



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228947
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 23 03 82
(21) [PV 1991-83]

(32) [31] [33] Právo přednosti od 23 03 81
(246482) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 15 09 83

(45) Vydáno 15 08 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 499/80
C 07 D 499/32
C 07 D 499/52
//A 61 K 31/43

(72)

Autor vynálezu

JASYS VYTAUTAS JOHN, NEW LONDON, CONNECTICUT (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

PFIZER INC., NEW YORK, NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby penicilanoyloxymethylderivátů 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny

1

Vynález se týká způsobu výroby esterů penicilanové kyseliny, zejména způsobu výroby určitých penicilanoyloxymethylderivátů 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny.

Přes obecné přijetí a široké používání β -laktamových antibiotik penicilanového a cefalosporinového typu k potírání bakteriálních infekcí existují v této skupině látek některé sloučeniny, které nejsou účinné proti rezistentním mikroorganismům, protože tyto organismy jsou schopny produkovat enzym β -laktamasu, který reaguje s β -laktamovým antibiotikem za vzniku produktů nevykazujících antibakteriální aktivitu. Určité sloučeniny však jsou schopné inhibovat β -laktamasu a při použití v kombinaci s penicilinem nebo cefalosporinem mohou zvýšit antibakteriální účinnost antibiotika vůči určitým mikroorganismům produkujícím β -laktamasu.

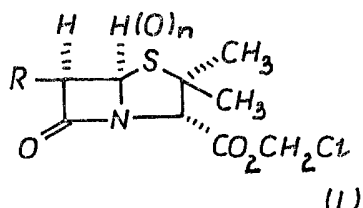
V DOS č. 2 824 535, zveřejněném 14. prosince 1978 je uvedeno, že sulfon penicilanové kyseliny je takovým účinným inhibitorem β -laktamasy. Kromě toho je v této publikaci popsáno, že určité estery sulfonu penicilanové kyseliny se snadno hydrolyzují in vivo, což má za následek přítomnost vysokých množství tohoto inhibitoru β -laktamasy v krvi. Dále pak v britské zveřejněné přihlášce vynálezu č. 2 044 255 a v americké

2

kém patentním spisu č. 4 244 951 je rovněž popsáno, že halogenmethylestery sulfonu penicilanové kyseliny je možno kondenzovat s karboxylovou skupinou antibakteriálně účinného penicilinu za vzniku sloučenin s těmito snadno hydrolyzovatelnými estery, kteréžto sloučeniny se in vivo štěpí na antibakteriálně účinné peniciliny a sulfon penicilanové kyseliny, působící jako inhibitor β -laktamasy.

V britské přihlášce vynálezu je dále uvedeno, že intermediární chlormethyl-penicilanát-sulfon je možno připravit kondenzací draselné soli sulfonu penicilanové kyseliny s chlorjodmethanem v přítomnosti katalytického množství tetrabutylamoniumsulfátu. Kromě toho je popsáno, že tetrabutylamoniové soli určitých antibakteriálních činidel typu penicilanové kyseliny je možno kondenzovat s α -halogenalkyl-penicilanát-sulfony za vzniku snadno hydrolyzovatelných esterů, které se in vivo štěpí na antibakteriálně účinné peniciliny a sulfon penicilanové kyseliny.

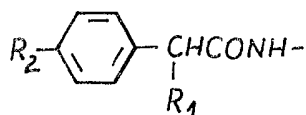
V našem souvisejícím československém patentním spisu č. 228 920 je popsán a chráněn způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



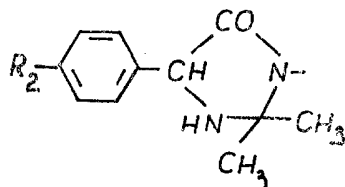
ve kterém

n je číslo o hodnotě 0 nebo 2 a

R představuje atom vodíku, zbytek vzorce



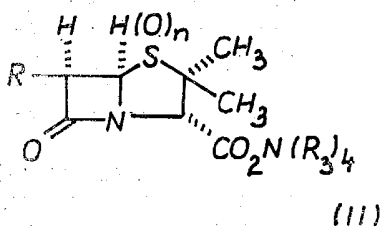
nebo zbytek vzorce



v nichž

R_2 znamená atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu a

R_1 představuje azidoskupinu, aminoskupinu, 1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminoskupinu nebo benzyloxykarbonylaminoskupinu, vyznačující se tím, že se 1 mol sloučeniny obecného vzorce II

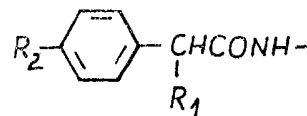


ve kterém

R_3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nechá reagovat s alespoň 1 mol jodchlormethanu nebo bromchlormethanu při teplotě zhruba od -20°C do 25°C s tím omezením, že pokud n má hodnotu 2, pak R znamená atom vodíku.

