



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 158540

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 499/00

(83)

(86) Int. inngivelsesdag og int. søknads nr. -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 11.07.80

(44) Utlegningsdag 20.06.80

(72) Oppfinner STUART WALTER MCCOMBIE,
West Orange, NJ, USA.

(21) Patentsøknad nr. 800030

(22) Inngivelsesdag 07.01.80

(24) Løpedag 07.01.80

(62) Avdeilt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver SCHERING CORPORATION,
2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, NJ 07033,
USA.

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 10.01.79, 01.08.79, 05.11.79,
US, nr. 002471, 062875, 091610.

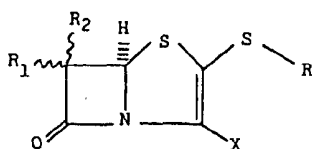
(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE 2-PENEM-FORBINDELSER.

(57) Sammendrag

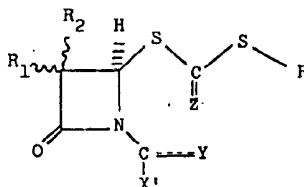
Nye terapeutisk aktive 2-penemforbindelser av formel I

(56) Anførte publikasjoner

Norsk (NO) alment
tilgjengelige
patentsøknad
nr. 790332,
BRD (DE) off. skrift
nr. 2819655.



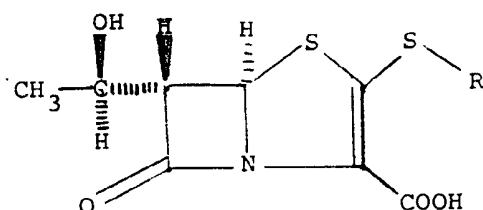
I



II

hvor R er lavere alkyl, aminolaverealkyl, mono- eller dilavere-alkylaminolaverealkyl, acylaminolaverealkyl, aralkyl, heteroaralkyl, hydroxylaverealkyl, hydroxyaralkyl, carboxylaverealkyl eller alkoxy-carbonyllaverealkyl; R₁ er hydrogen, lavere alkyl, aralkyl eller en gruppe av formel: R₆CHOH- hvor R₆ er hydrogen, lavere alkyl, aralkyl, heteroaryl, heteroaralkyl, hydroxyaralkyl eller aryl, R₂ er hydrogen eller methyl, og X er cyano, tetrazol-5-yl, COOR₃ eller -CONR₄R₅ hvori R₃ er hydrogen, et alkalimetallkation, fthalidyl eller en pivaloyloxymethylgruppe, og R₄ og R₅ er uavhengig av hverandre hydrogen eller lavere alkyl, forutsatt at når X er -COOR₃, kan ikke både R₁ og R₂ være hydrogen. Forbindelsene fremstilles ved cyclisering av en forbindelse av formel II hvori Z er svovel eller oxygen, og hvor R, R₁, R₂ er som ovenfor angitt, og hvor enhver funksjonell gruppe eventuelt er beskyttet, X' er beskyttet tetrazol-5-yl, beskyttet carboxyl, beskyttet carbamoyl eller -CONR₄R₅ hvor R₄ og R₅ er som ovenfor angitt, og hvor minst én av disse er lavere alkyl og hvor Y er en fosfoniogruppe som er dobbeltbundet til det tilstøtende carbonatom, eller en fosfonatogruppe med en enkeltbinding til det tilstøtende carbonatom hvis negative ladning er kompensert ved nærvær av et kation.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av et alkalimetallsalt eller pivaloyloxymethyl- eller fthalidyl-esteren av en terapeutisk aktiv forbindelse av formel



hvilken forbindelse har stereo-konfigurasjonen (5R,6S,8R) hvori R er C₁-C₆-alkyl, hydroxy-C₁-C₆-alkyl og carboxy-C₁-C₆-alkyl.

De lavere alkylgrupper inneholder 1 - 6 carbonatomer og eksemplifiseres ved methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl og de tilsvarende forgrenede isomerer derav.

Alkalimetallkationene er fortrinnsvis kalium og natrium, men kan også være lithium, rubidium eller cesium.

Forbindelsene kan fremstilles som deres racemiske blandinger, f.eks. fremstilles en 5R, 6S, 8R-forbindelse med dets enantiomere (speilbilde), dvs. en 5S, 6R, 8S-forbindelse i like mengder når utgangsforbindelsen er en racemisk blanding. De to ehantiomerer kan separeres ved konvensjonelle metoder, f.eks. ved fraksjonert krystallisasjon av optisk aktive saltformer, f.eks. saltene avledet fra optisk aktive aminoforbindelser, f.eks. (-)-brucin, eller (+)- og (-)-efedrin.

