

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 792240 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 792240

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)

C07D 499/02

C07D 499/32

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 17.07.1979

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 17.07.1979

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

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

13.03.1972 GB 11689/72

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Astra Läkemedel Aktiebolag, Kvarnbergagatan 16, 15185 Södertälje, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bamberg, P., Sverige, SVERIGE, (SE)

2 • Ekström, B., TOWN UNKNOWN, SVERIGE, (SE)

3 • Sjöberg, B., TOWN UNKNOWN, SVERIGE, (SE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Analogiamenetelmä uusien orgaanisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Analogiförfarande för framställning av nya organiska föreningar.

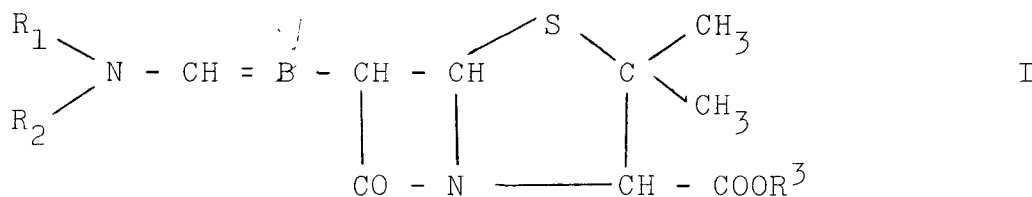
ASTRA LÄKEMEDEL AKTIEBOLAG, Kvarnbergagatan 16, 151 85 SÖDERTÄLJE,
Ruotsi

Analogiamenetelmä uusien orgaanisten yhdisteiden valmistamiseksi - Analogiförfarande för framställning av nya organiska föreningar

Jakamalla erotettu hakemuksesta 695/72 - Avdelad från ansökan 695/72

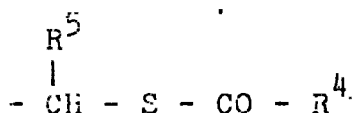
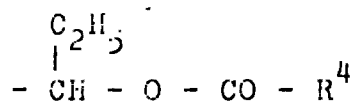
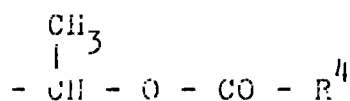
Esillä oleva keksintö kohdistuu uusiin penisillaanihappojohdannaisiin, jotka ovat tehokkaita hoidettaessa sellaisia infektio-
tauteja, jotka ovat bakteriaalisten mikro-organismien aiheuttamia, sekä menetelmiin tällaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Keksin-
tö kohdistuu myöskin sellaisten farmaseuttisten valmisteiden valmista-
miseen, jotka sisältävät penisilliinejä sekä penisilliinien farma-
kologisiin käyttötapoihin.

Tarkemmin sanoen kohdistuu esillä oleva keksintö amidiinope-
nisillaanihappojen, joiden kaava on

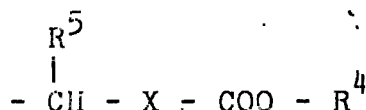


uusiin estereihin sekä niiden terapeuttisesti hyväksyttäviin suo-
loihin, jossa kaavassa R_1 ja R_2 , jotka ovat joko samoja tai erilaisia,
ovat 1-10 hiiliatomia sisältäviä alkyyliryhmiä, 3-7 hiiliatomia
sisältäviä sykloalkyyliryhmiä, 4-10 hiiliatomia sisältäviä syklo-
alkyylialkyyliryhmiä, monosyklisiä tai bisyklisiä aryyliryhmiä

tai heterosyklisiä ryhmiä tai sellaisia ryhmiä, joissa R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä viereisen typpiätomin kanssa heterosyklisen rengasrakenteen, R^3 on ryhmä, jonka kaava on



tai



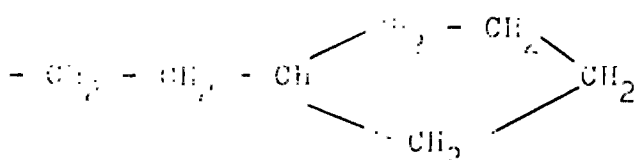
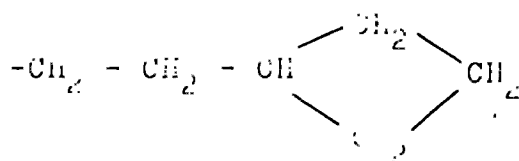
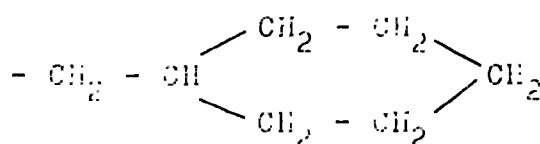
jossa ryhmät R^4 ovat 1-8 hiiliatomia sisältäviä alkyyli-ryhmiä, 3-7 hiiliatomia sisältäviä sykloalkyyli-ryhmiä, aryyli-ryhmiä, aralkyyli-ryhmiä tai heterosyklisiä ryhmiä, jolloin alkyyli-, sykloalkyyli-, aryyli-, aralkyyli-ryhmät tai heterosykliset ryhmät voivat olla substituomattomia tai substituoidut aminoryhmillä, substituoiduilla aminoryhmillä kuten metyyliamino-, dietyyliamino- tai asetamidoryhmä, halogeeniatomeilla, nitro-, trifluorimetyyli-, alkoksiryhmillä, jotka sisältävät 1-4 hiiliatomia, tai 1-4 hiiliatomia sisältävillä alkyyli-ryhmillä, R^5 on vety, metyyli tai etyyli ja X on -O-, -NH- tai -S-.

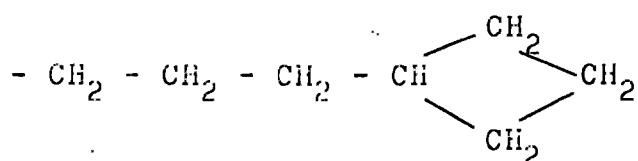
Yllä esitettyjä ryhmiä kuvaavia esimerkkejä ovat:

alkyyli: metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, pentyyli, heksyyli, heptyyli, oktyyli, 2-etyyli-heksyyli,

sykloalkyyli: syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, sykloheptyyli,

sykloalkyyli-alkyyli:





alkoksi: metoksi, etoksi, propyylioksi, isopropyylioksi, butoksi, isobutoksi,

halogeeni: F, Cl, Br,

aryyli: fenyyli, naftyyylimetyyli,

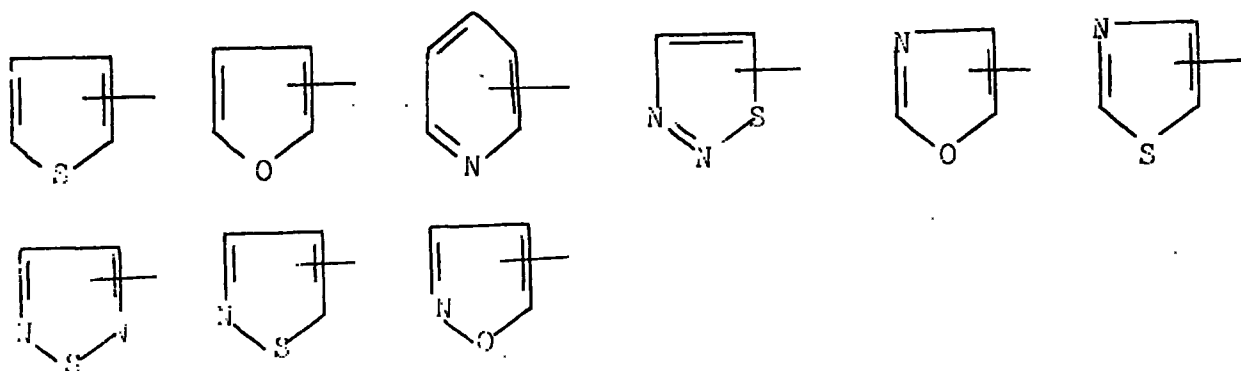
monosyklinen ariyli: fenyyli,

bisyklinen ariyli: naftyyli,

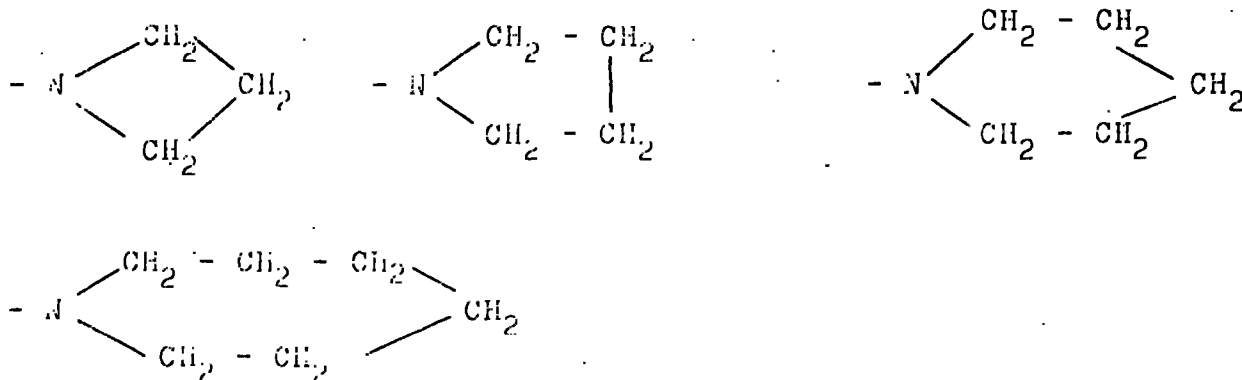
aralkyyli: bensyyli, naftyyylimetyyli,

alkyyliitio: metyyliitio, etyyliitio, butyyliitio,

heterosyklisiä ryhmiä:



$-NR^1R^2$, joka muodostaa rengasrakenteen:



Yllä esitetyt esimerkit kuvaavat, silloin kun ne ovat sopivia käytettäviksi, kaikkia ryhmiä R^1-R^4 riippuen siitä, mitä kunkin ryhmän yhteydessä määritellään ja niistä hiiliatomien lukumäärien määrittelystä, jotka kunkin ryhmän yhteydessä esitetään.