Výhodné provedení tohoto způsobu spočívá v použití bromchlormethanu, v souladu se zvláště výhodným provedením se pak vyrábějí ty sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R znamená a-

tom vodíku, R_3 představuje *n*-butylovou skupinu a n má hodnotu 2, a ve kterém R znamená zbytek vzorce



kde

R_2 představuje atom vodíku,

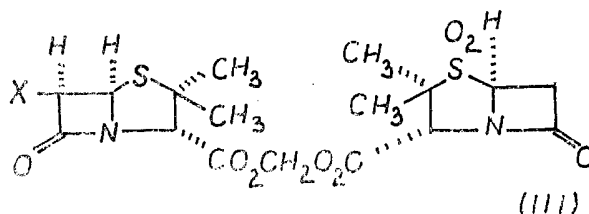
n má hodnotu 0,

R_3 znamená *n*-butylovou skupinu a

R_1 představuje azidoskupinu, aminoskupinu nebo 1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminoskupinu.

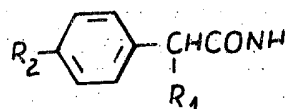
Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I jsou užitečnými meziprodukty pro přípravu sloučenin se snadno hydrolyzovatelnými estery, které se *in vivo* štěpí na antibiotika β -laktamového typu a sulfon penicilanové kyseliny, působící jako inhibitor β -laktamasy.

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby penicilanoyloxymethylderivátů 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny, obecného vzorce III

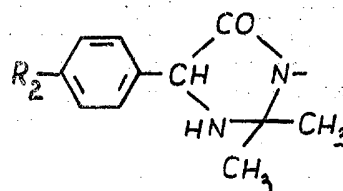


ve kterém

X znamená zbytek vzorce



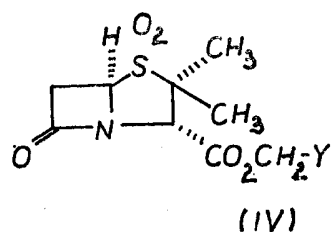
nebo



v nichž

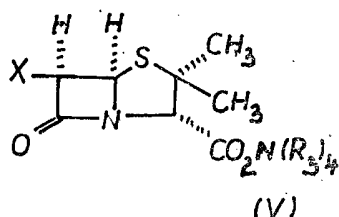
R_1 znamená azidoskupinu, aminoskupinu, 1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminoskupinu nebo benzyloxykarbonylaminoskupinu a

R_2 představuje atom vodíku nebo hydroxylovou skupinu, vyznačující se tím, že se 1 mol sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém

Y znamená chlor, brom nebo jod, nechá reagovat s alespoň 1 mol sloučeniny obecného vzorce V

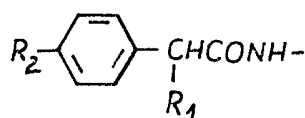


ve kterém

R₃ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, v inertním rozpouštědle při teplotě místnosti.

V soulase s výhodným provedením tohoto postupu se jako inertní rozpouštědlo používá aceton nebo dimethylformamid.

Zvláště výhodné provedení způsobu podle vynálezu spočívá v přípravě těch sloučenin, v nichž X znamená zbytek vzorce



kde

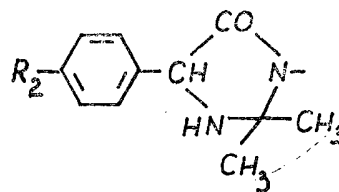
R₂ znamená atom vodíku,

Y znamená atom jodu,

R₃ představuje n-butylovou skupinu a

R₁ znamená azidoskupinu, aminoskupinu nebo 1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminoskupinu.

Ty produkty obecného vzorce III, v nichž R₂ má shora uvedený význam a R₁ představuje azidoskupinu, 1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminoskupinu nebo benzyloxykarbonylaminoskupinu, jsou užitečnými mezi produkty pro přípravu těch sloučenin, v nichž R₁ znamená aminoskupinu, jak je popsáno dále. Mimoto sloučeniny shora uvedené struktury, v nichž X představuje zbytek vzorce



kde

R₂ má shora uvedený význam, obsahují snadno hydrolyzovatelný esterový zbytek, takže in vivo poskytují antibiotikum β -laktamového typu a sulfon penicilanové kyseliny působící jako inhibitor β -laktamasy.

