



C (45) Patenti on julkaistu  
Päivä: 10.11.1983

(51) Kv.Ik.4/Int.Cl.4 C 07 D 499/10, 519/00, 499/32

## SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

|                                      |                                                                                        |          |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| (21)                                 | Patentihakemus - Patentansökning                                                       | 833961   |
| (22)                                 | Hakemispäivä - Ansökningsdag                                                           | 28.10.83 |
| (23)                                 | Alkupäivä - Giltighetsdag                                                              | 28.10.83 |
| (41)                                 | Tullut julkiseksi - Blivit offentlig                                                   | 02.05.84 |
| (44)                                 | Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -<br>Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad | 29.07.88 |
| (86)                                 | Kv. hakemus - Int. ansökan                                                             |          |
| (32) (33) (31)                       | Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet                                                  | 01.11.82 |
| USA(US) 438228 Toteennäytetty-Styrkt |                                                                                        |          |

(71) Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, New York, USA(US)

(72) Paul Douglas Weeks, Gales Ferry, Connecticut, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä 1,1-dioksopenisillanoyylioksime-  
tyyli-6 $\beta$ -aminopenisillanaatin  
valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 1,1-dioxopenicillano-  
yloximetyl-6 $\beta$ -aminopenicillanat

(57) Tiivistelmä

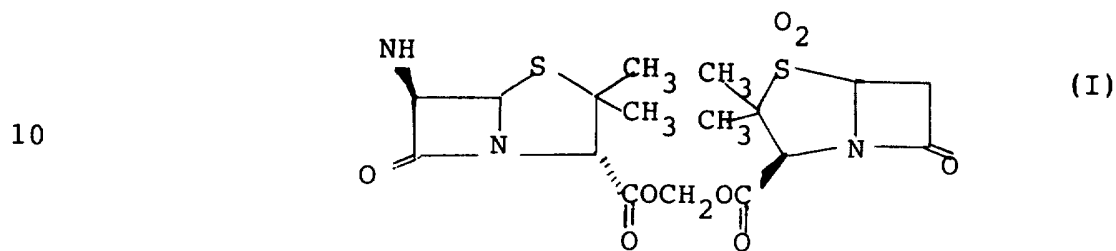
Menetelmä 1,1-dioksopenisillanoyylioksime-  
tyyli-6-beta-aminopenisillanaatin valmis-  
tamiseksi antamalla 1,1-dioksopenisillano-  
yylloximetyyli-6-fenyyliasetamidopenisilla-  
naatin tai vastaavan fenoksisasetamidopeni-  
sillanaatin reagoida vedettömissä olosuh-  
teissa halogenoimisaineen kanssa reaktioon  
nähdessä inertin liuottimen läsnäollessa  
välituote-iminohalidin muodostamiseksi,  
lisäämällä primääristä alkoholia, jossa  
on 1-4 hiiliatomia, iminohalidin muutta-  
miseksi imino-etteriksi ja sen jälkeen  
hydrolysoimalla halutun tuotteen saami-  
seksi. Keksintö koskee myös välituotetta.

(57) Sammandrag

Ett förfarande för framställning av 1,1-dioxo-  
penicillanoyloximetyl-6-beta-aminopenicilla-  
nat, vilket omfattar omsättande av 1,1-dioxo-  
penicillanoyloximetyl-6-fenyl-acetamidopeni-  
cillinat eller motsvarande fenoxiacetamidope-  
nicillanat under vattenfria förhållanden med  
ett halogeneringsmedel i närvaro av ett reak-  
tionsinert lösningsmedel för bildande av en  
iminohalogenid som mellanprodukt, tillsättan-  
de av en primär alkohol med 1-4 kolatomer  
för omvandling av iminohalogeniden till en  
iminoeter, och sedan hydrolyserande för erhållande  
av den önskade produkten. Uppfinningen avser  
också mellanprodukt.

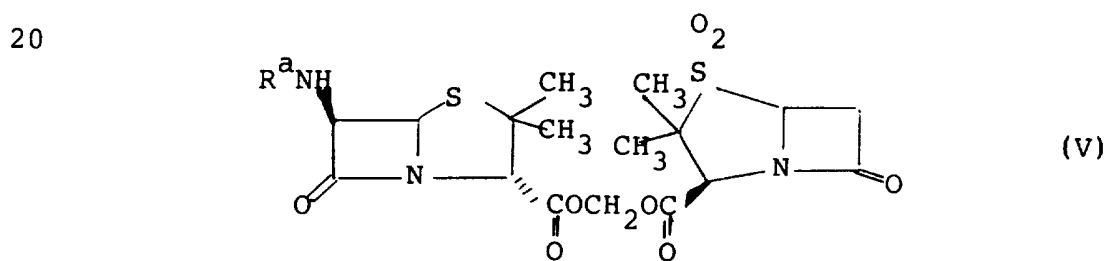
Menetelmä 1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyyli-6 $\beta$ -aminopenisillanaatin valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää 1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyyli-6 $\beta$ -aminopenisillanaatin valmistamiseksi, jonka kaava on



US-patentista 4 234 575 on tunnettua, että penisillaanihappo-1,1-dioksidi (sulbaktaami) on  $\beta$ -laktamaasi-inhibiittori ja bakteerinvastainen aine.