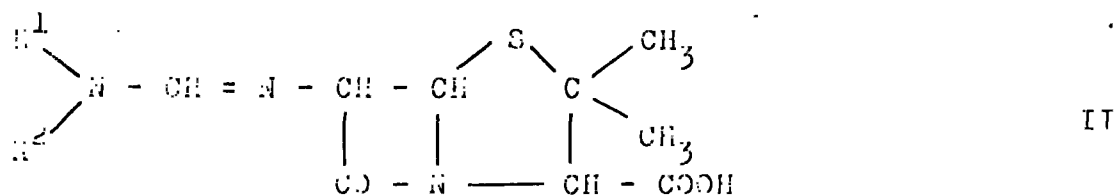
Keksintö kohdistuu edelleen sellaisiin kemiallisiin välituotteisiin, jotka ovat uusia ja käyttökelpoisia valmistettaessa kaavan 1 mukaisia yhdisteitä.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat arvokkaita hoidettaessa ihmistä ja eläintä sellaisia infektiosairauksia, jotka ovat baktee-

rien aiheuttamia. Ne voidaan eristää ja käyttää sellaisinaan, mutta myöskin voidaan niitä käyttää, riippuen emäksisten tai happamien ryhmien läsnäolosta molekyylissä, farmaseuttisesti hyväksyttävien orgaanisten tai epäorgaanisten happojen tai emästen kanssa muodostettujen suolojen muodossa. Esimerkkejä sopivista hapoista ovat kloorivetyhappo, bromivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, etikkahappo, viinihappo, sitruunahappo ja fumaarihappo. Esimerkkeinä sopivista emäksistä ovat natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, kalsiumhydroksidi, alumiinihydroksidi, ammoniumhydroksidi, myrkyttömät amiinit kuten trialkyyliamiinit, joihin kuuluvat trietyyliamiini, prokaiini, dibensyyliamiini, N-bensyyli-beta-fenetyyliamiini, l-efenamiini, N,N¹-dibensyylietyleenidiamiini, dehydroabietyyliamiini, N,N¹-bis-dehydroabietylietyleenidiamiini, N-(alempi)-alkyyli-piperidiini (esim. N-etyyli-piperidiini) ja muut emäkset, joita on käytetty penisilliinisuolojen valmistukseen.

Sivuketju kaavan I mukaisessa rakenteessa voi sisältää epäsymmetrisen keskustan. Riippuen tämän keskustan ympärillä olevasta konfiguraatiosta voi yhdiste esiintyä erilaisissa diastereoisomeerisissa muodoissa, jotka kaikki ovat biologisesti aktiivisia. Samoin esteriryhmät voivat sisältää asymmetrisiä atomeja, esim. kun R³ = CH₃ tai C₂H₅, jotka atomit tuovat esiin erilaisia diastereo-isomeerisiä muotoja, jotka kaikki ovat myöskin biologisesti aktiivisia. On ymmärrettävää, että keksintö käsittää puntaat diastereo-isomeeriset muodot samoin kuin niiden seokset.

Seuraavan yleisen kaavan II mukaiset penisillaanihappojohdannaiset



ovat tunnettuja vahvasti antibakteriaalisesta tehostaan varsinkin gramnegatiivisia organismeja vastaan (Holl. patentti 7 010 433). Ne eivät ole kuitenkaan hyvin absorboituneet oraalisesti nautittuina ja on ne ollut pakko annostella injektioimalla. Näille olevan keksinnön eräänä tarkoituksena on saada aikaan kaavan II mukaisten yhdisteiden estereitä, jotka ovat oraalisesti hyvin absorboituvia ja hydrolysoituvat kehossa tuottaen kaavan II mukaisten yhdisteiden sellaiset veri- ja elimistötaapainot, jotka ovat riittäviä hoitamaan infektioitauteja, jotka ovat selllaisten bakteerien aiheuttamia, jotka ovat herkkiä kaavan II mukaisten penisillaanihappojen suhteeseen.

Jotta saavutettaisiin penisillaanihappojen II täydellinen antibakteriaalinen tehokkuus, on välttämätöntä valita sellaiset esteriryhmät, jotka hydrolysoituvat nopeasti in vivo. Esillä olevan keksinnön eräs tärkeä tavoite on löytää sellaiset esteriryhmät, jotka ovat nopeasti hydrolysoituvia oraalisen absorptioin jälkeen.

Keksinnön mukaiset yhdisteet, joilla on kaava I, ovat hyvin siedettäviä, aiheuttavat harvalukuisia sivuvaikutuksia ja voidaan niitä käyttää sellaisinaan tai niiden suolojen muodossa, ja voidaan niitä sekoittaa kiinteiden kantaja-aineiden kanssa tai lisäaineiden tai kumpienkin kanssa. Tällaisissa valmisteissa terapeuttisen aineen ja kantaja-aineiden sekä lisäaineiden välinen suhde voi vaihdella 1-95 %. Valmiste voidaan joko valmistaa esim. tablettien, pillereiden tai rakeiden muotoon tai voidaan se pakata lääkeainesäiliöihin kuten esim. kapsleihin tai seoksista kyseenollen pakata pulloihin. Voidaan käyttää farmaseuttisesti hyväksyttäviä orgaanisia tai epäorgaanisia, kiinteitä tai nestemäisiä kantaja-aineita, jotka ovat sopivia oraaliseen tai enteraaliseen annostukseen tai paikalliseen käyttöön valmistettaessa näitä valmisteita. Gelatiini, laktoosi, tärkkelys, magnesiumstearaatti, talkki, kasvi- ja eläinrasvat ja -öljyt, kasveista saadut kumit ja polyalkyleeniglykoli sekä muut tunnetut farmaseuttisiin valmisteisiin käytettävät kantaja-aineet ovat sopivia käytettäväksi mainittujen yhdisteiden valmisteiden valmistuksessa. Edelleen voi valmiste sisältää muita farmaseuttisesti aktiivisia aineosia, jotka ovat sopivia annosteltaviksi yhdessä keksinnön mukaisen yhdisteiden kanssa hoidettaessa infektiosairauksia. Muita sopivia antibioottisia aineita ovat esim. gentamysiini ja polymysiini.

Hoidettaessa ihmisten bakteeri-infektioita annostellaan keksinnön mukaisia yhdisteitä esim. sellaisina määrinä, jotka vastaavat 5-200 mg/kg/vrk, edullisesti rajojen 10-100 mg/kg/vrk välillä jaettuna annoksiin esim. kaksi, kolme tai neljä kertaa vuorokaudessa. Niitä annostellaan annosyksikköinä, jotka sisältävät esim. 175, 350, 500 ja 1000 mg yhdistettä.

Esimerkkejä edullisista keksinnön mukaisista yhdisteistä esitetään taulukoissa 1-6. Merkinnät Me ja Et tarkoittavat metyyliä ja etyyliä.

Taulukko 1

R^1	R^2	R^3
etyyli	etyyli	CH(Me)OCOMe
propyyli	propyyli	"
etyyli	isopropyyli	"
isopropyyli	isopropyyli	"
allyyli	allyyli	"
metyyli	n.butyli	"
etyyli	t.butyli	"
metyyli	syklopentyyli	"
metyyli	sykloheksyyli	"
etyyli	sykloheksyyli	"
metyyli	sykloheptyyli	"
metyyli	sykloheksyylimetyyli	"
metyyli	bensyyli	"
metyyli	p-klooribensyyli	"
etyyli	2-kloorietyyli	"
metyyli	fenyli	"
metyyli	bornyyli	"
1-heptyyli	n.heptyyli	"
metyyli	metyyli	"
R^1R^2 -		R^3
pyrrolidyyli-1		CH(Me)OCOMe
2-metyylipiperidyyli-1		"
3-metyylipiperidyyli-1		"
4-metyylipiperidyyli-1		"
2,6-dimetyylipiperidyyli-1		"
heksahydro-1H-atsepin-1-yyli		"
heksahydro-1H-atsepin-1-yyli		"
heksahydro-1(2H)-atsokinyyli		"
1,2,3,4-tetrahydroisokinolyyli-2		"
4-metyylipiperatsinyyli-1		"
morfeinyyli-4		"

Taulukko 2.

R^1	R^2	R^3
ettyyli	ettyyli	CH(Et)OCOMe
propyyli	propyyli	"
ettyyli	isopropyyli	"
isopropyyli	isopropyyli	"
allyyli	allyyli	"
metyyli	n.butyli	"
ettyyli	t.butyli	"
metyyli	syklopentyyli	"
metyyli	sykloheksyyli	"
ettyyli	sykloheksyyli	"
metyyli	sykloheptyyli	"
metyyli	sykloheksyyli-metyyli	"
metyyli	bensyyli	"
metyyli	p-klooribensyyli	"
ettyyli	2-kloorietyyli	"
metyyli	fenyli	"
metyyli	bornyyli	"
n-heptyyli	n.heptyyli	"
metyyli	metyyli	"

R^1R^2N-	R^3
pyrrolidyyli-1	CH(Et)OCOMe
2-metyylipiperidyyli-1	"
3-metyylipiperidyyli-1	"
4-metyylipiperidyyli-1	"
2,6-dimetyylipiperidyyli-1	"
heksahydro-1H-atsepin-1-yyli	"
heksahydro-1H-atsepin-1-yyli	"
heksahydro-1(2H)-atsokinyyli	"
1,2,3,4-tetrahydroisokinolyyli-2	"
4-metyylipiperitsinyli-1	"
morfolinyyli-4	"

