

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 800602 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 800602

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D499/58
C07D499/72
C07D499/62

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 28.02.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 28.02.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

01.03.1979 GB 7907302 25.07.1979 GB 7925983

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Beecham Group Limited, Beecham House 4, Burton Road, London S.W.9, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Bentley, Peter Hubert, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä penisilliinijohdannaisten valmistamiseksi.

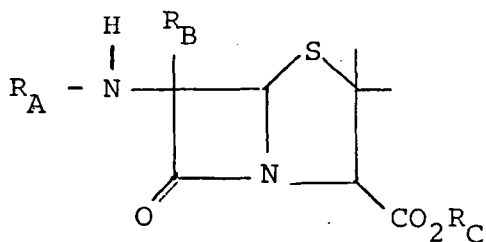
Förfarande för framställning av penicillinderivat.

BEECHAM GROUP LIMITED, Beecham House, Great West Road,
Brentford, Middlesex, Englanti

Menetelmä penisilliinijohdannaisten valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av penicillinderivat

Esillä oleva keksintö koskee luokkaa penisilliinijohdannaisia, joilla on bakteereja tappava aktiivisuus ja jotka ovat arvokkaita käsiteltäessä sellaisia infektioita eläimissä, ihminen ja siipikarja mukaanlukien, jotka aiheuttavat hyvin erilaiset organismit, erikoisesti gram-negatiiviset organismit. Keksin­ tö koskee erikoisesti sellaista luokkaa 6 α -metoksipenisilliini­ johdannaisia, joiden sivuketjussa on happofunktio. Keksin­ tö koskee myös menetelmää tällaisten yhdisteiden valmistamiseksi ja niitä sisältäviä farmaseuttisia seoksia.

Brittiläisessä patenttijulkaisussa n:o 1 339 007 on esitetty mm. luokka 6-substituoituja asyyliaminopenisilliinejä, joilla on yleinen kaava (A)



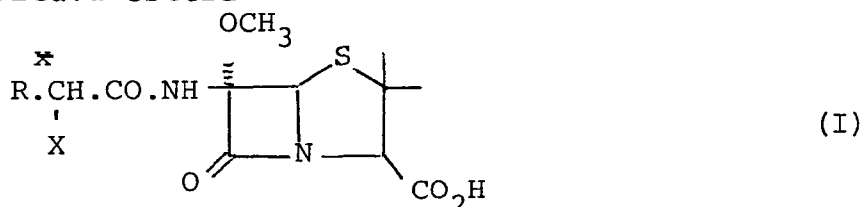
(A)

jossa R_A on asyylliryhmä, R_B on hydroksi- tai merkaptoradikaali, substituoitu tai substituoimaton metoksi-, etoksi-, metyyli-, etyyli-, metyyllitio- tai etyyllitioradikaali, karbamoyylioksi-, karbamoyylitio-, C_{1-6} alkanoyylioksi-, C_{1-6} alkanoyylitio-, syano- tai karboksiradikaali, tai karboksiradikaalin johdannainen, kuten karbamoyyli, ja R_C on vetyatomi tai farmaseuttisesti sopiva esteröivä radikaali tai kationi.

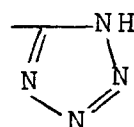
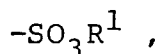
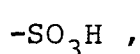
Brittiläisessä patentissa n:o 1 538 052 on esitetty pieni luokka 6α -metoksipenisilliini-johdannaisia, joiden sivuketjussa on karboksyylifunktio.

Nyt on keksitty eräs toinen yhdisteluokka, jolla on voimakas antibakteerinen aktiivisuus verrattuna niihin erilaisiin yhdisteisiin, jotka on esitetty brittiläisessä patentissa n:o 1 339 007.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti on aikaansaatava yhdiste, jolla on kaava (I) tai sen farmaseuttisesti sopiva suola tai in vivo hydrolysoituva esteri



jossa kaavassa R on C_{1-6} alkyyli, mahdollisesti substituoitu, 5-jäseninen heterosyklinen rengas, joka sisältää 1 tai 2 heteroatomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat happi, rikki ja typpi, fenyyli, mono-substituoitu fenyyli, jossa substituentti on halogeeni, hydroksi, C_{1-6} alkoksi, nitro, amino, C_{1-6} alkyyli, C_{1-6} haloalkyyli, C_{1-6} alkyylikarbonyylioksi tai C_{1-6} alkyyli-sulfonyyliamino (esimerkiksi $\text{-NHSO}_2\text{CH}_3$), tai di-substituoitu fenyyli, jossa substituentit on valittu ryhmästä, jonka muodostavat hydroksi, halogeeni, metoksi, asetoksi ja amino, ja X on ryhmä, jolla on kaava



joissa kaavoissa R^1 on C_1-C_6 alkyyli tai C_1-C_6 alkoksi.

Keksinnön mukaisiin yhdisteisiin sisältyvät yhdisteen (I) farmaseuttisesti sopivat esterit, jotka hydrolysoituvat nopeasti ihmisen kehossa muodostaen perushappoa, esimerkiksi asyylioksiaalkyyli-ryhmät, kuten asetoksimetyyli-, pivaloyylioksimetyyli-, α -asetoksietyyli-, α -asetoksibentsyyli- ja α -pivaloyylioksietyyli-ryhmät, alkoksikarbonyylioksiaalkyyli-ryhmät, kuten etoksikarbonyylioksimetyyli ja α -etoksikarbonyylioksietyyli, dialkyyliaminoalkyyli-ryhmät, kuten dimetyyliaminometyyli, dimetyyliaminoetyyli, dietyyliaminometyyli, tai dietyyliaminoetyyli, ja laktoniryhmät, kuten ftalidyyli tai dimetoksiftalidyyli.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen sopiviin suoloihin sisältyvät 3-karboksyylihapporyhmän suolat ja myös sulfo- tai fosforyhmän suolat, kun ne esiintyvät ryhmänä X. Näihin suoloihin sisältyvät metallisuolat, esimerkiksi aluminium, alkalimetallisuolat, kuten natrium tai kalium, maa-alkalimetallisuolat, kuten kalsium tai magnesium, ja ammonium- tai substituoidut ammoniumsuolat, esimerkiksi sellaiset, jotka on muodostettu alempi alkyliamiinien kuten trietyyliamiinin kanssa, hydroksi-alempi alkyliamiinien, kuten 2-hydroksietyyliamiinin, bis-(2-hydroksietyyli)-amiinin tai tri-(2-hydroksietyyli)-amiinin kanssa, sykloalkyliamiinien, kuten bisykloheksyyliamiinin kanssa, tai prokaiinin, dibentsyyliamiinin, N,N-dibentsyylietyleenidiamiinin, 1-efenamiinin, N-etyylipiperidiinin, N-bentsyyli- β -fenetyyliamiinin, dehydroabietyyliamiinin, N,N'-bisdehydroabietyylietyleenidiamiinin, tai pyridiinityyppisten emästen, kuten pyridiinin, kollidiinin tai kinoliinin kanssa, tai muiden amiinien kanssa, joita on käytetty suolan muodostukseen tunnetujen penisilliinien kanssa.

Se hiiliatomi, joka on merkitty merillä * kaavassa (I), on asymmetrinen niin, että nämä yhdisteet voivat esiintyä kahtena optisesti aktiivisena diastereoisomeerinä. Yleensä se tuote, joka on valmistettu käyttäen D-sivuketjua, omaa korkeimman antibakteerisen aktiivisuuden.

Ryhmä X on sopivasti $-\text{SO}_3\text{H}$.

R on sopivasti fenyyli, monosubstituoitu fenyyli,

jossa substituentti on fluori, kloori, hydroksi, metoksi, nitro, amino, asetoksi tai trifluorimetyyli tai disubstituoitu fenyyli, jossa substituentit on valittu ryhmästä asetoksi ja metoksi.

C_{1-6} alkyyli-ryhmät ryhmissä R ja R^1 ovat sopivasti metyyli, etyyli, n- ja iso-propyyli, n-, iso-, sek- ja tert-butyyli.

Sopivia 5-jäsenisiä heterosyklisiä renkaita ryhmänä R ovat mm. furyyli, tienyyli, oksatsolyyli, tiatsolyyli, isoksatsolyyli, isotiatsolyyli, imidatsolyyli, jolloin kukin näistä ryhmistä voi olla substituoitu erilaisilla ryhmillä, esimerkiksi halogeeneilla, hydroksilla, aminolla tai C_{1-6} alkyyllillä. Erikoisesimerkkejä näistä ryhmistä ovat tienyyli ja 2-aminotiatsolyyli.

Erikoisesimerkkejä ryhmästä R ovat mm. fenyyli, tienyyli, p-hydroksifenyyli ja p-aminofenyyli.

Keksinnön mukaisia spesifisiä yhdisteitä ovat mm. seuraavat:

6, α -metoksi-6, β -(2-O-metyylifosfono-2-fenyyliasetamido)penisillaanihappo (so. R = fenyyli, $\text{X} = \begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{P}-\text{OH} \\ | \\ \text{OCH}_3 \end{array}$);

6, α -metoksi-6, β -(D,L-2-sulfo-2-fenyyliasetamido)penisillaanihappo (so. R = fenyyli, $\text{X} = \text{SO}_3\text{H}$);

6, α -metoksi-6, β -(D,L-2-sulfo-2-tien-3'-yyliasetamido)penisillaanihappo (so. R = 3-tienyyli, $\text{X} = \text{SO}_3\text{H}$);

6, α -metoksi-6, β -(D,L-2-tetratsol-5'-yyli-2-fenyyliasetamido)penisillaanihappo (so. R = fenyyli, $\text{X} = 5\text{-tetratsolyyli}$);

6, α -metoksi-6, β -(D,L-2-fosfo-2-fenyyliasetamido)penisillaanihappo (so. R = fenyyli, $\text{X} = -\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$);

6, β -(D,L-2-iso-butyylisulfo-2-tien-3'-yyliasetamido);

6, α -metoksi-penisillaanihappo (so. R = 3-tienyyli, $\text{X} = \text{SO}_3\text{Bu}^i$);

6, α -metoksi-6, β -(D,L-2-metyylifosfino-2-fenyyliasetamido)penisillaanihappo (so. R = fenyyli, $\text{X} = \begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{P}-\text{OH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$);

6, α -metoksi-6, β -(D,L-2-sulfo-2-p-aminofenyyliasetamido)-
penisillaanihappo (so. R = p-aminofenyyli, X = SO₃H);

6, α -metoksi-6, β -(D,L-2-sulfo-2-p-aminofenyyliasetamido)-
penisillaanihappo;

6, β - $\overline{2}$ -(4-asetoksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metoksi-peni-
sillaanihappo;

6, β - $\overline{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metoksi-
penisillaanihappo;

6, β - $\overline{2}$ -(2-fluorifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metoksi-
penisillaanihappo;

6, β - $\overline{2}$ -(2-kloorifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metoksi-penisil-
laanihappo;

6, β - $\overline{2}$ -(4-asetoksi-3-metoksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -
metoksipenisillaanihappo;

6, β - $\overline{2}$ -(3-kloorifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metoksi-penisil-
laanihappo;

6, α -metoksi-6, β - $\overline{2}$ -(4-metyylifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -peni-
sillaanihappo;

6, α -metoksi-6, β -(2-sulfo)pentanoamido-penisillaanihappo;

6, α -metoksi-6, β -(2-sulfo)propanoamido-penisillaanihappo;

6, α -metoksi-6, β -(2-sulfo)heksanoamido-penisillaanihappo;

6, α -metoksi-6, β -(2-sulfo)butyyriamido-penisillaanihappo;

6, α -metoksi-6, β -(4-metyyli-2-sulfo)butyyriamido-penisillaani-
happo;

6, α -metoksi-6, β - $\overline{2}$ -(4-nitrofenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ penisillaa-
nihappo;

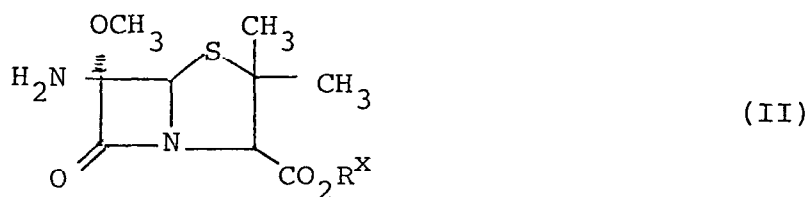
6, α -metoksi-6, β - $\overline{2}$ -(3-metyylifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ peni-
silaanihappo;

6, β - $\overline{2}$ -(4-kloorifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metoksi-
penisillaanihappo;

6, α -metoksi-6, β - $\overline{2}$ -(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -
penisillaanihappo ja

6, β - $\overline{2}$ -(3-aminofenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metoksi-penisillaa-
nihappo.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (II)



jossa kaavassa aminoryhmä on mahdollisesti substituoitu ryhmällä, joka mahdollistaa asyloitumisen tapahtumisen ja jossa R^X on vety tai karboksyyli-suojaryhmä, reagoimaan sellaisen hapon N-asyloimisjohdannaisen kanssa, jolla on kaava (III)



jossa kaavassa R ja X on määriteltä kaavassa (I) ja suorittamalla tämän jälkeen, mikäli tarpeellista, yksi tai useampi seuraava vaihe:

- 1) karboksyyli-suojaryhmän R^X poistaminen,
- 2) amidiryhmässä mahdollisesti olevan substituentin poistaminen,
- 3) tuotteen muuttaminen suolaksi tai sen in vivo hydrolysoituvaksi esteriksi.