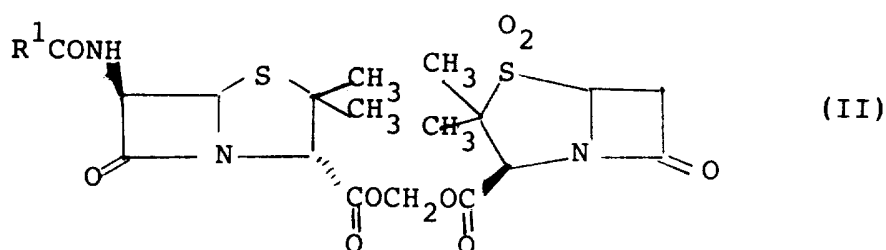
US-patenttijulkaisussa 4 244 951 ja 4 342 772 kuvataan bisestereitä, joiden kaava on



25 jossa  $R^a$  on H tai tunnetun bakteerinvastaisen aineen asyyli-ryhmä.  $R^a$  voi esimerkiksi olla 2-fenyyliasetyyli, 2-fenoksisetyyli, D-2-fenyyliasetyyli tai D-2-amino-2-(p-hydroksifenyyli)asetyyli. Julkaisuissa kuvataan myös menetelmiä sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa  $R^a$  on asyyli, asyloimalla kaavan (V) mukainen 6-amino-  
30 yhdiste, jossa  $R^a$  on vety. Jälkimmäinen yhdiste valmistetaan kytkemällä sopivat penisillaanihappo-1,1-dioksidi- ja 6-suojattu-aminopenisillaanijohdannaiset ja poistamalla suojaryhmä muodostuneesta kaavan (V) mukaisesta  
35 yhdisteestä, jossa  $R^a$  on amino-suojaryhmä, esim. bentsyylioksikarbonyyli.

US-patenttijulkaisussa 3 896 110 kuvataan menetelmää 6-aminopenisillaanin hapon valmistamiseksi antamalla luonnosta saatavan penisilliinin kuten penisilliini G:n tai penisilliini V:n reagoita fosforihalogenidin kanssa karboksyyli-ryhmän suojaamiseksi ja saatu yhdiste saatetaan reagoimaan happohalogenidin kanssa, jolloin saadaan vastaava penisilliini-iminohalogenidi, joka saatetaan reagoimaan alkoholin kanssa, jolloin saadaan imino-eetteri, minkä jälkeen hydrolysoimalla.

Esillä oleva keksintö koskee uutta menetelmää 1,1-dioksopenisillaanoyylioksimetyyli-6 $\beta$ -aminopenisillanäätin valmistamiseksi. Menetelmälle on tunnusomaista, että a) yhdiste, jonka kaava on



jossa  $R^1$  on  $C_6H_5CH_2$  tai  $C_6H_5OCH_2$ , saatetaan vedettömissä olosuhteissa kosketukseen halogenointiaineen, kuten fosforipentakloridin, kanssa reaktion suhteen inertin orgaanisen liuottimen, kuten dikloorimetaanin, ja tertiäärin amiinin, kuten pyridiinin tai N,N-dimetyylianiiliinin läsnäollessa lämpötilassa  $-40-0^\circ C$  imino-halogenidin muodostamiseksi,

b) imino-halogenidi saatetaan kosketukseen primäärin alkoholien kanssa, jonka kaava on  $R^2OH$ , jossa  $R^2$  on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, lämpötilassa noin  $-40 - 0^\circ C$  imino-eetterin muodostamiseksi, ja

c) imino-eetteri saatetaan kosketukseen veden kanssa lämpötilassa  $-40 - 0^\circ C$ .

Keksinnön mukainen menetelmä on edullinen verrattuna tunnettuihin menetelmiin kaavan (I) mukaisen amiinin saamiseksi, koska luonnon penisilliiniä, penisilliini G:tä tai penisilliini V:tä, ei tarvitse deasyloida eikä amino-

ryhmää suojata ennen kytkemistä sopivaan penisillaanihap-  
po-1,1-dioksidi-johdannaiseen. Esillä olevassa menetelmäs-  
sä luonnon penisilliini täytyy vain muuttaa suolaksi, esim.  
natriumsuolaksi, ja tämä kytkeä esim. kloorimetyyli-1,1-  
5 dioksopenisillanaattiin, jolloin saadaan lähtöyhdiste (II),  
joka deasyloidaan keksinnön mukaisella menetelmällä. Käy-  
tetyllä termillä "halogenointiaine" tarkoitetaan reagens-  
sia, joka helposti muuttaa kaavan (II) mukaisen lähtöami-  
din vastaavaksi iminohalogenidiksi esillä olevan menetel-  
10 män mukaisissa olosuhteissa ilman huomattavaa lähtöaineen  
tai tuotteen hajoamista. Esimerkkeinä kyseisistä haloge-  
nointiaineista ovat fosforipentakloridi, fosgeeni, fosfo-  
rioksikloridi, fosforioksibromidi ja oksalylikloridi.  
Erityisen edullinen halogenointiaine on fosforipentakloridi.

15 Edullisia tertiäärisiä amiineja keksinnön mukaises-  
sa menetelmässä ovat pyridiini ja N,N-dimetyylianiiliini.

Penisillaanihapon johdannaisissa katkoviiva-sidos  
osoittaa, että substituentti on bisyklisen rungon tason  
alapuolella. Sellaisen substituentin sanotaan olevan  $\alpha$ -  
20 konfiguraatiossa. Sen sijaan substituentin leveäviiva-  
sidos (—) osoittaa, että substituentti on rungon tason  
yläpuolella. Tätä viimeksimainittua konfiguraatiota kut-  
sutaan  $\beta$ -konfiguraatioksi. Substituentin kiinteäviiva-  
sidos (—) osoittaa, että substituentti voi olla joko  
25  $\alpha$ -konfiguraatiossa tai  $\beta$ -konfiguraatiossa.