Zatímco v britské přihlášce vynálezu číslo 2 044 255 je popsána kondenzace chlorjodmethanu s draselnou solí sulfonu penicilanové kyseliny v přítomnosti katalytického množství tetrabutylamoniumsulfátu, vedoucí k vzniku sulfonu chlormethyl-penicilanátu, používají se při práci způsobem podle vynálezu ekvimolární množství tetraalkylamoniové soli příslušné kyseliny a odpovídajícího halogenidu, přičemž se docílí ne očekávatelně vyšších výtěžků žádaných produktů.

Způsob podle vynálezu se provádí tak, že se 1 mol halogenmethylesteru sulfonu penicilanové kyseliny obecného vzorce IV uvádí do styku s alespoň 1 mol sloučeniny obecného vzorce V v inertním rozpouštědle. Inertní rozpouštědlo má rozpouštět reakční složky, aniž by s nimi nebo s reakčním produktem za podmínek reakce v nějakém významnějším rozsahu reagovalo. Teplota vaření a teplota tuhnutí tohoto rozpouštědla má s výhodou být v souladu s reakční teplotou. Výhodným rozpouštědlem pro popísanou reakci je aceton, i když je možno k danému účelu používat rovněž širokou paletu jiných aprotických rozpouštědel mísitelných s vodou, včetně ethylacetátu, acetonitrilu, dimethylformamidu a hexamethylfosfortriamidu.

Reakční doba závisí na koncentraci, reakční teplotě a reaktivitě výchozích látek. Provádí-li se reakce při výhodné teplotě pohybující se okolo 25 °C je reakce obvykle ukončena za 30 až 60 minut.

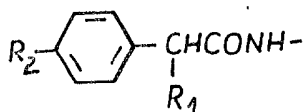
Pro dosažení optimálního výtěžku produktu se na každý mol halogenmethylesteru používá nejméně 1 mol tetraalkylaminové soli. Kromě toho je možno použít až 10% či 20% nadbytek soli aniž by se tím nějak výrazně ovlivnila kvalita výsledného produktu.

Po ukončení reakce se rozpouštědlo odpaří, obvykle ve vakuu, a zbylý produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu.

Tetraalkylamoniové soli penicilanových ky-

selin a halogenmethyl-penicilanát-sulfony se připravují zde popsanými postupy.

Sloučeniny obecného vzorce III ve kterém X znamená zbytek vzorce



kde

R₂ má shora uvedený význam a

R₁ představuje aminoskupinu, se při aplikaci živočichovi trpícímu bakteriální infekcí snadno hydrolyzují na β-laktamové antibiotikum a na sulfon penicilanové kyseliny, působící jako inhibitor β-laktamasy.

Ty sloučeniny obecného vzorce III, v nichž R₂ má shora uvedený význam a R₁ představuje azidoskupinu, 1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminoskupinu nebo benzyloxykarbonylaminoskupinu, jsou užitečnými meziprodukty, které je možno převést na odpovídající sloučeniny, v nichž R₁ znamená aminoskupinu.

Redukci těch sloučenin shora uvedeného obecného vzorce III, ve kterém R₁ znamená azidoskupinu, je možno uskutečnit tak, že se příslušný meziprodukt rozpustí ve vhodném rozpouštědle nebo rozpouštědlech, jako v nižším alkanolu nebo methylenchloridu, a třepe se v přítomnosti katalytického množství ušlechtilého kovu, jako paládía na uhlí, ve vodíkové atmosféře za počátečního tlaku zhruba 0,07 až 0,35 MPa. Po ukončení redukce se vyčerpaný katalyzátor odfiltruje a filtrát se zahustí, čímž se získá žádaný produkt.

