3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{OCH}_2^-$
- $4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{OCH}_2^-$

Beispiel 396B- $\beta$ (S)Hydroxy-3-phenylpropylpenicillansäure

Zu einer Suspension von 244 mg 5 % Pd/CaCO<sub>3</sub>, mit Wasserstoff bei 3,45 bar (50 psi) 20 min vorreduziert, in 20 ml Methanol/Wasser (1 : 1) wurden 244 mg Benzyl-6B- $\beta$ (S)Hydroxy-3-phenylpropylpenicillanat (Beispiel 11B) gegeben, und das erhaltene Gemisch wurde in einer Wasserstoffatmosphäre bei einem Anfangsdruck von 3,59 bar (52 psi) 1 h geschüttelt.

224691

-93-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Nun wurden weitere 244 mg Katalysator zugesetzt und die Hydrierung 1 h forgeföhrt. Weitere 244 mg Katalysator wurden zugegeben und die Reduktion in 1 h beendet. Der Katalysator wurde filtriert und das Methanol im Vakuum abgezogen. Der wäßrige Rückstand wurde mit Äthylacetat extrahiert und dann mit 6 n Salzsäure auf einen pH-Wert von 1,8 angesäuert. Die angesäuerte wäßrige Lösung wurde mit frischem Äthylacetat extrahiert, die organische Phase abgetrennt, mit einer Salzlösung rückgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels unter verminderter Druck lieferte 127 mg des gewünschten Produkts, Schmp. 135 bis 137,5 °C.

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-D}_6$ ) zeigte Absorption bei 1,57 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,8 (m, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 3,6 (d, d,  $J = 10, 4$  Hz), 4,0 (m, 1 H), 4,13 (s, 1 H), 5,4 (d, 1 H,  $J = 4$  Hz) und 7,2 (s, 5 H) ppm.

#### Beispiel 40

#### 6ß-/ $\bar{\beta}$ (R)Hydroxy-3-phenylpropylpenicillansäure

Zu einer Suspension von 369 mg 5 %  $\text{Pd/CaCO}_3$ , mit Wasserstoff bei 3,59 bar (52 psi) 20 min vorreduziert, in 20 ml Methanol/Wasser (1 : 1) wurden 369 mg Benzyl-6ß-/ $\bar{\beta}$ (R)Hydroxy-3-phenylpropylpenicillanat (Beispiel 11B) gegeben, und das erhaltene Gemisch wurde in einer Wasserstoffatmosphäre bei 3,59 bar (52 psi) 1 h geschüttelt. Drei 370 mg-Portionen des Katalysators wurden jede Stunde über 3 h hinweg zugesetzt, dann jeweils Wasserstoff von 3,59 bar (52 psi) Druck. Eine Stunde nach der letzten Zugabe des Katalysators wurde filtriert und das Methanol vom Filtrat abgezogen. Der wäßrige Rückstand wurde mit Äthylacetat extrahiert und dann mit 6 n

224691

-94-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

Salzsäure auf einen pH-Wert von 1,5 angesäuert. Frisches Äthylacetat wurde dem angesäuerten wässrigen System zugesetzt und die organische Phase abgetrennt, mit einer Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte 110 mg des gewünschten Produkts, Schmp. 131 bis 135 °C.

Das NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-D}_6$ ) zeigte Absorption bei 1,53 (s, 3 H), 1,65 (s, 3 H), 1,8 (m, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 3,5 (d, d,  $J = 9$  Hz), 4,1 (m, 1 H), 4,3 (s, 1 H), 5,3 (d, 1 H,  $J = 4$  Hz) und 7,3 (s, 5 H) ppm.

#### Beispiel 41

#### Pivaloyloxymethyl-6 $\beta$ -methylsulfonyloxymethylpenicillanat

Zu einer Lösung von 1,0 g 6 $\beta$ -Methylsulfonyloxymethylpenicillansäure-Natriumsalz in 10 ml Dimethylformamid, auf 0 bis 5 °C gekühlt, werden 0,53 ml Chlormethylpivalat gegeben, und das erhaltene Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wird in Wasser/Äthylacetat gegossen, und die organische Schicht wird abgetrennt, mit einer Salzlösung rückgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefert das gewünschte Produkt.

#### Beispiel 42

Ausgehend von der geeigneten Penicillansäure und dem erforderlichen Halogenid und mit der Arbeitsweise des Beispiels 41 werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

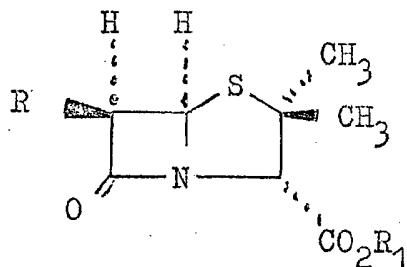
224691

-95-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)



<u>R</u>
CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHSO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHSO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHSO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHSO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -
4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -
2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -

<u>R<sub>1</sub></u>
-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>
-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> <sup>a</sup>
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
-C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>b</sup>
-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> <sup>a</sup>
-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>c</sup>
-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub>
-CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> OCC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
-CH(CH <sub>3</sub> )O <sub>2</sub> COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> <sup>a</sup>

