

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 146940 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 0385/77

(51) Int.Cl.³: C 07 D 498/04

(22) Indleveringsdag: 28 jan 1977

(41) Alm. tilgængelig: 01 aug 1977

(44) Fremlagt: 20 feb 1984

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 31 jan 1976 GB 3892/76 08 maj 1976 GB 19002/76

(71) Ansøger: *BEECHAM GROUP LIMITED; Brentford, GB.

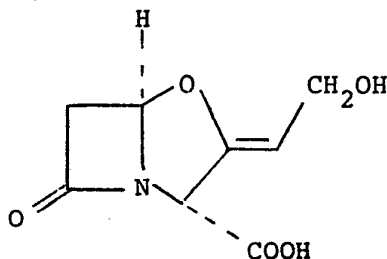
(72) Opfinder: Roger John *Ponsford; GB.

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af sulfid-, sulfoxid- eller sulfonylderivater af clavulansyre

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte β -lactamringholdige forbindelser, nemlig sulfid-, sulfoxid- eller sulfonylderivater af clavulansyre, med hvilke forbindelser der kan fremstilles farmaceutiske præparater.

I belgisk patentskrift nr. 827.926 er bl.a. beskrevet clavulansyre, som har formelen I

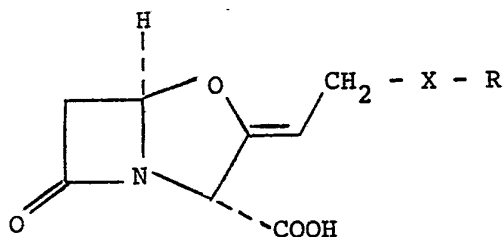


I

UK 146940 B

og salte og estere deraf. Det har nu vist sig, at sådanne forbindelser kan omdannes til thioethere, som har β -lactamase-inhiberende egenskaber og en vis antibakteriel virkning.

Den foreliggende opfindelse bygger på denne erkendelse og angår en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med den almene formel II



II

hvor X betegner S, SO eller SO_2 , R betegner carbonhydrid, der eventuelt er substitueret med halogen og/eller grupper med underformlerne OR^1 , OCOR^1 , COR^1 , COOR^1 , NHR^1 , NR^1R^2 , NHCOR^1 , NR^2COR^1 , NHCOOR^1 eller NR^2COOR^1 , hvor R^1 betegner hydrogen eller en carbonhydridgruppe med højst 8 carbonatomer, og R^2 betegner alkyl med 1 - 3 carbonatomer, eller R betegner en eventuelt substitueret heteroaromatisk gruppe med 5 eller 6 ringatomer, idet R fortrinsvis er enten (i) en gruppe med formlen CH_2R^3 , hvor R^3 betegner hydrogen eller en alkylgruppe med højst 5 carbonatomer eller en naphthylgruppe eller en phenylgruppe, som eventuelt er substitueret med halogen, hydroxy, amino, en gruppe med den almene formel R^4 , OR^4 eller NR^4R^5 , hvor R^4 betegner alkyl eller acyl med højst 3 carbonatomer, og R^5 betegner hydrogen eller alkyl med højst 4 carbonatomer, eller (ii) en gruppe med formlen $\text{CR}^6\text{R}^7\text{R}^8$, hvor R^6 og R^7 uafhængigt af hinanden betegner alkyl med højst 3 carbonatomer eller phenyl, som eventuelt er substitueret med halogen eller en gruppe med formlen R^9 eller OR^9 , hvor R^9 betegner alkyl med højst 3 carbonatomer, og R^8 betegner hydrogen eller alkyl med højst 3 carbonatomer eller en phenylgruppe, som eventuelt er substitueret med halogen eller en gruppe med formlen R^{10} eller OR^{10} , hvor R^{10} betegner alkyl med højst 3 carbonatomer, hvilke grupper R indeholder højst 20 carbonatomer, eller salte deraf med baser eller estere deraf med en alkohol med formlen A^1OH eller med formlen $\text{A}^3\text{A}^2\text{CHOH}$, hvor A^1 betegner alifatisk carbonhydrid med 1 - 8 carbonatomer, som eventuelt er substitueret med halogen eller en gruppe med

formlen OA^4 , $OCOA^4$, SA^4 eller SO_2A^4 , hvor A^4 betegner carbonhydrid med højst 6 carbonatomer, A^2 betegner hydrogen, alkyl med højst 4 carbonatomer eller phenyl, som eventuelt er substitueret med halogen eller med en gruppe med formlen A^5 eller OA^5 , hvor A^5 betegner alkyl med højst 6 carbonatomer, og A^3 betegner phenyl, som eventuelt er substitueret med halogen eller med en gruppe med formelen A^5 eller OA^5 , hvor A^5 betegner alkyl med højst 6 carbonatomer, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at en ester af clavulansyre med en alkohol med formlen A^1OH eller med formlen A^2A^3CHOH , hvor A^1 , A^2 og A^3 har den ovenfor anførte betydning, i nærværelse af en syrekatalysator omsættes med en forbindelse med den almene formel VIII



VIII

hvor R har den ovenfor anførte betydning, og hvor eventuelle reaktive grupper eventuelt er intermediært beskyttede, hvorefter der, om ønsket, udføres ét eller flere af nedenstående fakultative trin:

- (a) deesterificering af den således vundne ester til dannelsen af den frie syre med formlen II eller til et salt deraf med en base,
- (b) genesterificering af den således vundne frie syre eller et salt deraf med en base til dannelsen af en anden ester af den i krav 1's indledning angivne art,
- (c) oxidation af et fremstillet sulfid til et tilsvarende sulfoxid eller en tilsvarende sulfon.

Clavulansyre er et stærkt reaktivt molekyle, og det er derfor overraskende, at den syrekatalyserede omsætning med en thiol, RSH, specifikt fører til de beskrevne sulfid-, sulfoxid- eller sulfonylderivater af clavulansyre, uden at der dannes væsentlige mængder af biprodukter.

Katalysatoren er hensigtsmæssigt en Lewis-syre-katalysator, f.eks. bortrifluorid eller en ækvivalent dertil, f.eks. bortrifluoridetherat, f.eks. $BF_3 \cdot O(C_2H_5)_2$.

Den ovenfor beskrevne reaktion foretages normalt i et opløsningsmiddel, som er inert under reaktionsbetingelserne, (f.eks. tørt og ikke-hydroxylisk) f.eks. chloroform, dichlormethan, tetrahydrofuran eller dioxan).

Reaktionen foretages særlig hensigtsmæssigt ved sænket eller ikke-forhøjet temperatur, f.eks. mellem -80 og $+30^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis ved sænket temperatur, f.eks. mellem -50 og 0°C .

De estere med formlen II, hvor X er SO eller SO_2 , fremstilles ud fra den fremstillede tilsvarende forbindelse, hvor X er svovl, ved mild oxidation.

Sådanne omsætninger kan finde sted ved stuetemperatur eller sænket temperatur, f.eks. mellem -20 og $+20^{\circ}\text{C}$, særlig hensigtsmæssigt ved en temperatur mellem -12 og $+5^{\circ}\text{C}$, f.eks. ved ca. 0°C .

Oxidationen udføres bedst ved anvendelse af en organisk persyre som oxidationsmiddel. Egnede syrer omfatter m-chlorperbenzoesyre og ækvivalente reagenser. Anvendelse af ét ækvivalent af oxidationsmidlet fører til en forbindelse med formlen II, hvor X er SO, hvorimod anvendelsen af to ækvivalenter af oxidationsmidlet fører til en forbindelse med formlen II, hvor X er SO_2 .

Det er normalt at udføre oxidationen i et inert opløsningsmiddel såsom methylenchlorid.

Syrer og salte med formlen II kan med besvær fremstilles ud fra hydrogenolyserbare estere såsom benzyl- og methoxybenzylesterne med formlen II ved hydrogenering under anvendelse af hydrogen ved middeltryk eller lavt tryk i nærværelse af en overgangsmetalkatalysator, f.eks. 10% 's palladium/kul, hvor vægten af katalysator i forhold til thioether er ca. 1:3. Egnede opløsningsmidler er f.eks. tetrahydrofuran og ethanol. Hvis der forekommer en base, omdannes den i starten dannede syre til et salt, som derefter isoleres.

Salte med formlen II, hvor X er svovl, kan fremstilles ud fra estere med formlen II ved meget mild basisk hydrolyse, f.eks. ved hydrolyse i en vandig opløsning, som holdes ved en pH-værdi mellem 7 og 9 ved langsom tilsætning af base. Egnede baser er f.eks. lithiumhydroxid, natriumhydroxid og de kemiske ækvivalenter dertil.

Egnede estere til hydrolyse er methyl-, methoxymethyl- og benzyl-esterne, idet methoxymethylesteren foretrækkes.

Syrer med formlen II kan fremstilles ved forsigtig syrning af et tilsvarende salt såsom natriumsaltet.

Salte med formlen II kan også fremstilles ved omsaltning på sædvanlig måde. F.eks. kan en opløsning af lithiumsaltet i vand ledes gennem et leje af ionbytterharpiks i natrium-form (f.eks. "Amberlite"® 120; et natriumsalt af en sulfoneret polystyren-divinyl-benzen-copolymer) i omtrent 10 ganges overskud, indtil elueringen er færdig. Det resulterende natriumsalt kan fås ved f.eks. frysetørring. På lignende måde kan et natriumsalt omdannes til et lithiumsalt eller til et kaliumsalt.

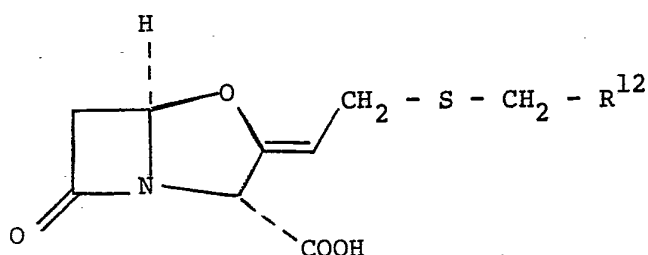
Hvis gruppen R indeholder en reaktiv gruppe, f.eks. en amino- eller carboxylatfunktion, kan disse reaktive grupper beskyttes på sædvanlig måde før udførelsen af den ovenfor beskrevne fremgangsmåde, hvorefter den gendannes på sædvanlig måde.

Gruppen R er inert, hvilket betyder, at denne gruppe ikke fører til hurtig nedbrydning af forbindelsen med formlen II.