Obdobně pak ty sloučeniny obecného vzorce III, v nichž R₁ znamená benzyloxykarbonylaminoskupinu, je možno redukovat na odpovídající sloučeniny, v nichž R₁ představuje aminoskupinu. Hydrogenolytickou reakci lze snadno uskutečnit tak, že se směs meziprojektu rozpouštěného v nižším alkanolu a methylenchloridu, a katalytického množství ušlechtilého kovu, třepe ve vodíkové atmosféře za počátečního tlaku 0,035 až 0,35 MPa. Po ukončení reakce se katalyzátor odfiltruje a produkt se izoluje z filtrátu odpařením.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce III, v němž R₁ znamená aminoskupinu, je možno získat z těch sloučenin, ve kterých R₁ představuje 1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminoskupinu tak, že se na roztok této výchozí látky působí alespoň ekvivalentním množstvím kyseliny. Pokud se používá nevodného inertního rozpouštědla, jako ethylacetátu, je výhodné, aby toto rozpouštědlo obsahovalo alespoň 1 až 5 % (objem/objem) vody, čímž se usnadní hydrolýza eniminu. Mezi kyseliny vhodné k této hydrolýze náleží anorganické minerální kyseliny, jakož i organické sulfonové kyseliny.

liny. Produkt hydrolýzy se izoluje ve formě odpovídající adiční soli s kyselinou odfiltrováním od reakčního rozpouštědla.

Výše zmíněná britská přihláška vynálezu č. 2 044 255 popisuje i způsob používání produktů získaných kondenzací sulfonu penicilanové kyseliny s antibiotiky β-laktamového typu.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Všechna NMR spektra v těchto příkladech byla měřena při 60 MHz v roztocích v deuteriochloroformu, perdeuterodimethylsulfoxidu nebo deuteriumoxidu, popřípadě v jiném rozpouštědle, které je vždy uvedeno, a polohy signálů jsou vyjadřovány v hodnotách ppm oproti tetramethylsilanu nebo 2,2-dimethyl-2-silanpentan-5-sulfonátu. Tvary signálů se označují následujícími zkratkami:

š = široký signál

s = singlet

d = dublet

t = triplet

q = kvartet

m = multiplet.

Příklad 1

6'-(α-amino-p-hydroxyfenylacetamido)-penicilanoyloxymethyl-penicilanát-1,1-dioxid

A. 6'-(α-benzyloxykarbonylamino-p-hydroxyfenylacetamido)penicilanoyloxymethyl-penicilanát-1,1-dioxid

K 9,5 g tetrabutylamonium-6-(α-benzyloxykarbonylamino-p-hydroxyfenylacetamido)penicilanátu v 50 ml suchého acetonu se přidá 4,78 g jodmethyl-penicilanát-1,1-dioxidu, reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti a pak se zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na 200 g silikagelu za použití směsi stejných objemových dílů ethylacetátu a methylenchloridu jako elučního činidla, přičemž se odebírají frakce o objemu 25 ml. Frakce č. 29 až 49 se spojí a zahustí se, čímž se získá 6,5 g žádaného produktu ve formě žluté pěny.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid):

1,42 (s, 3H),
1,52 (s, 3H),
1,6 (s, 3H),
3,1 až 3,9 (m, 2H),
4,45 (s, 1H),
4,58 (s, 1H),
5,08 (s, 2H),
4,98 až 5,7 (m, 4H),
5,95 (s, 2H),
6,68 (d, 2H),
7,2 (d, 2H) a
7,35 ppm (s, 5H).

B. 6'-(α -amino-p-hydroxyfenylacetamido)-penicilanoyloxymethyl-penicilanát-1,1-dioxid

K 6,4 g 6'-(α -benzyloxykarbonylamino-p-hydroxyfenylacetamido)penicilanoyloxymethyl-penicilanát-1,1-dioxidu v 70 ml methylenchloridu a 70 ml isopropanolu se přidá 6,5 g 10 % paládia na uhlí a směs se 45 minut třepe ve vodíkové atmosféře za počátečního tlaku 0,35 MPa, načež se přidá dalších 3,0 g katalyzátoru a v hydrogenaci se pokračuje ještě 30 minut. Tento přídavek vždy 3,0 g katalyzátoru se opakuje třikrát. Reakční směs se zfiltruje, vyčerpaný katalyzátor se promyje směsí stejných objemových dílů methylenchloridu a isopropanolu, filtrát se spojí s promývacími kapalinami a zahustí se téměř k suchu. K výsledné bílé suspenzi se přidá 200 ml diethyletheru a směs se 15 minut míchá. Pevné podíly se odfiltrují a vysuší, čímž se získá 4,9 g produktu, který se rozpustí ve 35 ml dimethylformamidu a roztok se přikape k 1500 ml chloroformu. Vysrážený pevný produkt se odfiltruje a vysuší (2,35 g). Druhý podíl produktu o hmotnosti 1,75 g se získá zředěním filtrátu 2 litry hexanu.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid):

1,42 (s, 6H),
1,55 (s, 6H),
3,1 až 3,95 (m, 2H),
4,42 (s, 1H),
4,57 (s, 1H),
4,9 až 5,3 (m, 2H),
5,4 až 5,75 (m, 2H),
5,95 (s, 2H),
6,82 (d, 2H),
7,35 (d, 2H) a
8,7 až 9,7 ppm (m, 3H).