Sellaisia sopivia ryhmiä, jotka mahdollistavat asyloimisen tapahtuvan ja joita mahdollisesti esiintyy kaavan (II) lähtöaineen aminoryhmässä, ovat mm. N-silyyli, N-stannyyli ja N-fosforiryhmät, esimerkiksi trialkyylisilyyliryhmät, kuten trimetyylisilyyli, trialkyyliitinaryhmät, kuten tri-n-butyylitina, sellaiset ryhmät, joilla on kaava $-P \cdot R^a R^b$, jossa R^a on alkyyli-, haloalkyyli-, aryyli-, aralkyyli-, alkoksi-, haloalkoksi-, aryylioksi-, aralkyylioksi- tai dialkyyliaminoryhmä, R^b on sama kuin R^a tai on halogeeni, tai R^a ja R^b muodostavat yhdessä renkaan, jolloin sopivia tällaisia fosforiryhmiä ovat $-P(OC_2H_5)_2$, $-P(C_2H_5)_2$, $-P \begin{array}{c} O \\ \diagup \quad \diagdown \\ O \end{array}$ ja $-P \begin{array}{c} O \\ \diagup \quad \diagdown \\ O \end{array}$.

Sopivia kaavan (II) mukaisen ryhmän $-CO_2R^X$ karboksyyli suoja-johdannaisia ovat karboksyylihapon suolat, ester- ja anhydridijohdannaiset. Tämä johdannainen on edullisesti sellainen, joka voidaan lohkaista helposti reaktion myöhemmässä vaiheessa. Sopivia suoloja ovat tertiääriset amiinisuolet, kuten sellaiset,

jotka on muodostettu tri-alempi alkyyliamiinien, N-etyyli-piperidiinin, 2,6-lutidiinin, pyridiinin, N-metyylipyrrolidiinin ja dimetyylipiperatsiinin kanssa. Eräs edullinen suola on muodostettu trietyyliamiinin kanssa.

Sopivia esterin muodostavia karboksyyli-suojaryhmiä ovat sellaiset, jotka voidaan poistaa tavanomaisissa olosuhteissa. Tällaisia R^X -ryhmiä ovat esimerkiksi bentsyyli, p-metoksibentsyyli, 2,4,6-trimetyyllibentsyyli, 3,5-di-t-butyyl-4-hydroksibentsyyli, bentsoyylimetyyli, p-nitrobentsyyli, 4-pyridyylimetyyli, 2,2,2-trikloorietyyli, 2,2,2-tribromietyyli, t-butyli, t-amyyli, difenyyylimetyyli, trifenyyylimetyyli, adamantyyli, 2-bentsyylioksifenyyli, 4-metyylitiofenyyli, tetrahydrofur-2-yyli, tetrahydropyran-2-yyli, pentakloorifenyyli, p-tolueenisulfonylietyyli, metoksimetyyli, silyyli, stannyyli tai fosforipitoinen ryhmä, kuten edellä esitetyt, oksiimiradikaali, jolla on kaava $-N=CHR^O$, jossa R^O on aryyli, tai heterosyklinen yhdiste tai in vivo hydrolysoituva esteriradikaali, kuten edellä on määritetty.

Karboksyyli-ryhmä voidaan regeneroida mistä hyvänsä edellä mainitusta esteristä tavanomaisilla menetelmillä, jotka ovat sopivia R^X ryhmää käytettäessä, kuten esimerkiksi käyttäen hapon tai emäksen avulla katalysoitua hydrolyysiä tai entsymaattisesti katalysoituja hydrolyysejä tai hydraamalla.

Hapon (III) reaktiokykyistä N-asyloimisjohdannaista voidaan käyttää edellä mainitussa menetelmässä. Reaktiokykyisen johdannaisen valinta riippuu luonnollisesti hapon substituentin kemiallisesta luonteesta.

Sopivia N-asyloimisjohdannaista ovat mm. happohalidi, edullisesti happokloridi tai -bromidi. Asyloiminen happohalidin avulla voidaan aikaansaada happoa sitovan aineen, esimerkiksi tertiäärin amiinin (kuten trietyyliamiinin tai dimetyylianiiniin), epäorgaanisen emäksen (kuten kalsiumkarbonaatin tai natriumbikarbonaatin) tai oksiraanin läsnäollessa, jotka sitovat asyloimisreaktiossa vapautuneen halogeenivedyn. Oksiraani on edullisesti (C_{1-6}) -1,2-alkyleenioksidi - kuten etyleenioksidi tai propyleenioksidi. Asyloimisreaktio käyttäen happohalidia

voidaan toteuttaa lämpötila-alueella välillä -50 ja $+50^{\circ}\text{C}$, edullisesti alueella välillä -20 ja $+20^{\circ}\text{C}$, vesipitoisessa tai vettä sisältämättömässä väliaineessa, kuten vesipitoisessa asetonissa, etyyliasetaatissa, dimetyyliasetamidissa, dimetyyliformamidissa, asetonitriilissä, dikloorimetaanissa, 1,2-dikloorietaanissa tai näiden seoksissa. Reaktio voidaan toteuttaa vaihtoehtoisesti veteen sekoittumattoman liuottimen pysymättömässä emulsiossa, esimerkiksi käyttäen alifaattista esterä tai ketonia, kuten metyyli-isobutyryliketonia tai butyyliasetaatia.

Happohalidi voidaan valmistaa saattamalla happo (III) tai sen suola reagoimaan halogenoimis- (esimerkiksi klooraus tai bromaus) aineen, kuten fosforipentakloridin, tionyylikloridin tai oksalyylikloridin kanssa.

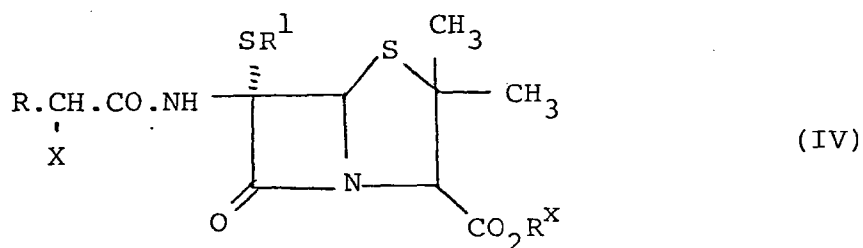
Vaihtoehtoisesti voi hapon (III) N-asyloimisjohdannainen olla symmetrinen tai sekoitettu anhydridiin. Sopivia sekoitettuja anhydridejä ovat alkoksi-muurahaishappoanhydridit tai sellaiset anhydridit, jotka on muodostettu esimerkiksi karbonihappo-monoestereiden, trimetyylietikkahapon, tioetikkahapon, difenyylietikkahapon, bentsoehapon, fosforihappojen (kuten fosforihapon tai fosforihapokkeen), rikkihapon tai alifaattisten tai aromaattisten sulfonihappojen (kuten p-tolueenisulfonihapon) kanssa. Sekoitettuja tai symmetrisiä anhydridejä voidaan muodostaa käyttäen N-etoksikarbonyyli-2-etoksi-1,2-dihydrokinoliinia. Symmetristä anhydridiä käytettäessä voidaan reaktio suorittaa 2,4-lutidiinin ollessa läsnä katalyyttinä.

Vaihtoehtoisia hapon (III) N-asyloimisjohdannaisia ovat happoatsidi tai aktivoidut esterit, kuten esterit, jotka on muodostettu 2-merkaptopyridiinin, syanometanolin, p-nitrofenolin, 2,4-dinitrofenolin, tiofenolin, halofenolien, kuten pentakloorifenolin, monometoksifenolin tai 8-hydroksikinoliinin kanssa, tai amidit, kuten N-asyylisakkariinit tai N-asyyliftaali-imidit, tai jokin alkylideeni-iminoesteri, joka on valmistettu hapon (III) reaktion avulla oksiimin kanssa.

Muita hapon (III) reaktiokykyisiä N-asyloimisjohdannaisia ovat sellainen reaktiokykyinen välituote, joka on muodostettu aikaansaamalla reaktio in situ kondensoimisaineen, kuten karbodiimidin, kuten N,N-dietyyli-, dipropyyli- tai di-isopropyyli-karbodiimidin, N,N'-di-sykloheksyylikarbodiimidin tai N-etyyli-N'-γ-dimetyyliaminopropyylikarbodiimidin kanssa, jonkin sopivan karbonyyliyhdisteen, esimerkiksi N,N'-karbonyylidimidatsolin tai N,N'-karbonyyliditriatsolin, isoksatsolinium-suolan, esimerkiksi N-etyyli-5-fenyyli-isoksatsolinium-3-sulfoonaatin tai N-t-butyli-5-metyyli-isoksatsoliniumperkloraatin tai N-alkoksikarbonyyli-2-alkoksi-1,2-dihydrokinoliinin, kuten N-etoksikarbonyyli-2-etoksi-1,2-dihydrokinoliinin kanssa. Muita kondensoimisaineita ovat esimerkiksi Lewis-hapot (esimerkiksi $\text{BBr}_3\text{-C}_6\text{H}_6$), tai fosforihappo-kondensoimisaine, kuten dietyyli-fosforyylisyanidi. Kondensaatioreaktio toteutetaan edullisesti orgaanisessa reaktioväliaineessa, esimerkiksi metyleenikloridissa, dimetyyliformamidissa, asetonitriilissä, alkoholissa, bentseenissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa.

Kaavan (II) mukainen lähtöaine on esitetty brittiläisessä patentissa n:o 1 339 007.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan myös valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (IV)



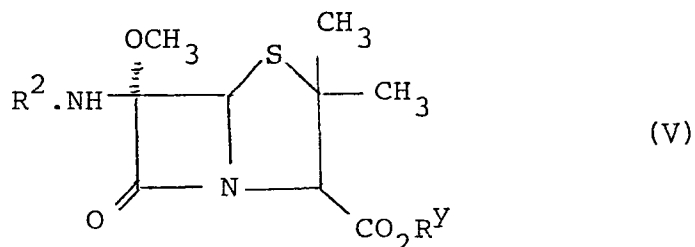
jossa kaavassa R, X ja R^x on määritelty edellä ja R^1 on $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyyli tai bentsyyli, reagoimaan metanolin kanssa metallionin, kuten elohopean, lyijyn, hopean, kadmiumin, talliumin, telluriumin tai vismutin läsnäollessa.

Tämä reaktio voidaan yleensä toteuttaa lämpötilassa välillä -50 ja $+25^\circ\text{C}$ ja se suoritetaan sopivimmin lämpötilassa välillä -5 ja $+25^\circ\text{C}$. Mitä hyvänsä sopivaa liuotinta voidaan käyttää. Yleensä on kuitenkin sopivaa käyttää liuottimena metanolia.

R^1 kaavassa (IV) on edullisesti metyyli.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan myös valmistaa

a) käsittelemällä yhdistettä, jolla on kaava (V)



jossa kaavassa R^Y on karboksyyli-suojaryhmä ja R^2 on asyyliiryhmä, erikoisesti sellainen asyyliiryhmä, joka on johdettu luonnossa esiintyvän penisilliinin, kuten bentsyylipenisilliinin tai fenoksimetyylipenisilliinin, sivuketjusta, sellaisella aineella, joka muodostaa iminohalidin,

b) käsittelemällä iminohalidia sopivalla yhdisteellä ryhmän QR_f liittämiseksi imino-hiiliatomiin, jossa kaavassa Q on happi, rikki tai typpi, ja R_f on alkyyliryhmä, jossa on 5-14 hiiliatomia, iminoeetterin, iminotioeetterin tai amidiinin muodostamiseksi (kun Q on vastaavasti O, S tai N),

c) käsittelemällä vedellä, ja

d) mahdollisesti poistamalla karboksyyli-suojaryhmä R^Y .

Eräs sopiva aine iminohalidin valmistamiseksi on happohalidi happoa sitovan aineen, kuten tertiäärisen amiinin, esimerkiksi pyridiinin, trietyyliamiinin tai N,N-dimetyylaniliinin, läsnäollessa. Esimerkkejä sopivista happohalideista ovat fosforipentakloridi, fosgeeni, fosfori, pentabromidi, fosforioksidikloridi, oksalyylikloridi ja p-tolueenisulfonihappokloridi.

Fosforipentakloridi ja fosforioksidikloridi ovat edullisimpia. Reaktio voidaan toteuttaa samalla jäähdyttäen edullisesti lämpötilassa välillä 0 ja -30°C fosforipentakloridia käytettäessä. Tertiäärisen amiinin määrä on edullisesti 3-5 moolia 1 moolia kohden fosforipentakloridia. On myös edullista käyttää fosforihalidia määrässä, joka on hieman suurempi kuin vastaava lähtöaineen määrä.

Saatuja iminoyhdisteitä käsitellään sitten $-QR_f$ ryhmän liittämiseksi imino-hiiliatomiin. Tämä aikaansaadaan edullisesti

saattamalla iminohalidi reagoimaan vastaavan alkoholin kanssa. Esimerkkejä sopivista alkoholeista reaktiota varten iminohalidin kanssa ovat alifaattiset alkoholit, jotka sisältävät 1-12 hiiliatomia, edullisesti 1-5 hiiliatomia, kuten metanoli, etanoli, propanoli, isopropyylialkoholi, amyylialkoholi ja butyylialkoholi, ja aryylialkoholit, kuten bentsyylialkoholi ja 2-fenyylietanoli.

Alkoholin reaktio iminohalidin kanssa toteutetaan edullisesti happoa sitovan aineen, kuten tertiäärisen amiinin, edullisesti pyridiinin, läsnäollessa ja reaktio toteutetaan tavallisesti erottamatta iminohalidia reaktioseoksesta.

Tuote käsitellään lopuksi vedellä. Vesikäsitteily voidaan toteuttaa samanaikaisesti halutun materiaalin erottamisen kanssa. Toisin sanoen reaktioseos voidaan lisätä veteen tai natriumkloridin kyllästettyyn vesiliuokseen ja muodostunut vesikerros erotetaan sitten orgaanisesta liuotinkerroksesta.