Taulukko 3

R^1	R^2	R^3
etyyli	etyyli	CH_2SCOMe
propyyli	propyyli	"
etyyli	isopropyyli	"
isopropyyli	isopropyyli	"
allyyli	allyyli	CH(Me)SCOMe
metyyli	n.butyyli	"
etyyli	t.butyyli	"
metyyli	syklopentyyli	"
metyyli	sykloheksyyli	CH(Et)SCOMe
etyyli	sykloheksyyli	"
metyyli	sykloheptyyli	CH(Me)SCOEt
metyyli	sykloheksyyli-metyyli	"
metyyli	bensyyli	"
metyyli	p.klooribensyyli	"
etyyli	2-kloorietyyli	$\text{CH(Me)SCO-i-propyyli}$
metyyli	fenyli	"
metyyli	bornyyli	"
n.heptyyli	n.heptyyli	"
metyyli	metyyli	"
metyyli	metyyli	CH_2SCOEt

$R^1R^2R^3$	R^3
pyrrolidyyli-1	$\text{CH(Me)SCO-i-propyyli}$
pyrrolidyyli-1	"
2-metyylipiperidyyli-1	"
3-metyylipiperidyyli-1	"
4-metyylipiperidyyli-1	"
2,6-dimetyylipiperidyyli-1	"
heksahydro-1H-atsepin-1-yyli	"
heksahydro-1H-atsepin-1-yyli	CH(Me)SCOEt
heksahydro-1(2H)-atsokinnyli	"
1,2,3,4-tetrahydroisokinolyyli-2	"
4-metyylipiperatsinyli-1	"
morfoliinyli-4	"

Taulukko 4

R^1	R^2	R^3
etyyli	etyyli	$CH_2OCCOEt$
propyyli	propyyli	"
etyyli	isopropyyli	"
isopropyyli	isopropyyli	"
allyyli	allyyli	"
metyyli	n.outyyli	"
etyyli	t.butyyli	"
metyyli	syklopentyyli	"
metyyli	sykloheksyyli	"
etyyli	sykloheksyyli	"
metyyli	sykloheptyyli	"
metyyli	sykloheksyyli metyyli	"
metyyli	bensyyli	"
metyyli	p.klooribensyyli	"
etyyli	2-kloorietyyli	"
metyyli	fennyli	"
metyyli	bornyyli	"
n-heptyyli	n.heptyyli	"
metyyli	metyyli	"

 R^1R^2N- R^3

pyrrolidyyli-1	$CH_2OCCOEt$
2-metyylipiperidyyli-1	"
3-metyylipiperidyyli-1	"
4-metyylipiperidyyli-1	"
2,6-dimetyylipiperidyyli-1	"
heksahydro-1H-atsepin-1-yyli	"
heksahydro-1H-atsepin-1-yyli	"
heksahydro-1(2H)-atsokinyyli	"
1,2,3,4-tetrahydroisokinolyyli-2	"
4-metyylipiperatsinyyli-1	"
morfolinyyli-4	"

Taulukko 5

R ¹	R ²	R ³
etyyli	etyyli	CH(Me)OCOEt
propyyli	propyyli	"
etyyli	isopropyyli	"
isopropyyli	isopropyyli	"
allyyli	allyyli	"
metyyli	n.butyyli	"
etyyli	t.butyyli	"
metyyli	syklopentyyli	"
metyyli	sykloheksyyli	"
etyyli	sykloheksyyli	"
metyyli	sykloheptyyli	"
metyyli	sykloheksyyli-metyyli	"
metyyli	bensyyli	"
metyyli	p.klooribensyyli	"
etyyli	2-kloorietyyli	"
metyyli	fenyyli	"
metyyli	bornyyli	"
n.heptyyli	n.heptyyli	"
metyyli	metyyli	"

R ¹ R ² -	R ³
pyrrolidyyli-1	CH(Me)OCOEt
2-metyylipiperidyyli-1	"
3-metyylipiperidyyli-1	"
4-metyylipiperidyyli-1	"
2,6-dimetyylipiperidyyli-1	"
heksahydro-1a-atsepin-1-yyli	"
heksahydro-1a-atsepin-1-yyli	"
heksahydro-1(2a)-atsokinyyli	"
1,2,3,4-tetrahydroisokinolyyli-2	"
4-metyylipiperatsinyyli-1	"
morfolinyyli-4	"

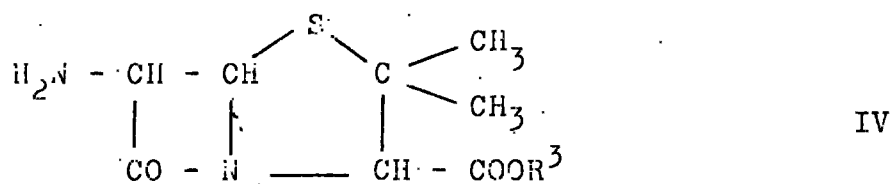
Taulukko 6

R^1	R^2	R^3
etyyli	etyyli	CH_2OCOO propyyli
propyyli	propyyli	"
etyyli	isopropyyli	"
isopropyyli	isopropyyli	$\text{CH}(\text{Me})\text{OCOO}$ propyyli
allyyli	allyyli	"
metyyli	n.butyyli	"
etyyli	t.butyyli	"
metyyli	syklopentyyli	"
metyyli	sykloheksyyli	"
etyyli	sykloheksyyli	$\text{CH}(\text{Me})\text{OCOO}$ -i-butyyli
metyyli	sykloheptyyli	"
metyyli	sykloheksyyli-metyyli	"
metyyli	bensyyli	"
metyyli	p.klooribensyyli	$\text{CH}(\text{Me})\text{OCOO}$ -heksyyli
etyyli	2-kloorietyyli	"
metyyli	fenyyli	"
metyyli	bornyyli	"
n.heptyyli	n.heptyyli	"
metyyli	metyyli	$\text{CH}(\text{Me})\text{NHCOOEt}$
metyyli	metyyli	$\text{CH}(\text{Me})\text{OCOOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
R^1R^2 -		R^3
pyrrolidyyli-1		$\text{CH}(\text{Me})\text{SCOOMe}$
pyrrolidyyli-1		$\text{CH}(\text{Me})\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$
2-metyylipiperidyyli-1		"
3-metyylipiperidyyli-1		"
4-metyylipiperidyyli-1		$\text{CH}_2\text{OCOOCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$
2,6-dimetyylipiperidyyli-1		"
heksahydro-1 <i>H</i> -atsepin-1-yyli		"
heksahydro-1 <i>H</i> -atsepin-1-yyli		$\text{CH}_2\text{OCOOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
heksahydro-1(2 <i>H</i>)-atsoxiinyyli		"
1,2,3,4-tetrahydroisoxainolyyli-2		$\text{CH}_2\text{OCOOCH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$
4-metyylipiperatsinyyli-1		"
morfoliinyyli-4		"

Keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan tunnettujen menetelmien mukaan kuten esim. antamalla amidin tai tioamidin, jolla on kaava III



jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R^6 on O tai S, reaktiokykyisen johdannaisen reagoida 6-aminopenisillaanin hapon esterin kanssa, jolla on kaava IV



jossa R^3 tarkoittaa samaa kuin edellä.

Kaavan III mukaisten amidien tai tioamidien reaktiokykyiset johdannaiset ovat happoamidihalogenideja tai happoamidiasetaalien dialkyyylisulfaattikomplekseja, ja voidaan ne saada tunnettuun tapaan käsittelemällä kaavan III mukaisia yhdisteitä halogenoivilla aineilla kuten fosgeenilla, oksalyylikloridilla, tionyylikloridilla tai tionyylibromidilla tai dialkyyylisulfaatilla kuten dimetyylisulfaatilla. Reaktiot halogenoivien aineiden kanssa annetaan tapahtua inerttisissä, kuivissa orgaanisissa liuotinaineissa kuten dietyyli-etterissä, toluenissa, benseenissä, kloroformissa tai hiilitetrakloridissa. Halogenidit saadaan yleensä hygroskooppisten saostumien muodossa.

Happoamididialkyyylisulfaattikompleksien käsittely vahvoilla emäksillä esim. natriummetoksidilla muuttaa ne happoamidiasetaaleiksi, joilla on kaava V



jossa R^7 on alempi alkyyyliryhmä, joka on peräisin dialkyyylisulfaatista, jonka myöskin voi antaa reagoida 6-aminopenisillaanin hapon esterien kanssa, jonka kaava on IV, keksinnön mukaisten yhdisteiden saamiseksi.

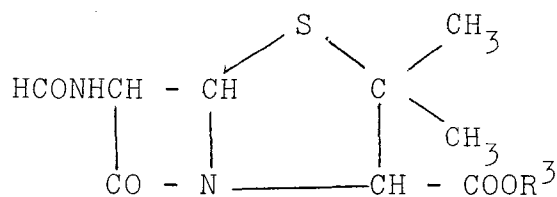
6-aminopenisillaanin hapon esterit, joilla on yleinen kaava IV, voidaan valmistaa käsittelemällä 6-APA:ta yhdisteiden R^3-Y^1 kanssa, jossa kaavassa R^3 tarkoittaa samaa kuin edellä ja Y^1 on halogeeni tai funktionaalisesti samanlainen ryhmä, joka pystyy reagoimaan

karboksiryhmän kanssa muodostaen esterisidoksen, kuten esim. orgaaninen sulfonihappotähde. Reaktion annetaan edullisesti tapahtua orgaanisissa liuotinaineissa kuten dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai heksametyylifosforamidissa.