C. 6'-(α -amino-p-hydroxyfenylacetamido)penicilanoyloxymethyl-penicilanát-1,1-dioxid-hydrochlorid

K 35 ml 0,1 N kyseliny chlorovodíkové, ochlazené na 0 °C, se přidá 2,15 g 6'-(α -amino-p-hydroxyfenylacetamido)penicilanoyloxymethyl-penicilanát-1,1-dioxidu, výsledný roztok se zfiltruje a vymrazí, čímž se získá 2,1 g žádaného produktu.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid):

1,38 (s, 6H),
1,48 (s, 6H),
3,0 až 3,9 (m, 2H),
4,38 (s, 1H),
4,48 (s, 1H),
4,9 až 5,2 (m, 2H),
5,38 až 5,64 (m, 2H),
5,84 (s, 2H),
6,7 (d, 2H),
7,24 (d, 2H),
8,3 až 9,2 (široký s, 4H) a
9,4 ppm (d, 1H).

Analogickými postupy jako výše se za použití tetramethylamonium-6-(α -benzyloxykarbonylamino)fenylacetamido)penicilanátu a jodmethyl-penicilanát-1,1-dioxidu jako výchozích látek získá 6'-(α -aminofenylacetamido)penicilanoyloxymethylpenicilanát-1,1-dioxid-hydrochlorid.

Přík l a d 2

6'-(α -aminofenylacetamido)penicilanoyloxymethylpenicilanát-1,1-dioxid

A. 6'-(α -azidofenylacetamido)penicilanoyloxymethylpenicilanát-1,1-dioxid

K suspenzi 5,0 g tetrabutylamonium-6-(α -azidofenylacetamido)penicilanátu v 75 ml acetonu se v dusíkové atmosféře přidá 3,0 g jodmethylpenicilanát-1,1-dioxidu ve 20 ml acetonu a výsledná směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí na žlutý olejovitý zbytek, který se chromatografuje na 80 g silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methylenchloridu (1 : 4 objem/objem) jako elučního činidla, přičemž se odebírají frakce o objemu 75 ml. Frakce č. 2 až 6 se spojí a zahustí se ve vakuu, čímž se získá 4,53 g žádané sloučeniny.

NMR (deuteriochloroform):

1,44 (s, 3H),
1,52 (s, 3H),
1,6 (s, 3H),
1,66 (s, 3H),
3,4 (d, 2H),
4,4 (s, 1H),
4,46 (s, 1H),
4,6 (t, 1H),
5,1 (s, 1H),
5,4 až 5,7 (m, 2H),
5,88 (s, 2H),
7,18 (d, 1H) a
7,37 ppm (s, 5H).

B. 6'-(α -aminofenylacetamido)penicilanoyloxymethylpenicilanát-1,1-dioxid

Směs 500 mg 6'-(α -azidofenylacetamido)penicilanoyloxymethyl-penicilanát-1,1-dioxidu a 500 mg 10% paládia na uhlí ve 25 ml isopropanolu a 12 ml methylenchloridu se třepe ve vodíkové atmosféře při teplotě místnosti za počátečního tlaku 0,35 MPa. Po 30 minutách se reakční směs zfiltruje a filtrát se zahustí, čímž se získá 382 mg žádaného produktu ve formě amorfni pevné látky.

NMR (deuteriochloroform):

1,5 (d, 6H),
1,6 (d, 6H),
3,55 (d, 2H),
4,45 (s, 1H),
4,55 (s, 1H),

4,6 až 4,75 (m, 2H),
 5,5 až 5,7 (m, 2H),
 5,9 (q, 2H),
 7,4 (s, 4H) a
 8,1 (d, 1H, J = 6 Hz) ppm.