Alternativt kan forbindelsene fremstilles i deres rene enantiomere former ved anvendelse av optisk aktive utgangsmaterialer i synteseprosedyren.

Betegnelsen av absolutt romkonfigurasjon er basert på røntgenkrystallanalyse.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen utviser antibakteriell aktivitet både av gram-positiv og gram-negativ type. Når således forbindelsene testes ved standardiserte mikrobiologiske tester er forbindelsene aktive overfor slike gram-positive organismer som *Staphylococcus epidermidis*, og *Bacillus subtilis*, og slike gram-negative organismer som *E. coli* og *Salmonella* ved testkonsentrasjoner på 0,1 til 100 µg/ml. I tillegg utviser de aktivitet overfor slike organismer i nærvær av β-lactamase som indikerer en resistans overfor disse enzymer og er inhibitorer for β-lactamaser. Eksempelvis er kalium (5R, 6S, 8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-ethylthiopennem-3-carboxylat aktiv overfor *Staphylococcus* 7607103 ved en testkonsentrasjon på mindre enn 0,06 µg/ml og overfor *E. Coli* JR66 ved en testkonsentrasjon på 0,5 µg/ml. Når forbindelsen testes overfor *B. subtilis* 1119601 (en β-lactamaseproduserende organisme), utviser denne forbindelse en aktivitet ved 0,06 µg/ml.

I en artikkel i "Current Topics in Drug Research", side 23-25, beskriver professor R. B. Woodward 6-acylamino-substituerte penemer som utviser en udefinert substituent i 2-stilling i penem-ringene, og 6-usubstituerte penemer, også med en udefinert substituent i 2-stilling i penem-ringene.

US patentskrift 4 070 477 beskriver 2-penemforbindelser som har en 6-amino- eller 6-acylamino-substituent, og en substituent i 2-stilling i penem-ringene bundet til penem-ringene via et carbonatom.

Belgisk patentskrift 866 845 beskriver forskjellige 6-usubstituerte penemer som kan være substituert i 2-stilling i penem-ringene med en thiogruppe.

Såvidt søkeren kjenner til, er disse kjente penemforbindelser oralt inaktive, i motsetning til de penemforbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen og hvori R er alkyl.

I den etterfølgende forsøksrapport er aktiviteten av 5R,6S,8R-isomeren av 2-ethylthioforbindelsen blitt sammenlignet med aktiviteten av et 6-usubstituert penem kjent fra Ciba tyske off.skrift nr. 2 819 655. Det fremgår

av forsøksresultatene at forbindelsen fremstilt ifølge oppfinnelsen, utviser en uventet og meget høyere aktivitet enn den kjente forbindelse, og det finnes intet angitt i det tyske off.skrift om at slike forbedrede egenskaper ville kunne oppnås ved innføring av en substituent i 6-stillingen.

Enn videre er det foretatt en sammenligning av aktiviteten av 5R,6S,8R-isomeren av 2-alkylthio-forbindelser og de tilsvarende enantiomere blandinger. Det fremgår klart at de spesifikke stereoisomerer utmerker seg ved en meget høy aktivitet sammenlignet med de enantiomere blandinger.

Forsøksrapport

Følgende forbindelser ble underkastet en sammenlignende undersøkelse:

Forbindelse 1: 2-ethylthio-penem-3-carboxylsyre, beskrevet i tysk offentliggjørelsesskrift 28 19 655, publisert 23. november 23, 1978.

Forbindelse 2: Natrium (5R,6S,8R)-2-ethylthio-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylat.

Forbindelse 3: Natrium (5R,6S,8R)-2-methylthio-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylat.

Forbindelse 4: Dinatrium (5R,6S,8R)-2-(2-carboxyethylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylat.

Forbindelse 5: Natrium (5R,6S,8R)-2-(2-hydroxyethylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylat.

Testmetode: Bestemmelse av midlere inhiberende konsentrasjon (MIC) i Mueller-Hinton agar i µg/ml.