Vaihtoehtoisesti 6-asyyliaminopenisillaanihappoja, joissa on asyyliiryhmiä, jotka voidaan poistaa rikkomatta penisilliinirengasrakennetta, käsitellään R^3-Y^1 :n kanssa, jossa R^3 ja Y^1 tarkoittavat samaa kuin edellä, 6-asyyliaminopenisillaanihappojen esterien saamiseksi, joista asyyliiryhmät sitten poistetaan kaavan III mukaisten 6-aminopenisillaanihapon esterien saamiseksi. Edullinen menetelmä käsittää bensyylipenisilliinin suolan esim. natrium- tai kaliumsuolan reaktion R^3-Y^1 :n kanssa orgaanisessa liuotinaineessa kuten dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai heksametyylifosforamidissa tai orgaanisen liuotinaineen ja veden seoksessa esim. vesipitoisessa asetonissa tai dioksaanissa bensyylipenisilliinin vastaavan esterin saamiseksi. Fenyyliaesityyli-sivuketju poistetaan menetelmän mukaan, joka on esitetty hollantilaisessa patenttijulkaisussa 401 425 käsittelemällä fosforipentakloridin kanssa tertiäärisen, orgaanisen emäksen läsnäollessa iminokloridin saamiseksi, jonka annetaan reagoida alkoholin kuten propanolin kanssa vastaavan iminokloridin saamiseksi, joka hydrolysoidaan lisäämällä vettä esterin III saamiseksi. Vaihtoehtoisesti voidaan fenyyliaesityyli-sivuketju poistaa entsymaattisen hydrolyysin avulla käyttäen E. coli asylaasia menetelmän mukaan, joka on esitetty ranskalaisessa patenttijulkaisussa 1 576 027.

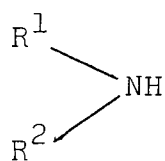
Vielä erään menetelmän mukaan annetaan N-suojatut 6-aminopenisillaaninappojen reagoida R^3-Y^1 :n kanssa vastaavan esterin saamiseksi, josta suojaavat ryhmät poistetaan yleisen kaavan III mukaisten yhdisteiden saamiseksi. Esimerkkejä käytettävistä suojaavista ryhmistä ovat bensyylioksikarbonyyliiryhmä, joka poistetaan katalyyttisen hydrauksen avulla, o-nitrofenyyli-sulfenyyliiryhmä, joka voidaan poistaa käsittelemällä nukleofiilisillä aineilla happamassa pH:ssa (japanilainen patentti 505 176), ja trityyliiryhmä, joka voidaan poistaa lievästi happamalla hydrolyysillä.

Vaihtoehtoisia menetelmiä voidaan käyttää keksinnön mukaisen yhdisteen valmistukseen, 6-formamidopenisillaanihappo voidaan muuttaa esteriksi, joiden kaava on (VI)



VI

jossa R^3 tarkoittaa samaa kuin edellä, antamalla sen reagoida $R^3-Y^1:n$ kanssa aikaisemmin esitetyissä olosuhteissa. VI:n käsittely 1,1-dihalogeenidimetyylieetterin kanssa esim. 1,1-diklooridimetyylieetterin kanssa tertiäärisen, orgaanisen emäksen läsnäollessa antaa tulokseksi reaktiokykyisen johdannaisen, joka reagoi amiinin kanssa, jonka kaava on (VII):



VII

jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, kaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi.

Kolmas menetelmä käsittää kaavan II mukaisten yhdisteiden, sopivasti suolan esim. natrium-, kalium-, kalsium- tai trietyyliammoniumsuolan muodossa, reaktion yhdisteen $R^3-Y^1:n$ kanssa, jossa R^3 ja Y^1 tarkoittavat yllä esitettyjä ryhmiä, yleisen kaavan I mukaisten, keksinnön mukaisten yhdisteiden saamiseksi. Reaktion annetaan edullisesti tapahtua orgaanisissa liuotinaineissa kuten dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai heksametyylifosforamidissa tai vesipitoisessa orgaanisissa liuotinaineissa kuten vesipitoisessa dioksaanissa.

Joissakin keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistustavoissa voi lähtöaine olla suolan muodossa, esimerkiksi natrium-, kalium-, kalsium- tai trietyyliammoniumsuolan muodossa.

Sen lisäksi voidaan käyttää suoloja, joiden kationi on kaavan



mukainen ja A^1 on valittu ryhmästä, johon kuuluu suoria ja haarautuneita alkyyliryhmiä, jotka sisältävät 3-6 hiiliatomia, substituoituja ja substituoimattomia aryylejä ja substituoituja ja substituoimattomia aralkyylejä, ja A^2 , A^3 ja A^4 , jotka ovat samat tai erilaiset, on valittu ryhmästä, johon kuuluu suoria ja haarautuneita alkyyliryhmiä, jotka sisältävät 1-6 hiiliatomia, sillä edellytyksellä, että A^2 , A^3 ja A^4 ovat alkyylejä, jotka sisältävät 3-6 hiiliatomia, kun A^1 on alkyyli.

Seuraavassa esimerkissä on havainnollisesti esitetty sopivia yhdistelmiä, missä A^1 , A^2 , A^3 ja A^4 voivat olla kvaternäärissä ammoniumionissa $A^1A^2A^3A^4N^+$.

Taulukko I. Esimerkkejä radikaalien A^1 - A^4 sopivista yhdistelmistä ionissa $A^1A^2A^3A^4N^+$

A^1	A^2	A^3	A^4
n-propyyli	n-propyyli	n-propyyli	n-propyyli
i-propyyli	i-propyyli	i-propyyli	i-propyyli
n-butyyli	n-butyyli	n-butyyli	n-butyyli
i-butyyli	i-butyyli	i-butyyli	i-butyyli
n-pentyyli	n-pentyyli	n-pentyyli	n-pentyyli
n-heksyyli	n-heksyyli	n-heksyyli	n-heksyyli
fenyyli	metyyli	metyyli	metyyli
fenyyli	etyyli	etyyli	etyyli
p-tolyyli	etyyli	etyyli	etyyli
p-klorofenyyli	etyyli	etyyli	etyyli

Kun radikaalit A^1 - A^4 ovat kaikki erilaiset, niin tuloksena oleva ioni sisältää asymmetrisen keskuksen ja se voi esiintyä kahdessa enantiomeerisessä muodossa. Epimeerisiä muotoja voi esiintyä, jos A^1 , A^2 , A^3 ja/tai A^4 sisältävät yhden tai useampia asymmetrisiä hiiliatomeja.

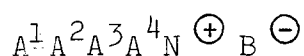
Seuraavassa taulukossa II on esimerkkejä kvaternäärisistä ammoniumioneista, jotka sisältävät asymmetrisen keskuksen:

Taulukko II. Esimerkkejä kvaternäärisestä ammoniumionista $A^1A^2A^3A^4N^+$, joka sisältää asymmetrisen keskuksen

A^1	A^2	A^3	A^4
bentsyyli	n-propyyli	i-propyyli	n-butyyli
bentsyyli	n-propyyli	i-propyyli	sek.butyyli
bentsyyli	n-propyyli	n-butyyli	sek.butyyli
n-propyyli	n-propyyli	n-butyyli	sek.butyyli
n-propyyli	n-propyyli	n-propyyli	sek.butyyli
n-propyyli	n-propyyli	n-propyyli	sek.pentyyli
n-propyyli	n-propyyli	n-propyyli	sek.heksyyli
n-propyyli	n-propyyli	n-butyyli	sek.heksyyli

Lähtöaineen kvaternäärisuolan käyttöä tämän keksinnön mukaisen yhdisteiden valmistuksessa ei ole aikaisemmin kuvattu tämän teknisen alan kirjallisuudessa. Tässä menetelmässä on parhaana pidetty kationi tetra-alkyyliammoniumioni, erityisesti tetrabutyyliammoniumioni. Parhaana pidetyt liuottimet ovat kloroformi, metyleenikloridi ja aseton.

Lähtöaineen kvaternäärisiä ammoniumsuoloja voidaan valmistaa antamalla kyseessä olevan lähtöaineen reagoida kvaternäärisen ammoniumsuolan kanssa, jonka kaava on



jossa A^1 , A^2 , A^3 ja A^4 merkitsevät samaa kuin edellä on esitetty ja B on sopiva anioni kuten esimerkiksi HSO_4^- , Cl^- tai CH_3COO^- , jolloin muodostuu lähtöaineen kvaternäärinen suola.

Yllä olevan kaavan mukaisia suoloja, joissa on anioni B, voidaan valmistaa tunnetulla tavalla, esimerkiksi analogisesti belgialaisen patentin 751 791 mukaan. Anioni B^- on edullisimmin HSO_4^- .

Keksintöä kuvataan seuraavissa esimerkeissä tarkemmin:

Esimerkki 1

1'-etoksikarbonyylioksi-etyyli-6-(heksahydro-1H-atsepin-1-yyli)-metyleeniamino penisillanaatti (menetelmä B)

1-heksametyyleeni-iminokarbokksialdehydi-dimetyyliasetaalina (3,1 g) kloroformissa (50 ml) lisättiin tipottain lämpötilassa $-30^\circ C$ liuokseen, joka sisälsi 1'-etoksikarbonyylioksi-etyyli 6-amino-penisillanaattia (5 g) ja trietyyliamiinia (1,9 ml) kloroformissa (150 ml) 15 minuutin kuluessa. Sitten lämpötilan annetaan nousta arvoon 0° 30 minuutin kuluessa ja seosta sekoitetaan lämpötilassa 0° vielä 60 minuuttia. Vesi (120 ml) lisätään ja sekoittamista jatketaan 10 minuutin ajan. Vesifaasi erotetaan ja orgaaninen faasi pestään vedellä ja tislataan. Jäännös (5 g) antoi vahvan IR-absorptiojuovan kohdalla 1775 cm^{-1} (β -laktaamirengas).

Tuotteen haudottaminen ihmisseerumin kanssa lämpötilassa $37^\circ C$ todettiin aikaansaavan nopean 6-(heksahydro-1H-atsepin-1-yyli)-metyleeniaminopenisillaanin hapon muodostumisen.

1'-etoksikarbonyylioksi-etyyli-6-aminopenisillanaattia valmistettiin siten kuin ruotsalaisessa patenttihakemuksessa 12688/70 on esitetty.