Analogickým způsobem se za použití tetrapropylamonium-6-(α -azido-p-hydroxyfenylacetamido)penicilanátu a chlormethylpenicilanát-1,1-dioxidu jako výchozích látek a postupů popsaných v tomto příkladu připraví 6'-(α -aminofenylacetamido)penicilanoyloxymethylpenicilanát-1,1-dioxid.

Příklad 3

6'-(α -aminofenylacetamido)penicilanoyloxymethylpenicilanát-1,1-dioxid

K 3,1 g tetrabutylamonium-6-(α -aminofenylacetamido)penicilanátu ve 20 ml ethylacetátu a 5 ml methylenchloridu se přidá 2,0 g jodmethylpenicilanát-1,1-dioxidu v 10 ethylacetátu a reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti. Methylenchlorid se odpaří ve vakuu a zbylá suspenze se zfiltruje. K filtrátu se přidá 25 ml vody a hodnota pH se 1N kyselinou chlorovodíkovou upraví na 2,5. Vodná vrstva se uschová a organická fáze se znovu extrahuje čerstvou vodou o pH 2,5. Vodné vrstvy se spojí, nasatí se chloridem sodným a extrahují se methylenchloridem. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu na objem cca 10 ml. Zbylý roztok se za míchání vnese do diethyletheru, vyloučená sraženina se odfiltruje a vysuší se. Získá se 370 ml produktu, který se neliší od produktu připraveného v odstavci B příkladu 2.

Analogickým postupem jako v tomto příkladu se za použití tetramethylamonium-6-(α -amino-p-hydroxyfenylacetamido)penicilanátu a chlormethylpenicilanát-1,1-dioxidu jako výchozích látek připraví 6'-(α -amino-p-hydroxyfenylacetamido)penicilanoyloxymethylpenicilanát-1,1-dioxid.

Příklad 4

6'-[2,2-dimethyl-5-oxo-4-fenyl-1-imidazolidinyl]penicilanoyloxymethylpenicilanát-1,1-dioxid

K roztoku 1,0 g tetrabutylamonium-6-(2,2-dimethyl-5-oxo-4-fenyl-1-imidazolidinyl)penicilanátu v 10 ml ethylacetátu a 3 ml methylenchloridu se v jediné dávce přidá roztok 470 ml chlormethylpenicilanát-1,1-dioxidu v 7 ml ethylacetátu a výsledná směs se 45 minut míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se postupně promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a organická fáze se chromatografuje na 75 g silikagelu za použití směsi stejných objemových dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla, přičemž

se každých 30 sekund odebírají frakce o objemu 14 ml. Frakce č. 195 až 230 se spojí a zahustí se, čímž se získá žádaný produkt.

Analogickým postupem se za použití 646 miligramů tetrabutylamonium-6-(2,2-dimethyl-5-oxo-4-[p-hydroxyfenyl]-1-imidazolidinyl)penicilanátu a 281 mg jodmethylpenicilanát-1,1-dioxidu připraví 210 mg 6'-[2,2-dimethyl-5-oxo-4-[p-hydroxyfenyl]-1-imidazolidinyl]penicilanoyloxymethylpenicilanát-1,1-dioxidu.

NMR (deuteriochloroform):

1,4 až 1,8 (m, 18H),
 3,48 (d, 2H),
 4,4 až 4,9 (m, 5H),
 5,56 (d, 1H),
 5,9 (s, 2H),
 6,64 (d, 2H) a
 7,18 ppm (d, 2H).

Příklad 5

6'-(α -aminofenylacetamido)penicilanoyloxymethylpenicilanát-1,1-dioxid-p-toluen-sulfonát

A. 6'-(α -N-[1-methoxykarbonylpropen-2-yl]aminofenylacetamido)penicilanoyloxymethylpenicilanát-1,1-dioxid

Do 125 ml methylenchloridu a 50 ml vody se vnese 8,06 g trihydrátu 6-(α -aminofenylacetamido)penicilanové kyseliny a hodnota pH se přidáním 40% roztoku tetrabutylamoniumhydroxidu ve vodě upraví na 8,5. Methylenchloridová vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dvakrát vždy 30 ml čerstvého methylenchloridu. Methylenchloridové vrstvy se spojí a vysuší se síranem hořečnatým.