Edellä kuvatun kaavan II mukaisen lähtöaineen reak-  
tio halogenointiaineen kanssa suoritetaan reaktion sunteen  
inertin orgaanisen liuottimen ja tertiäärisen amiinin läs-  
näollessa. Sopivia liuottimia ovat kloroformi, dikloori-  
30 metaani, 1,2-dikloorietaani ja tetrahydrofuraani. Hyvin  
edullisia liuottimia ovat kloroformi ja dikloorimetaani.

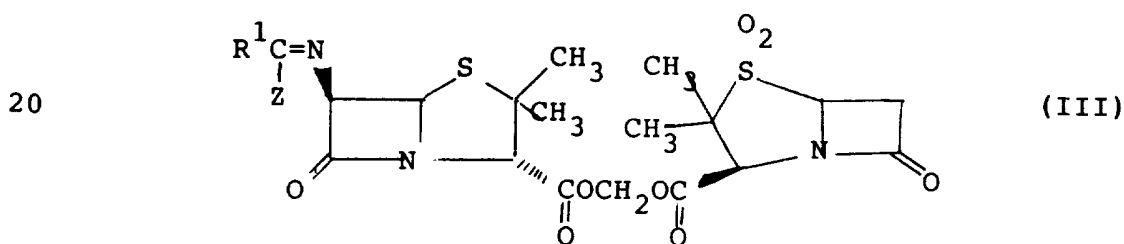
Vaikkakin laaja valikoima alifaattisia, aromaatti-  
sia ja aralkyyli-tertiäärisiä amiineja, esimerkiksi pyri-  
diini, trietyyliamiini, etyyli-di-isopropyyliamiini, N,N-  
35 dimetyylianiiliini, pyridiini, pikoliini, N-metyylimorfo-  
liini jne., aikaansaavat tyydyttävän tuloksen, edullisia

tertiäärisiä amiineja ovat pyridiini ja N,N-dimetyyliani-  
liini.

Keksinnön mukaisen menetelmän ensimmäisessä vaihees-  
sa edullinen lämpötila-alue on  $-40 - -20^{\circ}\text{C}$ .

5 Kaavan (II) mukainen yhdiste, liuotettuna reaktion  
suhteen inerttiseen liuottimeen, jäädytetään edullisen  
lämpötila-alueen lämpötilaan. Tähän lisätään tertiäärinen  
amiini ja halogenointiaine. Näiden reagenssien ja kaavan  
II mukaisen lähtöaineen moolisuhde voi vaihdella laajalla  
10 alueella. Edullinen moolisuhde on ekvimolaaristen määrien  
ja moolisuhteen 1:5:10 ((II): halogenointiaine: tertiääri-  
nen amiini) välillä ja hyvin edullinen on moolisuhde  
1:1-2:2.

Tavallisesti saatua iminohalogenidi-välituotetta ei  
15 eristetä, vaan tehokkuuden vuoksi sitä sisältävää liuosta  
käytetään suoraan seuraavassa vaiheessa vastaavan kaavan  
III mukaisen iminoeetterin saamiseksi,



25 jossa kaavassa Z on  $\text{OR}_2$  ja  $\text{R}^1$  ja  $\text{R}^2$  tarkoittavat samaa  
kuin edellä.

Iminohalogenidin muuttaminen imino-eetteriksi suo-  
ritetaan lisäämällä vähintään ekvimolaarinen määrä primää-  
ristä alkoholia  $\text{R}^2\text{OH}$  lämpötilassa noin  $-40 - 0^{\circ}\text{C}$ . Imino-  
30 eetteri muodostuu näissä olosuhteissa lyhyessä ajassa,  
esim. noin 10 min. - 6 tunnin kuluessa. Saatua liuos, jos-  
sa on imino-eetteri-välituotetta, saatetaan kosketukseen  
veden kanssa ja reaktioseosta sekoitetaan samalla tunnin  
tai alle tunnin ajan lämpötilassa  $-40 - 0^{\circ}\text{C}$ .

35 Saatua 1,1-dioksopenisillaanoyylioksimetyyli-6-  
 $\beta$ -aminopenisillanaatti eristetään tunnetuilla standar-  
di-menetelmillä. Esimerkiksi reaktioseos väkevöidään,

jäännös pestään natriumkarbonaattiliuoksella jäljellä olevien happojen neutraloimiseksi ja uutetaan veteen sekoittumattomalla liuoksella, josta haluttu kaavan (I) mukainen 6-amino-yhdiste saadaan haihduttamalla kuivattu uute.

5 Edellä kuvattua kaavaa V vastaavien bakteerinvastustaisten 6-asyyli-yhdisteiden valmistamiseksi 6-amino-yhdistettä (I) sisältävä reaktioseos voidaan asyloida ennen yhdisteen (I) eristämistä ja puhdistamista. Esimerkiksi reaktioseos voidaan hydrolyysivaiheen jälkeen asyloida D(-)-  
10 2-fenyyli-glysylikloridihydrokloridilla tai D(-)-2-(4-hydroksifenyyli)-glysylikloridihydrokloridilla tunnetuilla menetelmillä.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Ydinmagneettinen resonanssispektri (NMR) mitattiin liuoksille  
15 deuteroidussa kloroformissa ( $\text{CDCl}_3$ ) tai deuteroidussa dimetyylisulfoksidissa ( $\text{DMSO-d}_6$ ) ja piikkien asemat ilmoitetaan miljoonasosina myötöpäivään tetrametyylisilaanista. Seuraavia lyhennyksiä käytetään piikkien muodon kuvaimiseksi: bs, leveä singletti; s, singletti; d, dubletti;  
20 t, tripletti; q, kvartettti; m, multiplletti.