158540

4

		<u>Testbakterie</u>		<u>Testforbindelser</u>		
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>Enterobacter</u>						
5	Wert P1	1	0,5	1	-	-
	Rahal Watson	> 64	0,5	1	4	0,5
<u>E. Coli</u>						
10	ATCC 10536	1	0,5	1	0,5	0,5
	ATCC 11775	2	0,25	1	0,5	0,5
	JR 66	0,5	0,25	0,5	0,25	0,125
	Okla Jordan 1	> 64	0,5	1	-	-
	Rosenthal Bold 1	8	0,25	1	0,5	0,25
	Winnipeg 4195	> 64	1	2	1,0	0,5
	St.M. 589	8	0,5	1	0,5	0,25
<u>Klebsiella</u>						
15	Georgetown 3020	4	0,5	2	0,5	1,0
	76021704	1	0,5	1	0,5	0,25
	Brooke Meads	> 64	2	1	0,5	0,25
	Adler 17	32	0,5	1	0,5	0,25
	Okla Brown	64	0,25	0,5	0,5	0,25
20	Georgetown 3694	32	0,25	1	0,5	0,25
<u>Providencia + Proteus</u>						
25	Hewitt 104	8	1	2	-	-
	75082824	16	2	4	2	2
	164	16	0,5	2	-	1,0
	76012805	> 64	1	4	-	-
	Rahal Garro	> 64	2	4	-	-
<u>Salmonella</u>						
30	Mayo Clinic GRC2 Newport	0,5	0,25	0,5	0,25	0,125
	76061701	> 64	0,5	1	0,5	0,5
<u>Serratia</u>						
	Rahal Dalton	> 64	4	4	-	-
	Rosenthal 3	> 64	4	4	16	4
<u>B. subtilis</u>						
35	ATCC 6633	1	0,03	-	0,0625	0,0625
	76111901	16	0,03	0,125	-	-

	<u>Testbakterie</u>	<u>Testforbindelser</u>				
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
	<u>Staphylococcus</u>					
5	AF1	2	0,125	0,25	2,0	0,25
	Giorgio	4	0,06	0,125	-	-
	209 P	1	0,06	0,125	1,0	0,125
	1613	1	0,125	0,125	2,0	0,25
	76070106	2	0,25	0,5	8,0	0,5

10

15

Den administrerte dose er avhengig av alder og vekt av den dyreart som skal behandles, administreringsmåten, og typen og strengheten av bakteriell infeksjon som skal forhindres eller reduseres. Typisk vil den administrerte dose pr. dag være innen området 100 - 5000 mg, hvor 500 - 1000 mg er foretrukket.

20

For oral administrering kan forbindelsene formuleres i form av tabletter, kapsler, eliksirer eller lignende. Likeledes kan de blandes med dyrefôr.

25

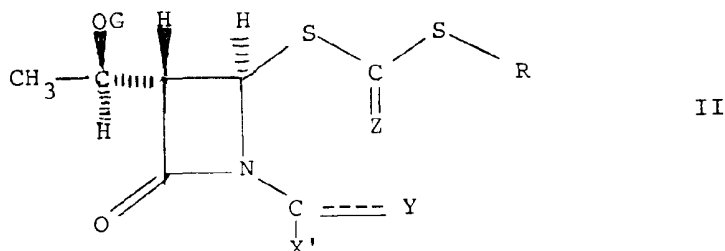
De kan også påføres topisk i form av salver, både hydrofile og hydrofobe, i form av lotions som kan være vandige, ikke-vandige, eller av emulsjonstypen, eller i form av kremer.

30

Forbindelsene av formel I kan anvendes i væskeform slik som løsninger, suspensjoner og lignende for behandling av øre og øye, og kan også administreres parenteralt via intramuskulær injeksjon.

Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjennetegnet ved at en forbindelse av formel II

35



hvor Z er oxygen eller svovel, R er som ovenfor definert, enhver funksjonell gruppe deri er eventuelt beskyttet, X' er en beskyttet carboxylgruppe, G er en hydroxy-beskyttende gruppe og Y er en fosfoniogruppe som dobbeltbundet til det tilstøtende carbonatom eller en fosfonatgruppe med en enkeltbinding til det tilstøtende carbonatom hvis negative ladning er kompensert ved nærvær av et kation, eller en blanding av stereoisomerer inneholdende forbindelsen av formel II, cykliseres, de beskyttende grupper fjernes; (5R,6S,8R)-stereoisomerene isoleres når en blanding inneholdende diastereoisomerer ble underkastet cyklisering; og, om nødvendig, at den erholdte forbindelse omdannes til et alkali-metallsalt eller en fthalidyl- eller pivaloyloxymethylester.

Cykliseringen utføres generelt ved en temperatur mellom 30 og 160° C og fortrinnsvis ved tilbakeløpstemperaturer i et organisk løsningsmiddel slik som benzen, toluen eller xylen under en inert atmosfære, f.eks. nitrogen eller argon. Reaksjonstider varierer generelt fra 12 - 48 timer.