Směs se zfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu. K zbytku se přidá 300 ml chloroformu, 2,16 ml octanu methylnatého a 20 g síranu hořečnatého, a směs se 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Síran hořečnatý se odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku na žlutý pěnovitý zbytek, který po tritraci se 150 ml ethylacetátu poskytne bílý pevný materiál, který se promyje třikrát vždy 25 ml ethylacetátu a dvakrát vždy 50 ml diethyletheru, a vysuší se pod dusíkem. Získá se 6,5 g tetrabutylamonium-6-(α -1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminofenylacetamido)penicilanátu.

K 1,38 g shora připravené tetrabutylamoniové soli v 10 ml suchého acetonu se přidá 1,04 g jodmethylpenicilanát-1,1-dioxidu a směs se 10 minut míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí ve vakuu a zbytek se chromatografuje na 75 g silikagelu za použití směsi stejných objemových dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla, přičemž se každých 9 minut odebere frakce o objemu 10 ml. Frakce č. 11 až 19 se

spojí a zahustí se ve vakuu. Získá se 970 mg žádaného produktu.

NMR (deuteriochloroform):

1,42 (s, 3H),
1,48 (s, 3H),
1,55 (s, 3H),
1,6 (s, 3H),
1,9 (s, 3H),
3,48 (d, 2H),
3,66 (s, 3H),
4,43 (s, 1H),
4,46 (s, 1H),
4,56 až 4,7 (m, 2H),
5,13 (d, 1H),
5,4 až 5,75 (m, 2H),
5,9 (s, 2H),
6,78 (d, 1H),
7,42 (s, 5H) a
9,38 ppm (d, 1H).

B. 6'-(α -aminofenylacetamido)penicilanoxyloxymethylpenicilanát-1,1-dioxid-p-toluensulfonát

K 346 mg 6'-(α -N-[1-methoxykarbonylpropen-2-yl]aminofenylacetamido)penicilanoxyloxymethylpenicilanát-1,1-dioxidu ve 20 ml ethylacetátu se přidá 95 mg hydrátu p-toluensulfonové kyseliny v 5 ml ethylacetátu a 0,5 ml vody. Po několika minutách se vyloučená sraženina odfiltruje a po promytí ethylacetátem se vysuší. Získá se 290 mg žádaného produktu.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid):

1,38 (s, 6H),
1,5 (s, 6H),
2,3 (s, 3H),
3,05 až 3,9 (m, 2H),
4,4 (s, 1H),
4,5 (s, 1H),
4,95 až 5,3 (m, 2H),
5,35 až 5,7 (m, 2H),
5,9 (s, 2H),
7,08 (d, 2H),
7,55 (d, 2H),
7,44 (d, 2H),
8,6 až 9,0 (široký s, 3H) a
9,4 ppm (d, 1H).

Příklad 6

6'-(α -amino-p-hydroxyfenylacetamido)penicilanoxyloxymethylpenicilanát-1,1-dioxid-hydrochlorid

A. 6'-(α -N-[1-methoxykarbonylpropen-2-yl]amino-p-hydroxyfenylacetamido)penicilanoxyloxymethylpenicilanát-1,1-dioxid

K 300 ml methylenchloridu se přidá 41,9 gramů 6'-(α -amino-p-hydroxyfenylacetamido)penicilanové kyseliny a 50 ml vody a

hodnota pH se 40% vodným tetrabutylamoniumhydroxidem upraví na 8,5. Směs se vneše do dělicí nálevky, vodná vrstva se oddělí, nasytí se síranem sodným a extrahuje se methylenchloridem. Methylenchloridové vrstvy se spojí, vysuší se síranem sodným a zahustí se na olejovitý zbytek, který zkrystaluje po tritraci s acetonem. Získá se 44,6 gramů tetrabutylamonium-6'-(α -amino-p-hydroxyfenylacetamido)penicilanátu.

Shora připravená sůl se vneše do 150 ml acetoctanu methylnatého a suspenze se 8 minut zahřívá na parní lázni. Výsledná směs se nechá zchladnout, vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se třikrát vždy 25 ml acetoctanu methylnatého a diethyletherem. Získá se 49,25 g produktu.