En eventuelt substitueret heteroaromatisk gruppe med 5 eller 6 ringatomer er f.eks. triazol, tetrazol, thienyl, thiazol, thiadiazol, thiatriazol, oxazol, isoxazolyl, oxadiazol, pyridyl, pyridazinyl og pyrimidinyl, og substituenten til sådanne grupper er f.eks. alkylgrupper med højst 3 carbonatomer eller, mindre foretrukket, selve grupperne substitueret med CONH_2 eller COOH .

En særlig velegnet undergruppe af forbindelser med formlen II er sådanne, hvor R er en phenylgruppe, som eventuelt er substitueret med en gruppe med underformlen OR^1 , OCOR^1 , COR^1 eller COOR^1 som ovenfor beskrevet eller med chlor, brom eller fluor.

En gruppe særlig velegnede forbindelser med formlen II er sådanne, som har den almene formel III

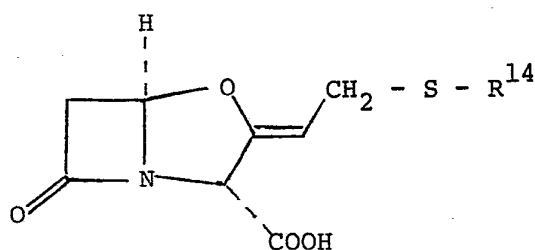


III

og farmaceutisk tolerable salte deraf, i hvilken almene formel III R^{12} betegner phenyl, som eventuelt er substitueret med fluor, chlor, brom, OR^{13} , $OCOR^{13}$, COR^{13} eller $COOR^{13}$, hvor R^{13} betegner carbonhydrid med højst 8 carbonatomer.

Yderligere særligt velegnede forbindelser med formel II er sulfoxiderne og sulfonerne svarende til sulfiderne med formel III.

En yderligere gruppe af særligt velegnede forbindelser med formel II er sådanne, som har den almene formel IV

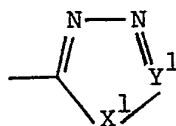


IV

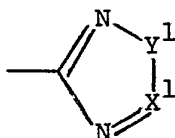
og farmaceutisk tolerable salte deraf, i hvilken almene formel IV R^{14} betegner en 5-leddet heterocyclisk gruppe, som eventuelt er substitueret med alkyl med højst 3 carbonatomer.

Egnede grupper R^{14} omfatter sådanne, som indeholder 3 eller 4 heteroatomer, af hvilke mindst to er nitrogenatomer.

Særlig velegnede grupper R^{14} omfatter sådanne, som har underformlerne (a) og (b):



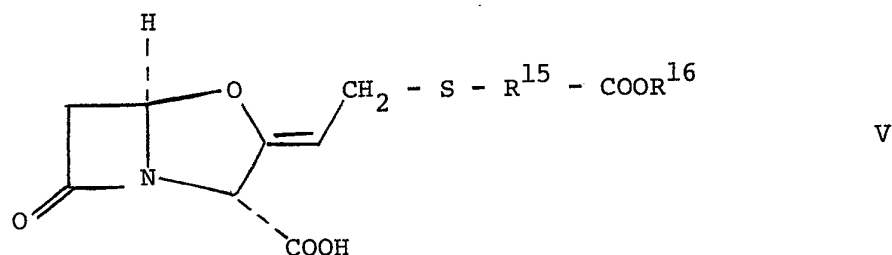
(a)



(b)

hvor $X^1 - Y^1$ betegner $S-N(CH_3)$, $O-N(CH_3)$, $N-N(CH_3)$, $N-CH_2$, $O-CH_2$ eller $S-CH_2$.

En yderligere gruppe af særligt velegnede forbindelser med formlen II er sådanne, som har den almene formel V



og farmaceutisk tolerable salte deraf, i hvilken almene formel V R^{15} betegner en divalent carbonhydridgruppe med 1 - 8 carbonatomer, og R^{16} betegner hydrogen eller en carbonhydridgruppe med 1 - 8 carbonatomer.

Egnede grupper R^{15} omfatter alkylengrupper med 1 - 4 carbonatomer og en alkylengruppe med 1 eller 2 carbonatomer, som er substitueret med en phenylgruppe.

Egnede substituenten R^{16} er f.eks. et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 - 4 carbonatomer eller en alkylgruppe med 1 eller 2 carbonatomer, som er substitueret med en phenylgruppe.

Andre særligt velegnede forbindelser med formlen II er sulfoxiderne og sulfonerne svarende til sulfiderne med formlen V.

Af det ovenfor anførte fremgår det, at egnede grupper R f.eks. er methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, 2-methoxyethyl, 2-benzyloxymethyl, 2-ethoxyethyl, 3-methoxypropyl, benzyl, p-chlorbenzyl, p-methoxybenzyl, m-methoxybenzyl, p-methylbenzyl, phenyl, 4-fluorphenyl og 2-phenylethyl.

Egnede saltdannende enheder i forbindelserne med formlen II og ækvivalente radikaler i de derefter beskrevne forbindelser er saltdannende enheder såsom lithium-, natrium-, kalium-, calcium-, magnesium-, ammonium- og aminsalte såsom alkylamin-, dialkylamin-, trialkyl-

amin- og pyrrolidinsalte.

Det er særlig hensigtsmæssigt, at der fremstilles et farmaceutisk tolerabelt alkalimetalt- eller jordalkalimetalsalt.

Lithiumsaltene af de omhandlede forbindelser er ofte fordelagtige, da de er lette at isolere og har gode oplagringsegenskaber.

Natrium- og kaliumsaltene (især natriumsaltene) af de omhandlede forbindelser er fordelagtige på grund af natrium- og kaliumionernes klare farmaceutiske tolerabilitet.

De omhandlede salte er fortrinsvis krystallinske. Da de skal anvendes som farmaceutiske midler eller udgangsmaterialer ved fremstillingen af farmaceutiske midler, foretrækkes det endvidere, at de har den høje renhedsgrad, der er knyttet til farmaceutiske stoffer.

Benzyl- og p-methoxybenzylesterne af forbindelserne med formlen II er særlig værdifulde hydrogenolyserbare estere.

Med de omhandlede forbindelser kan der fremstilles et farmaceutisk præparat, som desuden indeholder et farmaceutisk tolerabelt bærestof.

Disse præparater er sådanne, som er tildannet til oral, topisk eller parenteral anvendelse, og de kan anvendes til behandling af infektioner hos pattedyr, herunder mennesker.

Injicerbare eller infunderbare præparater af salte af en forbindelse med formlen II er særlig velegnede, da der efter administration ved injektion eller infusion kan opnås høje niveauer i vævet af forbindelsen med formlen II.

Under visse betingelser kan effektiviteten af orale præparater af forbindelser med formlen II og salte og estere deraf forbedres, hvis sådanne præparater indeholder et pufferstof eller et enterisk overtræksmiddel, så at forbindelserne ikke har forlænget kontakt med den stærkt sure mavevæske.

Forbindelsen med formlen II eller et salt eller en ester deraf kan forekomme i præparatet som eneste terapeutiske middel, eller den kan forekomme sammen med andre terapeutiske midler såsom penicillin eller cephalosporin. Egnede penicilliner eller cephalosporiner til anvendelse i sådanne synergistiske præparater omfatter ikke kun sådanne, som vides at være stærkt påvirkelige over for β -lactamaser, men også sådanne, som har en vis intrinsisk modstandsdygtighed over for β -lactamaser. Egnede β -lactam-antibiotika til anvendelse i disse præparater er således benzylpenicillin, phenoxymethylpenicillin, carbenicillin, methicillin, propicillin, ampicillin, amoxycillin, epicillin, ticarcillin, cyclacillin, cephaloridin, cephalothin, cefazolin, cephalixin, cefoxitin, cephacetril, cephamandol, cephapirin, cephradine, cephaloglycin og andre velkendte penicilliner og cephalosporiner eller pro-drugs derfor, f.eks. hetacillin, metampicillin, acetoxymethyl-, pivaloyloxymethyl- eller phthalidylesterne af benzylpenicillin, ampicillin, amoxycillin eller cephaloglycin eller phenyl-, tolyl- eller indanyl- α -esterne af carbenicillin eller ticarcillin.

Hvis den i præparatet forekommende penicillin eller cephalosporin ikke er egnet til oral administration, skal præparatet naturligvis tildannes til parenteral administration.

Når forbindelsen med formlen II eller et salt eller en ester deraf forekommer i et farmaceutisk præparat sammen med en penicillin eller cephalosporin, kan forholdet mellem forbindelsen med formlen II eller et salt eller en ester deraf og penicillinen eller cephalosporinen ligge inden for vide rammer, f.eks. mellem 1:10 og 3:1, fordelagtigt mellem 1:5 og 2:1, f.eks. mellem 1:1 og 1:3.

Den totale mængde antibakterielt middel i en hvilken som helst enhedsdosisform vil normalt ligge mellem 50 og 1500 mg, sædvanligvis mellem 100 og 1000 mg.

Disse præparater kan anvendes til behandling af infektioner i bl.a. åndedrætssystemet, urinvejene og det bløde væv hos mennesker.

Præparaterne kan også anvendes til at behandle infektioner hos husdyr, f.eks. mastitis hos kvæg.

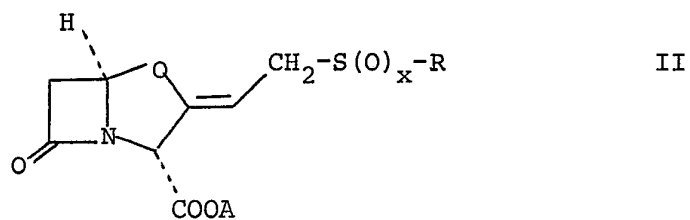
Der vil normalt blive administreret mellem 50 og 3000 mg af præparaterne hver behandlingsdag, sædvanligvis mellem 100 og 1000 mg/dag. Til behandling af alvorlige systemiske infektioner eller infektioner forårsaget af særlig hårdnakkede organismer kan der imidlertid anvendes større doser, alt i overensstemmelse med klinisk praksis.

Penicillinen eller cephalosporinen i synergistiske præparater vil normalt forekomme op til eller tilnærmelsesvis i den mængde, som sædvanligvis anvendes, når den pågældende penicillin eller cephalosporin er det eneste terapeutiske middel, som anvendes ved behandling af infektion.