Keksinnön mukaiset antibioottiset yhdisteet voidaan muodostaa annosteltavaan muotoon millä hyvänsä sopivalla tavalla käyttöä varten ihmisten tai eläinten lääketieteessä samalla tavoin kuin muutkin antibiootit, ja keksinnön piiriin kuuluvat tämän johdosta myös sellaiset farmaseuttiset seokset, jotka sisältävät kaavan (I) mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisen kantajan tai lisäaineen kanssa.

Seokset voidaan annostella millä hyvänsä tavalla, kuten oraalisesti, pinnallisesti tai parenteraalisesti. Seokset voivat olla tablettien, kapselien, jauheiden, rakeiden, lääkejuomien, salvojen tai nestemäisten preparaattien muodossa, kuten oraalisina tai steriileinä, parenteraalisina liuoksina tai suspensioina.

Oraaliseen annosteluun tarkoitettut tabletit ja kapselit voivat olla annosyksikkömuodossa ja voivat sisältää tavanomaisia lisäaineita, kuten sideaineita, esimerkiksi siirappia, akaasia, gelatiinia, sorbitolia, traganttia tai polyvinyylipyrrolidonia, täyteaineita, esimerkiksi laktoosia, sokeria, maissitärkkelystä, kalsiumfosfaattia, sorbitolia tai glysiiniä, tablettien voiteluaineita, esimerkiksi magnesiumstearaattia, talkkia,

polyetyleeniglykolia tai piidioksidia, desintegroimisaineita, esimerkiksi perunatärkkelystä, tai sopivia kostutusaineita, kuten natriumlauryylisulfaattia. Tabletit voidaan päällystää menetelmillä, jotka ovat hyvin tunnettuja tavanomaisesta farmaseuttisesta käytännöstä. Oraaliseen annosteluun tarkoitettujen nestemäiset preparaattit voivat olla esimerkiksi vesipitoisten tai öljysuspensioiden, liuosten, emulsioiden, siirappien tai eliksiirien muodossa, tai voivat esiintyä kuivassa muodossa, joihin voidaan lisätä vettä tai jotain muuta sopivaa väliainetta ennen käyttöä. Tällaiset nestemäiset preparaattit voivat sisältää tavanomaisia lisäaineita, kuten suspendoimisaineita, esimerkiksi sorbitolia, metyyliiselluloosaa, glukosisiirappia, gelatiinia, hydroksietyyliiselluloosaa, karboksimeetyyliiselluloosaa, alumiinistearaattigeeliä, tai hydrattuja nautittavia rasvoja, emulgoimisaineita, esimerkiksi lesitiiniä, sorbitaanimonoleaattia tai akaasiaa, vettä sisältämättömiä väliaineita (joihin voivat sisältyä nautittavat öljyt), kuten manteliöljy, öljymäiset esterit, kuten glyseriini, propyleeniglykoli tai etyylialkoholi, säilöntäaineita, esimerkiksi metyyli- tai propyyli-p-hydroksibentsoaattia tai pihlajanmarjahappoa, ja haluttaessa tavanomaisia maku- ja väriaineita.

Peräpuikot sisältävät tavanomaisia peräpuikkojen perusaineita, esimerkiksi kaakaovoita tai jotain muuta glyseridiä.

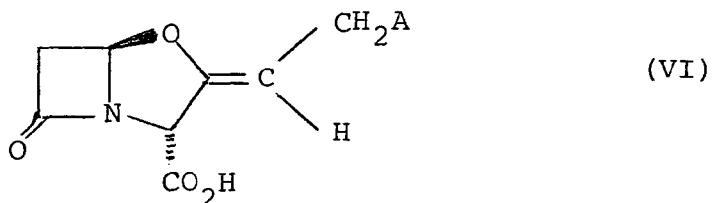
Parenteraalista annostelua varten valmistetaan nestemäisiä annosyksikkömuotoja käyttäen yhdistettä ja steriiliä väliainetta, joista vesi on edullisin. Yhdiste voidaan, riippuen väliaineesta ja käytetystä väkevyydestä, joko suspendoida tai liuottaa väliaineeseen. Liuoksia valmistettaessa voidaan yhdiste liuottaa injektoitavaan veteen ja steriloida suodattamalla ennen täyttämistä sopiviin pulloihin tai ampulleihin ja ennen näiden sulkemista. Väliaineeseen voidaan edullisesti liuottaa sellaisia aineita kuin paikallispuudutusaineita, säilöntäaineita tai puskuroimisaineita. Stabiilisuuden parantamiseksi voidaan seos jäädyttää käyttämisen jälkeen pulloihin ja vesi poistaa tyhjiössä. Kuiva lyofilisoitu jauhe suljetaan sitten pulloon, ja voidaan käyttää sellaista pulloa, joka sisältää injektioon sopivaa vettä, liuoksen muodostamiseksi ennen käyttöä. Parenteraaliset suspensiot valmistetaan oleellisesti samalla tavoin lukuunottamatta

sitä, että yhdiste suspendoidaan väliaineeseen eikä liuoteta siihen, eikä steriloinnista voida suorittaa suodatuksen avulla. Yhdiste voidaan steriloida käsittelemällä etyleenioksidilla ennen suspendoimista steriiliin väliaineeseen. Pinta-aktiivista ainetta tai kostutusainetta käytetään edullisesti seoksessa yhdisteen tasalaatuisen jakaantumisen edistämiseksi.

Seokset voivat sisältää 0,1 paino-%, edullisesti 10-60 paino-%, aktiivista materiaalia riippuen annostelumenetelmästä. Mikäli seokset muodostavat annosyksiköitä, sisältää jokainen yksikkö edullisesti 50-500 mg aktiivista aineosaa. Annos, jota käytetään aikuisten ihmisten käsittelyyn, on edullisesti alueella 100-3000 mg vuorokaudessa, esimerkiksi 1500 mg vuorokaudessa, riippuen annostelun tavasta ja taajuudesta.

Kaavan (I) mukainen yhdiste voi olla ainoa terapeuttiivinen aine keksinnön mukaisissa seoksissa, tai yhdistelmää muiden antibioottien kanssa voidaan myös käyttää.

Seokset sisältävät myös edullisesti kaavan (VI) mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti sopivaa suolaa tai esterä



jossa kaavassa A on hydroksyyli, substituoitu hydroksyyli, tioli, substituoitu tioli, amino, mono- tai di-hydrokarbyyli-substituoitu amino tai mono- tai diasyyliamino.

Seuraavat esimerkit kuvaavat muutamien keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta.

Esimerkki 1

6 α -metoksi-6, β -(2-fenyyli-2-sulfoasetamido)-penisillaanihappo (dinatriumsuola)

(a) Bentsyyli-6, α -metyylitio-6, β -(2-fenyyli-2-sulfoasetamido)-penisillanaatti

2-sulfo-2-fenyyliasetyylikloridia (4,45 g; 19 mmoolia) eetterissä (40 ml) lisättiin tipottain sekoitettuun liuokseen, jossa

oli bentsyyli-6, β -amino-6, α -metyyllitio-penisillanaattia (6,69 g; 19 mmoolia) ja trietyyliamiinia (7,5 ml) tetrahydrofuraanis-
sa (25 ml), jääkylvyn avulla jäähdyttäen. Jääkylpy poistet-
tiin 15 minuutin kuluttua ja tämän jälkeen lisättiin 45 minuutin
kuluttua etyyliasetaattia (150 ml) ja vettä (25 ml). Orgaani-
nen faasi otettiin talteen, pestiin kyllästetyllä suolaliuoksel-
la (2 x 25 ml), kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin
raakaa trietyyliammoniumsuolaa. Tätä johdettiin vedessä (20 ml)
patsaan lävitse, jossa oli "Amberlite IR-120 (Na⁺) hartsia",
jolloin veden haihduttamisen jälkeen saatiin raaka natriumsuo-
la, joka puhdistettiin kromatograafisesti piioksidin avulla
elutoimalla 10 %:sella kloroformissa olevalla metanolilla,
jolloin saatiin otsikossa mainitun yhdisteen natriumsuola 3,38 g
35 % $v_{\max}$ (CHCl₃) 1780, 1745, 1678, 1250 ja 1180 cm⁻¹, δ
(CDCl₃) 1,25, 1,30 (6H, 2 x s, 2 x 2CH₃), 2,14, 2,20 (3H,
2 x s, SCH₃), 4,48, 4,50 (1H, 2 x s, 3H), 5,20 (2H, s, OCH₂Ph),
5,3-5,5 (2H, m, CHCONH ja 5H), 7,1-7,9 (11H, m, 2 x pH ja CONH).

(b) Bentsyyli-6, α -metoksi-6, β -(2-fenyyli-2-sulfoasetamido)-peni-
sillanaatti

Bentsyyli-6, α -metyyllitio-6, β -(2-fenyyli-2-sulfoasetamido)-peni-
sillanaatti-natriumsuolaa (0,57 g; 1 mmooli) metanolissa (15 ml)
käsiteltiin elohopea-asetaatilla (0,32 g; 1 mmooli) ja sekoitet-
tiin 1,5 tuntia ja haihdutettiin sitten kuiviin. Sitten lisät-
tiin kloroformia (25 ml) jäännökseen, seos suodatettiin, suodos
haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin veteen (10 ml) ja
johdettiin sitten "Amberlite IR-120" (Na⁺) hartsipatsaan lävit-
se. Poistettaessa vesi saatiin raakaa natriumsuolaa, jota kä-
siteltiin kromatograafisesti piidioksidipatsaassa käyttäen 10
%:sta metanolia kloroformissa, jolloin saatiin otsikossa maini-
tun yhdisteen natriumsuola, 0,29 g, 53 %, $v_{\max}$ (CHCl₃) 1780,
1745, 1680, 1260 ja 1180 cm⁻¹, δ (CDCl₃) 1,25, 1,30 (6H, 2 x s,
2 x 2CH₃) 3,64, (3H, s, OCH₃), 4,53 (1H, s, 3H), 4,94, 5,02
(1H, 2 x s, CHCONH), 5,24 (2H, s, OCH₂Ph), 5,60 (1H, s, 5H),
7,17-7,80 (11H, m, 2 x Ph ja CONH).

(c) Dinatrium-6, α -metoksi-6, β -(2-fenyyli-2-sulfoasetamido)-
penisillanaatti

Bentsyyli-6, α -metoksi-6, β -(2-fenyyli-2-sulfoasetamido)-penisil-
lanaatti-natriumsuolaa (1,3 g; 2,4 mmoolia) vedessä (20 ml),

joka sisälsi natriumbikarbonaattia (0,19 g; 2,4 mmoolia), hydrattiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin (1,3 g) läsnäollessa 15 minuuttia. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste, 0,91 g, 78 %, $\nu_{\max}$ (KBr) 3800-2700, 1762, 1677, 1606, 1250, 1210 ja 1043 cm^{-1} , δ $\int(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 1,24-1,50 (6H, m, $2 \times 2\text{CH}_3$), 3,40 (3H, s, OCH_3), 3,92, 4,00 (1H, $2 \times$ s, 3H), 4,46, 4,76 (1H, $2 \times$ s, CHCONH), 5,33, 5,40 (1H, $2 \times$ s, 5H), 7,15-7,70 (5H, m, Ph), 9,39 (1H, s, CONH).

Esimerkki 2

6, α -metoksi-6, β -(2-fenyyli-2-sulfoasetamido)-penisillaanihappo (dinatriumsuola)

(a) Bentsyyli-6, α -metoksi-6, β -(2-fenyyli-2-sulfoasetamido)-penisillanaatti

Bentsyyli-6, β -amino-6, α -metoksipenisillanaattia (2,5 g; 7,4 mmoolia) asyloitiin 2-sulfo-2-fenyyliasetyylikloridilla (1,74 g; 7,4 mmoolia) esimerkissä 1 (a) kuvatulla menetelmällä, jolloin saatiin otsikossa mainitun yhdisteen kromatograafisesti käsitelty natriumsuola (1,31 g; 32 %), joka oli identtistä esimerkissä 1 (b) valmistetun tuotteen kanssa.

(b) Edellä saatu tuote muutettiin dinatrium-6, α -metoksi-6, β -(2-fenyyli-2-sulfoasetamido)-penisillanaatiksi esimerkissä 1 (c) kuvatulla menetelmällä.

Esimerkki 3

6, β -(2-isobutoksisulfonyyli-2-fenyyliasetamido)-6 α -metoksi-penisillaanihappo (natriumsuola)

(a) Bentsyyli-6, β -(2-isobutoksisulfonyyli-2-fenyyliasetamido)-6 α -metyylitiopenisillanaatti

2-isobutoksisulfonyyli-2-fenyyliasetyylikloridia (0,75 g) dikloorimetaanissa (10 ml) lisättiin tipottain jään avulla jäähdytetyyn liuokseen, jossa oli bentsyyli-6, β -amino-6, α -metyylitiopenisillanaattia (1,02 g) ja pyridiiniä (0,25 ml) dikloorimetaanissa (20 ml). 1,5 tunnin kuluttua liuos pestiin laimealla natriumbikarbonaattiliuoksella (2×50 ml), laimealla kloorivetyhapolla (50 ml) ja vedellä (50 ml), kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste, 1,42 g, 90 %,

$\nu_{\max}$ (CHCl_3) 3350, 1780, 1745 ja 1690 cm^{-1} . δ (CDCl_3) 0,91 (6H, d, J 7Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,35 (6H, m, 2 x 2CH_3) 2,00 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,28 (3H, bs, SCH_3), 4,95 (2H, d, J 6Hz, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}$), 4,43 (1H, bs, 3H), 5,19 (2H, s, OCH_2Ph), 5,24 (1H, s, 5H), 5,57 (1H, bs, CHCONH), 7,2-7,8 (10H, m, 2 x Ph), 7,93, 803 (1H, 2 x s, CONH).