Esimerkki 2

Korvaamalla 1'-etoksikarbonyylioksi-etyyli-6-amino-penisilla-naatti esimerkissä 1 1'-asetoksi-etyyli 6-aminopenisillanaatilla ja etoksikarbonyylioksimetyyli 6-amino-penisillanaatilla saatiin 1-asetoksi-etyyli- ja etoksikarbonyylioksimetyyli 6-(heksahydro-1H-atsepin-1-yyli)-metyleeniaminopenisillanaatti. Yhdisteet osoittivat vahvan β -laktaami-absorption infrapunaspektrissä (IR) kohdalla 1775 cm^{-1} ja hydrolysoituivat nopeasti ihmisseerumin avulla vastaaviksi penisillaanihapoiksi.

Esimerkki 3

1'-etoksikarbonyylioksietyyli-6-(piperidyyli-1-)-metyleeni-aminopenisillanaatti.

Fosforipentakloridtiin (1,7 g, 0,008 moolia) ja kinoliiniin (1,8 g, 0,016 moolia) kuivassa metyleenikloridissa (50 ml) lisättiin 1'-etoksikarbonyylioksietyyli-bentsyyliipenisillinaattia (3,2 g, 0,007 moolia) hämmäntäen ja jäädyttäen -40°C :seen. Tunnin kuluttua lisättiin tiipottain 15 ml suolaliuosta liuokseen ja lämpötilan annettiin kohota 0°C :seen. 15 minuutin kuluttua kuivattiin orgaaninen faasi ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös käsiteltiin petrolieetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin kiteinen massa (2,8 g, 100 %), IR- 1790 cm^{-1} (β -laktaami). Tämän aineen (2,8 g, 0,007 moolia) ja trietyyliamiinin (0,84 ml, 0,006 moolia) liuokseen kloroformissa (50 ml) -50° - -60°C :ssa lisättiin tipottain N-piperidyylikloroformiminiumkloridia (1,1 g, 0,006 moolia) kloroformissa (20 ml). Seos pidettiin kuivassa argon-atmosfäärissä 1,5 tuntia, jona aikana lämpötila kohosi 0°C :seen. Liuotin haihdutettiin tyhjössä 40°C :ssa ja jäännös lietetettiin kuivaan asetoniin (100 ml) ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin tyhjössä ja jäljelle jäävä öljy käsiteltiin petrolieetterillä, kunnes se kiteytyi, saanto 1,2 g, IR-absorptio 1760 cm^{-1} (β -laktaami), NMR: singlet 400 cps (metyleeni-imino), multiplet 320 cps (penisilliinirenkaan 5- ja 6-asema).

Esimerkki 4

1'-asetoksietyyli-6-(piperidyyli-1-)-metyleeniaminopenisillanaatti

Valmistettiin esimerkissä 3 kuvatulla tavalla 1'-asetoksietyyli-bentsyyliipenisillinaatista (2,94 g, 0,007 moolia) ja N-piperidyylikloroformiminiumkloridista (1,1 g, 0,006 moolia), jolloin saatiin puolikiteinen massa. IR-absorptio 1760 cm^{-1} (β -laktaami).

Esimerkki 5

Etoksikarbonyylioksimetyyli-6-(heksahydro-1H-atsepin-1-yyli)-metyleeniaminopenisillanaatti

Valmistettiin esimerkissä 3 esitetyllä tavalla etoksikarbonyylioksietyyli-bentsyyliipenisillinaatista ja heksahydro-1H-atsepin-1-yyli-kloroformiminiumkloridista (1,15 g, 0,006 moolia), jolloin saatiin öljy. IR-absorptio 1760 cm^{-1} (β -laktaami).

Esimerkki 6

Fenoksikarbonyylioksimetyyli-6-(etyyli-isopropyyli)-metyleeni-aminopenisillanaatti

Valmistettiin esimerkissä 3 esitetyllä tavalla fenoksikarbonyylioksimetyyli-bentsyyliipenisillinaatista (3,4 g, 0,007 moolia) ja N-etyyli-N-isopropyylikloroformiiniumkloridista (1,02 g, 0,006 moolia), jolloin saatiin öljymäinen tuote. IR-absorptio 1775 cm^{-1} (β -laktaami).

Esimerkki 7

Fenoksikarbonyylioksimetyyli-6-(N,N-dimetyyli)-metyleeniaminopenisillanaatti

Valmistettiin esimerkissä 3 esitetyllä tavalla fenoksikarbonyylioksimetyyli-bentsyyliipenisillinaatista (3,4 g, 0,007 moolia) ja N,N-dimetyyliokloroformiiniumkloridista (0,77 g, 0,006 moolia), jolloin saatiin puolikiteinen massa. IR-absorptio 1775 cm^{-1} (β -laktaami).

Esimerkki 8

1'-etoksikarbonyylioksi-etyyli-6-(heksahydro-1H-atsepin-1-yyli)-metyleeniaminopenisillanaatti

1,02 g (3 mmoolia) tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia liuotettiin 8,92 ml:aan 1,008 M NaOH (9 mmoolia) jäähdyttäen jäällä ja hämmentäen. Lisättiin 0,94 g (3 mmoolia) 6-(heksahydro-1H-atsepin-yyli)-metyleeniaminopenisillaanihappohydrokloridia liuotettuna 15 ml:aan etanoolitonta kloroformia. Seosta hämmennettiin voimakkaasti 30 minuuttia jäähdyttäen jäällä. Orgaaninen faasi erotettiin ja kuivatettiin natriumsulfaatilla 30 minuuttia hämmentäen ja jäähdyttäen jäällä. Liuos haihdutettiin tyhjöissä ja jäännös liuotettiin 10 ml:aan kuivaa asetonia. Lisättiin 0,55 g (3,6 mmoolia) α -klooridietyylikarbonaattia liuotettuna 5 ml:aan kuivaa asetonia 5 minuutin kuluessa hämmentäen ja jäähdyttäen jäällä. Seos lämmitettiin 50°C :seen ja hämmennettiin 6 tuntia 50°C :ssa. Liuos haihdutettiin tyhjöissä ja jäännös liuotettiin 20 ml:aan etyyliasetaattia. Liuos pestiin 15 ml:lla vettä, 10 ml:lla 5-%:ista natriumbikarbonaattiliuosta ja 10 ml:lla tyydytettyä NaCl-liuosta, käsiteltiin hiilellä, kuivatettiin natriumsulfaatilla jäähdyttäen jäällä ja hämmentäen ja haihdutettiin tyhjöissä. Jäännös käsiteltiin petroleetterillä, jolloin saatiin 1'-etoksikarbonyylioksietyyli-6-(heksahydro-1H-atsepin-1-yyli)-metyleeniaminopenisillanaattia (0,43 g) viskoottisena öljynä. Tuotteelle todettiin seuraava NMR-spektri CDCl_3 :ssa 60 MHz:

$\delta = 1,33(\text{t})J_{\text{HH}}=7\text{Hz}$ (3H), $\delta = 1,5-1,9(\text{m})$ (17H), $\delta = 3,38(\text{m})$ (4H) $\delta = 4,26(\text{q})J_{\text{HH}}=7\text{Hz}$ (2H) $\delta = 4,37(\text{d})$ (1H), $\delta = 5,07(\text{d})J_{\text{HH}}=\text{Hz}$ (1H), $\delta = 5,46(\text{d})J_{\text{HH}}=4\text{Hz}$ (1H) $\delta = 6,82(\text{kaksoiskvartetti})J_{\text{HH}}=5\text{Hz}$ (1H) $\delta = 7,61(\text{s})$ (1H)

Esimerkki 9

1'-etoksikarbonyylioksietyyli-6 β -(heksahydro-1H-atsepin-1-yyli)-metyleeniaminopenisillanaattihiydrokloridin valmistus

A. Lähtöaineena käytetyn 1'-etoksikarbonyylioksietyyli-6 β -aminopenisillanaatin valmistus

Liuos, jossa oli 1'-etoksikarbonyylioksietyylibentsyylibenisillanaattia (7,4 g, 0,016 moolia) 10 ml:ssa kuivaa etanolitonta kloroformia, lisättiin hämmentäen fosforipentakloridin (3,8 g, 0,018 moolia) ja kinoliinin (4,8 g, 0,037 moolia) seokseen 25 ml:ssa kuivaa etanolitonta kloroformia -20°C:ssa kuivassa typpikaasuatmosfäärissä. Kun oli hämmennetty tässä lämpötilassa tunnin ajan jäähdytettiin liuos -30°C:seen ja lisättiin kuivaa propanolia (12 ml) 20 minuutin kuluessa. Lämpötilan annettiin kohota -15°C:seen 30 minuutissa, tämän jälkeen lisättiin kylmää suolaliuosta (25 ml) voimakkaasti hämmentäen, jolloin lämpötila kohosi -5°C:seen. Reaktioseos kaadettiin 50 ml:aan jääkylmää ligroiinia ja hämmennettiin 15 minuuttia, tämän jälkeen lisättiin vielä 55 ml jääkylmää ligroiinia ja seosta hämmennettiin vielä 10 minuuttia. Seoksen annettiin sitten erottua ja öljy-vesi-faasi kerättiin ja uutettiin 30 ml:lla kloroformia. Kloroformifaasi kuivattiin 0°C:ssa natriumsulfaatilla ja öljy-vesi-faasi otettiin talteen ja uutettiin 30 ml:lla kloroformia. Kloroformifaasi pestiin 2x100 ml jääkylmää tyydytettyä natriumbikarbonaattiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Infrapuna-analyysi (CDCl₃) osoitti β -laktaamin (1775 cm⁻¹) ja esterin (17355 cm⁻¹). NMR (CDCl₃) osoitti C₍₆₎H, 1H, d 4,51 ppm:ssa (J=4,0 Hz) ja C₍₅₎H, 1H, d 5,44 ppm:ssa (J=4,0 Hz).