Særlig foretrukne præparater indeholder 150 - 1000 mg amoxycillin, ampicillin eller et pro-drug derfor (f.eks. et salt eller et hydrat deraf eller en in-vivo hydrolyserbar ester) og 50 - 500 mg af forbindelsen med formlen II eller et salt eller en in-vivo hydrolyserbar ester deraf, hensigtsmæssigt 200 - 500 mg amoxycillin, ampicillin eller et pro-drug derfor og 50 - 250 mg af forbindelsen med formlen II eller et salt eller en in-vivo hydrolyserbar ester deraf.

Amoxycillin-trihydrat og alkalimetalsaltene af amoxycillin er særlig velegnede til anvendelse i sådanne præparater.

Den synergistiske virkning af forbindelserne med formlen II på ampicillin er påvist ved bekæmpelse af *Staphylococcus aureus* Russell, og resultaterne af forsøgene er vist i nedenstående tabel. Til sammenligning er angivet data for ampicillin alene, natriumclavulanat alene og ampicillin + natriumclavulanat.



A	x	R	MIC (µg/ml)		
			Ampicillin + II		II alene
			Koncentration af		
			II (µg/ml)		
			5	1	
Li	0		<0,01	-	31,1
	1	CH ₃	0,04	0,08	<0,5
	2		≈0,01	0,08	8,0
H	0	C ₂ H ₅	0,02	0,3	-
Na	1	C ₂ H ₅	<0,1*	0,4	16,0
	2		≤0,1*	0,4	16,0
Li	0		≤0,01*	0,04	1,0
	1	C ₆ H ₅	0,04*	0,15	31,2
	2		0,02*	0,08	31,2
Na	0		0,02	0,2	16,0
	1	CH ₂ C ₆ H ₅	*	0,15	8,0
	2		*	0,08	4,0

* angiver nogen inhibering med forbindelsen alene.

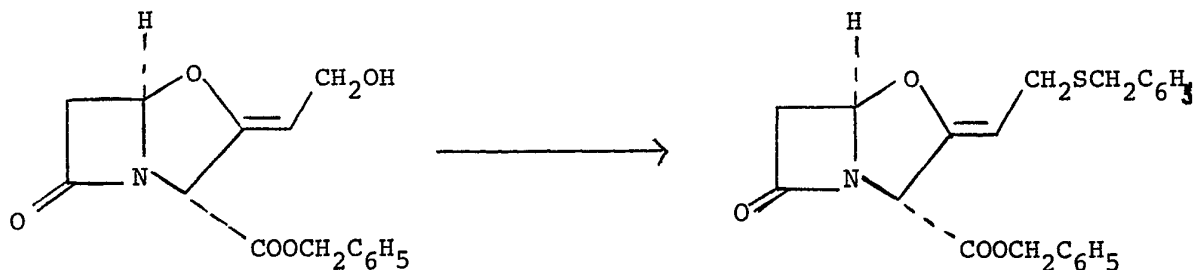
<u>MIC-værdier for</u>	<u>(µg/ml)</u>
Natriumclavulanat	31,2
Ampicillin	500
Ampicillin + 5 µg/ml natrium-clavulanat	0,02
Ampicillin + 1 µg/ml natrium-clavulanat	0,3

Det fremgår klart af forsøgsresultaterne, at de omhandlede forbindelser virker kraftigt synergiserende på ampicillin.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler, i hvilke chromatografi-analyserne er udført på silica-gel og med anvendelse af enten ethylacetat/cyclohexan eller ethylacetat/petroleumsether som eluent:

Eksempel 1.

Benzyl-3-(2-benzylthioethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]-heptan-2-carboxylat.



500 mg benzyl-clavulanat opløses i 50 ml methylenchlorid og afkøles til -30°C . 7 dråber bortrifluoridetherat tilsættes ved -30°C efterfulgt af en dråbevis tilsætning af en opløsning af 220 mg benzylmercaptan i 5 ml methylenchlorid ved -30°C . Opløsningen omrøres ved en temperatur mellem -30°C og 0°C i 1 1/2 time og vaskes tre gange med hver gang 25 ml 3% s natriumhydrogencarbonatopløsning, og ekstrakten tørres over magnesiumsulfat. Ved afdampning af opløsningsmidlet og chromatografi fås 150 mg (25% af det teoretiske) af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en farveløs olie.

IR-Spektrum (CHCl_3): 1800, 1745 og 1690 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): 3,00 (1H, d, $J = 17\text{Hz}$, $6\beta\text{-CH}$); 3,52 (1H, dd, $J = 17\text{Hz}$, $J' = 2,5\text{Hz}$, $6\alpha\text{-CH}$); 3,20 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$, CH_2SB_2); 3,77 (2H, s, SCH_2Ph); 4,77 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$, $=\text{CH-CH}_2$); 5,18 (1H, bred s, 3-CH); 5,30 (2H, s, COOCH_2Ph); 5,72 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$, 6-CH); 7,40 og 7,50 (10H, to singletter, SCH_2Ph og COOCH_2Ph).

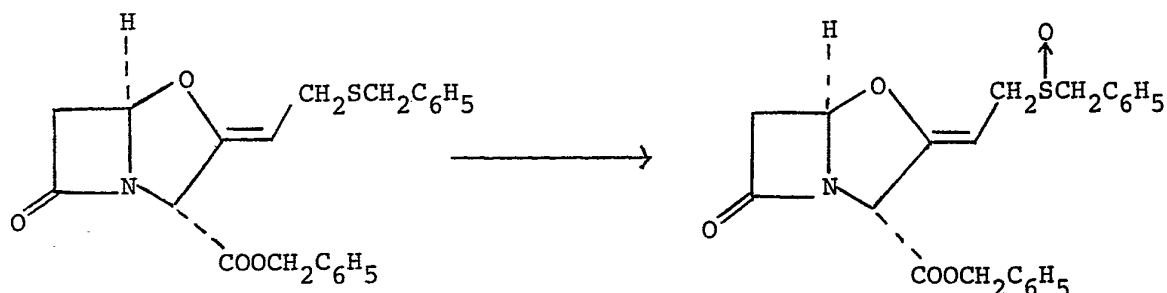
Molekylvægt (massespektrometri) 395.

β -Lactamase-inhibering, I_{50} ($\mu\text{g/ml}$).

Escherichia coli	0,3
Klebsiella aerogenes E70	0,2
Staphylococcus aureus Russell	40,07
Pseudomonas aeruginosa A.	1,8
Pseudomonas dalgleish	0,76
Citrobacter mantic	24.

Eksempel 2.

Benzyl-3-(2-benzylsulfinylethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]heptan-2-carboxylat.



39,5 mg benzyl-3-(2-benzylthioethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]heptan-2-carboxylat opløses i 5 ml methylenchlorid og behandles med 19 mg m-chlorperbenzoesyre ved 0°C. Opløsningen omrøres ved 0°C i 1/2 time og vaskes tre gange med hver gang 5 ml 3%'s hydrogencarbonatopløsning. Opløsningsmidlet afdampes, og gummien chromatograferes, hvorved der fås 30 mg (73% af det teoretiske) af det i overskriften nævnte produkt i form af en blanding af R- og S-sulfoxiderne.

IR-Spektrum (CHCl₃): 1800, 1750 og 1700 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (CDCl₃): 3,10 (1H, d, J = 17Hz, 6β-CH); 3,50 (2H, bred d, J = 8Hz, =CH-CH₂-); 3,62 (1H, dd, J = 17Hz, J' = 2,5Hz, 6α-CH); 3,87 og 3,97 (2H, to singletter, $\overset{\text{O}}{\underset{\uparrow}{\text{SCH}_2\text{Ph}}}$, R- og S-sulfoxider); 4,86 (1H, bred t, J = 8Hz, =CH-CH₂-); 5,26 (1H, bred s, 3-OH); 5,33 (2H, s, COOCH₂Ph); 5,83 (1H, d, J = 2,5Hz, 5-CH); 7,48δ (10H, s, COOCH₂Ph og $\overset{\text{O}}{\underset{\uparrow}{\text{SCH}_2\text{Ph}}}$)

[α]_D²⁰ = +7,2° (c = 0,94 i methanol).

Antibakteriel virkning in vitro (μg/ml).

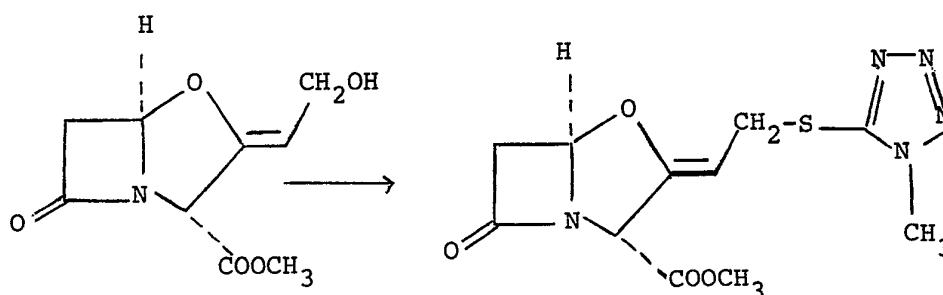
Staphylococcus aureus Oxford	62
Staphylococcus aureus Russell	62.

β -Lactamase-inhibering, I_{50} ($\mu\text{g/ml}$).

Escherichia coli JT4	0,07
Klebsiella aerogenes E70	0,8
Staphylococcus aureus Russell	0,16
Pseudomonas aeruginosa A.	0,6
Citrobacter mantic	0,26.

Eksempel 3.

Methyl-3-[2-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)thioethyliden]-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxylat.



Til 213 mg methyl-clavulanat i 10 ml dichlormethan ved -20°C sættes 5 dråber bortrifluoridetherat efterfulgt af 120 mg 1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-thiol. Reaktionsblandingen omrøres i 2 timer, medens temperaturen gradvis lades stige til -10°C . Opløsningen vaskes tre gange med hver gang 10 ml 3%'s vandig natriumhydrogencarbonatopløsning. Den organiske fase tørres, og opløsningsmidlet fjernes ved afdampning. Ved chromatografi af det rå stof fås den i overskriften nævnte forbindelse i et udbytte på ca. 40% af det teoretiske.

IR-Spektrum (CHCl_3): 1800, 1750 og 1690 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): 3,04 (1H, d, $J = 17\text{Hz}$, $6\beta\text{-CH}$); 3,50 (1H, dd, $J = 17\text{Hz}$, $J' = 2,5\text{Hz}$, $6\alpha\text{-CH}$); 3,73 (3H, s, COOCH_3); 3,88 (3H, s, N-CH_3); 3,97 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$, $=\text{CH-CH}_2$); 4,92 (1H, bred t, $=\text{CH-CH}_2$); 5,00 (1H, bred s, 3-CH); 5,72 δ (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$, 5-CH).