(b) Bentsyyli-6, β -(2-isobutoksisulfonyyli-2-fenyyliaasetamido)-6, α -metoksipenisillanaatti

Bentsyyli-6, β -(2-isobutoksisulfonyyli-2-fenyyliaasetamido)-6, α -metyyliitio-penisillanaattia (1,42 g) metanolissa (20 ml) käsiteltiin lämpötilassa 0° elohopea-asetaatilla (0,75 g) metanolissa (14 ml), sekoitettiin 10 minuuttia, haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin kloroformiin (25 ml). Kloroformiliuos pestiin vedellä (2 x 20 ml) ja suolaliuoksella (25 ml), kuivattiin ja haihdutettiin vaahdoksi, jota käsiteltiin kromatograafisesti piidioksidipatsaassa, elutoitiin 20 %:sella etyyliasetaatilla kevytpetrolissa (kp. $60-80^\circ$), jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste, 1,20 g, 90 %. $\nu_{\max}$ (CHCl_3) 3350, 1780, 1745 ja 1700 cm^{-1} , δ (CDCl_3) 0,87 (6H, d, J 7Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,1-1,4 (6H, m, 2 x 2CH_3), 1,95 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,37, 3,48 (3H, 2 x s, OCH_3), 3,95 (2H, d, J 6Hz, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}$), 4,38, 4,46 (1H, 2 x s, 3H), 5,17 (2H, s, OCH_2Ph), 5,30 (1H, s, 5H), 5,61 (1H, bs, CHCONH), 7,1-7,8 (10H, m, 2 x Ph), 8,15 (1H, m, CONH).

(c) Natrium-6, β -(2-isobutoksisulfonyyli-2-fenyyliaasetamido)-6, α -metoksipenisillanaatti

Bentsyyli-6, β -(2-isobutoksisulfonyyli-2-fenyyliaasetamido)-6, α -metoksi-penisillanaattia (0,59 g) metanolissa (50 ml) hydrattiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin läsnäollessa (0,5 g). 3,5 tunnin kuluttua lisättiin lisää katalyyttiä (0,1 g) ja 1 tunnin kuluttua tämän jälkeen katalyytti poistettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin kloroformiin (50 ml) ja uutettiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (3 x 50 ml). Yhdistetyt uutteen hapotettiin pH-arvoon 2,5 ja uutettiin etyyliasetaatilla (5 x 50 ml). Orgaaniset uutteen pestiin vedellä (50 ml) ja suolaliuoksella (50 ml), kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikossa mainitun yhdisteen vapaata happoa 402 mg. Tätä käsiteltiin eetterissä (20 ml) 2N

natrium-2-etyyliheksänoaatilla 4-metyylipentan-2-onissa (0,4 ml) ja saostettu natriumsuola otettiin talteen, pestiin eetterillä ja kuivattiin, 393 mg, 75 %, $\nu_{\max}$ (KBr) 3400, 2960, 1760, 1690 ja 1610 cm^{-1} , δ $\overline{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}$ 0,85 (6H, d, J 7Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,2-1,45 (6H, m, 2 x 2CH_3), 3,05, 3,17 (3H, 2 x s, OCH_3), 3,82 (2H, d, J 6Hz, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}$), 5,33 (1H, bs, 5H), 5,84 (1H, s, CHCONH), 7,28-7,70 (5H, m, Ph), 9,87 (1H, bs, CONH).

Esimerkki 4

6,β- $\overline{2}$ -(4-aminofenyyl)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6,α-metoksi-penisillaanihappo

(a) 2-(4-nitrofenyyl)-2-sulfoasetyylikloridi

Liuosta, jossa oli 4-nitrofenyyliasetyylikloridia (2,00 g; 10 mmoolia) dikloorimetaanissa (20 ml), käsiteltiin rikkiatrioksididioksaanikompleksin suspensiolla (15 mM) dikloorietaanissa lämpötilassa 0°C. Tätä seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia ja se haihdutettiin keltaiseksi hartsiaksi, $\nu_{\max}$ (CHCl_3) 1800 cm^{-1} , δ (CDCl_3) 5,98 (1H, s, CH), 7,65-8,55 (4H, m, Ar) 13,66 (1H, s, SO_3H).

(b) Bentsyyli-6,α-metoksi-6,β- $\overline{2}$ -(4-nitrofenyyl)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -penisillanaatti

Happokloridin liuos dikloorimetaanissa (20 ml) lisättiin tipotain liuokseen, jossa oli bentsyyli-6,β-amino-6,α-metoksipenisillanaattia (3,36 g; 10 mmoolia) dikloorimetaanissa (10 ml) ja joka sisälsi trietyyliamiinia (5 ml) lämpötilassa 0-5°C. Kun seosta oli pidetty 30 minuuttia lämpötilassa 0-5°C ja yksi tunti huoneen lämpötilassa, haihdutettiin liuottimen pääosa pois tyhjössä, ja saatu hartsimainen aine liuotettiin etyyliasetaattiin (100 ml) ja veteen (20 ml). Faasit erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin etyyliasetaatilla (25 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella (50 ml) ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihdutettaessa liuotin tyhjössä saatiin keltaista vaahtoa, joka puhdistettiin edelleen kromatograafisesti piioksidia käyttäen. Otsikossa mainittu yhdiste (trietyyliammoniumsuolana) elutoitiin 10 %:sella kloroformissa olevalla metanolilla. Liuottimet poistettiin ja vesipitoinen liuos johdettiin "Amberlite IR-120" (Na^+) hartsiipatseen lävitse, jolloin liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin otsikossa mainitun yhdisteen natriumsuola keltaisen vaahtona.

(4,00 g; 66,6 %:n saanto), $\nu_{\max}$ (KBr) 1780, 1745, 1685, 1525, 1350, 1210, 1045, 700 cm^{-1} , δ $\text{[(CD}_3\text{)}_2\text{CO}]$, 1,15-1,65 (6H, m, 2 x 2CH₃) 3,50, 3,55 (3H, 2 x s, OCH₃), 4,49, 4,56 (1H, 2 x s, 3H), 5,04, 5,32 (1H, 2 x s, CHCONH). 5,24 (2H, bs, OCH₂) 5,51 (1H, s, 5H), 7,42 (5H, bs, Ph), 7,80-8,35 (4H, m, NO₂C₆H₄).

(c) Dinatrium-6, β - $\sqrt{2}$ -(4-aminofenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{2}$ -6, α -metoksi-penisillanaatti

Bentsyyli-6, α -metoksi-6, β - $\sqrt{2}$ -(4-nitrofenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{2}$ -penisillanaatti-natriumsuolaa (1,2 g; 2,0 mmoolia) vedessä (150 ml), joka sisälsi natriumbikarbonaattia (2,0 mmoolia), hydrattiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin (1,5 g) läsnäollessa 18 tuntia ilmakehän paineessa (vaihtoehtoisesti 6 tuntia paineessa 21 kp/cm^2). Katalyytti erotettiin suodattamalla, pestiin ja vesipitoinen liuos jäädytyskuivattiin, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste vaaleana vaahtona (0,65 g, 70,2 %), $\nu_{\max}$ (KBr), 1765, 1775, 1610, δ $\text{[(CD}_3\text{)}_2\text{SO/D}_2\text{O}]$ 9,35 (6H, bs, 2 x 2CH₃), 3,48, 3,51 (3H, 2 x s, OCH₃) 3,96, 4,04 (1H, 2 x s, 3H), 4,28, 4,53 (1H, 2 x s, CHCONH), 5,33, 5,37 (1H, 2 x s, 5H), 6,36-7,40 (4H, m, NH₂C₆H₄).

Esimerkki 5

6, α -metoksi-6, β -(2-fosfono-2-fenyyliasetamido)-penisillaani-happo

(a) Bentsyyli-6, β -(2-dibentsyylifosfono-2-fenyyliasetamido)-6, α -metyylitio-penisillanaatti

2-dibentsyylifosfono-2-fenyyliasetyylikloridia (1,58 g; 3,8 mmoolia) dikloorimetaanissa (10 ml) lisättiin jääkylvyn avulla jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli bentsyyli-6, β -amino-6, α -metyylitiopenisillanaattia (1,51 g; 4,3 mmoolia) ja pyridiiniä (0,8 ml), dikloorimetaanissa (50 ml). 1 tunnin kuluttua pestiin liuos laimealla kloorivetyhapolla ja sitten vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin vaahdoksi. Tätä raakatuotetta käsiteltiin kromatograafisesti piioksidigeelillä ja tuote elutoitiin 25 %:sella etyyliasetaatilla sykloheksaanissa (1,63 g; 59 %), $\nu_{\max}$ (CHCl₃) 1780, 1745, 1685, 1490, 1310, 1270 ja 900 cm^{-1} , δ (CDCl₃) 1,25 ja 1,33 (6H, 2 x s, 2 x 2CH₃), 2,18 (3H, s, SCH₃), 4,21 ja 4,25 (1H, 2 x d, J 24 Hz, CHP), 4,41 (1H, s, 3H), 4,5-5,15 (4H, m,

$P(\underline{OCH_2}Ph)$, 5,15 (2H, s, $\underline{OCH_2}Ph$), 5,51 (1H, s, 5H), 7,0-7,7 (2OH, m, 4 x Ph), 7,90 ja 7,95 (1H, 2 x s, CONH).

(b) Bentsyyli-6, β -(2-dibentsyylifosfono-2-fenyyliasetamido)-6, α -metoksipenisillanaatti

Bentsyyli-6, β -(2-dibentsyylifosfono-2-fenyyliasetamido)-6, α -metyylitiopenisillanaattia (1,33 g; 1,8 mmoolia) DMF:ssä (2 ml) ja metanolissa (40 ml) käsiteltiin elohopea-asetaatilla (0,58 g; 1,8 mmoolia) ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Sitten lisättiin etyyliasetaatia (100 ml), liuos pestiin kahdesti vedellä, kerran 1 %:sella natriumsulfidiliuoksella, vielä kahdesti vedellä ja kerran kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivatettiin sitten ja haihdutettiin vaahdoksi. Suoritettaessa kromatograafinen käsittely piioksidigeeliä käyttäen ja elutoimalla 30 %:sella etyyliasetaatilla sykloheksaanissa saatiin otsikossa mainittu yhdiste, 1,07 g, 82 %, $\nu_{\max}$ ($CHCl_3$) 1780, 1745, 1690, 1495, 1260 ja 1000 cm^{-1} , δ 1,23 (6H, s, 2 x $2CH_3$), 3,35 ja 3,38 (3H, 2 x s, OCH_3), 4,42 ja 4,43 (1H, 2 x s, 3H), 4,0-5,1 (5H, m, $\underline{CHP/OCH_2}$)₂), 5,17 (2H, s, $\underline{OCH_2}Ph$), 5,57 (1H, s, 5H), 7,0-7,7 (2OH, m, 4 x Ph), 8,12 ja 8,30 (1H, 2 x s, CONH).

(c) 6, α -metoksi-6, β -(2-fosfono-2-fenyyliasetamido)-penisillanin natriumsuola

Bentsyyli-6, β -(2-dibentsyylifosfono-2-fenyyliasetamido)-penisillanaattia (1,05 g; 1,47 mmoolia) ja natriumbikarbonaattia (0,37 g; 4,4 mmoolia) etanolissa (100 ml) ja vedessä (noin 10 ml), hydrattiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin (1,0 g) läsnäollessa 1 tunti. Katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste, $\nu_{\max}$ (KBr) 1765, 1660, 1610, 1095 ja 972 cm^{-1} , δ $\overline{[(CD_3)_2SO+D_2O]}$ 1,32 (6H, s, 2 x $2CH_3$), 3,47 (3H, s, OCH_3), 3,98 ja 4,02 (1H, 2 x s, 3H), 5,38 (1H, s, 5H), 7,1-7,6 (5H, m, Ph).

Esimerkki 66,α-metoksi-6,β-(2-O-metyylifosfono-2-fenyyliasetamido)-penisillaanihappo(a) Bentsyyli-6,β-(2-O-metyylifosfono-2-fenyyliasetamido)-6,α-metoksipenisillanaatti-natriumsuola

2-O-metyylifosfono-2-fenyylietikkahappoa (2,30 g; 10 mmoolia) ja DMF (1 tippa) tionyylikloridissa (10 ml) kuumennettiin lämpötilassa 50^o 1 tunti, haihdutettiin kuiviin, liuotettiin THF:ään (20 ml), jäähdytettiin jääkylvyllä, käsiteltiin sitten trimetyylisilyylikloridilla (1,4 ml) ja lisättiin tämän jälkeen tipottain heksametyylidisilatsaania (0,7 ml) THF:ssä (5 ml). Seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja se lisättiin sitten tipottain jääkylvyn avulla jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli bentsyyli-6,β-amino-6,α-metoksipenisillanaattia (3,36 g; 10 mmoolia) ja pyridiiniä (2 ml) THF:ssä (20 ml). 2 tunnin kuluuttua seosta käsiteltiin metanolilla (2 ml), laimennettiin etyyliasetaatilla (50 ml) ja pestiin vedellä (3 x 7,5 ml). Sitten lisättiin vettä (50 ml) ja kerrokset sekoitettiin keskenään samalla kun lisättiin laimeata natriumbikarbonaattia pH-arvoon 6,7 saakka. Vesipitoinen kerros otettiin talteen, orgaaninen kerros uutettiin vedellä (20 ml) ja yhdistetyt vesipitoiset uutteen jäähdytyskuivattiin, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste, 2,73 g, 48 %, $\nu_{\max}$ (KBr) 1780, 1745, 1675, 1205, 1060 (br) ja 695 cm⁻¹, δ $\angle$ (CD₃)₂SO $\overline{}$ 1,25 ja 1,38 (6H, 2 x s, 2 x 2CH₃), 3,0-4,3 (7H, m, CHPOCH₃, 6 OCH₃), 4,52 ja 4,57 (1H, 2 x s, 3H), 5,20 (2H, s, OCH₂Ph), 5,35 (1H, s, 5H), 7,0-7,7 (10H, m, 2 x Ph), 10,37 ja 10,60 (1H, 2 x s, CONH).