Gruppen Y i utgangsmaterialet av formel II er en fosfoniogruppe som er vanlig for en Wittig-reaksjon, spesielt en triaryl-, f.eks. trifenyl- eller tri-p-methoxyfenyl-, eller tri-lavere alkyl, f.eks. tributylfosfonio, eller en fosfonatgruppe, f.eks. difenylfosfonat eller dimethoxyfosfonat.

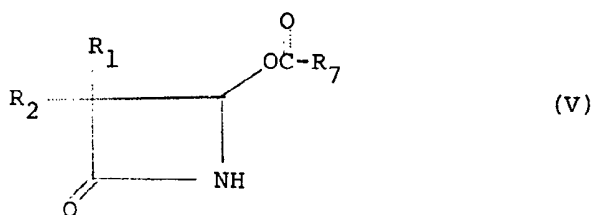
De konvensjonelle carboxybeskyttende grupper, f.eks. benzyl, p-nitrobenzyl og benzhydryl, kan fjernes ved hydrogenering. Visse hydroxybeskyttende grupper slik som tri-klorethoxycarbonyl, må fjernes før den carboxybeskyttende gruppe ved avbeskyttelse via zink/eddiksyre i et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran. Fortrinnsvis vil

imidlertid den allyl-beskyttende gruppe anvendes som carboxy-beskyttende gruppe. Denne gruppe fjernes fortrinnsvis ved anvendelse av et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran, diethylether eller metylenklorid, med

kalium eller natrium-2-ethylhexanoat eller 2-ethylhexansyre og en blanding av en palladiumforbindelse og trifenylfosfin som katalysator. Denne avbeskyttelsesmetode er særlig egnet for de følsomme β -lactamcarboxylater.

Anvendelse av kalium eller natrium-2-ethylhexanoat gir det tilsvarende salt, mens bruk av 2-ethylhexansyre gir den fri carboxy, amin eller hydroxygruppe.

Utgangsmaterialene av formel II fremstilles ved først å danne en forbindelse av formel V



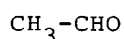
hvor R_1 og R_2 begge er H og R_7 er fenyl eller C_{1-6} -alkyl.

En metode for fremstilling av mellomproduktet av formel (V) innbefatter ozonoksydasjon av et 4-fenyl, 4-methoxyfenyl eller 4-vinylazetidinon med den ønskede R_1 substituent ved 3-stillingen, under dannelsen av 4-carboxylsyreforbindelsen. 4-fenyl og 4-methoxyfenyl-forbindelsene fremstilles ved fremgangsmåten ifølge Angew, Chem. Int. Ed. 7, 172 (1968), mens 4-vinylforbindelsen fremstilles ved fremgangsmåten ifølge Canadian J. Chem. 50, 3196 (1972). 4-carboxylsyreforbindelsen behandles deretter med blytetraacetat i et inert løsningsmiddel under dannelsen av det ønskede mellomprodukt av formel (V).

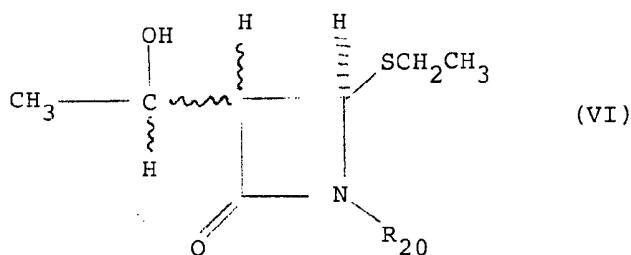
En alternativ rute til mellomprodukter lik de av formel (V) hvor R_1 er R_6 -CHOH- (forbindelser av formel (VII)) starter med 4-ethylthioazetidin-2-on (kan fremstilles i henhold til Liebigs Ann. Chem., 1974 539 - 560). Dette utgangsmateriale behandles med en egnet amin-beskyttende gruppe (for NH-funksjonen) under dannelsen av 1-beskyttet-4-ethylthioazetidin-2-on. Foretrukne beskyttende grupper er slike som t-butyldimethylsilyl, triethylsilyl eller tetra-

hydropyranyl, hvor t-butyldimethylsilyl er særlig foretrukket. Typisk utføres reaksjonen i et organisk løsningsmiddel slik som diklormethan eller kloroform i nærvær av en syreakseptor. Syreakseptoren kan være en uorganisk eller organisk base, men organiske baser slik som triethylamin er generelt foretrukket. Typisk er temperaturer fra 0° C til romtemperatur, og typiske reaksjonstider varierer fra 5 - 60 minutter, avhengig av arten av reaktantene.