#### Esimerkki 1

1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyyli-6-(2-fenyyliasetamido)penisillanaatti

Liekkikuivattuun magneetilla sekoitettuun pulloon  
25 lisätään typen alla 0,7 g (2,48 mmoolia) kloorimetyyli-penisillanaatti-1,1-dioksidia ja 2 ml dimetyylisulfoksidia. Seoksen liuottamiseksi tehdyn sekoittamisen jälkeen lisätään 972 mg (2,73 mmoolia) natrium-6-fenyyliasetamido-penisillanaattia liuotettuna 2,5 ml:aan dimetyylisulfoksidia ja sen jälkeen lisätään 41 mg (0,25 mmoolia) kaliumjodidia. Saatua seosta sekoitetaan huoneen lämmössä yli  
30 yön, lisätään 30 ml kylmää etyyliasetaatia ja seos pestään kylmällä suolaliuoksella (3 x 30 ml) ja kylmällä

vedellä (1 x 50 ml). Yhdistetyt vesipitoiset kerrokset pestään kylmällä etyyliasetaatilla (30 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivataan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Liuottimen haihduttaminen tyhjössä antaa 1,29 g tuotetta kovana ruskeana vaahtona. Yhden gramman näyte vaahtoa puhdistetaan kolonni-kromatografialla käyttäen 10 g silikageeliä, eluoidaan etyyliasetaatilla/heksaanilla, 1:1. Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 370 mg otsikoitua yhdistettä.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm (delta): 1,4-1,48 (m), 1,62 (s), 3,45 (d), 3,65 (s), 4,45 (s), 4,65 (f), 5,3-5,8 (m), 5,9 (s), 6,3 (d) ja 7,4 (s). Infrapunaspektri (KBr):  $1783\text{ cm}^{-1}$ .

#### Esimerkki 2

1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyyli-6-(2-fenyyliasetamido)penisillanaatti

A. Kloorimetyyli-6-(2-fenyyliasetamido)penisillanaatti

10 g:aan (0,028 moolia) natrium-6-(2-fenyyliasetamido)penisillanaattia lisätään 100 ml vettä, 200 ml metyleenikloridia ja 10,092 g (0,0309 moolia) 85 % tetrabuttyliammoniumkloridia, seosta sekoitetaan huoneen lämmössä puoli tuntia ja kaadetaan erotussuppiloon. Kerrokset erotetaan, vesipitoinen kerros uutetaan kahdesti metyleenikloridilla ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivataan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) ja väkevöidään tyhjössä, jolloin saadaan 16,6 g pehmeää ruskeaa ainetta. Siihen lisätään 50 ml kloorijodimetaania ja seosta sekoitetaan typpiatmosfäärissä yli yön. Saatu samea liuos väkevöidään tyhjössä jäljelle jääväksi öljyksi. Öljy liuotetaan 150 ml:aan etyyliasetaatia, pestään peräkkäin vedellä (5 x 80 ml), normaalilla rikkihapolla (3 x 50 ml), 5 % natriumbikarbonaattiliuoksella (3 x 50 ml), suolaliuoksella (2 x 80 ml) ja kuivataan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Liuottimen haihduttaminen tyhjössä antaa kovan vaahdon, 11 g. Jäännös otetaan 7 ml:aan etyyliase-

taattia, lisätään 3 ml heksaania ja liuos laitetaan sili-  
kageelikolonnein ja eluoidaan 1:1 etyyliasetatti/hek-  
saanilla. 15 fraktiota, kukin 50 ml, otetaan talteen.  
Fraktiot 8-12 yhdistetään ja väkevöidään tyhjöissä keltai-  
seksi öljyksi, joka suurtyhjöissä antaa harmahtavan vaah-  
don, 5,3 g (49,5 %);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm (delta): 1,50  
(s, 6H), 3,60 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 5,50 - 5,92 (m, 4H),  
6,45 (bs, 1H), 7,35 (s, 5H).

B. Typpi-atmosfäärissä 383 mg:aan (1 mmoolia)  
kloorimetyyli-6-(2-fenyliasetamido)penisillanaattia  
4 ml:ssa asetonia lisätään 33 mg (0,2 mmoolia) kalium-  
jodidia. Tähän seokseen lisätään liuos, jossa on 475 mg  
(1 mmooli) tetrabutyyliammoniumpenisillanaatti-1,1-di-  
oksidia 4 ml:ssa asetonia.

Reaktioseos muuttuu keltaisesta liuoksesta vaalean-  
punertavaksi ja vähitellen palautuu keltaiseksi liuoksek-  
si. Noin tunnin sekoittamisen jälkeen reaktioseos väkevöi-  
dään kuiviin tyhjöissä, jolloin saadaan 0,82 g vaahdosta  
ainetta. Tämä otetaan etyyliasetattiin, lisätään 2 g sili-  
kageeliä ja seos haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Jäljel-  
le jäävä kiinteä aine laitetaan silikageeli-kolonnein  
(8 g), eluoidaan 1:1 etyyliasetatti/heksaanilla ja frak-  
tiot 7-12 yhdistetään. Liuottimen haihduttaminen tyhjöis-  
sä antaa 260 mg (45 %) otsikoitua yhdistettä. Infrapuna-  
spektri (KBr) on identtinen esimerkin 1 tuotteen kanssa.