(b) 6,α-metoksi-6,β-(2-O-metyylifosfono-2-fenyyliasetamido)-penisillaanihappo-dinatriumsuola

Bentsyyli-6,α-metoksi-6,β-(2-O-metyylifosfono-2-fenyyliasetamido)-penisillaanaatti-natriumsuolaa (2,66 g; 4,85 mmoolia) vedessä (50 ml), joka sisälsi natriumbikarbonaattia (0,3 g; 3,64 mmoolia), hydrattiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin (2,66 g) läsnäollessa 1 tunti. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja vesipitoinen liuos jäähdytyskuivattiin, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste, 1,92 g, 82,0 %, $\nu_{\max}$ (KBr) 1765, 1665, 1610, 1210, 1060 ja 770 cm⁻¹, δ (D₂O), 1,25, 1,35 ja 1,42 (6H, 3 x s, 2 x 2CH₃), 3,3-3,6 (6H, m, POCH₃, 6OCH₃), 4,16 ja 4,20

(1H, 2 x d, J 22 Hz, CHP), 4,18 ja 4,22 (1H, 2 x s, 3H), 5,46 ja 5,48 (1H, s, 5H), 7,2-7,6 (5H, m, Ph).

Esimerkki 7

6,β- $\overline{2}$ -(4-asetoksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6,α-metoksi-penisillaanihappo

(a) 2-(4-asetoksifenyyli)-2-sulfoasetyylikloridi

Liousta, jossa oli 4-asetoksifenyyliasetyyli-kloridia (1,06 g; 5,0 mmoolia) dikloorimetaanissa (10 ml), käsiteltiin rikkiatrioksididioksiokompleksin (7,5 mmoolia) suspensiolla dikloorimetaanissa lämpötilassa 0°C. Tätä seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia ja haihdutettiin, jolloin saatiin vaaleankeltaista hartsia. $\nu_{\max}$ (CHCl₃) 1860, 1760 cm⁻¹.

(b) Bentsyyli-6,β- $\overline{2}$ -(4-asetoksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6,α-metyylitiopenisillanaatti

Otsikossa mainitun yhdisteen natriumsuola valmistettiin 2-(4-asetoksifenyyli)-2-sulfoasetyylikloridista (1,46 g; 5,0 mmoolia) ja bentsyyli-6,β-amino-6,α-metyylitiopenisillanaatista (1,61 g; 5 mmoolia) esimerkissä 1 (a) kuvatulla menetelmällä. Saanto 0,48 g, 15,2 %. $\nu_{\max}$ (KBr) 3680-2860, 1780, 1743, 1680, 1504, 1370, 1308, 1210, 1030 cm⁻¹, δ $\overline{(\text{CD}_3)_2\text{CO}}$ 1,30, 1,38 (6H, 2 x s, 2 x 2CH₃), 2,23 (3H, s, CH₃CO), 2,36 (3H, s, SCH₃), 4,20, 4,25 (1H, 2 x s, 3H), 4,95, 5,20 (1H, 2 x s, CHCONH), 5,25 (2H, s, OCH₂Ph), 5,46 (1H, s, 5H), 7,00-7,82 (9H, m, Ar), 9,25 (1H, s, CHCONH).

(c) Bentsyyli-6,β- $\overline{2}$ -(4-asetoksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6,α-metoksipenisillanaatti

Otsikossa mainitun yhdisteen natriumsuola valmistettiin bentsyyli-6,β- $\overline{2}$ -(4-asetoksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6,α-metyylitiopenisillanaatti-natriumsuolasta (0,63 g; 1,00 mmoolia) esimerkissä 1 (b) kuvatulla menetelmällä. Saanto 0,55 g, 88,7 %. $\nu_{\max}$ (KBr) 3700-2900, 1780, 1750, 1685, 1565, 1505, 1202, 1042 cm⁻¹. δ $\overline{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}$ 1,22, 1,40 (6H, 2 x s, 2 x 2CH₃), 2,01 (3H, s, CH₃CO), 3,40 (3H, s, OCH₃), 4,45, 4,55 (1H, 2 x s, 3H), 4,50, 4,80 (1H, 2 x s, CHCONH), 5,18 (2H, s, OCH₂Ph) 5,31, 5,37 (1H, 2 x s, 5H), 6,90-7,6 (9H, m, Ar), 9,55 (1H, s, CHCONH).

(d) Bentsyyli-6,β- $\sqrt{2}$ -(4-asetoksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6,α-metoksipenisillanaatti

Otsikossa mainitun yhdisteen natriumsuola valmistettiin myös suoraan 2-(4-asetoksifenyyli)-2-sulfoasetyylikloridista (2,72 g; 10 mmoolia) ja bentsyyli-6,β-amino-6,α-metoksipenisillanaatista (3,36 g; 10 mmoolia) esimerkin 1 (a) mukaisella menetelmällä. Saanto 0,49 g, 7,8 %; nmr ja IR-spektri-arvot soveltuivat yhteen niiden kanssa, jotka on esitetty esimerkissä 7 (c).

(e) Dinatrium-6,β- $\sqrt{2}$ -(4-asetoksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6,α-metoksipenisillanaatti

Bentsyyli-6,β- $\sqrt{2}$ -(4-asetoksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6,α-metoksipenisillanaattia (0,42 g; 0,68 mmoolia) vedessä (20 ml) hydrattiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin läsnäollessa 8 tuntia, jonka ajan kuluessa pH säädettiin arvoon 7 lisäämällä jaksottaisesti laimeata natriumvetykarbonaattiliuosta. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste (0,26 g; 69,4 %). $\nu_{\max}$ (KBr) 3700-2840, 1740, 1680, 1610, 1510, 1205, 1170, 1048 cm^{-1} , δ $\sqrt{(\text{CD}_3)_2\text{SO}_7}$ 1,35 (6H, s, 2 x 2CH₃) 2,21 (3H, s, CH₃COO), 3,40 (3H, s, OCH₃), 3,90, 4,00 (1H, 2 x s, 3H), 4,45, 4,79 (1H, 2 x s, CHCONH), 5,40, 5,48 (1H, 2 x s, 5H), 6,92-7,6 (4H, m, Ar), 9,38 (1H, s, CHCONH).

Esimerkki 8

6,β- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6,α-metoksipenisillaanihappo

(a) Bentsyyli-6,β- $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6,α-metoksipenisillanaatti

Bentsyyli-6,β- $\sqrt{2}$ -(4-asetoksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6,α-metoksipenisillanaatti-natriumsuolaa (1,52 g; 2,65 mmoolia) liuotettiin vesipitoiseen metanoliin, joka sisälsi natriumbikarbonaattia (1,34 g; 16 mmoolia), ja pH säädettiin arvoon 9,4 laimean natriumhydroksidin avulla. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kolme tuntia. Liuos säädettiin sitten pH-arvoon 7 laimealla kloorivetyhapolla ja haihdutettiin, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine, joka liuotettiin uudelleen metanoliin, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste. Saanto 0,62 g, 41 %. $\nu_{\max}$ (KBr) 3700-2800, 1780, 1742, 1680, 1610, 1512, 1455, 1315, 1202, 1100,

1040 cm^{-1} ; δ $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 1,25, 1,35 (6H, 2 x s, 2 x 2CH₃) 3,40 (3H, s, OCH₃), 4,31, 4,46 (1H, 2 x s, 3H), 4,55, 4,60 (1H, 2 x s, CHCONH), 5,18 (2H, s, OCH₂, Ph), 5,32, 5,38 (1H, s, 5H), 6,55, 7,42 (9H, m, Ar), 9,15, 9,5 (2H, 2 x br, s, -OH ja CHCONH).

(b) Dinatrium-6, β - $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6, α -metoksipenisillanaatti

Bentsyyli-6, β - $\sqrt{2}$ -(4-hydroksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6, α -metoksipenisillanaattia (0,200 g; 0,3 mmoolia) vedessä (20 ml), joka sisälsi natriumbikarbonaattia (0,03 g; 0,35 mmoolia), hydrattiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin läsnäollessa 6 tuntia. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine, joka liuotettiin uudelleen metanoliin, suodatettiin, suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste. Saanto 0,10 g, 59,6 % v_{max} (KBr) 3700-2800, 1765, 1680, 1610, 1512, 1208, 1175, 1042 cm^{-1} , δ (D₂O) 1,18, 1,32 (6H, 2 x s, 2 x 2CH₃), 3,35, 3,5 (3H, 2 x s, OCH₃), 3,70, 3,80 (1H, 2 x s, 3H), 4,90, 5,00 (1H, 2 x s, CHCONH), 5,18, 4,48 (1H, 2 x s, 5H), 6,81-7,52 (4H, m, Ar).

Esimerkki 9

6, β - $\sqrt{2}$ -(2-fluorifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6, α -metoksipenisillanihappo

(a) 2-(2-fluorifenyyli)-2-sulfoasetyylikloridi

Liuosta, jossa oli 2-(2-fluorifenyyli)asetyylikloridia (1,73 g; 10 mmoolia) dikloorimetaanissa (20 ml), käsiteltiin rikki-oksidi-dioksaanikompleksin (15 mmoolia) suspensiolla dikloorimetaanissa lämpötilassa 0°C. Tätä seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia ja se haihdutettiin keltaiseksi hartsi-ksi. v_{max} (CHCl₃) 1805 cm^{-1} .

(b) Bentsyyli-6, β - $\sqrt{2}$ -(2-fluorifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6, α -metyylitiopenisillanaatti

Otsikossa mainitun yhdisteen trietyyliammoniumsuola valmistettiin 2-(2-fluorifenyyli)-2-sulfoasetyylikloridista (2,53 g; 10 mmoolia) ja bentsyyli-6, β -amino-6, α -metyylitiopenisillanaattista (3,52 g; 10 mmoolia) esimerkin 1 (a) mukaisella menetel-

mällä. Saanto 3,70 g, 55 %. $\nu_{\max}$ (KBr) 1780, 1740, 1685, 1490, 1235, 1205 cm^{-1} , δ $\overline{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}$ 1,06-1,60 $\overline{15\text{H}}$, m, 2 x 2CH_3 ja $\text{HN}^+(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 2,31 (3H, s, CH_3), 3,05 $\overline{6\text{H}}$, m, q, $J = 7\text{Hz}$, $\text{HN}^+(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 4,50, 4,58 (1H, 2 x s, 3H), 4,81, 5,06 (1H, 2 x s, CHCONH), 5,18 (2H, s, OCH_2Ph), 5,30, 5,35 (1H, 2 x s, 5H), 7,00-7,90 (9H, m, Ar), 9,65 (1H, s, CHCONH).

(c) Bentsyyli-6, β - $\overline{2}$ -(2-fluorifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metoksipenisillanaatti

Otsikossa mainitun yhdisteen natriumsuola valmistettiin bentsyyli-6, β - $\overline{2}$ -(2-fluorifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metyylitiopenisillanaatti trietyyliammoniumsuolasta (3,24 g; 5,5 mmoolia) esimerkin 1 (b) mukaisella menetelmällä. Saanto 1,85 g, 59 %. $\nu_{\max}$ (KBr) 1775, 1742, 1685, 1490, 1455, 1235, 1202, 1100, 1040 cm^{-1} , δ $\overline{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}$ 1,25, 1,40 (6H, 2 x s, 2 x 2CH_3), 2,42, 2,43 (3H, 2 x s, OCH_3), 4,50, 4,58 (1H, 2 x s, 3H), 4,81, 5,04 (1H, 2 x s, CHCONH), 5,18 (2H, s, OCH_2Ph), 5,32, 5,38 (1H, 2 x s, 5H), 7,00-7,85 (9H, m, Ar), 9,69 (1H, s, CHCONH).

(d) Dinatrium-6, β - $\overline{2}$ -(2-fluorifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metoksipenisillanaatti

Bentsyyli-6, β - $\overline{2}$ -(2-fluorifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metoksipenisillanaatti-natriumsuolaa (1,75 g; 3,05 mmoolia) vedessä (20 ml), joka sisälsi natriumbikarbonaattia (0,24 g; 3,00 mmoolia) hydrattiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin läsnäollessa 2 tuntia. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste (1,07 g; 69,2 %), $\nu_{\max}$ (KBr) 3700-2850, 1762, 1685, 1605, 1490, 1460, 1410, 1350, 1235, 1210, 1100, 1040 cm^{-1} , δ $\overline{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}$ 1,35 (6H, s, 2 x 2CH_3), 3,40, 3,42 (3H, 2 x s, OCH_3), 3,95, 4,00 (1H, 2 x s, 3H), 4,80, 5,05 (1H, 2 x s, CHCONH), 5,32, 5,38 (1H, 2 x s, 5H), 7,00-7,88 (4H, m, Ar) 9,51 (1H, s, CHCONH).

Esimerkki 10

6, β - $\overline{2}$ -(2-kloorifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metoksi-penisillaanihappo

(a) 2-(2-kloorifenyyli)-2-sulfoasetyylikloridi

Liuosta, jossa oli 2-(2-kloorifenyyli)asetyylikloridia (1,89 g;

10 mmoolia) dikloorimetaanissa (20 ml), käsiteltiin suspensiolla, jossa oli rikkitrioksidi-dioksaanikompleksia (15 mmoolia) dikloorietaanissa lämpötilassa 0°C. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia ja haihdutettiin, jolloin saatiin keltainen hartsi. $\nu_{\max}$ (CHCl_3) 1800 cm^{-1} .