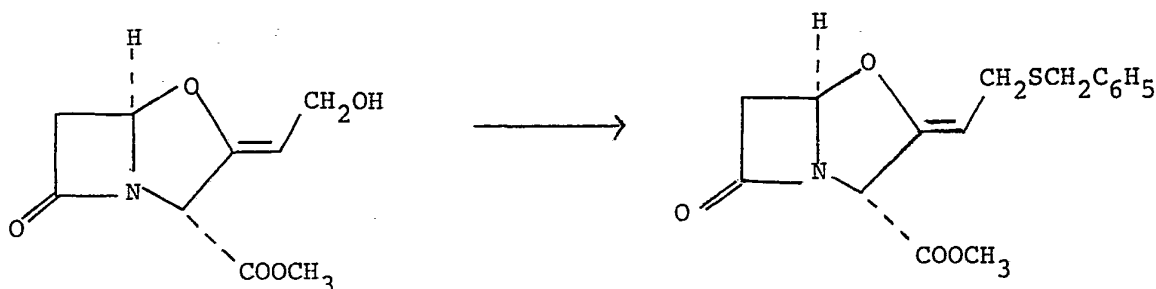
$[\alpha]_D^{21} = +13^{\circ}$ ($c = 1,34$ i methanol).

De tilnærmelsesvise β -lactamase-inhiberingsværdier, I_{50} i $\mu\text{g/ml}$, for den i overskriften nævnte forbindelse er:

Escherichia coli JT4	0,02
Klebsiella aerogenes E70	>>1,0
Staphylococcus aureus Russell	0,21
Proteus mirabilis C889	0,56
Pseudomonas aeruginosa A	0,035
Pseudomonas dalgleish	0,08
Enterobacter P99	0,01.

Eksempel 4.

Methyl-3-(2-benzylthioethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]-heptan-2-carboxylat.



1 g methyl-clavulanat opløses i 50 ml tørt methylenchlorid og afkøles til -30°C . 15 dråber bortrifluoridetherat tilsættes efterfulgt af 620 mg benzylmercaptan i 10 ml methylenchlorid. Blandingen omrøres ved en temperatur mellem -30 og -10°C i 2 timer, vaskes tre gange med hver gang 50 ml 3% s natriumhydrogencarbonatopløsning og tørres over magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes, hvorved der fås en gul olie. Ved chromatografi fås 219 mg (20% af det teoretiske) af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en lysegul olie.

IR-Spektrum (CHCl_3): 1800, 1750 og 1690 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): 2,93 (1H, d, $J = 17\text{Hz}$, $6\beta\text{-CH}$); 3,15 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$, $=\text{CH-CH}_2$); 3,45 (1H, dd, $J = 17\text{Hz}$, $J' = 2,5\text{Hz}$, $6\alpha\text{-CH}$); 3,67 (2H, s, SCH_2Ph); 3,74 (3H, s, COOCH_3); 4,67 (1H, bred t, $J =$

8Hz, =CH-CH₂); 5,05 (1H, bred s, 3-CH); 5,67 (1H, d, J = 2,5Hz, 5-CH); 7,29δ (5H, s, SCH₂Ph).

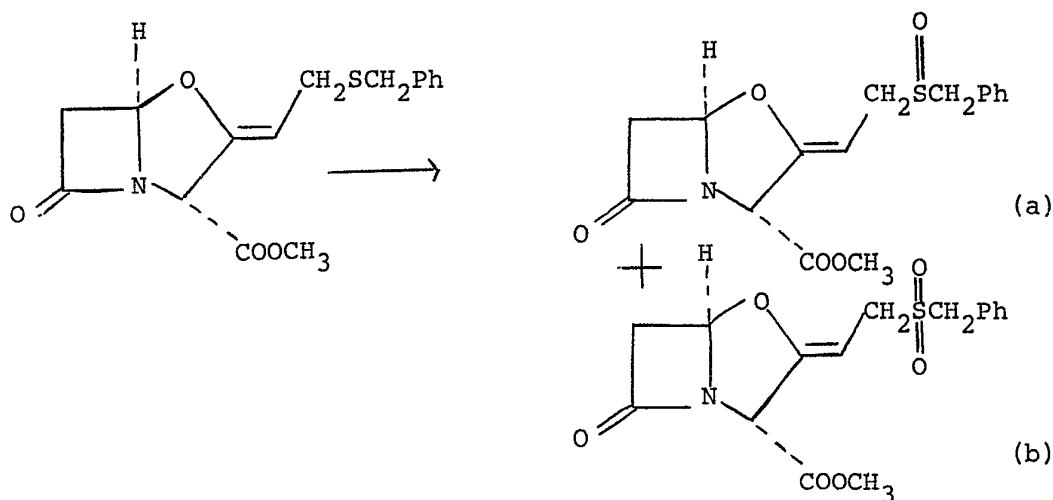
$[\alpha]_D^{21} = +26^\circ$ (c = 1,69 i methanol).

De tilnærmelsesvis β-lactamase-inhiberingsværdier, I₅₀ i µg/ml, for den i overskriften nævnte forbindelse er:

Escherichia coli JT4	0,15
Klebsiella aerogenes E70	0,28
Staphylococcus aureus Russell	0,01
Proteus mirabilis C889	0,52
Pseudomonas aeruginosa A	0,54
Pseudomonas dalgleish	0,03
Enterobacter P99	0,34.

Eksempel 5.

Methyl-3-(2-benzylsulfinylethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]heptan-2-carboxylat og methyl-3-(2-benzylsulfonylethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxylat.



95 mg methyl-3-(2-benzylthioethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]heptan-2-carboxylat opløses i 5 ml tørt methylenchlorid og behandles med 78 mg m-chlorperbenzoesyre ved 0°C. Opløsningen omrøres ved 0°C i 1/2 time og vaskes tre gange med hver gang 5 ml 3%'s

natriumhydrogencarbonatopløsning. Den organiske fase tørres over magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes, hvorefter der ved chromatografi som det først eluerede produkt fås 28 mg (27% af det teoretiske) methyl-3-(2-benzylsulfonylethyliden-7-oxo-4-oxa-1-aza-bicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxylat (b) i form af en farveløs olie.

IR-Spektrum (CHCl_3): 1805, 1755 og 1695 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): 3,02 (1H, d, $J = 17\text{Hz}$, $6\beta\text{-CH}$); 3,50 (1H, dd, $J = 17\text{Hz}$, $J' = 2,5\text{Hz}$, $6\alpha\text{-CH}$); 3,65 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$, $=\text{CH-CH}_2$); 3,75 (3H, s, COOCH_3); 4,13 (2H, s, CH_2Ph); 4,74 (1H, bred t, $J = \text{Hz}$, $=\text{CH-CH}_2$); 5,14 (1H, bred s, 3-CH); 5,75 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$, 5-CH); 7,376 (5H, s, CH_2Ph).

$[\alpha]_D^{21} = +8,2^\circ$ ($c = 1,15$ i methanol).

De tilnærmelsesvis β -lactamase-inhiberingsværdier, I_{50} i $\mu\text{g/ml}$, for (b) er:

Escherichia coli JT4	<0,0076
Klebsiella aerogenes E70	0,12
Staphylococcus aureus Russell	0,01
Proteus mirabilis C889	0,16
Pseudomonas aeruginosa A	0,025
Pseudomonas dalgleish	<0,0076
Enterobacter P99	0,015.

Det andet produkt (a), som elueres fra kolonnen, isoleres i form af en farveløs olie.

IR-Spektrum (CHCl_3): 1800, 1755 og 1690 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): 3,00 (1H, d, $J = 17\text{Hz}$, $6\beta\text{-CH}$); 3,41 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$, $=\text{CH-CH}_2$); 3,49 (1H, dd, $J = 17\text{Hz}$, $J' = 2,5\text{Hz}$, $6\alpha\text{-CH}$); 3,75 (3H, s, COOCH_3); 3,90 (2H, s, CH_2Ph); 4,78 (1H, bred t, $J = 8\text{Hz}$, $=\text{CH-CH}_2$); 5,18 (1H, bred s, 3-CH); 5,73 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$, 5-CH); 7,326 (5H, s, CH_2Ph).

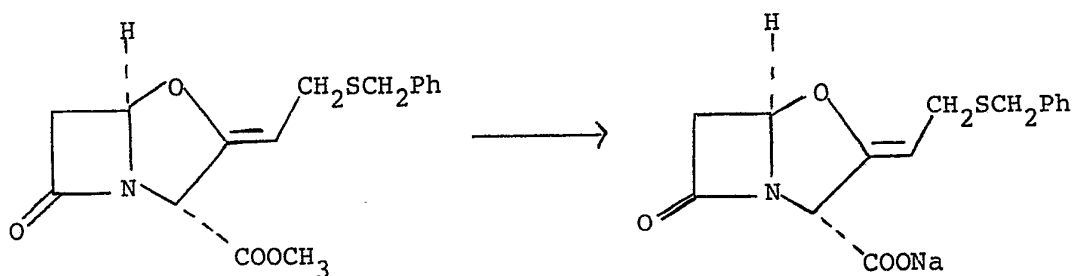
$[\alpha]_D^{21} = 0^\circ$ ($c = 0,78$ i methanol).

De tilnærmelsesvis β -lactamase-inhiberingsværdier, I_{50} i $\mu\text{g/ml}$, er for (a):

Escherichia coli JT4	0,05
Klebsiella aerogenes E70	0,86
Staphylococcus aureus Russell	0,12
Proteus mirabilis C889	0,56
Pseudomonas aeruginosa A	0,10
Pseudomonas dalgleish	0,03
Enterobacter P99	$\approx 0,076$.

Eksempel 6.

Natrium-3-(2-benzylthioethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]-heptan-2-carboxylat.



95,7 mg methyl-3-(2-benzylthioethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxylat hydrolyseres ved pH-værdi 9,5 (pH-stat) under anvendelse af 1N natriumhydroxidopløsning, indtil hydrolysen er fuldkommen. Ved chromatografi (n-butanol/ethanol/vand i forholdet 4:1:1) fås 32 mg (31% af det teoretiske) af natriumsaltet i form af et amorft fast stof efter triturering med ether.

IR-Spektrum (KBr): 1785 og 1685 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): 3,05 (1H, d, $J = 17\text{Hz}$, $6\beta\text{-CH}$); 3,15 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$, $=\text{CH-CH}_2$); 3,60 (1H, dd, $J = 17\text{Hz}$, $J' = 2,5\text{Hz}$, $6\alpha\text{-CH}$); 3,80 (2H, s, CH_2Ph); 4,78 ($=\text{CH-CH}_2$ proton partielt forstyrret af D_2O -spids);

4,93 (1H, bred s, 3-CH); 5,70 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$, 5-CH); 7,38 δ (5H, s, CH₂Ph).