#### Esimerkki 3

1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyyli-6-(2-fenok-  
siasetamido)penisillanaatti

Seos, jossa on 1,4 g kalium-6-(2-fenoksisasetamido)-  
penisillanaattia, 845 mg kloorimetyylipenisillanaatti-  
1,1-dioksidia, 20 ml dimetyylisulfoksidia ja muutama  
milligramma natriumjodidia, sekoitettiin noin  $25^\circ\text{C}$ :ssa  
yli yön. Seos kaadettiin 140 ml:aan jäävettä ja pH sää-  
dettiin arvoon 8,5. Saatu vesipitoinen systeemi uutet-  
tiin etyyliasetatilla ja uutteen yhdistettiin, pestiin



vedellä, kuivattiin ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) ja haihdutettiin tyhjössä. Saatiin 660 mg raakaa ainetta.

5 Raaka aine kromatografoitiin käyttäen silikageeliä ja seosta, jossa oli etyyliasettaattia ja heksaania eluanttina 1:1, jolloin saatiin 230 mg otsikoitua tuotetta (13 % saanto). IR-spektri (KBr-kiekko) antoi absorbtion  $1786\text{ cm}^{-1}$ . NMR-spektri ( $\text{CDCl}_3$ ) osoitti absorbtiot 7,4 (s), 5,85 (s), 5,45 (s), 5,05 (s), 4,6 (t), 4,43 (s), 4,4 (s), 3,45 (d), 1,62 (s), 1,48 (s), 1,44 (s) ja 1,4 (s) ppm.

#### Esimerkki 4

##### 1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyyli-6- $\beta$ -aminopenisillanaatti

15 Liekkikuivattuun pulloon lisätään 1,859 g (3,27 mmoolia) 1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyyli-6-(2-fenyliasetamido)penisillanaattia ja 10 ml metyleenikloridia. Saatu liuos jäähdytetään  $-30^\circ\text{C}$ :seen, lisätään 0,529 ml (6,54 mmoolia) pyridiiniä ja 1,362 g (6,54 mmoolia) fosforipentakloridia ja seosta sekoitetaan  $-30^\circ\text{C}$ :ssa 20 1 tunti ja sen jälkeen jäähauteessa 40 minuuttia. Saatu kirkkaankeltainen liuos jäähdytetään  $-30^\circ\text{C}$ :seen, lisätään hitaasti metanolia (16 ml) ja saatua seosta sekoitetaan tässä lämpötilassa 30 minuuttia, jolloin saadaan iminoeetteri-liuos (III),  $\text{Z}=\text{OCH}_3$ . Sen jälkeen iminoeetteri- 25 liuokseen lisätään vettä 9 ml ja saatu seos väkevöidään tyhjössä. Väkevöite kaadetaan kylmään 5 % vesipitoiseen natriumbikarbonaatti-liuokseen ja uutetaan metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestään kylmällä suolaliuoksella (5-25 ml), kuivataan ( $\text{MgSO}_4$ ) ja liuo- 30 tin haihdutetaan, jolloin saadaan ohut öljy. Öljy lisätään hitaasti kylmään etyylietteriin (75 ml) ja sekoitetaan kylmässä typen alla 20 minuuttia. Saatu väritön sakka otetaan talteen suodattamalla ja kuivataan suurtyh- 35 jössä, jolloin saadaan 552 mg otsikoitua amiinia.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm (delta): 1,33 (s, 3H), 1,49 (s,

3H), 1,45 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 3,4-3,7 (m, 2H),  
4,33 (s, 1H), 4,57 (m, 2H), 5,16 (q, 1H), 5,40 (d,  
1H), 5,86 (s, 2H).

Kun edellä oleva menetelmä toistetaan aloittaen  
5 1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyyli-6-(2-fenoksiasetami-  
do)penisillanaatilla, valmistettu esimerkissä 3, vastaa-  
van 6-(2-fenyyliaasetamido)penisillanaattijohdannaisen  
sijaan, tulokset ovat olennaisesti samat. Kuten käytet-  
täessä mitä tahansa seuraavista vedettömistä alkoholeista  
10 metanolin paikalla edellä olevissa menetelmissä saadaan  
otsikoitu yhdiste samalla tapaan:

etanoli, n-propanoli, isopropanoli, isobutanoli,  
n-butanoli.

Samalla tavalla kloroformin, asetonin, metyleeni-  
15 kloridin tai niiden seosten käyttö liuottimena edellä  
olevissa menetelmissä antaa otsikoidun yhdisteen.

#### Esimerkki 5

1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyyli-6-(2-ami-  
no-2-fenyyliaasetamido)penisillanaattihydrokloridi

20 A. Liekkikuivattuun pulloon lisätään 1,895 g  
(3,27 mmoolia) 1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyyli-6-  
(2-fenyyliaasetamido)penisillanaattia ja 10 ml metyleeni-  
kloridia. Seosta sekoitetaan typen alla, jäähdytetään  
-35°C:seen (kuiva jää/asetoni), lisätään 0,9 ml (7,03 mmoo-  
25 lia) N,N-dimetyylianiiliinia ja 0,75 g (3,6 mmoolia) fos-  
foripentakloridia ja seosta sekoitetaan -35- -30°C:ssa  
kunnes kaikki aine on liuennut (noin 35 minuuttia). Saa-  
tuun kirkkaankeltaiseen liuokseen lisätään 1,14 ml (28,1  
mmoolia) metanolia, seosta sekoitetaan -22 - -20°C:ssa  
30 15 minuuttia, jolloin saadaan iminoetteri (III),  
Z=OCH<sub>3</sub>. Siihen lisätään 0,2 ml vettä ja sekoittamista  
jatketaan samassa lämpötilassa vielä 15 minuuttia.