2 2 4 6 9 1

-96-

7.4.1981

AP C 07 D/224 691

(58 219 / 11)

R

2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-  
2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-  
2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-  
2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-  
2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-  
2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-  
2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-  
2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-  
3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-  
3-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-  
4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-  
4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-  
4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-  
(S) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHOH-  
(S) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHOH-  
(S) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHOH-  
(R) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHOH-  
(R) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHOH-  
(R) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHOH-

R<sub>1</sub>

-CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>  
-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
-CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
-CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>  
-CH(CH<sub>3</sub>)O<sub>2</sub>COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>a</sup>  
-C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>b</sup>  
-CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>  
-CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>  
-CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>  
-C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>b</sup>  
-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>  
-CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>  
-CH(CH<sub>3</sub>)O<sub>2</sub>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>  
-CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>  
-CH(CH<sub>3</sub>)O<sub>2</sub>COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
-CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>  
-C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub><sup>c</sup>  
-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
-CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

20. August 1981

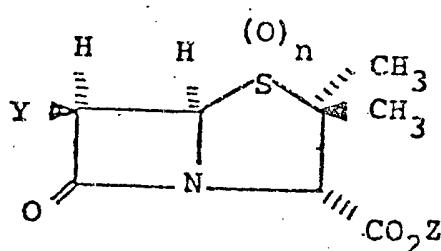
224691-97-

AP C 07 D/224 691

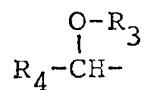
Pfizer Inc. - P.C. (Ph)

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel

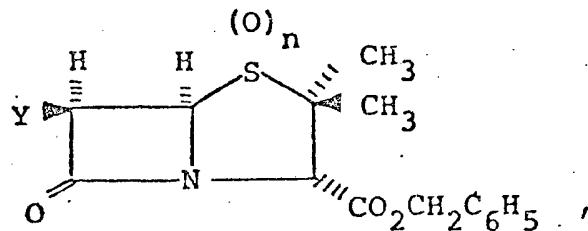


oder eines pharmazeutisch annehmbaren Basensalzes hier-  
von, worin Y R oder R<sub>2</sub> ist, wobei R 1-Hydroxy-3-phenyl-  
propyl, Alkylsulfonyloxymethyl mit 1 bis 4 Kohlenstoff-  
atomen in der Alkylgruppe, Phenylsulfonyloxymethyl oder  
substituiertes Phenylsulfonyloxymethyl ist, wobei der  
Substituent Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Brom oder Tri-  
fluormethyl ist, R<sub>2</sub>



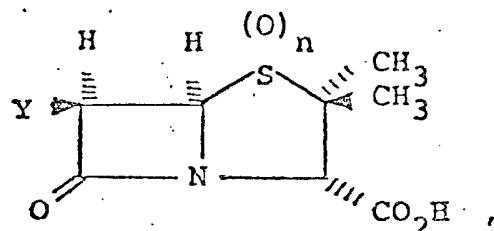
ist, worin R<sub>3</sub> Sulfo, Wasserstoff, Alkoxycarbonyl mit 2  
bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 18 Kohlen-  
stoffatomen, Benzoyl, Phenylsulfonyl oder substituiertes  
Benzoyl oder Phenylsulfonyl ist, wobei der Substituent  
Methyl, Methoxy, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl  
ist, R<sub>4</sub> Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,  
Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, Z Wasserstoff oder ein in  
vivo leicht hydrolysierbarer esterbildender Rest und n 0  
oder 2 ist, dadurch gekennzeichnet, daß  
a) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel,  
worin Z ein Wasserstoffatom ist, eine Benzylgruppe aus

einer Verbindung der Formel



worin Y und n wie beschrieben sind, mit der Maßgabe, daß, wenn Y R ist, n 0 ist, und wenn Y R<sub>2</sub> ist, n 2 ist, entfernt und gegebenenfalls ein pharmazeutisch annehmbares Basensalz gebildet wird, oder daß

- b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel, worin Z ein esterbildender Rest ist, das Basensalz einer Verbindung der Formel



worin Y und n wie zuvor beschrieben sind, mit einer Verbindung der Formel

X-Z,

worin Z wie hier beschrieben und X Halogen ist, mit der Maßgabe, daß, wenn Y R ist, n 0 ist, und wenn Y R<sub>2</sub> ist, n 2 ist, umgesetzt wird.

2. Verfahren nach ~~Anspruch~~<sup>Punkt</sup> 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Benzylgruppe durch Hydrieren in Gegenwart eines Palladiumkatalysators in einem inerten Lösungsmittel entfernt wird.

3. Verfahren nach ~~Parsprach~~ <sup>Punkt</sup> 1, dadurch gekennzeichnet, daß die in vivo leicht hydrolysierbaren esterbildenden Reste Alkanoyloxymethyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, 1-(Alkanoyloxy)äthyl mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, 1-Methyl-1-(alcanoyloxy)äthyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkoxy-carbonyloxymethyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, 1-(Alkoxy carbonyloxy)äthyl mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, 1-Methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)äthyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, 3-Phthalidyl, 4-Crotonolactonyl oder  $\gamma$ -Butyrolacton-4-yl sind und die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt wird.