(b) Bentsyyli-6, β - $\sqrt{2}$ -(2-kloorifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6, α -metoksipenisillanaatti

Otsikossa mainitun yhdisteen natriumsuola valmistettiin 2-(2-kloorifenyyli)-2-sulfoasetyylikloridista (2,69 g; 10 mmoolia) ja bentsyyli-6, β -amino-6, α -metoksipenisillanaatista (3,36 g; 10 mmoolia) esimerkissä 1 (a) kuvatulla menetelmällä. Saanto 0,62 g, 10,5 %. $\nu_{\max}$ (KBr) 3700-2800, 1775, 1744, 1685, 1512, 1320, 1240, 1210, 1180, 1040 cm^{-1} , δ $\sqrt{(\text{CD}_3)_2\text{SO}_7}$ 1,25, 1,40 (6H, 2 x s, 2 x 2CH₃), 3,44 (3H, s, OCH₃), 4,52 (1H, s, 3H), 5,18 (2H, s, OCH₂Ph), 5,30, 5,32 (2H, 2 x s, CHCONH ja 5H), 7,17-7,95 (9H, m, Ar), 9,64 (1H, s, CHCONH).

(c) Dinatrium-6, β - $\sqrt{2}$ -kloorifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6, α -metoksipenisillanaatti

Bentsyyli-6, β - $\sqrt{2}$ -(2-kloorifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6, α -metoksipenisillanaatti-natriumsuolaa (0,62 g; 1,05 mmoolia) 1:1 metanoli-vedessä (15 ml), joka sisälsi natriumbikarbonaattia (0,084 g; 1,0 mmoolia), hydrattiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin läsnäollessa 3 tuntia. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste (0,46 g; 83,8 %) $\nu_{\max}$ (KBr) 3700-2850, 1762, 1682, 1610, 1340, 1250, 1210, 1180, 1100, 1045 cm^{-1} , δ $\sqrt{(\text{CD}_3)_2\text{SO}_7}$ 1,38 (6H, s, 2 x 2CH₃), 3,40 (3H, s, OCH₃), 4,01 (1H, s, 3H), 5,28, 5,30 (2H, 2 x s, CHCONH ja 5H), 7,18-7,90, 7,90 (4H, m, Ar), 9,45 (1H, s, CHCONH).

Esimerkki 11

6, β - $\sqrt{2}$ -(4-asetoksi-3-metoksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6, α -metoksipenisillaanihappo

(a) 2-(4-asetoksi-3-metoksifenyyli)-2-sulfoasetyylikloridi

Liuosta, jossa oli 4-asetoksi-3-metoksifenyyliasetyylikloridia (2,42 g; 10 mmoolia) dikloorimetaanissa (20 ml), käsiteltiin rikkitrioksidi-dioksaanikompleksin (15 mmoolia) suspensiolla

dikloorietaanissa lämpötilassa 0°C. Tätä seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia ja haihdutettiin, jolloin saatiin keltainen hartsi. $\nu_{\max}$ (CHCl₃) 1800, 1748 cm⁻¹.

(b) Bentsyyli-6,β- $\sqrt{2}$ -(4-asetoksi-3-metoksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6,α-metyyllitiopenisillanaatti

Otsikossa mainitun yhdisteen natriumsuola valmistettiin 2-(4-asetoksi-3-metoksifenyyli)-2-sulfoasetyylikloridista (3,22 g; 10 mmoolia) ja bentsyyli-6,β-amino-6,α-metyyllitiopenisillanaatista (3,52 g; 10 mmoolia) esimerkin 1 (a) mukaisella menetelmällä. Saanto 0,81 g, 12,3 %. $\nu_{\max}$ (KBr) 3700-2850, 1775, 1750, 1680, 1500, 1280, 1202, 1175, 1070 cm⁻¹, δ $\sqrt{7}(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 1,1, 1,20 (6H, 2 x s, 2 x 2CH₃), 2,05 (3H, s, SCH₃), 2,21 (3H, s, CH₃CO), 3,72 (3H, s, OCH₃), 4,41, 4,45 (1H, 2 x s, 3H), 5,15, 5,18 (3H, 2 x bs, CHCONH ja OCH₂Ph), 5,28, 5,32 (1H, 2 x s, 5H), 6,92-7,40 (8H, m, Ar), 9,67 (1H, s, CHCONH).

(c) Bentsyyli-6,β- $\sqrt{2}$ -(4-asetoksi-3-metoksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6,α-metoksipenisillanaatti

Otsikossa mainitun yhdisteen natriumsuola valmistettiin bentsyyli-6,β- $\sqrt{2}$ -(4-asetoksi-3-metoksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6,α-metyyllitiopenisillanaatti-natriumsuolasta (0,79 g; 1,2 mmoolia) esimerkissä 1 (b) kuvatulla menetelmällä. Saanto 0,46 g, 59,6 %, $\nu_{\max}$ (KBr) 3680-2840, 1770, 1750, 1685, 1610, 1505, 1320, 1180, 1210, 1180, 1070 cm⁻¹, δ $\sqrt{7}(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 1,02, 1,18 (6H, 2 x s, 2 x 2CH₃), 2,22 (3H, s, CH₃COO) 3,25 (3H, s, OCH₃), 3,75 (3H, s, OCH₃), 4,42, 4,52 (1H, 2 x s, 3H), 5,15 (3H, br, s, CHCONH ja OCH₂Ph), 5,30, 5,35 (1H, 2 x s, 5H), 6,95-7,50 (8H, m, Ar), 9,70 (1H, s, CHCONH).

(d) Dinatrium-6,β- $\sqrt{2}$ -(4-asetoksi-3-metoksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6,α-metoksipenisillanaatti

Bentsyyli-6,β- $\sqrt{2}$ -(4-asetoksi-3-metoksifenyyli)-2-sulfoasetamido $\sqrt{7}$ -6,α-metoksipenisillanaatti-natriumsuolaa (0,46 g; 0,71 mmoolia) vedessä (50 ml) hydrattiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin läsnäollessa 3 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos säädettiin pH-arvoon 7 laimean natriumbikarbonaatin avulla. Liuos haihdutettiin ja jäännös liuotettiin uudelleen metanoliin, suodatettiin ja haihdutettiin,

jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste. Saanto 0,21 g; 53,1 %. $\nu_{\max}$ (KBr) 3700-2820, 1760, 1670, 1605, 1500, 1370, 1177, 1212, 1170, 1070 cm^{-1} , δ $\overline{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}$ 1,05, 1,30 (6H, 2 x s, 2 x 2CH₃), 2,22 (3H, s, CH₃CO₂), 3,15, 3,20 (3H, 2 x s, OCH₃), 3,75 (3H, s, ArOCH₃) 3,82 (1H, s x 3H), 5,31 (2H, br, s, CHCONH ja 5H), 6,95-7,40 (3H, m, Ar) 9,40 (1H, s, CHCONH).

Esimerkki 12

6,β- $\sqrt{2}$ -(3-kloorifenyyli)-2-sulfoasetamido-6,α-metoksipenisil- laanihappo

(a) 2-(3-kloorifenyyli)-2-sulfoasetyylikloridi

Liuosta, jossa oli 3-kloorifenyyliasetyylikloridia (1,89 g; 10 mmoolia) dikloorimetaanissa (20 ml), käsiteltiin rikki-oksidiidioksaanikompleksin (15 mmoolia) suspensiolla dikloorietaanissa lämpötilassa 0°C. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia ja se haihdutettiin, $\nu_{\max}$ (CH₂Cl₂) 1790 cm^{-1} .

(b) Bentsyyli-6,β- $\sqrt{2}$ -(3-kloorifenyyli)-2-sulfoasetamido-6,α-metoksipenisillanaatti

Otsikossa mainitun yhdisteen natriumsuola valmistettiin 2-(3-kloorifenyyli)-2-sulfoasetyylikloridista (2,69 g; 10 mmoolia) ja bentsyyli-6,β-amino-6,α-metoksipenisillanaatista (3,36 g; 10 mmoolia) esimerkin 1 (a) mukaisella menetelmällä. Saanto 26,3 %. $\nu_{\max}$ (CDCl₃) 1770, 1740, 1680, 1250 cm^{-1} , δ $\overline{(\text{CD}_3)\text{CO}}$ 1,27, 1,31, 1,48 (6H, 3 x s, 2 x 2CH₃), 3,50, 3,52, (3H, 2 x s, OCH₃), 4,47, 4,53 (1H, 2 x s, 3H), 4,97, 5,30 (1H, 2 x s, CHCONH), 5,24 (2H, s, OCH₂Ph), 5,50 (1H, s, 5H) 7,15-7,90 (9H, m, Ar), 9,25, 9,33 (1H, 2 x s, CONH).

(c) Dinatrium-6,β- $\sqrt{2}$ -(3-kloorifenyyli)-2-sulfoasetamido-6,α-metoksipenisillanaatti

Bentsyyli-6,β- $\sqrt{2}$ -(3-kloorifenyyli)-2-sulfoasetamido-6,α-metoksipenisillanaatti-natriumsuolaa (1,18 g; 2,0 mmoolia) vedessä (20 ml), joka sisälsi natriumbikarbonaattia (0,17 g; 2,0 mmoolia), hydrattiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin läsnäollessa 3 tuntia. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos jäädytyskuivattiin, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste (0,92 g, 88,5 %). $\nu_{\max}$ (KBr) 3450 (leveä), 1765, 1680, 1605, 1210, 1040 cm^{-1} , δ $\overline{(\text{CD}_3)\text{SO}}$ 1,27, 1,36 (6H, 2 x s, 2 x 2CH₃), 3,43, 3,50 (3H, 2 x s, OCH₃), 3,93, 4,02 (1H, s, 3H),

4,56, 4,90 (1H, 2 x s, CHCONH), 5,33, 5,43 (1H, 2 x s, 5H), 7,25-7,80 (4H, m, Ar), 9,44, 9,48 (1H, 2 x s, CONH).

Esimerkki 13

6, α -metoksi-6, β - $\overline{2}$ -(4-metyylifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ - penisillaanihappo

(a) 2-(4-metyylifenyyli)-2-sulfoasetyylikloridi

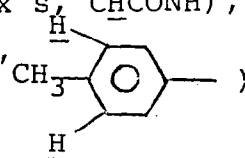
Liuosta, jossa oli 4-metyylifenyyliasetyylikloridia (1,69 g; 10 mmoolia) dikloorimetaanissa (20 ml), käsiteltiin rikkiatriokside-dioksaanikompleksin (15 mmoolia) suspensiolla dikloorimetaanissa. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia ja haihdutettiin.

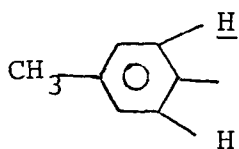
(b) Bentsyyli-6, α -metoksi-6, β - $\overline{2}$ -(4-metyylifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -penisillanaatti

Otsikossa mainitun yhdisteen natriumsuola valmistettiin 2-(4-metyylifenyyli)-2-sulfoasetyylikloridista (2,48 g; 10 mmoolia) ja bentsyyli-6, β -amino-6, α -metoksipenisillanaatista (3,36 g; 10 mmoolia) esimerkissä 1 (a) kuvatulla menetelmällä. Saanto 1,6 g, 28,1 %. ν_{max} (CHCl_3) 3450 (leveä), 1770, 1740, 1670, 1250, 1190 cm^{-1} , δ $\overline{7}$ (CD_3) $_2\text{CO}$ 1,27, 1,47 (6H, 2 x s, 2 x 2CH_3), 2,31 (3H, s, ArCH_3), 3,50, 3,52 (3H, 2 x s, OCH_3), 4,50, 4,53 (1H, 2 x s, 3H), 4,98, 5,27 (1H, 2 x s, CHCONH), 5,27 (2H, s, OCH_2Ph), 5,53 (1H, s, 5H), 7,10, 7,60 (4H, ABq, J 10Hz, Ar) 7,44 (5H, s, Ph), 9,20 (1H, s, CONH).

(c) Dinatrium-6, α -metoksi-6, β - $\overline{2}$ -(4-metyylifenyyli)-2-sulfoasetamidopenisillanaatti

Bentsyyli-6, α -metoksi-6, β - $\overline{2}$ -(4-metyylifenyyli)-2-sulfoasetamidopenisillanaatti-natriumsuolaa (1,6 g; 2,8 mmoolia) vedessä (20 ml), joka sisälsi natriumbikarbonaattia (0,24 g; 2,8 mmoolia), hydrattiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin läsnäollessa 3 tuntia. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos jäädytyskuivattiin, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste (1,2 g; 85,1 %). ν_{max} (KBr) 3450 (leveä), 1770, 1680, 1610, 1210, 1040 cm^{-1} , δ $\overline{7}$ (CD_3) $_2\text{SO}$ 1,27, 1,37 (6H, 2 x s, 2 x 2CH_3), 2,25 (3H, s, ArCH_3), 3,40 (3H, s, OCH_3), 3,59 (6H, s, $3\text{H}_2\text{O}$), 3,95, 4,04 (1H, 2 x s, 3H), 4,45, 4,79 (1H, 2 x s, CHCONH), 5,35, 5,42 (1H, 2 x s, 5H), 7,06 (2H, d, J 8Hz,



7,39, 7,40 (2H, 2 x d, J 8Hz, ) , 9,36, 9,40
(1H, 2 x 2, CONH).