B. Saatu seos, jossa on 1,1-dioksopenisillano-  
yylioksimetyyli-6-beta-aminopenisillanaattia, jäähdyte-  
35 tään -35°C:seen ja lisätään 1,83 g (14,3 mmoolia) N,N-di-  
metyylianiiliinia ja sen jälkeen 0,75 g (3,46 mmoolia)

D(-)-2-fenyyli glysylikloridihydrokloridia. Saatua paksua lietettä sekoitetaan 30 minuuttia  $-20^{\circ}\text{C}$ :ssa ja sen jälkeen se kaadetaan  $20^{\circ}\text{C}$ :seen natriumbikarbonaattiin (0,240 g) 10 ml:ssa vettä. 10 minuutin sekoittamisen jälkeen seos kaadetaan erotussuppiloon, kerrokset erotetaan ja vesipitoinen kerros uutetaan 3 x 20 ml:lla metyleenikloridia. Orgaaniset kerrokset yhdistetään, pestään suolaliuoksella ja kuivataan vedettömällä natriumsulfaattilla. Liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan keltaisen kumimainen öljy. Öljy otetaan metyleenikloridiin (50 ml) ja heksaania (noin 100 ml) lisätään hitaasti tahmean aineen saostamiseksi. Liuotin dekantoidaan ja kiinteä aine kuivataan tyhjiössä, jolloin saadaan 1,37 g (66 %) vaahtomaista ainetta. Aine trituroidaan etyyli-eetterillä (2 x 30 ml), liuotin dekantoidaan ja saatu kiinteä aine otetaan 25 ml:aan metyleenikloridia. Liuos jäähdytetään kuivassa jää/asetoni-hauteessa ja lisätään hitaasti heksaania (30 ml). Seosta sekoitetaan 10 minuuttia, suodatetaan typen alla ja kiinteä tuote kuivataan tyhjiössä, jolloin saadaan 1,19 g (57 %) otsikoitua yhdistettä vaaleankeltaisena aineena, sp.  $164-170^{\circ}\text{C}$  (haj.).

Tuotteen NMR-spektri ( $\text{DMSO}-d_6$ ) osoitti absorptiot 9,4 (d, 1H), 9,0 (leveä s, 2H), 7,4 (m, 5H), 5,8 (s, 2H), 5,4 (m, 2H), 5,1 (leveä s, 2H), 4,5 (s, 1H), 4,4 (s, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 1,4 (s, 3H) ja 1,3 (s, 6H) ppm myötöpäivään tetrametyylisilaanista. Tuotteen IR-spektri (KBr-kiekko) antoi absorptiot 3400, 2950, 1790, 1690, 1320 ja  $990\text{ cm}^{-1}$ . Tuotteen  $\text{C}^{13}$ -protonista vapaa NMR-spektri ( $\text{DMSO}-d_6$ ) osoitti absorptiot 172,406, 171,931, 167,563, 166,131, 165,749, 133,622, 129,649, 129,015, 128,546, 127,873, 81,0634, 69,7087, 67,1798, 63,9624, 62,62, 27723, 60,6689, 58,6824, 54,8879, 37,6945, 30,1372, 26,4151, 19,6717, 17,7702 myötöpäivään tetrametyylisilaanista.

C. Käyttämällä 1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyy-

li-6-(2-fenoksiasetamido)penisillanaattia lähtöaineena edellä olevan menetelmän osassa A, saadaan samalla tavoin 1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyyli-6- $\beta$ -amino-penisillanaatti. Tämän asyloiminen edellä olevan osan B  
 5 menetelmän mukaan antaa samalla tavalla otsikoidun yhdisteen.

#### Esimerkki 6

1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyyli-6-(D-(2-amino-2-fenyyliaasetamido))penisillanaattihydro-  
 10 kloridi

0,055 ml:aan etyylidiklooriformaattia ja 1 pisa-  
 raan N-metyylimorfoliinia 5 ml:ssa asetonia -15°C:ssa  
 lisättiin yhdellä kertaa 164 mg kalium-N-(1-metyyli-2-  
 metoksikarbonyylivinyyli)-D-2-amino-2-fenyyliaasettaattia.  
 15 Sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia -20 - -5°C:ssa  
 ja sen jälkeen seos jäähdytettiin uudelleen -20°C:seen.  
 Tähän reaktioseokseen lisättiin liuos, jossa oli 353 mg  
 (0,76 mmoolia) 1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyyli-6-  
 aminopenisillanaattia 10 ml:ssa kloroformia. Saatua  
 20 seosta sekoitettiin -20°C:ssa 15 minuuttia ja annettiin  
 sitten lämmetä huoneen lämpöiseksi. Lisättiin ylimäärä  
 kloroformia ja vettä ja kerrokset erotettiin. Orgaani-  
 nen kerros pestiin vedellä pH-arvossa 8,5 ja sitten kyl-  
 lästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin  
 25 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännösluotettiin  
 seokseen, jossa oli 3 ml tetrahydrofuraania ja 2 ml vet-  
 tää ja pH säädettiin arvoon 1,5 0°C:ssa. Seos varastoi-  
 tiin 0°C:ssa 30 minuuttia ja sen jälkeen lisättiin yli-  
 määrä 1:1 etyyliasettaatti/dietyylieetteriä ja 5 ml vettä.  
 30 Kerrokset erotettiin ja vesipitoinen kerros pestiin kah-  
 desti dietyylieetterillä. Vesipitoinen liuos lyofilisoi-  
 tiin sen jälkeen, jolloin saatiin 100 mg otsikoitua yh-  
 distettä.