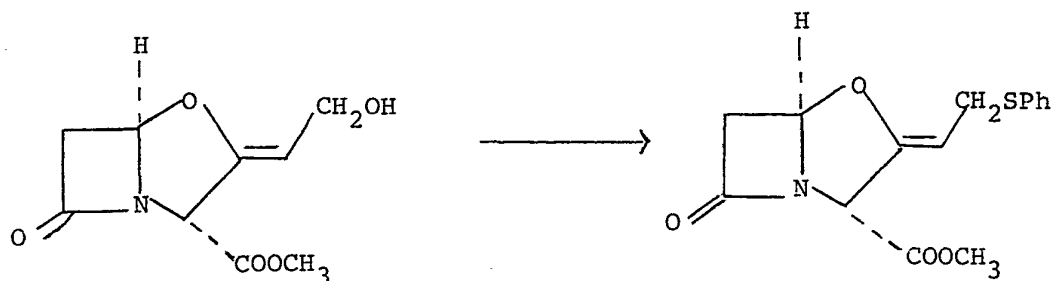
$[\alpha]_D^{25} = +19,8^\circ$ ($c = 0,47$ i methanol).

De tilnærmelsesvis β -lactamase-inhiberingsværdier, I_{50} i $\mu\text{g/ml}$, for den i overskriften nævnte forbindelse er:

Escherichia coli JT4	0,10
Klebsiella aerogenes E70	0,13
Staphylococcus aureus Russell	40,0076
Proteus mirabilis C889	0,016
Pseudomonas aeruginosa A	$>4,0$
Pseudomonas dalgleish	0,03
Enterobacter P99	$>4,0$.

Eksempel 7.

Methyl-3-(2-phenylthioethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]-heptan-2-carboxylat.



1 g methyl-clavulanat opløses i 50 ml tørt methyldichlorid og afkøles til -30°C . 15 dråber (0,18 ml) bortrifluoridetherat tilsættes ved -30°C efterfulgt af en opløsning af 550 mg thiophenol i 10 ml methyldichlorid. Blandingen omrøres ved en temperatur mellem -30 og -10°C i 2 timer og vaskes tre gange med hver gang 50 ml 3% natriumhydrogencarbonatopløsning. Den organiske fase tørres over magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes, hvorved der fås en olie, som efter chromatografi leverer 298 mg (20% af det teoretiske) af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en farveløs olie.

IR-Spektrum (CHCl_3): 1800, 1755 og 1695 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): 2,76 (1H, J = 17Hz, 6 β -CH); 3,38 (1H, dd, J = 17Hz, J' = 2,5Hz, 6 α -CH); 3,56 (2H, d, J = 8Hz, =CH-CH₂); 3,64 (3H, s, COOCH₃); 4,70 (1H, bred t, J = 8Hz, =CH-CH₂); 4,97 (1H, bred s, 3-CH); 5,60 (1H, d, J = 2,5Hz, 5-CH); 7,32 δ (5H, bred s, SPh).

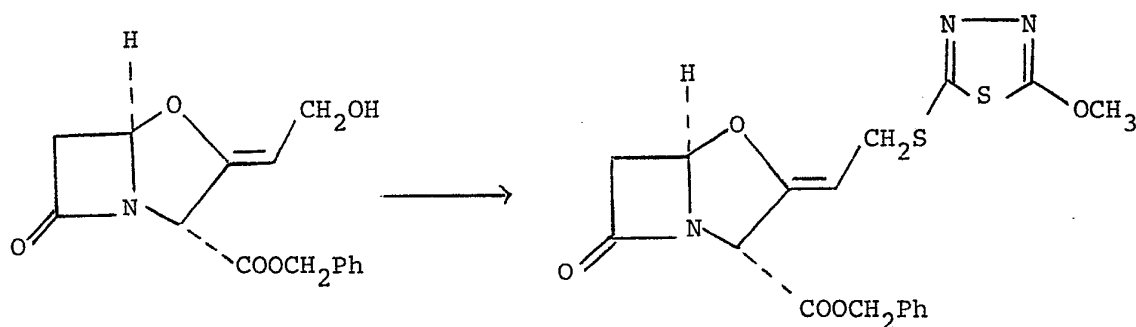
$[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$ (c = 1,16 i methanol).

De tilnærmelsesvise β -lactamase-inhiberingsværdier, I_{50} i $\mu\text{g/ml}$, for den i overskriften nævnte forbindelse er:

Escherichia coli JT4	0,01
Klebsiella aerogenes E70	1,1
Staphylococcus aureus Russell	0,04
Proteus mirabilis C889	1,72
Pseudomonas aeruginosa A	0,08.

Eksempel 8.

Benzyl-3-(2-[5-methoxythiadiazolyl]thioethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxylat.



2,89 g benzyl-clavulanat opløses i 100 ml tørt methyldichlorid og behandles med 50 dråber (0,6 ml) bortrifluoridetherat ved -30°C .

En opløsning af 1,48 g 5-methoxythiadiazolyl-2-thiol i 10 ml methyldichlorid tilsættes dråbevis i løbet af 1/2 time ved en temperatur på -30°C . Reaktionsblandingen omrøres ved en temperatur mellem -30 og -10°C i 2 timer og oparbejdes som beskrevet i det foregående eksempel. Den i overskriften nævnte forbindelse isoleres som 625 mg (15% af det teoretiske) af en farveløs olie.

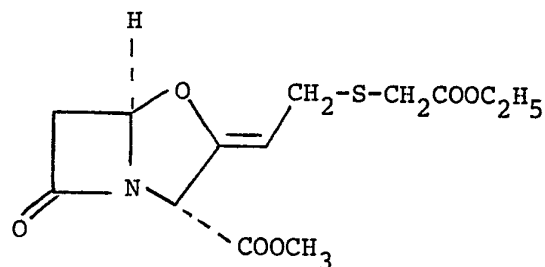
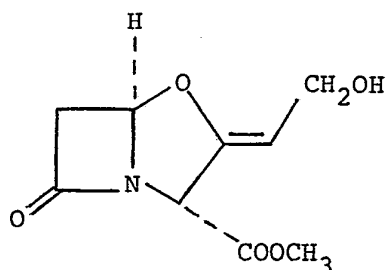
IR-Spektrum (CHCl_3): 1800, 1750 og 1695 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): 2,92 (1H, d, $J = 17\text{Hz}$, 6 β -CH); 3,40 (1H, dd, $J = 17\text{Hz}$, $J' = 2,5\text{Hz}$, 6 α -CH); 3,76 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$, =CH-CH₂); 4,03 (3H, s, OCH₃); 5,02 (2H, bred s, =CH-CH₂ og 3-CH); 5,17 (2H, s, COOCH₂Ph); 5,69 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$, 5-CH); 7,35 δ (5H, s, COOCH₂Ph).

$[\alpha]_D^{23} = +5^\circ$ ($c = 0,92$ i methanol).

Eksempel 9.

Methyl-3-[2-(ethoxycarbonylmethyl)thioethyliden]-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxylat.



Den i overskriften nævnte forbindelse fremstilles ud fra 1,9 g methylclavulanat ved en fremgangsmåde analog med den, som er beskrevet i eksempel 7, men hvor thiophenolen er erstattet med en ækvivalent mængde ethyl-1-mercaptoacetat (1,07 ml). Ved chromatografi på silicagel og med ethylacetat/petroleumsether (kogeinterval 60 - 80°C) i forholdet 1:1 fås 0,233 g af titelforbindelsen i form af en lysegul olie.

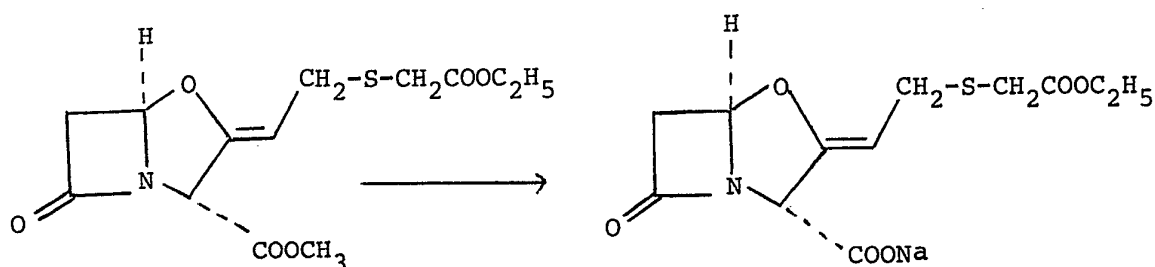
IR-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 1800, 1745, 1430, 1310$ og 1010 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20} = +24,2^\circ$ ($c = 1,71$ i CHCl_3).

PMR-Spektrum (CDCl_3): 1,27 (3H, t, -CO₂CH₂CH₃), 3,08 (1H, d, $J = 17\text{Hz}$, 6 β -CH), 3,19 (2H, s, -SCH₂CO₂-), 3,34 (2H, d, 9-CH₂), 3,49 (1H, dd, J_{17} og $2,5\text{Hz}$, 6 α -CH), 3,79 (3H, s, -CO₂CH₃), 4,18 (2H, q, -CO₂CH₂CH₃), 4,75 (1H, t, 8-CH), 5,06 (1H, s, 3-CH), 5,69 (1H, d, $J_{2,5\text{Hz}}$, 5-CH).

Eksempel 10.

Natrium-3-[2-(ethoxycarbonylmethyl)thioethyliden]-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxylat.



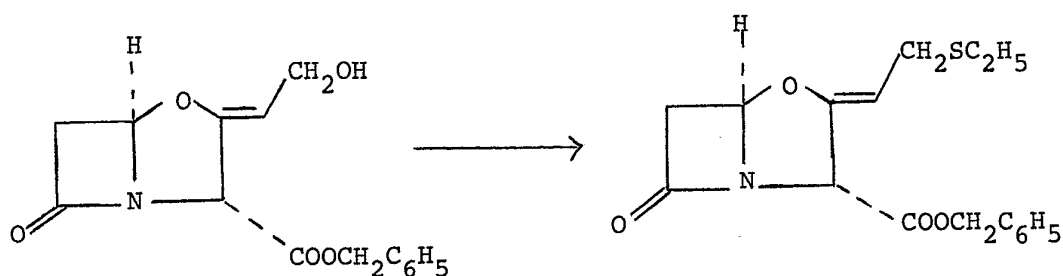
Den i overskriften nævnte forbindelse fremstilles ud fra 85 mg af den tilsvarende methylester i 5 ml tetrahydrofuran ved hydrolyse ved pH-værdi 9 - 9,5 (pH-stat) under anvendelse af 0,05M natriumhydroxidopløsning, indtil der er forbrugt 0,47 ml base. Tetrahydrofuranet afdampes, og den vandige fase vaskes med ethylacetat. Det organiske opløsningsmiddel fjernes ved afdampning, pH-værdien indstilles på 7 med fortyndet saltsyre, og den vandige fase frysetørres, hvorved der fås 24 mg natriumsalt i form af et amorph fast stof.

IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\max} = 1790, 1725, 1620$ og 1400 cm^{-1} .

PMR-Spektrum (D_2O): $\delta = 1,24$ (3H, t, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), $3,04$ (1H, d, $\text{J}_{17\text{Hz}}$, $6\beta\text{-CH}$), $3,3$ (2H, d, 9-CH_2), $3,54$ (1H, dd, J_{17} og $2,5\text{Hz}$, $6\alpha\text{-CH}$), $4,15$ (2H, q, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), (8-CH forstyrret af HOD), $4,87$ (1H, s, 3-CH), $5,62$ (1H, d, $\text{J}_{2,5\text{Hz}}$, 5-CH).

Eksempel 11.

Benzyl-3-(2-ethylthioethyliden-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxylat.



3,18 g benzyl-clavulanat opløses i 100 ml methylenchlorid og afkøles til -30°C . En opløsning af 1,0 ml ethylmercaptan i 5 ml methylenchlorid tilsættes efterfulgt af 20 dråber bortrifluoridetherat. Opløsningen omrøres ved en temperatur mellem -20 og -10°C i 2 1/2 time og vaskes tre gange med fortyndet natriumhydrogencarbonatopløsning, og ekstrakten tørres over magnesiumsulfat. Ved afdampning af opløsningsmidlet og chromatografi fås 804 mg af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en farveløs olie.

IR-Spektrum (CHCl_3): 1800, 1750 og 1695 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): 1,22 (3H, t, $J = 6\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2,40 (2H, q, $J = 6\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2,95 (1H, d, $J = 17\text{Hz}$, $6\beta-\text{CH}$), 3,42 (1H, d, $J = 17\text{Hz}$, $J' = 2,5\text{Hz}$, $6\alpha-\text{CH}$), 3,17 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5$), 4,60 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$, $=\text{CH}-\text{CH}_2-$), 5,00 (1H, bred s, $3-\text{CH}$), 5,18 (2H, s, COOCH_2Ph), 5,73 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$, $5-\text{CH}$), 7,36 (5H, s, COOCH_2Ph).

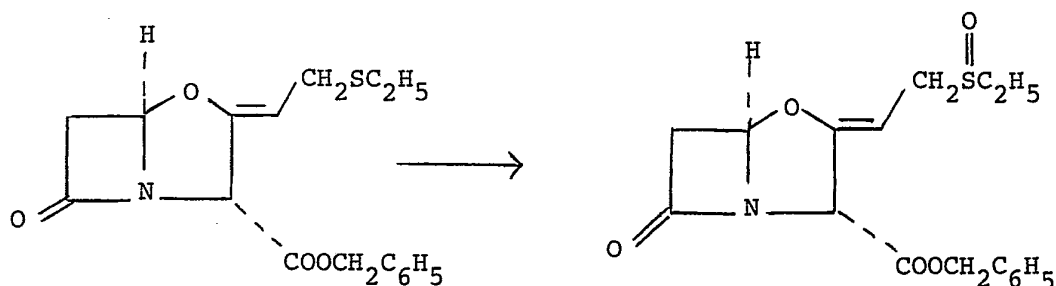
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13,1^{\circ}$ ($c = 0,88$ i methanol).

Molekylvægt (massespektrometri) 333,103710

Beregnet værdi for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$: 333,103469.

Eksempel 12.

Benzyl-3-(2-ethylsulfinylethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]-heptan-2-carboxylat.



704 mg benzyl-3-(2-ethylthioethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxylat opløses i 40 ml methylenchlorid og behandles med 370 mg m-chlorperbenzoesyre. Opløsningen omrøres ved 0°C i 1,0 time og vaskes derefter to gange med fortyndet hydrogencarbonatopløsning. Ekstrakten tørres over magnesiumsulfat og indampes. Ved chromatografi over silicagel fås det i overskriften nævnte produkt som en blanding af R- og S-sulfoxider (295 mg).

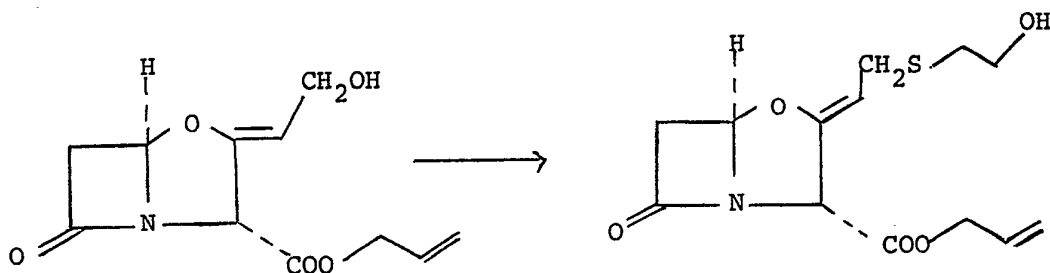
IR-Spektrum (CHCl_3): 1805, 1750, 1695 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): 1,18 (3H, t, $\underline{J}$ 6Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2,46 (2H, q, $\underline{J}$ 6Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2,90 (1H, d, $\underline{J}$ 17Hz, 6 β -CH), 3,40 (1H, d, $\underline{J}$ 17Hz, 6 α -CH), 3,34 (2H, d, $\underline{J}$ 7Hz, $\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5$), 4,53 (1H, t, $\underline{J}$ 7Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 5,03 (3H, bred s, 3-CH og COOCH_2Ph), 5,72 (1H, d, $\underline{J}$ 2,5Hz, 5-CH), 7,30 (5H, s, COOCH_2Ph).

Molekylvægt (massespektrometri) 349.

Eksempel 13.

Allyl-3-[2-(β -hydroxyethyl)thioethyliden]-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]heptan-2-carboxylat.



500 mg allyl-clavulanat opløses i 20 ml methylenchlorid og behandles med 0,25 ml 2-mercaptoethanol og 25 dråber bortrifluoriddiethyl-etherat. Opløsningen omrøres ved en temperatur mellem -20 og -10°C i 1 1/2 time. Reaktionen standses med fortyndet natriumhydroxidopløsning, og den organiske ekstrakt vaskes med vand og tørres over magnesiumsulfat. Ved afdampning af opløsningsmidlet og søjlechromatografi fås 22 mg af det i overskriften nævnte stof i form af en farveløs olie.

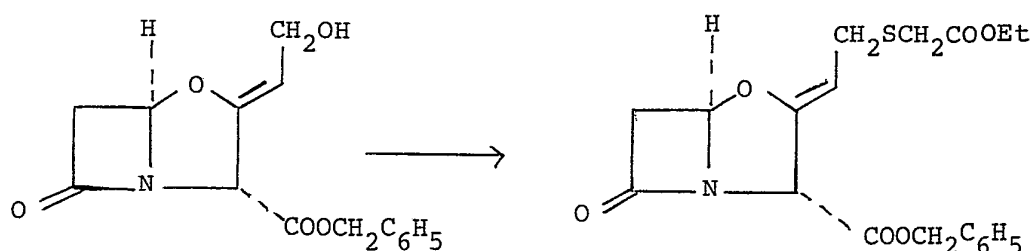
IR-Spektrum (CHCl_3): 3450 - 3550, 1805, 1750 og 1695 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): 2,62 (2H, t, $\underline{J}$ 6Hz, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3,00 (1H, d, $\underline{J}$ 17Hz, 6 β -CH), 3,17 (2H, d, $\underline{J}$ 8Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2\text{S}$), 3,44 (1H, dd, $\underline{J}$ 17Hz,

J' 2,5Hz, 6 α -CH), 3,64 (2H, t, J 6Hz, CH₂-CH₂OH), 4,62 (2H, d, J 6Hz, COOCH₂), 4,68 (1H, t, J 8Hz, =CH-CH₂S), 5,02 (1H, bred s, 3-CH), 5,30 (2H, m, =CH₂), 5,63 (1H, d, J 2,5Hz, 5-CH), 5,7 - 6,1 (1H, m, CH₂-CH=CH₂).

Eksempel 14.

Benzyl-3-[2-(β -ethoxycarbonyl)methylthio]ethyliden-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxylat.



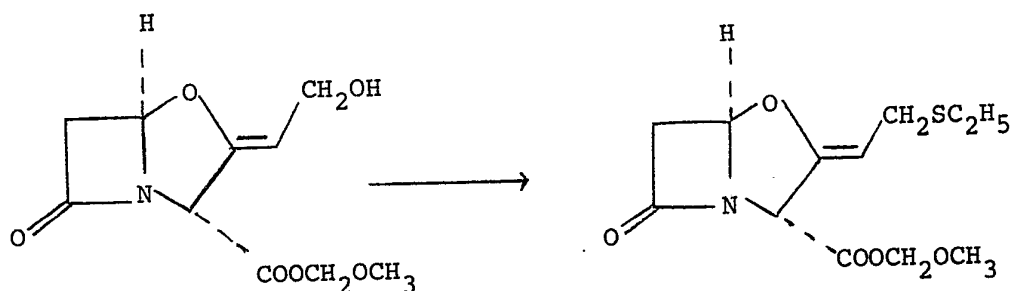
1,9 g benzyl-clavulanat og 1,5 g ethyl-2-mercaptoacetat opløses i methylenchlorid og omrøres ved -20°C. 0,2 ml bortrifluoriddiethyletherat tilsættes, og opløsningen omrøres ved en temperatur mellem -20 og -10°C i 2,0 timer. Reaktionen standses med en 3% opløsning af natriumhydrogencarbonat. Den organiske ekstrakt vaskes med hydrogencarbonatopløsning og natriumchloridopløsning og tørres derefter over magnesiumsulfat. Produktet (95 mg) isoleres i form af en farveløs olie efter chromatografi over silicagel (eluering med ethylacetat/cyclohexan).