K 47,5 g shora připravené soli ve 250 ml dimethylformamidu se za míchání během 20 minut přidá 18,26 g jodmethylpenicilanát-1,1-dioxidu v 50 ml stejného rozpouštědla. Za 10 minut po skončení přidávání se reakční směs vylije do 3 litrů ethylacetátu a vyloučená sraženina se odfiltruje. Sraženina se promyje 100 ml ethylacetátu, promývací kapaliny se spojí s filtrátem, postupně se promyjí čtyřikrát vždy 500 ml roztoku chloridu sodného, čtyřikrát vždy 500 ml vody a dvakrát vždy 500 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se chromatografuje na 750 g silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Odebírají se frakce o objemu 250 ml. Frakce č. 2 až 5 se spojí a zahustí se, čímž se získá 31,2 g produktu.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, ^1H 100,1 MHz):

1,37 (s, 3H),
1,38 (s, 3H),
1,48 (s, 3H),
1,57 (s, 3H),
1,76 (s, 3H),
3,14 až 3,82 (m, 2H),
3,51 (s, 3H),
4,42 (s, 1H),
4,44 (s, 1H),
4,54 (s, 1H),
5,1 až 5,22 (m, 1H),
5,3 až 5,64 (m, 3H),
5,9 (s, 2H),
6,7 (d, 2H),
7,14 (d, 2H),
9,02 (d, 1H),
9,24 (d, 1H),
9,34 až 9,54 ppm (široký s, 1H).

B. 6'-(α -penicilanoxyloxymethylpenicilanát-1,1-diamino-p-hydroxyfenylacetamido)oxid-hydrochlorid

K roztoku 31,1 g 6'-(α -N-[1-methoxykarbonylpropen-2-yl]amino-p-hydroxyfenylacetamido)penicilanát-1,1-dioxidu ve 250 ml a-

cetonu, ochlazenému na 0°C, se přidá 439 mililitrů 0,1 N kyseliny chlorovodíkové. Po pětiminutovém míchání se aceton odpaří ve vakuu a vodný odparek se extrahuje třikrát vždy 700 ml diethyletheru. Vodná vrstva se oddělí, zfiltruje se přes křemelinu a lyofilizací se z ní získá 23,1 g žádaného produktu.

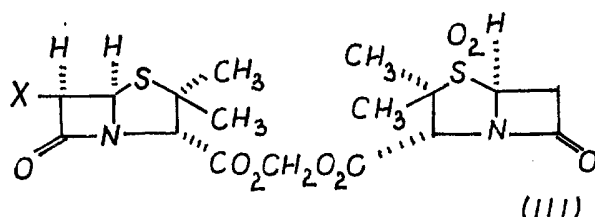
NMR (perdeuterodimethylsulfoxid):

1,38 (s, 6H),

1,48 (s, 6H),
3,0 až 3,9 (m, 2H),
4,38 (s, 1H),
4,48 (s, 1H),
4,9 a, 5,2 (m, 2H),
5,35 až 5,64 (m, 2H),
5,87 (s, 2H),
6,7 (d, 2H),
7,24 (d, 2H),
8,3 až 9,2 (široký s, 4H), a
9,4 ppm (d, 1H).

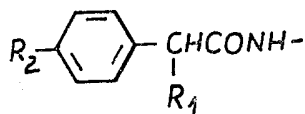
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby penicilanoyloxymethyl-derivátů 1,1-dioxidu penicilanové kyseliny obecného vzorce III

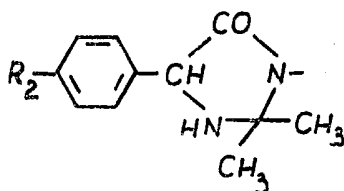


ve kterém

X znamená zbytek vzorce



nebo

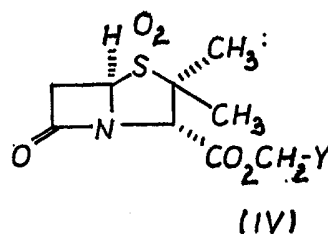


v nichž

R1 znamená azidoskupinu, aminoskupinu, 1-methoxykarbonylpropen-2-ylaminoskupinu nebo benzyloxykarbonylaminoskupinu a

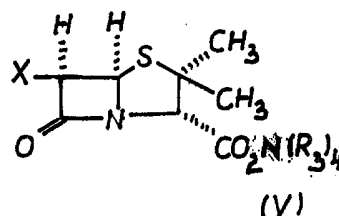
R2 představuje atom vodíku nebo hydroxy-

lovou skupinu, vyznačující se tím, že se 1 molárním dílem sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém

Y znamená chlor, brom nebo jod, nechá reagovat s alespoň 1 molárním dílem sloučeniny obecného vzorce V



ve kterém

X má shora uvedený význam a

R3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v inertním rozpouštědle při teplotě místnosti.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako inertní rozpouštědlo použije aceton nebo dimethylformamid.