B. 1'-etoksikarbonyylioksietyyli-6 β -(heksahydro-1H-atsepin-1-yyli)-metyleeniaminopenisillanaattihiydrokloridin valmistus

1'-etoksikarbonyylioksietyyli-6 β -aminopenisillanaatin (3,3 g, 0,01 moolia) hämmennettynä jääkylmään liuokseen 35 ml:ssa kuivaa etanolitonta kloroformia lisättiin trietyyliamiinia (2,8 ml, 0,02 moolia) ja sitten 1,1-diklooridimetyylieetteriä (1,1 g, 0,01 moolia). Liuos sai seistä huoneenlämmössä yli yön, ja se jäähdytettiin sitten jäähauteella, minkä jälkeen lisättiin heksametyleni-imiiniä (1,1 ml, 0,01 moolia). Seos säilytettiin jääkaapissa yli yön, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös jaettiin etyyliasetaattiin ja veteen. Etyyliasetaattifaasin kuivaamisen jälkeen poistettiin liuotin, jolloin saatiin 3,8 g öljyjäännöstä joka sisälsi noin 80 %

haluttua tuotetta sen NMR-spektrin mukaan, mikä vastaa noin 70 %:n saantoa. Isopropanolisen kloorivedyn avulla, jota seurasi eetterin lisäys. Tuote antoi NMR-spektrin (D_2O), joka vastasi sitä, joka saadaan kyseisen tuotteen autenttisella näytteellä, esimerkiksi

$C_{(5)}H$ IH d 5,56 ppm:ssa (I = 4,0 Hz)

$C_{(6)}H$ IH d 5,64 ppm:ssa (I = 4,0 Hz)

Esimerkki 10

2'-Etyyli-heksyylioksikarbonyylioksi-metyyli-6-heksahydro-1H-atsepin-1-yyli-metyleeniamino-penisillanaatin valmistus

Bentsyylipenisilliinin (18,6 g, 0,05 moolia) kaliumsuolan jääkylmään liuokseen 50 ml:ssa DMF lisättiin kloorimetyyli-2-etyyli-heksyylikarbonaattia (11,0 g, 0,05 moolia) liuotettuna 50 ml:aan DMF 15 minuutin kuluessa. Liuosta hämmennettiin yli yön. Reaktioseos kaadettiin 200 ml:aan tyydytettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja uutettiin 3x200 ml etyyliasetaattia. Orgaanisen liuottimen yhdistetyt uutteen pestiin 3x200 ml:lla laimeata natriumbikarbonaattia, 50 ml:lla tyydytettyä suolaliuosta, kuivatettiin $MgSO_4$:llä ja haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin 17,0 g öljyä. Jäännös pestiin toistuvasti dekantoimalla petroolieetterillä ja se liuotettiin sen jälkeen etyyliasetaattiin, hämmennettiin 1 g:n kanssa aktiivihieletä, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin 5,3 g öljymäistä jäännöstä. Ohutlevykromatografia (etyyliasetaatti-piigeeli) osoitti kolme täplää UV:ssä. 2'-etyyli-heksyylioksikarbonyylioksi-metyylibentsyylipenisillinaatti (4,7 g) (R_f 0,37) eristettiin kolonnikromatografiolla. Tuote osoitti voimakasta IR-absorptiota 1790-1740 ja 1670 cm^{-1} johtuen β -laktaamista, esterikarbonyyleista ja amidista.

NMR ($CDCl_3$) δ = 0,70-2,10 (m), 15 H; 1,40 (s) 6H; 3,58 (s) 2H; 4,00-4,40 (m) 2H; 4,32 (s) 1H, 5,41 (d) $J=4\text{Hz}$ 1H; 5,62 (q) $J_1=4\text{Hz}$, $J_2=7\text{Hz}$ 1H; 5,65 (s) 2H, 6,35 (d) $J=7\text{Hz}$ 1H; 7,20 (s) 5H.

Hämmennettyyn PCl_5 -liuokseen (2,1 g, 10mmoolia) kuivassa etanolivapaassa kloroformissa (25 ml) lisättiin kinoliinia (2,0 g, 20 mmoolia) ja, jäähdyttämisen jälkeen -15°C :seen, 2'-etyyli-heksyylioksikarbonyylioksi-metyyli-bentsyylipenisillinaattia (4,5 g, 8,8 mmoolia) liuotettuna kloroformiin (10 ml). Kun oli hämmennetty 15 minuuttia -15°C :ssa, lisättiin n-propanolia (7,5 ml, 100 mmoolia) 10 minuutin kuluessa. Seos pidettiin -10°C :ssa vielä 15 minuuttia, tämän jälkeen lisättiin tyydytetty suolaliuos (25 ml) voimakkaasti hämmennetään. 15 minuutin kuluttua -10°C :ssa lisättiin petroolieetteriä (2000 ml) ja seos pidettiin -10°C :ssa tunnin ajan. 2'-etyyli-

heksyylioksikarbonyylioksi-metyyli-6-aminopenisillanaattihydrokloridia saatiin keltaisena puolikiinteänä saostumana, jota käytettiin välittömästi seuraavaan vaiheeseen.

2'-Etyyli-heksyylioksikarbonyylioksi-metyyli-6-aminopenisillanaattihydrokloridi kuivaliuoskloroformissa jäähdytettiin -30°C :seen hämmentäen kuivassa inertissä argonkaasussa. Lisättiin 2,83 ml (0,020 moolia) trietyyliamiinia. Liuos, jossa oli 1,76 g (0,00967 moolia) heksahydro-1H-atsepin-1-yyli-7-kloroformiiniumkloridia 7,5 ml:ssa kuivaa etanolivapaata kloroformia, lisättiin hämmentäen 20 minuutin kuluessa, jona aikana lämpötila pidettiin -25°C :ssa. Seosta hämmennettiin jäähdyttäen jäällä vielä 30 minuuttia. Liuos haihdutettiin tyhjössä $+20^{\circ}\text{C}$:ssa. Trietyyliamiinihydrokloridi saostettiin trituroimalla jäännös 30 ml:lla asetonia. Saostuma suodatettiin ja liuos haihdutettiin tyhjössä $+20^{\circ}\text{C}$:ssa. Jäännös trituroitiin 2x50 ml:lla petroolieetteri, haihdutettiin ja liuotettiin 10 ml:aan 4-metyyli-2-pentanoonia. Kun liuos oli säilytetty $+3^{\circ}\text{C}$:ssa yli yön saatiin 2'-etyyli-heksyylioksikarbonyylioksi-metyyli-6-(heksahydro-1H-atsepin-1-yyli)-metyleeniamino-penisillanaattia sakkanä. Sulamispiste $119-121^{\circ}\text{C}$. IR (KBr): voimakas absorptio 1785 cm^{-1} :ssa, 1760 cm^{-1} :ssa ja 1690 cm^{-1} :ssa johtuen β -laktaamista, karbonaatista ja esterikarbonyyleista, ja iminoryhmästä.

Esimerkki 11

Etoksikarbonyylioksimetyyli-6 β -7-(heksahydro-1-(2H)-atsokinnyyli)-metyleeniamino-7-penisillanaattihydrokloridin valmistus

Liuos, jossa oli etoksikarbonyylioksimetyyli-6 β -aminopenisillanaattihydrokloridia (5,4 g, 0,015 moolia) 30 ml:ssa kuivaa etanolivapaata kloroformia, jäähdytettiin -40°C :seen ja lisättiin trietyyliamiinia (4,2 ml, 0,030 moolia) hämmentäen. Saatuun liuokseen lisättiin heksahydro-1(2H)-atsokinnyyli-7-kloroformiiniumkloridin (2,9 g, 0,015 moolia) liuos 7 ml:ssa kuivaa etanolivapaata kloroformia -30°C :ssa hämmentäen. Reaktioseoksen lämpötila sai kohota -5°C :seen tunnin kuluessa, tämän jälkeen ravisteltiin liuos jääkylmän tyydytetyn suolaliuoksen kanssa (3x115 ml) ja kuivattiin magneesiumsulfaattilla jähasteella. Liuotin haihdutettiin sitten alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin 12 ml:aan metyyli-isobutyryliketonia ja jätettiin seisomaan $+5^{\circ}\text{C}$:ssa yli yön, minkä jälkeen saatiin kiteinen tuote.

Saanto 2,7 g, sulamispiste 137-139°C (hajoten).

$\alpha_D^{20} = +204,5^\circ$ (c=1, 96% etanoli). IR (KBr): 1800 cm^{-1} (β -laktaamikarbonyyli), 1765 cm^{-1} (esterikarbonyyli), 1680 cm^{-1} ($\text{CH}=\text{NH}$). NMR (CDCl_3): leveä piikki 5,61 ppm:ssa (2H, protoneja penisilliinirenkaan 5- ja 6-asemassa), kaksoispiikki 7,91 ppm:ssa (1H, J = 11 Hz, $\text{N}-\text{CH}=\text{NH}$), kaksoispiikki 11,78 ppm:ssa (1H, J=11 Hz, $\text{N}-\text{CH}=\text{NH}$).