Esimerkki 14

6,α-metoksi-6,β-(2-sulfopentanoamido)penisillaanihappo

(a) Bentsyyli-6,α-metoksi-6,β-(sulfopentanoamido)-penisilla-naatti

2-sulfopentanooylikloridia (1,70 g; 8,5 mmoolia) dikloorimetaanissa (5 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli bentsyyli-6,β-amino-6,α-metoksipenisillanaattia (2,85 g; 8,5 mmoolia) dikloorimetaanissa (50 ml) ja joka sisälsi trietyyliamiinia (3,6 ml), lämpötilassa 0°C. 30 minuutin pituisen seisottamisen jälkeen lämpötilassa 0°C ja 1,5 tunnin seisottamisen jälkeen huoneen lämpötilassa haihdutettiin liuotin tyhjössä. Jäännös liuotettiin veteen ja johdettiin "Amberlite IR-120" (Na⁺) hartsipatsaan lävitse. Poistettaessa vesi saatiin raaka natriumsuola, jota käsiteltiin kromatograafisesti piidioksidilla ja elutoitiin 10 %:sella kloroformissa olevalla metanolilla, jolloin saatiin otsikossa mainitun yhdisteen natriumsuola, 1,14 g, 25 %, $\nu_{\max}$ (CH₂Cl₂) 1770, 1730, 1200 cm⁻¹, δ (CDCl₃), 0,92 (3H, m, CH₃), 1,34 (1OH, m, 2 x 2CH₃, 2 x CH₂), 3,47 (3H, s, OCH₃), 3,56 (1H, m, CHCONH), 4,63 (1H, bs, 3H), 5,23 (2H, s, PhCH₂) 5,65 (1H, s, 5H), 7,47 (5H, s, Ph), 9,16 (1H, s, CONH).

(b) Dinatrium-6,α-metoksi-6,β-(sulfopentanoamido)-penisillanaatti

Bentsyyli-6,α-metoksi-6,β-(2-sulfopentanoamido)-penisillanaatin natriumsuolaa (1,14 g; 2,18 mmoolia) vedessä (15 ml), joka sisälsi natriumbikarbonaattia (0,18 g; 2,18 mmoolia), hydrattiin 10 %:sen hiilellä olevan palladiumin (2,2 g) läsnäollessa 6 tuntia. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste, 0,82 g, 43 %, $\nu_{\max}$ (nujol) 3700-2800, 1760, 1670, 1600, 1270 cm⁻¹, δ (D₂O) 0,97 (3H, t, J 7Hz, CH₃), 1,51 (8H, s, 2 x 2CH₃, 2CH₂), 1,95 (2H, m, CH₂), 3,57, 3,60 (3H, 2 x s, OCH₃), 3,6-4,1 (1H, m, CHCONH), 4,36 (1H, s, 3H), 5,63 (1H, s, 5H).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavoin kuin 6, α -metoksi-6, β -(2-sulfo)pentanoamido-penisillaanihappo.

Esimerkki 15

6, α -metoksi-6, β -(2-sulfo)propanoamido-penisillaanihappo

δ (D_2O) 1,57 (9H, m, $CH_3 + \begin{smallmatrix} CH_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \end{smallmatrix}$), 3,64 (3H, s, $-OCH_3$),
3,62-4,2 (1H, m, CH), 4,40 (1H, s, 3H), 5,61 (1H, s, 5H).
 ν_{max} (nujol) 1760 cm^{-1} .

Esimerkki 16

6, α -metoksi-6, β -(2-sulfo)heksanoamidopenisillaanihappo

δ (D_2O) 0,87 (3H, m, CH_3), 1,48 (10H, s, peittävä monijuova,
 $\begin{smallmatrix} CH_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \end{smallmatrix}$, $\underline{CH_2CH_2CH_3}$), 1,93 (2H, m, $\underline{CH_2CH}$), 3,65, 3,71
(3H, 2s, 3- OCH_3), 3,6-4,0 (1H, m, CH), 4,33 (1H, s, 3H),
5,60 (1H, s, 5H).

Esimerkki 17

6, α -metoksi-6, β -(2-sulfo)butyramidopenisillaanihappo

δ (D_2O) 1,03 (3H, t, 7Hz, CH_3), 1,43 (6H, s, $\begin{smallmatrix} CH_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \end{smallmatrix}$),
1,98 (2H, m, CH_2), 3,51 (2H, s, $-OCH_3$), 3,5-3,9 (1H, m, CH),
4,25 (1H, s, 3H), 5,50 (1H, s, 5H). ν_{max} (nujol) 1760 cm^{-1} .

Esimerkki 18

6, α -metoksi-6, β -(4-metyyli-2-sulfo)butyramidopenisillaanihappo

δ (D_2O) 1,00 (6H, d, $(CH_3)_2$), 1,31 (6H, s, $\begin{smallmatrix} CH_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \end{smallmatrix}$), 1,9-2,4
(1H, m, CH), 3,33, 3,38 (3H, 2s, OCH_3), 3,47, 3,55 (1H, 2s,
CH), 4,12 (1H, s, 3H), 5,38 (1H, s, 5H). ν_{max} (nujol) 1760 cm^{-1} .

Esimerkki 19

Dinatrium-6, α -metoksi-6, β - $\overline{2}$ -(4-nitrofenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -
penisillanaatti

Bentsyyli-6, α -metoksi-6, β - $\overline{2}$ -(4-nitrofenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -
penisillanaatti-natriumsuolaa (1,41 g) vedessä (50 ml) sekoitet-
tiin ja pidettiin pH-arvossa 10,0 N-natriumhydroksidiliuoksen
avulla 2 tuntia. "Amberlite IR 120" (H) hartsia lisättiin

pH-arvoon 5,5 ja liuos pestiin eetterillä (2 x 20 ml) ja jäädytyskuivattiin vaaleanruskeaksi kiinteäksi aineeksi, 1,29 g. Tätä käsiteltiin kromatograafisesti piioksidipatsaassa ja elutoitiin n-butanolilla, etanolilla ja vedellä (4:1:1). Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste, saanto 0,30 g, 24 %, $\nu_{\max}$ (KBr) 1770, 1685, 1600, 1520, 1350, 1210 ja 1040 cm^{-1} , δ $\angle(\text{CD}_3)\text{SO}$ 1,2-1,5 (6H, m, 2 x 2CH₃), 3,40, 3,44 (3H, 2 x s, OCH₃), 3,92, 4,00 (1H, 2 x s, 3H), 4,73, 5,04 (1H, 2 x s, CHCONH), 5,30, 5,37 (1H, 3 x s, 5H), 7,6-8,2 (4H, m, Ar), 9,38, 9,47 (1H, 2 x s, CONH).

Esimerkki 20

6,α-metoksi-6,β- $\angle$ 2-(3-metyylifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ penisillaanihappo

(a) Bentsyyli-6,α-metoksi-6,β- $\angle$ 2-(3-metyylifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -penisillanaatti

Liuos, jossa oli 2-(3-metyylifenyyli)-2-sulfoasetyylikloridia, valmistettiin 3-metyylifenyylietikkahaposta (1,5 g; 10 mmoolia) esimerkissä 4 (a) kuvatulla menetelmällä. Sitä käytettiin asyloimaan bentsyyli-6,β-amino-6,α-metoksipenisillanaatti (3,36 g; 10 mM) esimerkissä 1 (a) kuvatulla tavalla. Otsikossa mainittu yhdiste erotettiin natriumsuolana (1,2 g; 21 %) $\nu_{\max}$ (CHCl₃), 3670, 1775, 1740, 1680 cm^{-1} , δ $\angle(\text{CD}_3)_2\text{SO}/\text{D}_2\text{O}$, 1,45 (6H, 6s, 2 x 2CH₃), 2,42 (3H, s, CH₃), 3,62, 3,74 (3H, 2 x s, OCH₃), 4,61 (1H, 6s, 3H), 5,05, 5,35 (1H, 2 x s, CHCONH), 5,35 (2H, s, OCH₂Ph), 5,70 (1H, s, 5H), 7,55 (9H, 6s, Ar).

(b) Dinatrium-6,α-metoksi-6,β- $\angle$ 2-(3-metyylifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -penisillanaatti

Bentsyyli-6,α-metoksi-6,β- $\angle$ 2-(4-metyylifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -penisillanaattia (0,57 g; 1,0 mmoolia) hydrattiin 4 tuntia vedessä (30 ml), joka sisälsi 10 %:sta hiilellä olevaa palladiumia ja 1 ekvivalentin natriumbikarbonaattia. Katalyytin erottamisen jälkeen suodattamalla jäädytyskuivattiin liuos, jolloin saatiin otsikossa mainittu yhdiste valkoisena vaahtona (0,47 g; 92 %). $\nu_{\max}$ (KBr) 1765, 1670, 1610 cm^{-1} , δ $\angle(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 1,38 (6H, 6s, 2 x 2CH₃), 2,27 (3H, s, CH₃), 3,42, 3,70 (3H, 2 x s, OCH₃), 3,70, 4,00 (1H, 2 x s, 3H), 4,43, 4,70 (1H,

2 x s, $\underline{\text{CHCONH}}$), 5,20, 5,36 (1H, 2 x s, 5H), 7,00-7,55 (4H, m, Ar), 9,37 (1H, 6s, $\underline{\text{CHCONH}}$).

Esimerkki 21

6,β-(2-kloorifenyyli-2-sulfoasetamido)-6,α-metoksipenisil-laanihappo

(a) Bentsyyli-6,β-(2-kloorifenyyli-2-sulfoasetamido)-6,α-metoksipenisillanaatti

Otsikossa mainitun yhdisteen natriumsuola valmistettiin 2-(4-kloorifenyyli)-2-sulfoasetyylikloridista (2,69 g; 10 mmoolia) ja bentsyyli-6,β-amino-6,α-metoksipenisillanaatista (3,36 g; 10 mmoolia) esimerkissä 1 (a) kuvatulla menetelmällä.

Saanto 1,83 g, 30 %. ν_{max} (CHCl_3) 3700-2900, 1775, 1740, 1670 cm^{-1} , δ $\underline{[(\text{CD}_3)_2\text{CO}]}$ 1,26 (6H, bs, 2 x 2 CH_3), 3,54, 3,60 (3H, 2 x s, OCH_3), 4,48, 4,56 (1H, 2 x s, 3H), 4,88, 5,11 (1H, 2 x s, $\underline{\text{CHCONH}}$), 5,24 (2H, s, OCH_2Ph), 5,52 (1H, s, 5H), 7,1-8,0 (9H, m, Ar), 9,1 (1H, bs, $\underline{\text{CHCONH}}$).

(b) Dinatrium-6,β- $\underline{2}$ -(4-kloorifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6,α-metoksipenisillanaatti

Yhdiste valmistettiin hydraamalla bentsyyli-6,β- $\underline{2}$ -(4-kloorifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6,α-metoksipenisillanaattia (1,0 g; 1,7 mmoolia) käyttäen esimerkin 1 (c) mukaista menetelmää.

Saanto 0,58 g, 65 %. ν_{max} (KBr) 3650-2800, 1770, 1680, 1610 cm^{-1} . δ $\underline{[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]}$, 1,36 (6H, bs, 2 x 2 CH_3), 3,40 (3H, bs, OCH_3), 3,90, 3,94 (1H, 2 x s, 3H), 4,46, 4,78 (1H, 2 x s, $\underline{\text{CHCONH}}$), 5,28, 5,34 (1H, 2 x s, 4H), 7,15-7,65 (4H, m, Ar), 9,32, 9,40 (1H, 2 x bs, $\underline{\text{CHCONH}}$).

Esimerkki 22

6,α-metoksi-6,β- $\underline{2}$ -(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -penisillaanihappo

(a) Bentsyyli-6,α-metoksi-6,β- $\underline{2}$ -(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-sulfoasetamido-penisillanaatti

Otsikossa mainitun yhdisteen natriumsuola valmistettiin 2-(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-sulfoasetyylikloridista (3,02 g; 10 mmoolia) ja bentsyyli-6,β-amino-6,α-metoksipenisillanaatista (3,36 g; 10 mmoolia) käyttäen esimerkissä 1 (a) kuvattua menetelmää. Saanto 1,73 g, 28 %. ν_{max} (CHCl_3) 3650-2900, 1775, 1740,

1680 cm^{-1} , $\delta \text{ } \overline{(\text{CD}_3)_2\text{CO}}$, 1,1-1,6 (6H, bs, 2 x 2CH₃), 3,21, 3,26 (3H, 2 x s, OCH₃), 4,51, 4,56 (1H, 2 x s, 3H), 5,23 (3H, bs, OCH₂Ph, CHCONH), 5,56 (1H, bs, 5H), 7,1-8,15 (9H, m, Ar) 9,45 (1H, bs, CHCONH).

(b) Dinatrium-6,α-metoksi-6,β- $\overline{2}$ -(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ penisillanaatti

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin hydraamalla bentsyyli-6,α-metoksi-6,β- $\overline{2}$ -(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ penisillanaattia (1,07 g; 1,7 mmoolia) käyttäen esimerkissä 1 (c) kuvattua menetelmää. Saanto 0,72 g, 76 %. ν_{max} (KBr) 3650-2800, 1770, 1685, 1620 cm^{-1} . $\delta \text{ } \overline{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}$, 1,34 (6H, bs, 2 x 2CH₃), 3,33 (3H, s, OCH₃), 4,01, 4,06 (1H, 2 x s, 3H), 4,62, 4,93 (1H, 2 x s, CHCONH), 5,29, 5,34 (1H, 2 x s, 5H), 7,45 (4H, bs, Ar), 9,50, 9,56 (1H, 2 x bs, CHCONH).