IR-Spektrum (CHCl₃): 1800, 1735 - 1750 og 1695 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (CDCl₃): 1,28 (3H, t, J 7Hz, CH₂CH₃), 3,12 (2H, s, SCH₂COOEt), 3,10 (1H, d, J 17Hz, 6 β -CH), 3,36 (2H, d, J 8Hz, =CH-CH₂), 3,55 (1H, d, J 17Hz, J' 2Hz, 6 α -CH), 4,23 (2H, q, J 7Hz, CH₂CH₃), 4,83 (1H, t, J 8Hz, =CH-CH₂), 5,18 (1H, s, 3-CH), 5,28 (2H, s, COOCH₂Ph), 5,76 (1H, d, J 2Hz, 5-CH), 7,42 (5H, s, COOCH₂Ph).

Eksempel 15.

Methoxymethyl-3-(2-ethylthio)ethyliden-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-
[3,2,0]heptan-2-carboxylat.



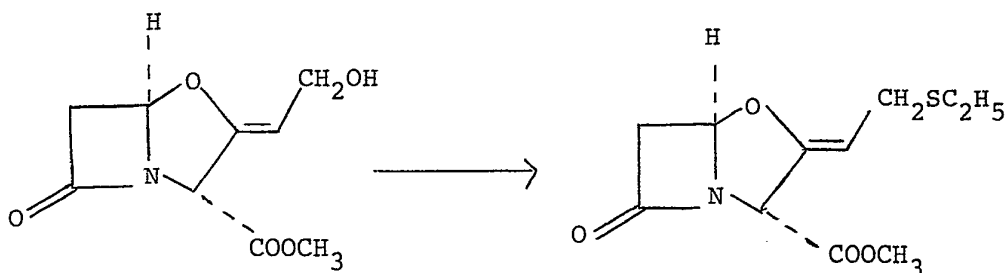
1,0 g methoxymethyl-clavulanat opløses i 25 ml methylenchlorid og afkøles til -30°C . Der tilsættes 0,5 ml ethylmercaptan efterfulgt af 0,2 ml bortrifluoridetherat. Opløsningen omrøres ved en temperatur mellem -20 og -10°C i 2,0 timer og vaskes to gange med fortyndet natriumhydrogencarbonatopløsning og to gange med saltvand, og ekstrakten tørres over magnesiumsulfat. Ved afdampning af opløsningsmidlet og chromatografi fås 101 mg af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en farveløs olie.

NMR-Spektrum (CDCl_3): 1,37 (3H, t, J 7Hz, $\text{S-CH}_2\text{-CH}_3$), 2,60 (2H, q, J 7Hz, $\text{S-CH}_2\text{-CH}_3$), 3,13 (1H, d, J 17Hz, $6\beta\text{-CH}$), 3,41 (2H, d, J 8Hz, $=\text{CH-CH}_2\text{S}$), 3,65 (1H, dd, J 17Hz, J' 2,5Hz, $6\alpha\text{-CH}$), 3,64 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,94 (1H, t, J 8Hz, $=\text{CH-CH}_2$), 5,27 (1H, bred s, 3-CH), 5,85 (1H, d, J 2,5Hz, 5-CH), 5,48 (2H, q, J 4Hz, $\text{COOCH}_2\text{OCH}_3$).

[Methoxymethyl-clavulanat kan fremstilles ved omsætning af natrium-clavulanat og chlormethylmethylether i dimethylformamid].

Eksempel 16.

Methyl-3-(2-ethylthio)ethyliden-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]-heptan-2-carboxylat.



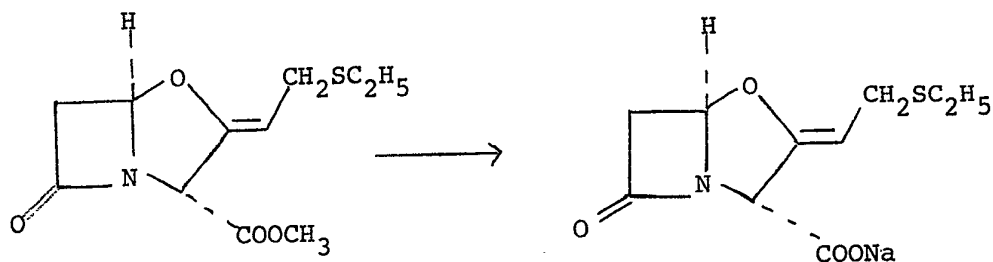
3,0 g methyl-clavulanat opløses i methylenchlorid, og der tilsættes 0,9 ml ethylmercaptan efterfulgt af 1,0 ml bortrifluoridetherat. Opløsningen omrøres ved stuetemperatur i 3,0 timer, reaktionen standses med natriumhydrogencarbonatopløsning, og den organiske ekstrakt vaskes med saltvand. Ved afdampning af opløsningsmidlet og chromatografi fås 78 mg af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en klar olie.

IR-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 1800, 1750 \text{ og } 1690 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-Spektrum (CDCl_3): 1,27 (3H, t, J 7Hz, S-CH₂-CH₃), 2,74 (2H, q, J 7Hz, S-CH₂-CH₃), 3,07 (1H, d, J 17Hz, 6 β -CH), 3,30 (2H, d, J 7Hz, =CH-CH₂), 3,70 (1H, dd, J 17Hz, J' 2,5Hz, 6 α -CH), 3,86 (3H, s, -COOCH₃), 4,84 (1H, t, J 7Hz, =CH-CH₂), 5,17 (1H, s, 3-CH), 5,77 (1H, d, J 2,5Hz, 5-CH).

Eksempel 17.

Natrium-3-(2-ethylthio)ethyliden-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]-heptan-2-carboxylat.



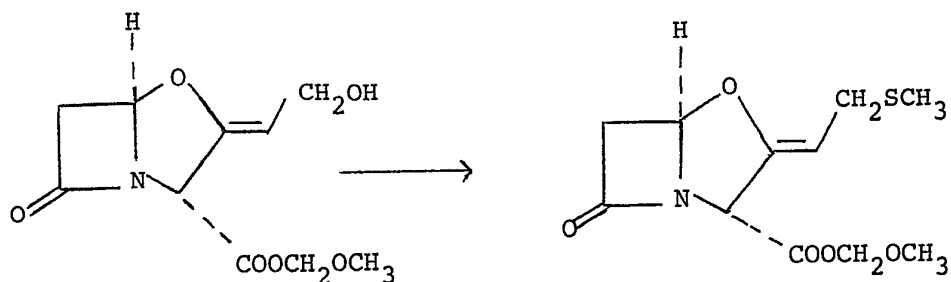
70 mg af methylesteren opløses i 10 ml tetrahydrofuran og 30 ml vand. Ved hydrolyse af thioetheren ved konstant pH-værdi (9,0) under anvendelse af 1N natriumhydroxidopløsning fås natriumsaltet i godt udbytte (50 mg).

IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\text{max}} = 1785, 1690 \text{ og } 1600 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-Spektrum (D_2O): 1,05 (3H, t, J 7Hz, $\text{SCH}_2\text{-CH}_3$), 2,37 (2H, q, J 7Hz, SCH_2CH_3), 2,90 (1H, d, J 17Hz, $6\beta\text{-CH}$), 3,14 (2H, d, J 7Hz, $=\text{CH-CH}_2$), 3,40 (1H, dd, J 17Hz, J' 2,5Hz, $6\alpha\text{-CH}$), 4,65 (1H, t, J 7Hz, $=\text{CH-CH}_2$), 4,79 (1H, s, 3-CH), 5,58 (1H, d, J 2,5Hz, 5-CH).

Eksempel 18.

Methoxymethyl-3-(2-methylthio)ethyliden-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]heptan-2-carboxylat.



2,3 g methoxymethyl-clavulanat opløses i 50 ml methylenchlorid. Den omrørte opløsning afkøles til -30°C , og der tilsættes 0,5 ml bortri-fluoridetherat. Med langsom hastighed bobles methylmercaptan gennem

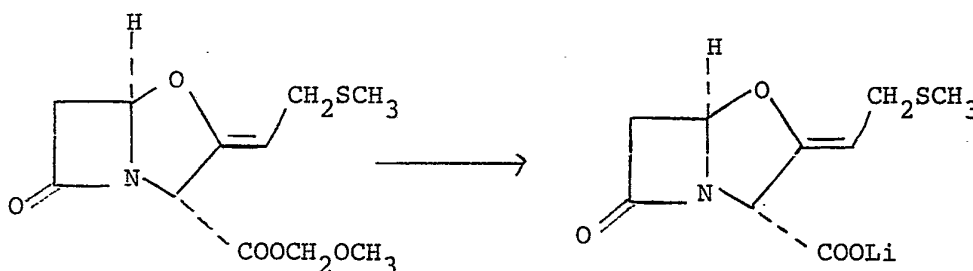
opløsningen i 1,0 time, medens temperaturen holdes mellem -20 og -10°C . Opløsningen omrøres derefter ved -10°C i yderligere $1/2$ time. Der bobles derefter nitrogengas gennem opløsningen, og reaktionen standses derefter med en 3%'s opløsning af natriumhydrogencarbonat. Den organiske ekstrakt vaskes med hydrogencarbonatopløsning og to gange med saltvand og tørres over natriumsulfat. Opløsningen filtreres og inddampes. Ved søjlechromatografi over silicagel (eluering med ethylacetat/petroleumsether (kogeinterval $60 - 80^{\circ}\text{C}$)) fås 185 mg af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en klar olie.

IR-Spektrum (CHCl_3): ν_{max} 1795 - 1810, 1755 og 1695 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): 1,96 (3H, s, S- CH_3), 2,98 (1H, d, J 17Hz, 6 β -CH), 3,17 (2H, d, J 7Hz, =CH- CH_2 S), 3,50 (1H, dd, J 17Hz, J' 2,5Hz, 6 α -CH), 3,45 (3H, s, - OCH_3), 4,77 (1H, t, J 7Hz, =CH- CH_2), 5,10 (1H, bred s 3-CH), 5,32 (2H, m, COOCH_2), 5,72 (1H, d, J 2,5Hz, 5-CH).

Eksempel 19.

Lithium-3-(2-methylthio)ethyliden-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]-heptan-2-carboxylat.