Esimerkki 12

1'-etoksikarbonyylioksietyyli-6 β -[⁻(heksahydro-1(2H)-atsokinyyli)-metyleeniamiin]-penisillanaatti hydrokloridin valmistus

Liuos, jossa oli 0,02 moolia 1'-etoksikarbonyylioksietyyli-6 β -aminopenisillanaatti hydrokloridia 40 ml:ssa kuivaa etanolivapaata kloroformia, jäädytettiin -40°C:seen ja trietyyliamiinia (5,5 ml, 0,04 moolia) lisättiin hämmentäen. Lämpötilan annettiin kohota -30°C:seen ja [⁻heksahydro-1(2)-atsokinyyli]-kloroformiiniumkloridin (3,9 g, 0,02 moolia) liuos 10 ml:ssa kuivaa etanolivapaata kloroformia lisättiin hämmentäen. 50 minuutin kuluttua reaktioseoksen lämpötila oli kohonnut -15°C. Liuotin haihdutettiin sitten tyhjössä ja liuosjäännökseen lisättiin 100 ml kuivaa toluenia. Liukenematon aine poistettiin suodattamalla ja suodos ravisteltiin vesipitoisen kaliumkloridikloorivetypuskurin kanssa, pH 2,2 (4x150 ml). Yhdistetyt vesifaasit pestiin 100 ml:lla toluenia ja sitten lisättiin 170 g natriumkloridia vesifaasiin, joka uutettiin kloroformilla (3x100 ml). Kun yhdistetyt kloroformifaasit oli kuivattu magnesiumsulfaatilla jäähauteella poistettiin liuotin tyhjössä ja jäännös liuotettiin 20 ml:aan metyyliisobutyliketonia ja jätettiin seisomaan +5°C:ssa yli yön, minkä jälkeen saatiin kiteinen tuote. Saanto 2,9 g, sulamispiste 131-135°C (hajoten) $\alpha_D^{20} = +190,3^\circ$ (c=1, 96% etanoli). IR (KBr): 1800 cm^{-1} (β -laktaamikarbonyyli), 1760 cm^{-1} (esterikarbonyyli), 1675 cm^{-1} ($\text{CH}=\text{NH}$). NMR (CDCl_3): leveä piikki vid 5,65 ppm (2H, protoneja penisilliinirenkaan 5- ja 6-asemassa) kaksoispiikki 7,89 ppm:ssa (1H, J=12 Hz, $\text{N}-\text{CH}=\text{NH}$), kaksoispiikki 11,88 ppm:ssa (1H, J = 12Hz, $\text{N}-\text{CH}=\text{NH}$).

Esimerkki 13

1'(S)-etoksikarbonyylioksietyyli-6 β (heksahydro-1H-atsepin-1-yyli)-metyleeniaminopenisillanaatti hydrokloridin valmistus (optinen isomeeri)

A. 1'(S)-etoksikarbonyylioksietyyli-6 β -aminopenisillanaatti hydrokloridin valmistus. Liuos, jossa oli 1'(S)-etoksikarbonyylioksietyylibentsyylipenisillinaatti (7,4 g, 0,016 moolia) 10 ml:ssa kuivaa etanolivapaata kloroformia, lisättiin fosforipentakloridin (3,8 g, 0,018 moolia) ja kinoliinin (4,8 g, 0,037 moolia) hämmennet-

tyyn seokseen 25 ml:ssa kuivaa etanolivapaata kloroformia -20°C :ssa kuivassa typpikaasuatmosfäärissä. Kun oli hämmennetty tässä lämpötilassa tunnin ajan jäädytettiin liuos -30°C :seen ja kuivaa propaanolia (12 ml) lisättiin 20 minuutin kuluessa. Lämpötila sai kohota -15°C :seen 30 minuutissa, tämän jälkeen lisättiin kylmää suolaliuosta (25 ml) voimakkaasti hämmentäen lämpötilan kohotessa -5°C :seen.

Reaktioseos kaadettiin 50 ml:aan jääkylmää ligroiinia ja hämmennettiin 15 minuuttia, tämän jälkeen lisättiin vielä 55 ml jääkylmää ligroiinia ja seosta hämmennettiin vielä 10 minuuttia. Seoksen annettiin sitten erottua ja öljy-vesi-faasi otettiin talteen ja uutettiin 30 ml:lla kloroformia. Kloroformifaasi kuivatettiin 0°C :ssa natriumsulfaatilla. Infrapuna-analyysi (CHCl_3) osoitti β -laktaamin (1790 cm^{-1}) ja esterin (1765 cm^{-1}). NMR (CDCl_3) osoitti $\text{C}_{(6)}\text{H}$, 1H, d 5,68 ppm:ssa ($J=4,0\text{ Hz}$) ja $\text{C}_{(5)}\text{H}$, 1H, d 5,20 ppm:ssa ($J=4,0\text{ Hz}$).

B. 1'(S)-etoksikarbonyylioksietyyli-6 β -(heksahydro-1H-atsepin-1-yyli)-metyleeniaminopenisillanaattihiydrokloridi

Edellä saatuun 1'(S)-etoksikarbonyylioksietyyli-6 β -aminopenisillanaattihiydrokloridin kloroformiliuokseen, joka oli liuotettu -40°C :seen, lisättiin hämmentäen trietyyliamiinia (5,80 ml, 0,042 moolia). Lämpötilan annettiin kohota -25°C :seen ja tämän jälkeen lisättiin tipoittain heksahydro-1H-atsepin-1-yyli-kloroformiiniumkloridin liuos (3,79 g, 0,021 moolia) 10 ml:ssa kuivaa etanolivapaata kloroformia. Seosta hämmennettiin sitten 0°C :ssa 30 minuuttia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen alennetussa paineessa sekoitettiin saatu jäännös kuivan asetonin (50 ml) kanssa ja suodatettiin. Suodos vapautettiin liuottimesta ja uutettiin petrolieetterillä, minkä jälkeen siirappimainen jäännös liuotettiin hämmentäen 10 ml:n 2-pentanonia. Liuos pidettiin $+5^{\circ}\text{C}$:ssa yli yön, minkä jälkeen raakatuote kiteytettiin ja otettiin talteen suodattamalla. Raakatuote liuotettiin metyleenikloridiin (12 ml) ja pestiin kylmällä tyydytetyllä suolaliuoksella (2x15 ml). Kun orgaaninen faasi oli kuivattu natriumsulfaatilla poistettiin liuotin alennetussa paineessa ja jäännös sekoitettiin kuivan asetonin (5 ml) kanssa, jolloin saatiin analyttisesti puhdas kiinteinen tuote, sulamispiste $147-149^{\circ}\text{C}$ (hajoten).

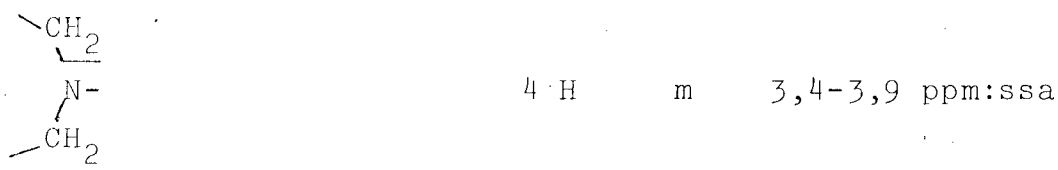
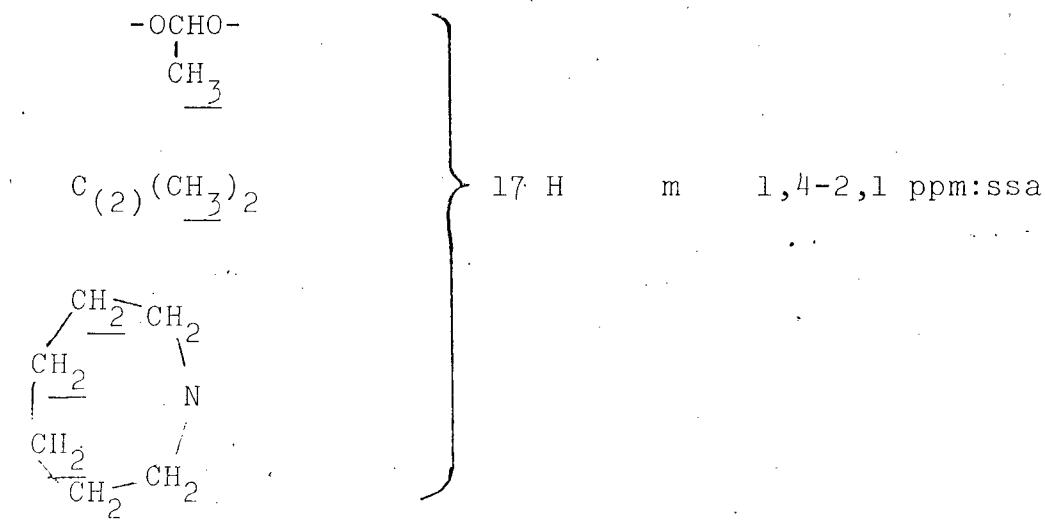
$\alpha_{\text{D}}^{20} = +163,5^{\circ}$ ($c=1$, 96% etanoli). IR (KBr): 1795 cm^{-1} (β -laktaamikarbonyyli), 1760 cm^{-1} (esteri karbonyyli), 1675 cm^{-1} ($-\text{CH}=\text{NH}$).

Tuotteen protoni-NMR spektri osoitti ainoastaan yhden merkin C-3 protonista, mikä osoittaa että ainoastaan yksi stereoisomeeri on läsnä. Tämä vahvistettiin hiili-13 NMR-spektrillä CDCl_3 :ssa, koska vain yksi merkki oli näkyvässä 2 β -metyylihiiliatomista 29,44 ppm:ssa (TMS:sta), kun taas kahden stereoisomeerin seos antoi merkit tästä hiiliatomista 29,51 ja 30,50 ppm:ssa.

Todettu: C 50,21, H 6,62, Cl 7,55, N 8,89, S 6,56.