Tuotteen NMR-spektri (DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) osoitti absorp-  
 35 tiot 7,48 (m, 5H), 5,9 (m, 2H), 5,47 (m, 2H), 5,05

(m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 1,45 (m, 6H ja 1,36 (m, 6H) ppm myötöpäivään tetrametyylisilaanista.

IR-spektri (KBr-kiekk) osoitti absorbtiot 1800-1735 ja 1685  $\text{cm}^{-1}$ .

5

#### Esimerkki 7

1,1-dioksoopenisillanoyylioksimetyyli-6- $\beta$ -(2-amino-2-p-hydroksifenyyliasetamido)penisillanaatti-  
tihydrokloridi

- 10 Liuokseen, jossa on 341 mg (0,629 mmoolia) tetra-  
butyyliammonium-D- $\beta$ -(2-(1-metyyli-2-metoksikarbonyylivi-  
nyyliamino)-2-p-hydroksifenyyli)asetaatia 5,0 ml:ssa  
asetonia typpi-atmosfäärissä, lisätään yksi pisara  
N-metyylimorfoliiniä, seos jäädytetään  $-20^{\circ}\text{C}$ :seen  
ja 15 minuutin sekoittamisen jälkeen tässä lämpötilassa  
15 lisätään 0,060 ml (0,628 mmoolia) etyyliklooriformaat-  
tia. Sekoittamista jatketaan 10 minuuttia ja metyleeni-  
kloridiliuos, jossa on 276 mg (0,598 mmoolia) 1,1-diokso-  
penisillanoyylioksimetyyli-6-beta-aminopenisillanaattia  
(saatu esimerkissä 4), lisätään  $-30^{\circ}\text{C}$ :ssa. Seosta sekoi-  
tetaan samalla kun sen annetaan lämmitä huoneen lämpöi-  
20 seksi. Liuottimet haihdutetaan tyhjöissä, jäännös otetaan  
etyyliasetaatin ja veden seokseen (pH 6,8). Vesipitoinen  
faasi uutetaan etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset  
kerrokset pestään suolaliuoksella ja kuivataan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ).  
25 Liuottimen haihduttaminen tyhjöissä antaa 375 mg (96 %) raakaa tuotetta. Raaka tuote otetaan asetoniin (10 ml),  
lisätään vettä (4 ml) ja seoksen pH säädetään arvoon 1,6.  
Asetoni haihdutetaan, jäännös pestään kahdesti etyyliet-  
30 terillä ja vesipitoinen kerros jäädytyskuivataan, jol-  
loin saadaan 250 mg (64 %) puhdasta tuotetta.  $^1\text{H-NMR}$   
( $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm ( $\delta$ ): 1,38-1,50 (m, 12H), 3,47 (m,  
2H), 4,33 (s, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 5,07  
(m, 1H), 5,5 (m, 2H), 5,92 (m, 2H), 7,08 (m, 4H).  
Infrapuna (KBr): beta-laktaami-piikki  $1780\text{ cm}^{-1}$ .

Välituote AKloorimetyylipenisillanaatti-1,1-dioksidi

Seos, jossa oli 4,66 g penisillaanihappo-1,1-dioksidia, 50 ml dikloorimetaania ja 35 ml vettä, käsiteltiin riittävällä määrällä tetrabutyyliammoniumhydroksidia (40 % vedessä), jolloin saatiin pH-arvo 6,0. Dikloorimetaanikerros erotettiin ja vesipitoinen faasi uutettiin juuri tislattulla dikloorimetaanilla (2 x 50 ml). Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin natriumsulfaattilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 10,1 g penisillaanihappo-1,1-dioksidin tetrabutyyliammoniumsuolaa.

Edellä oleva tetrabutyyliammoniumpenisillanaatti-1,1-dioksidi lisättiin 50 ml:aan kloorijodimetaania ja reaktioseoksen annettiin sekoittua ympäristön lämpötilassa yli yön. Reaktioseos väkevöitiin puoleen tilavuuteen tyhjössä ja kromatografoitiin käyttäen 200 g silikageeliä ja etyyliasetaatti/heksaania eluanttina, 12 ml fraktiot otettiin joka 30 sekunti. Fraktiot 41-73 yhdistettiin ja väkevöitiin kuiviin, jolloin saatiin 3,2 g otsikoitua yhdistettä.

NMR-spektri ( $\text{CDCl}_3$ ) osoitti absorbtiot 1,5 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 3,42 (d, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,6 (t, 1H) ja 5,7 (dd, 2H) ppm.

Välituote B

Tetrabutyyliammonium-D-2-(1-metyyli-2-metoksykarbonyylivinyyliamino)-2-(4-hydroksifenyyli)-asettaatti

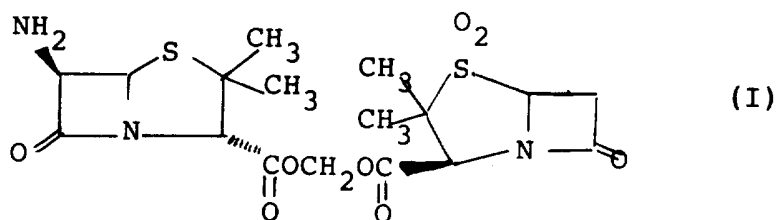
300 ml:aan dikloorimetaania lisätään 30 g 4-hydroksifenyyliiglysiiniä ja 50 ml vettä. Tähän lisätään 40 % vesipitoista tetrabutyyliammoniumhydroksidia, jolla seoksen pH säädetään arvoon 8,5. Seoksen annetaan erottua, ylin kerros poistetaan, kyllästetään natriumsulfaattilla, uutetaan dikloorimetaanilla ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivataan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) ja haihdutetaan tyhjössä.