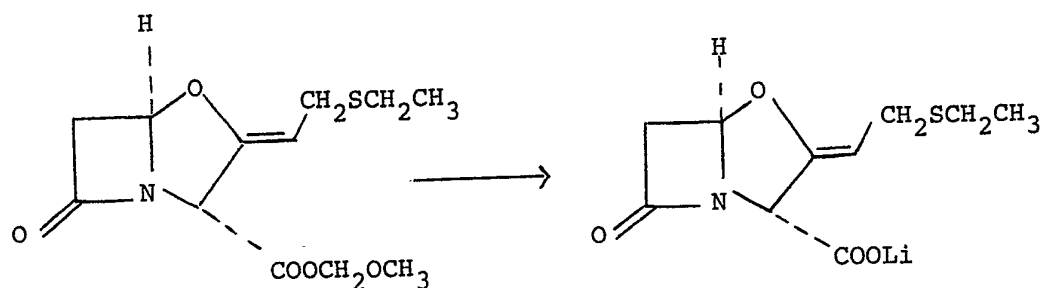
130 mg af methoxymethylesteren opløses i 10 ml tetrahydrofuran og 40 ml vand, og opløsningen underkastes hydrolyse med 1N lithiumhydroxid ved konstant pH-værdi på 9 i 30 minutter. Opløsningens rumfang reduceres til 5 ml ved afdampning under reduceret tryk, og remanensen tritureres grundigt med 15 ml acetone. Det faste hvide produkt frafiltreres og vaskes med ether. Udbytte 98 mg.

IR-Spektrum (KBr): ν_{max} = 1760, 1690 og 1610 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): 1,87 (3H, s, S-CH₃), 2,86 (1H, d, $\underline{J}$ 17Hz, 6 β -CH), 3,03 (2H, d, $\underline{J}$ 7Hz, =CH-CH₂), 3,38 (1H, dd, $\underline{J}$ 17Hz, $\underline{J}'$ 2,5Hz, 6 α -CH), 4,61 (1H, t, $\underline{J}$ 7Hz, =CH-CH₂), 4,77 (1H, s, 3-CH), 5,61 (1H, d, $\underline{J}$ 2,5Hz, 5-CH).

Eksempel 20.

Lithium-3-(2-ethylthio)ethyliden-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3,2,0]-heptan-2-carboxylat.



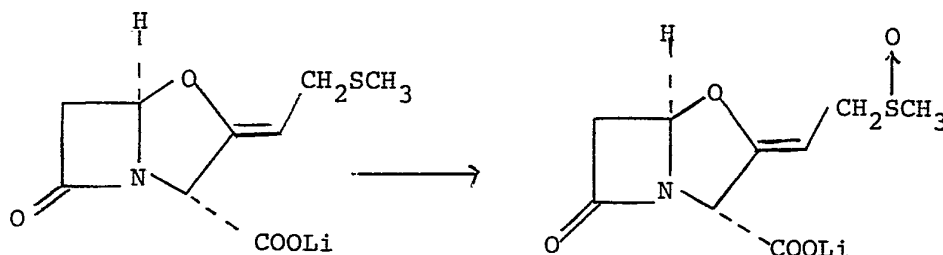
70 mg af methoxymethylesteren opløses i 10 ml tetrahydrofuran og 30 ml vand, og opløsningen underkastes hydrolyse med 1N lithiumhydroxidopløsning i 35 minutter ved konstant pH-værdi på 9. Opløsningen indampes under reduceret tryk, og remanensen tritureres grundigt med 20 ml acetone. Det faste produkt frafiltreres og vaskes to gange med hver gang 10 ml ether. Udbytte 30 mg.

IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\max}$ = 1760, 1690 og 1610 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (D_2O): 1,20 (3H, t, $\underline{J}$ 7Hz, SCH₂-CH₃), 2,50 (2H, q, $\underline{J}$ 7Hz, SCH₂CH₃), 3,05 (1H, d, $\underline{J}$ 17Hz, 6 β -CH), 3,27 (2H, d, $\underline{J}$ 7Hz, =CH-CH₂), 3,55 (1H, dd, $\underline{J}$ 17Hz, $\underline{J}'$ 2,5Hz, 6 α -CH), 4,68 (1H, t, $\underline{J}$ 7Hz, =CH-CH₂), 4,92 (1H, s, 3-CH), 5,70 (1H, d, $\underline{J}$ 2,5Hz, 5-CH).

Eksempel 21.

Lithium-3-(2-methylsulfinylethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]heptan-2-carboxylat.

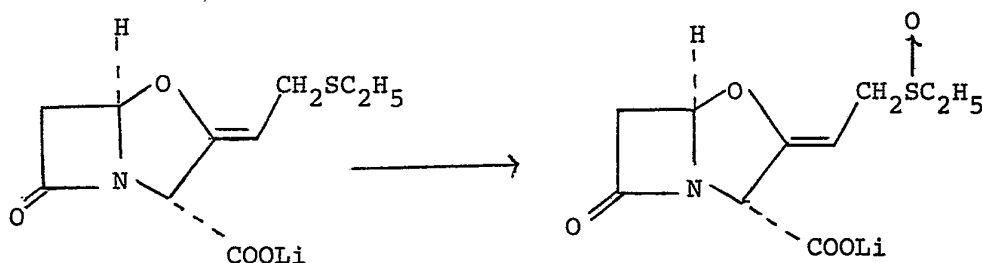


60 mg af thioetheren opløses i 10 ml destilleret vand og behandles med 44 mg m-chlorperbenzoesyre. Blandingen omrøres i isbad i 3 timer. m-Chlorperbenzoesyren frafiltreres. Opløsningen indampes under reduceret tryk, og remanensen tritureres med 10 ml acetone. Det faste hvide produkt isoleres og vaskes med tørt ether. Udbytte 28 mg.

IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\max}$ = 1785, 1690 og 1620 (bred) cm^{-1} .

Eksempel 22.

Lithium-3-(2-ethylsulfinylethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]heptan-2-carboxylat.



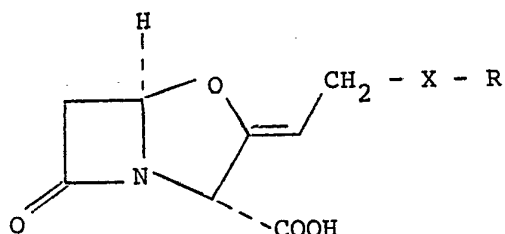
25 mg af thioetheren opløses i 4 ml destilleret vand og behandles med 20 mg m-chlorperbenzoesyre. Blandingen omrøres i isbad

i 4 timer. m-Chlorperbenzoesyren frafiltreres. Opløsningen fryse-tørres, hvorved der fås 20 mg af sulfoxidsaltet i form af et hvidt fast stof.

IR-Spektrum (KBr): ν_{max} = 1780, 1685 og 1630 (bred) cm^{-1} .

Patentkrav.

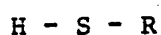
1. Fremgangsmåde til fremstilling af sulfid-, sulfoxid- eller sulfonylderivater af clavulansyre og med den almene formel II



II

hvor X betegner S, SO eller SO_2 , R betegner carbonhydrid, der eventuelt er substitueret med halogen og/eller grupper med underformlerne OR^1 , OCOR^1 , COR^1 , COOR^1 , NHR^1 , NR^1R^2 , NHCOR^1 , NR^2COR^1 , NHCOOR^1 eller NR^2COOR^1 , hvor R^1 betegner hydrogen eller en carbonhydridgruppe med højst 8 carbonatomer, og R^2 betegner alkyl med 1 - 3 carbonatomer, eller R betegner en eventuelt substitueret heteroaromatisk gruppe med 5 eller 6 ringatomer, idet R fortrinsvis er enten (i) en gruppe med formlen CH_2R^3 , hvor R^3 betegner hydrogen eller en alkylgruppe med højst 5 carbonatomer eller en naphthylgruppe eller en phenylgruppe, som eventuelt er substitueret med halogen, hydroxy, amino, en gruppe med den almene formel R^4 , OR^4 eller NR^4R^5 , hvor R^4 betegner alkyl eller acyl med højst 3 carbonatomer, og R^5 betegner hydrogen eller alkyl med højst 4 carbonatomer, eller (ii) en gruppe med formlen $\text{CR}^6\text{R}^7\text{R}^8$, hvor R^6 og R^7 uafhængigt af hinanden betegner alkyl med højst 3 carbonatomer eller phenyl, som eventuelt er substitueret med halogen eller en gruppe med formlen R^9 eller OR^9 , hvor R^9 betegner alkyl med højst 3 carbonatomer, og R^8 betegner hydrogen eller alkyl med højst 3 carbonatomer eller en phenylgruppe, som eventuelt er substitueret med halogen eller en gruppe med formlen R^{10} eller OR^{10} , hvor R^{10} betegner alkyl med højst 3 carbonatomer, hvilke grupper R indeholder

højst 20 carbonatomer, eller salte deraf med baser eller estere deraf med en alkohol med formlen A^1OH eller med formlen A^3A^2CHOH , hvor A^1 betegner aliphatisk carbonhydrid med 1 - 8 carbonatomer, som eventuelt er substitueret med halogen eller en gruppe med formlen OA^4 , $OCOA^4$, SA^4 eller SO_2A^4 , hvor A^4 betegner carbonhydrid med højst 6 carbonatomer, A^2 betegner hydrogen, alkyl med højst 4 carbonatomer eller phenyl, som eventuelt er substitueret med halogen eller med en gruppe med formlen A^5 eller OA^5 , hvor A^5 betegner alkyl med højst 6 carbonatomer, og A^3 betegner phenyl, som eventuelt er substitueret med halogen eller med en gruppe med formlen A^5 eller OA^5 , hvor A^5 betegner alkyl med højst 6 carbonatomer, k e n d e t e g n e t ved, at en ester af clavulansyre med en alkohol med formlen A^1OH eller med formlen A^2A^3CHOH , hvor A^1 , A^2 og A^3 har den ovenfor anførte betydning, i nærværelse af en syrekatalysator omsættes med en forbindelse med den almene formel VIII



VIII

hvor R har den ovenfor anførte betydning, og hvor eventuelle reaktive grupper eventuelt er intermediært beskyttede, hvorefter der, om ønsket, udføres ét eller flere af nedenstående fakultative trin:

- (a) deesterificering af den således vundne ester til dannelse af den frie syre med formlen II eller til et salt deraf med en base,
- (b) genesterificering af den således vundne frie syre eller et salt deraf med en base til dannelse af en anden ester af den i kravets indledning angivne art,
- (c) oxidation af et fremstillet sulfid til et tilsvarende sulfoxid eller en tilsvarende sulfon.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at syrekatalysatoren er bortrifluorid.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at deesterificeringen til dannelse af et salt af en forbindelse med formlen II udføres ved basisk hydrolyse.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 1672/75 (patent nr. 141254).