Laskettu: $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S}$, C 50,25, H 6,75, Cl 7,42, N 8,79, S 6,71.
NMR-analyysi antoi seuraavat arvot:

NMR (D_2O): $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 3 H t 1,27 ppm:ssa ($J=7,0$ Hz)



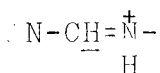
$-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 2 H q 4,25 ppm:ssa ($J=7,0$ Hz)

$\text{C}_{(3)}\text{H}$ 1 H s 4,65 ppm:ssa

$\text{C}_{(5)}\text{H}$ 1 H d 5,56 ppm:ssa ($J=4,0$ Hz)

$\text{C}_{(6)}\text{H}$ 1 H d 5,64 ppm:ssa ($J=4,0$ Hz)

$-\text{OCH}-$
|
 CH_3 1 H q 6,79 ppm:ssa ($J=5,5$ Hz)



1 H

s,

8,05 ppm:ssa

leveä

Esimerkki 14

1'-Isopropylioksiokarbonyylioksietyyli-6 β -(heksahydro-1H-atsepin-1-yyli)-metyleeniaminopenisillanaattihiydrokloridi

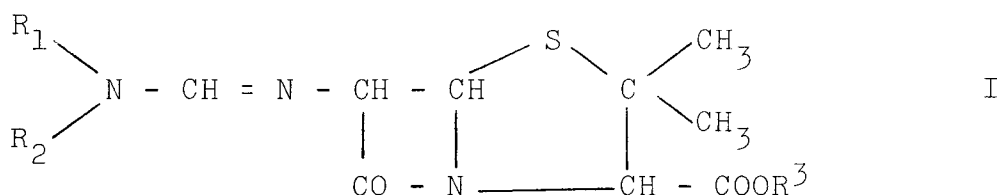
Liuos, jossa oli 1'-isopropylioksiokarbonyylioksietyyli-bentsyyliopenisillinaattia (4,65 g, 0,01 moolia) 30 ml:ssa kuivaa tolueenia, jäädytetty -20°C:seen kuivassa typpi-atmosfäärissä. Hämmennettyyn liuokseen lisättiin kuivaa pyridiiniä (4,05 ml, 0,05 moolia) ja sen jälkeen fosforipentakloridia (2,85 g, 0,0125 moolia) annoksittain. Seosta hämmennettiin -5°C:ssa 2 tuntia. Saostunut pyridiinihiydrokloridi poistettiin suodattamalla ja suodos ravisteltiin 2x50 ml:n kanssa jääkylmää tyydytettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja sen jälkeen 50 ml:n kanssa jääkylmää tyydytettyä suolaliuosta ja sitten kuivattiin magnesiumsulfaattilla jäähauteella. Suodattamisen jälkeen liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin 5,0 g vastaavaa iminokloridia öljymäisenä jäännöksenä. Tämä liuotettiin 15 ml:aan kuivaa etanolivapaata kloroformia ja liuos jäädytettiin kuivassa typpi-atmosfäärissä -30°C:seen, minkä jälkeen lisättiin hämmentäen 2,14 ml vetykloridin (0,009 moolia) 4,15-M liuosta 1,3-propaanidiolissa. Lämpötilan annettiin 30 minuutissa kohota -15°C:seen ja sitten lisättiin liuos, jossa oli 3,4 g natriumkloridia 15 ml:ssa vettä, voimakkaasti hämmentäen 5 minuutin kuluessa, jolloin lämpötila kohosi -5°C:seen. Sitten lisättiin 63 ml jääkylmää ligroinia ja seosta hämmennettiin 20 minuuttia. Ligroiini-vesifaasit poistettiin dekantoimalla ja jäljellejäävä massa pestiin 2x50 ml:lla kylmää eetteriä, liuotettiin sitten 50 ml:aan kuivaa etanolivapaata kloroformia. Liuos jäädytettiin -30°C:seen kuivassa typpi-atmosfäärissä ja lisättiin trietyyliamiinia (2,61 ml, 0,0187 moolia) hämmentäen ja sen jälkeen (heksahydro-1H-atsepin-1-yyli)-kloroformiumkloridiin (1,84 g, 0,009 moolia) liuos 5 ml:ssa kuivaa etanolivapaata kloroformia. Liuoksen lämpötilan annettiin 30 minuutissa kohota -20°C:seen, minkä jälkeen lisättiin hämmentäen 50 ml jääkylmää tyydytettyä suolaliuosta. Kloroformifaasi ravisteltiin vielä 50 ml:n kanssa jääkylmää tyydytettyä suolaliuosta ja kuivattiin magnesiumsulfaattilla jäähauteella 30 minuuttia. Suodatettiin ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa, minkä jälkeen jäännös liuotettiin

20 ml:n metyyli-isobutyryliketonia ja jätettiin seisomaan jääkaapissa yli yön, jolloin saatiin kiteinen tuote (0,37 g).

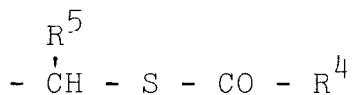
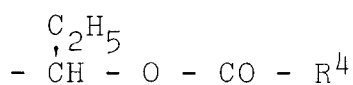
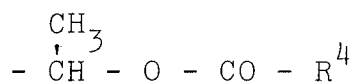
IR (KBr): 1790 cm^{-1} (β -laktaamikarbonyyli), 1760 cm^{-1} (esterikarbonyyli), 1680 cm^{-1} ($\text{CH}=\text{NH}$ -). NMR(CDCl_3): leveä piikki 5,57 ppm:ssa (2H, protoneja penisilliinirenkaan 5- ja 6-asemissa), leveä piikki 7,80 ppm:ssa (1H, $\text{N}-\text{CH}=\text{NH}$).

Patenttivaatimus

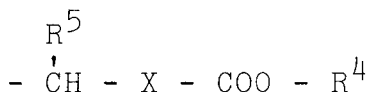
Analogiamenetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



sekä sen terapeuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R^1 ja R^2 , jotka ovat samoja tai erilaisia, ovat 1-10 hiiliatomia sisältäviä alkyyliryhmiä, 3-7 hiiliatomia sisältäviä sykloalkyyliryhmiä, 4-10 hiiliatomia sisältäviä sykloalkyyli-alkyyli-ryhmiä, monosyklisiä tai bisyklisiä aryyli-ryhmiä tai heterosyklisiä ryhmiä tai sellaisia ryhmiä, joissa R^1 ja R^2 yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa muodostavat heterosyklisen rengasrakenteen, R^3 on

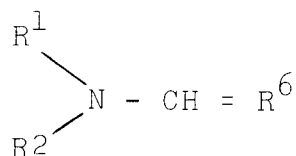


tai



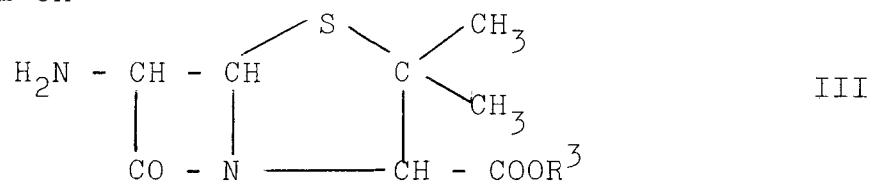
jossa ryhmät R^4 ovat 1-8 hiiliatomia sisältäviä alkyyliryhmiä, 3-7 hiiliatomia sisältäviä sykloalkyyliryhmiä, aryyli-, aralkyyli- tai heterosyklisiä ryhmiä, jolloin alkyyli-, sykloalkyyli-, aryyli-, aralkyyli- tai heterosykliset ryhmät voivat olla substituoidut yhdellä tai useammalla ryhmällä, jotka ovat aminoryhmiä, substituoituja aminoryhmiä, kuten metyyliamino-, dietyyliamino- tai asetamido-ryhmät, halogeeneja, nitro- trifluorimetyyli-, 1-4 hiiliatomia sisältäviä alkoksiryhmiä tai 1-8 hiiliatomia sisältäviä alkyylitio-ryhmiä, R^5 on vety, metyyli tai etyyli ja X on -O-, -NH- tai -S-, lukuunottamatta patenttihakemuksen 695/72 mukaiset yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että

A. yhdisteen, jonka kaava on



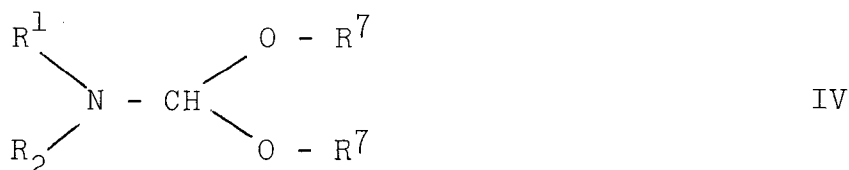
II

jossa kaavassa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R^6 on -O- tai -S-, reaktiokykyisen johdannaisen annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on

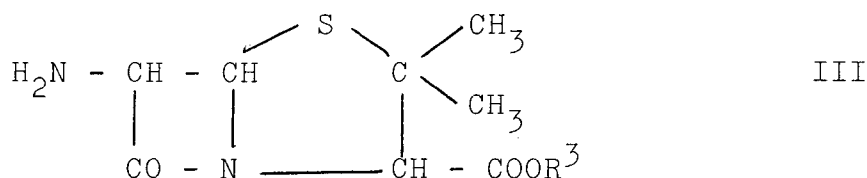


jossa R^3 on sama kuin edellä,

B. Yhdisteen, jonka kaava on

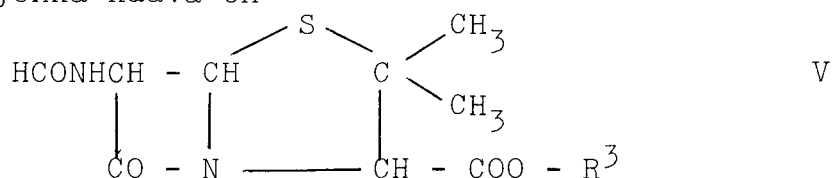


jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R^7 on alkyyliryhmä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on



jossa R^3 tarkoittaa samaa kuin edellä,

C. yhdisteen, jonka kaava on

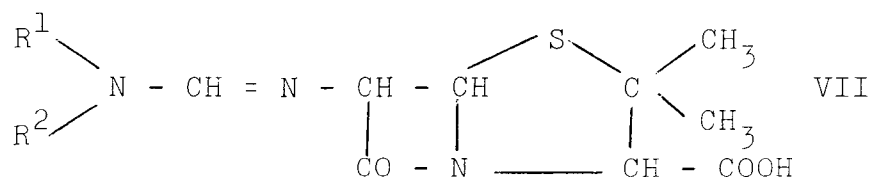


jossa R^3 tarkoittaa samaa kuin edellä, halogenoidun johdannaisen annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on



jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä,

D. yhdisteen, jonka kaava on



jossa R^1 ja R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on



jossa R^3 tarkoittaa samaa kuin edellä ja Y^1 on halogeeni tai funktionaalisesti ekvivalentti ryhmä.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland P 54601 (COTD 499/02)

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

28.6 1962 Antti A. Lyytinen

Allekirjoitus