Esimerkki 23

6,β- $\overline{2}$ -(3-aminofenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6,α-metoksi-penisillaanihappo

(a) Bentsyyli-6,α-metoksi-6,β- $\overline{2}$ -(3-nitrofenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ penisillanaatti

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin 2-(3-nitrofenyyli)-2-sulfoasetyylikloridista (1,41 g; 5 mmoolia) ja bentsyyli-6,β-amino-6,α-metoksipenisillanaatista käyttäen esimerkin 1 (a) mukaista menetelmää. Saanto 0,85 g, 28 %. ν_{max} (CHCl₃) 1780, 1740, 1680, 1530, 1350 cm^{-1} . $\delta \text{ } \overline{(\text{CD}_3)_2\text{CO}}$, 1,35 (6H, m, 2 x 2CH₃), 3,55, 3,60 (3H, 2 x s, OCH₃), 4,54, 4,60 (1H, 2 x s, 3H), 5,32 (3H, bs, OCH₂Ph, CHCONH), 5,57 (1H, s, 5H), 7,25-8,75 (9H, m, Ar), 9,48, 9,60 (1H, 2 x bs, CHCONH).

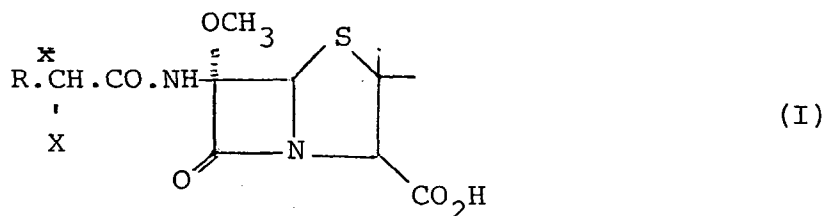
(b) Dinatrium-6,β- $\overline{2}$ -(3-aminofenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6,α-metoksipenisillanaatti

Otsikossa mainittu yhdiste valmistettiin hydraamalla bentsyyli-6,α-metoksi-6,β- $\overline{2}$ -(3-nitrofenyyli)-2-sulfoasetamido $\overline{7}$ penisillanaattia (0,75 g; 1,2 mmoolia) esimerkin 1 (d) mukaisella menetelmällä. Saanto 0,47 g, 74 %. ν_{max} (CHCl₃) 1770, 1680, 1610 cm^{-1} . $\delta \text{ } \overline{(\text{CD}_3)_2\text{SO}}$, 1,36 (6H, bs, 2 x 2CH₃), 3,38 (3H, bs, OCH₃), 3,90 (1H, bs, 3H), 4,41, 4,52 (1H, 2 x s, CHCONH), 5,29, 5,32 (1H, 2 x s, 5H), 6,3-7,1 (4H, m, Ar), 9,25, 9,36 (1H, 2 x bs, CHCONH).

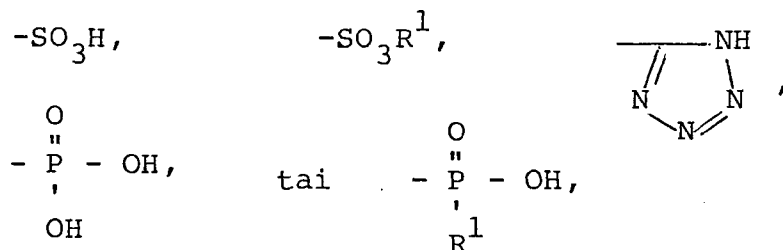
Yhdiste saatu esimer- kistä n:o	MIC-arvot ($\mu\text{g/ml}$)		4-ol+Ph		
	1	4	6	8	9
Organismi					
E.coli JT 4	25	10	125	25	25
E.coli JT 425	10	10	50	25	10
E.coli NCTC 10418	25	10	50	25	10
Ps.aeruginosa NCTC 10662	>100	25	500	50	>100
Ps.aeruginosa NCTC 10662 10^{-2}	>100	25	500	50	100
Ps.aeruginosa Dalglish 10^{-2}	50	25	250	25	100
S.marcescens US 32	>100	25	125	100	50
K.aerogenes A	2,5	2,5	12,5	10	2,5
E.cloacae N1	25	5	12,5	10	2,5
P.mirabilis C 977	5	5	25	25	5
P.mirabilis 889	5	10	50	25	5
P.morganii	10	5	50	25	5
P.rettgeri	10	6	12,5	10	5
B.subtilis	>100	>100	>500	>100	25
S.aureus Oxford	>100	>100	>500	>100	25
S.aureus Russell	>100	>100	>500	>100	50
N.catarrhalis 1502	-	0,05	0,5	0,2	< 0,02
S.faecalis I	>100	>100	>500	>100	>100
S.pyogenes CN 10	50	25	>500	25	5

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaavan (I), tai sen farmaseuttisesti sopivan suolan tai in vivo hydrolysoituvan esterin valmistamiseksi

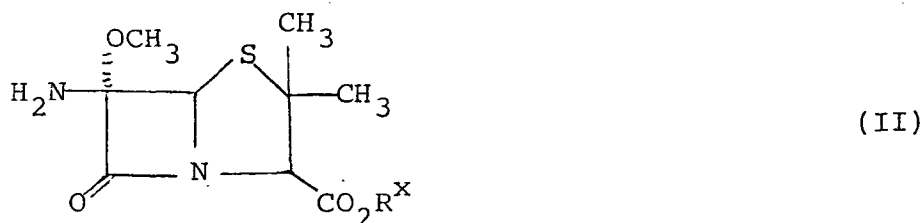


jossa kaavassa R on C₁₋₆ alkyyli, mahdollisesti substituoitu 5-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on 1 tai 2 heteroatomia, jotka on valittu ryhmästä happi, rikki ja typpi, fenyyli, monosubstituoitu fenyyli, jossa substituentti on halogeeni, hydroksi, C₁₋₆ alkoksi, nitro, amino, C₁₋₆ alkyyli, C₁₋₆ haloalkyyli, C₁₋₆ alkyylikarbonyylioksi tai C₁₋₆ alkyyli-sulfonyyli-amino (esimerkiksi -NH₂SO₂CH₃), tai di-substituoitu fenyyli, jossa substituentit on valittu ryhmästä hydroksi, halogeeni, metoksi, asetoksi ja amino, ja X on ryhmä, jolla on kaava



joissa kaavoissa R₁ on C₁₋₆ alkyyli tai C₁₋₆ alkoksi, t u n n e t t u siitä, että se käsittää:

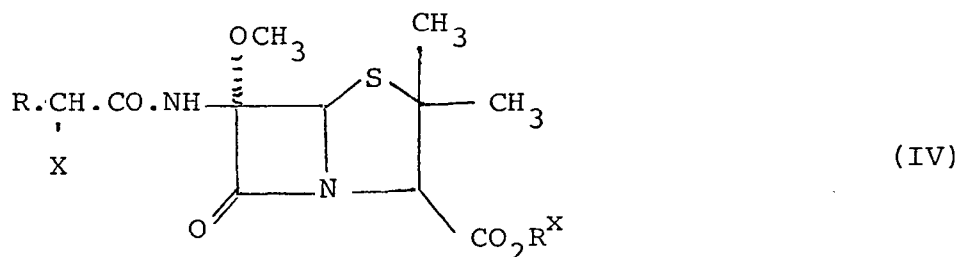
(a) sellaisen yhdisteen, jolla on kaava (II)



jossa kaavassa aminoryhmä on mahdollisesti substituoitu ryhmällä, joka mahdollistaa asyloimisen tapahtumisen, ja jossa R^x on vety tai karboksyyli-suojaryhmä, saattamisen reagoimaan kaavan (III) mukaisen hapon N-asyloimisjohdannaisen kanssa

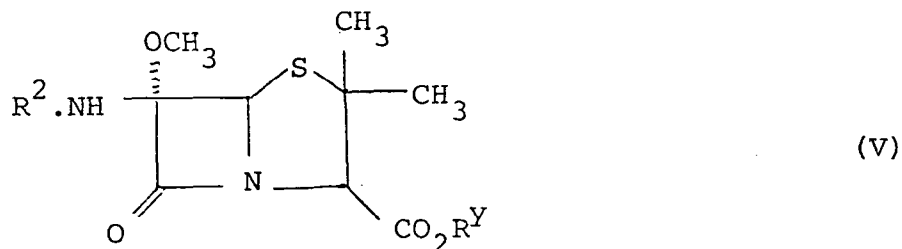


jossa kaavassa R ja X on määritelty kaavassa (I), tai
(b) saattamalla yhdiste, jolla on kaava (IV)



jossa kaavassa R, X ja R^X on määritelty edellä ja R^1 on C_1-C_6 alkyyli tai bentsyyli, reagoimaan metanolin kanssa metalli-ionin läsnäollessa, tai

(c) käsittelemällä yhdistettä, jolla on kaava (V)



jossa kaavassa R^Y on karboksyyli-suojaryhmä ja R^2 on asyyliiryhmä, erikoisesti sellainen asyyliiryhmä, joka on johdettu luonnon penisilliinin sivuketjusta, kuten bentsyylipenisilliinistä tai fenoksimetyylipenisilliinistä, sellaisella aineella, joka muodostaa iminohalidin, käsittelemällä tätä iminohalidia yhdisteellä, joka liittää ryhmän QR_F imino-hiiliatomiin, jossa kaavassa Q on happi, rikki tai typpi, ja R_F on alkyyliryhmä, jossa on 5-14 hiiliatomia, iminoeetterin, iminotioeetterin tai amidiinin muodostamiseksi (kun Q on vastaavasti O, S tai N), käsittelemisen vedellä, ja suorittamalla mahdollisten menetelmien (a) (b) tai (c) jälkeen, mikäli välttämätöntä, yksi tai useampi seuraavista vaiheista:

- 1) mahdollisen karboksyyli-suojaryhmän poistaminen,
- 2) mahdollisen amidiiryhmässä olevan substituentin poistaminen,
- 3) tuotteen muuttaminen suolaksi tai sen in vivo hydrolysoituvaksi esteriksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että hiiliatomilla, joka on merkitty merkillä * kaavassa (I), on D-avaruusrakenne.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R on metyyli, etyyli, n- tai isopropyli, n-, iso-, sek- tai tert-butyli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R on fenyyli, monosubstituoitu fenyyli, jossa substituentti on fluori, kloori, hydroksi, metoksi, nitro, amino, asetoksi tai trifluorimetyyli tai disubstituoitu fenyyli, jossa substituentit on valittu ryhmästä asetoksi tai metoksi.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R on mahdollisesti furyyli-, tienyyli-, oksatsolyyli-, isoksatsolyyli-, isotiatsolyyli- tai imidatsolyyli-ryhmä.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R on fenyyli, tienyyli, p-hydroksifenyyli tai p-aminofenyyli.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että X on $-\text{SO}_3\text{H}$.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, joka on valittu seuraavista yhdisteistä tai niiden farmaseuttisesti sopivista suoloista tai in vivo hydrolysoituvista estereistä:

6, α -metoksi-6, β -(2-O-metyylifosfono-2-fenyyliasetamido)-penisillaanihappo,

6, α -metoksi-6, β -(D,L-2-sulfo-2-fenyyliasetamido)-penisillaanihappo,

6, α -metoksi-6, β -(D,L-2-sulfo-2-tien-3'-yyliasetamido)-penisillaanihappo,

6, α -metoksi-6, β -(D,L-2-tetratsol-5'-yyli-2-fenyyliasetamido)-penisillaanihappo,

6, α -metoksi-6, β -(D,L-2-fosfo-2-fenyyliasetamido)-penisillaanihappo,

6, β -(D,L-2-iso-butyylisulfo-2-tien-3'-yyliasetamido)-6, α -metoksisipenisillaanihappo,

6, α -metoksi-6, β - (D,L-2-metyylifosfino-2-fenyyliasetamido) -
 penisillaanihappo,
 6, α -metoksi-6, β - (D,L-2-sulfo-2-p-aminofenyyliasetamido) -peni-
 sillaanihappo,
 6, β - $\overline{2}$ - (4-asetoksifenyyli) -2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metoksi-
 penisillaanihappo,
 6, β - $\overline{2}$ - (4-hydroksifenyyli) -2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metoksi-
 penisillaanihappo,
 6, β - $\overline{2}$ - (2-fluorifenyyli) -2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metoksi-peni-
 sillaanihappo,
 6, β - $\overline{2}$ - (2-kloorifenyyli) -2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metoksi-peni-
 sillaanihappo,
 6, β - $\overline{2}$ - (4-asetoksi-3-metoksifenyyli) -2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -
 metoksipenisillaanihappo,
 6, β - $\overline{2}$ - (3-kloorifenyyli) -2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metoksi-penisil-
 laanihappo,
 6, α -metoksi-6, β - $\overline{2}$ - (4-metyylifenyyli) -2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -peni-
 sillaanihappo,
 6, α -metoksi-6, β - (2-sulfo) pentanoamido-penisillaanihappo,
 6, α -metoksi-6, β - (2-sulfo) propaanoamido-penisillaanihappo,
 6, α -metoksi-6, β - (2-sulfo) heksaanoamido-penisillaanihappo,
 6, α -metoksi-6, β - (2-sulfo) butyramido-penisillaanihappo,
 6, α -metoksi-6, β - (4-metyyli-2-sulfo) butyramido-penisillaani-
 happo,
 6, α -metoksi-6, β - $\overline{2}$ - (4-nitrofenyyli) -2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -penisil-
 laanihappo,
 6, α -metoksi-6, β - $\overline{2}$ - (3-metyylifenyyli) -2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -
 penisillaanihappo,
 6, β - $\overline{2}$ - (4-kloorifenyyli) -2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metoksi-peni-
 sillaanihappo,
 6, α -metoksi-6, β - $\overline{2}$ - (4-trifluorimetyylifenyyli) -2-sulfoasetami-
 do $\overline{7}$ -penisillaanihappo ja
 6, β - $\overline{2}$ - (3-aminofenyyli) -2-sulfoasetamido $\overline{7}$ -6, α -metoksi-penisil-
 laanihappo.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI P 54127 (070499/62), P 53514 (070499/62)

CH

DE

DK

FR

GB P 1530861 (070507/44)

NO

SE

US P 3825529 (070499/16)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saken. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

21.1.86 Rittohalu

Allekirjoitus