5

Saatu tetrabutyyliammonium-4-hydroksifenyyliglysiini lisätään 150 ml:aan metyyliasetoasettaattia ja seos kuumennetaan 65°C:ssa 10 minuuttia. Otsikoitu yhdiste saadaan jäähdytettäessä. Se otetaan talteen suodattamalla, pestään etyylietterillä ja ilmakeivataan.

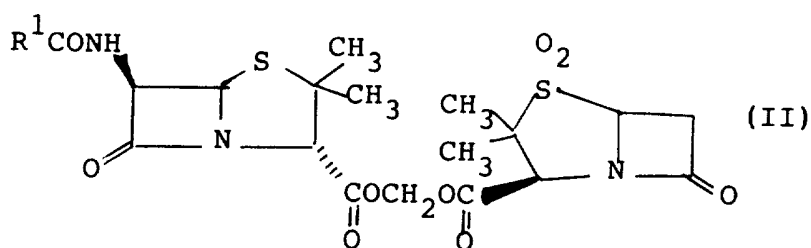
## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 1,1-dioksopenisillanoyylioksimetyyli-  
6 $\beta$ -aminopenisillanaatin valmistamiseksi, jonka kaava on



t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jonka kaava on



jossa  $R^1$  on  $C_6H_5CH_2$  tai  $C_6H_5OCH_2$ , saatetaan vedettömissä olosuhteissa kosketukseen halogenointiaineen, kuten fosforipentakloridin, kanssa reaktion suhteen inertin orgaanisen liuottimen, kuten dikloorimetaanin, ja tertiäärisen amiinin, kuten pyridiinin tai N,N-dimetyylianiiliinin läsnäollessa lämpötilassa noin  $-40 - 0^\circ C$  imino-halogenidin muodostamiseksi,

b) imino-halogenidi saatetaan kosketukseen primäärisen alkoholin kanssa, jonka kaava on  $R^2OH$ , jossa  $R^2$  on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, lämpötilassa noin  $-40 - 0^\circ C$  imino-eetterin muodostamiseksi, ja

c) imino-eetteri saatetaan kosketukseen veden kanssa lämpötilassa  $-40 - 0^\circ C$ .



2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-  
n e t t u siitä, että  $R^1$  on  $C_6H_5CH_2$ .

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-  
n e t t u siitä, että vaiheissa a) - c) lämpötila on  
5 noin  $-40 - -20^{\circ}C$ .

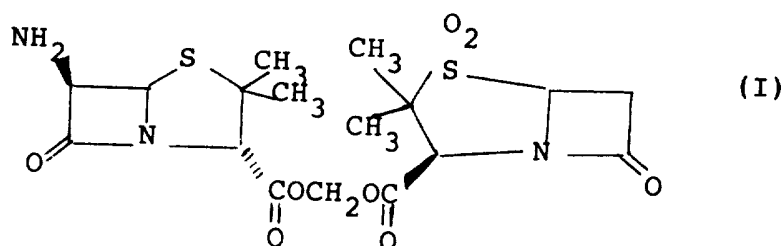
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-  
n e t t u siitä, että  $R^2$  on metyyli.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 1,1-dioxopeni-  
cillanoyloximetyl-6 $\beta$ -aminopenicillanat med formeln

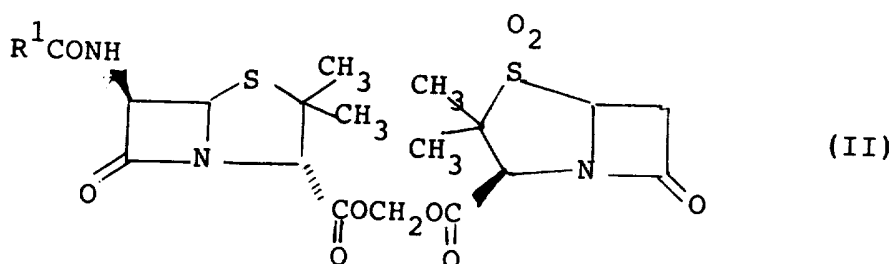
5

10



k ä n n e t e c k n a t d ä r a v, a t t m a n  
a) en förening med formeln

15



20

vari  $R^1$  är  $C_2H_5CH_2$  eller  $C_6H_5OCH_2$ , bringas under vatten-  
fria betingelser i kontakt med ett halogeneringsmedel,  
såsom fosforpentaklorid, i närvaro av ett i förhållande  
till reaktionen inert organiskt lösningsmedel, såsom di-  
klormetan, och en tertiär amin, såsom pyridin eller N,N-  
dimetylanilin, vid en temperatur av ca  $-40 - 0^\circ C$  för  
bildande av en iminohalogenid,

25

30

b) iminohalogeniden bringas i kontakt med en pri-  
mär alkohol med formeln  $R^2OH$ , vari  $R^2$  är alkyl med 1-4  
kolatomer, vid en temperatur av ca  $-40 - 0^\circ C$  för bildande  
av en iminoeter, och

c) iminoetern bringas i kontakt med vatten vid en  
temperatur av  $-40 - 0^\circ C$ .

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att  $R^1$  är  $C_6H_5CH_2$ .

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att temperaturen i stegen a) - c) är  
5 ca  $-40 - -20^{\circ}C$ .

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att  $R^2$  är metyl.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 896 110 (C 07 d 99/16),  
3 929 767 (C 07 D 499/04).