Det 1-beskyttende-4-ethylthioazetidin-2-on behandles med en sterk base under dannelselse av et anion ved 3-stilling, som omsettes uten isolering med et aldehyd av formel



under dannelselse av mellomproduktet av formel (VI):

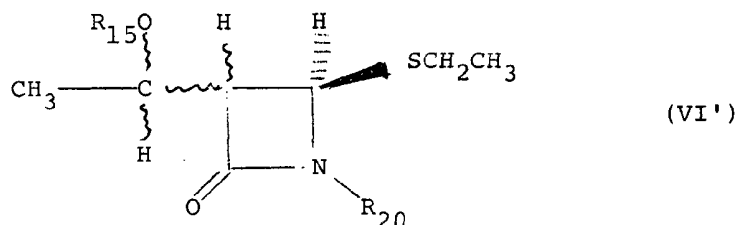


hvor R_{20} er en nitrogenbeskyttende gruppe.

Basen anvendt til å danne anionet, er en

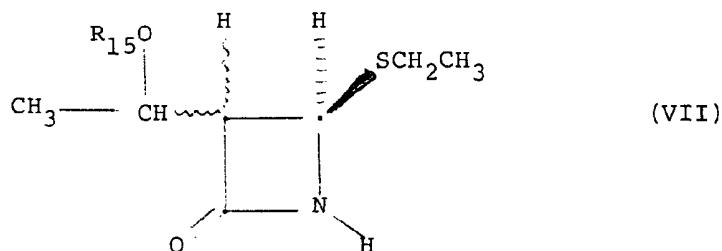
slik som lithium-di-isopropylamin, lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid, n-butyl-lithium eller sek-butyl-lithium. Generelt anvendes et vannfritt aprotisk løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran eller ethylether. Foretrukne temperaturer varierer fra -80 til -60° C under fremstilling av anionet. Etter tilsetning av aldehydet CH_3CHO , tillates reaksjonsblandingen å oppvarmes til romtemperatur. Denne reaksjon gir en blanding av fire isomerer som kan anvendes videre uten separering eller som kan eventuelt separeres ved kromatografi ved dette trinn.

Mellomproduktet av formel (VI) behandles deretter med et egnet hydroxy-blokkerende reagens under dannelselse av mellomproduktet av formel (VI'):



hvor R_{20} er som tidligere definert og R_{15} er en egnet hydroxybeskyttende gruppe. Egnede hydroxy-beskyttende grupper er slike som 2,2,2-triklorethoxycarbonyl, 1,1,1-triklor-2-methyl-2-propoxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl eller allyloxycarbonyl, hvor 2,2,2-triklorethoxycarbonyl er foretrukket. Typisk utføres reaksjonen i et organisk løsningsmiddel, f.eks. metylenklorid i nærvær av en syreakseptor, f.eks. triethylamin.

Den R_{20} -nitrogenbeskyttende gruppe kan deretter fjernes ved konvensjonelle metoder avhengig av den nøyaktige art av den R_{20} -nitrogenbeskyttende gruppe som anvendes. Dette gir mellomproduktet av formel (VII)



hvor R_{15} er som tidligere definert.

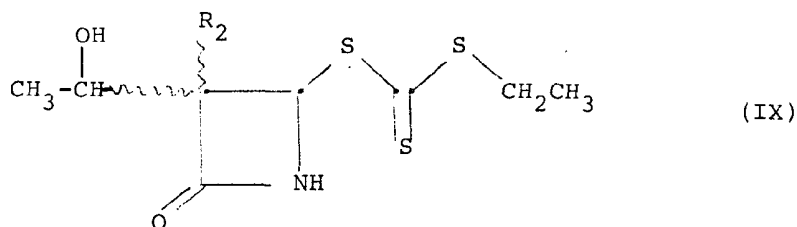
Behandling av mellomproduktet av formel (V) med en nucleofil forbindelse av formel (VIII) eller behandling av mellomproduktet av formel (VII) med klor, umiddelbart etterfulgt med en nucleofil forbindelse av formel (VIII)



35 hvor R er som definert for formel (I) og som har egnede amino-, hydroxy- og/eller carboxybeskyttende grupper gir forbindelsen av formel (IX)

158540

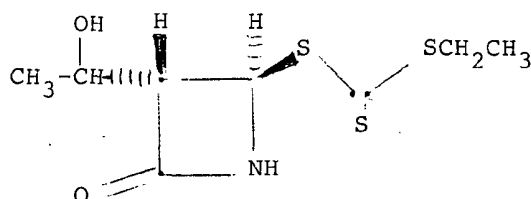
10



5

Et monosubstituert lactam av formel (V) eller (VII) vil i dominerende grad gi trans-produktet i den nucleofile reaksjon sammen med en liten mengde av cis-produktet. Således vil forbindelsene av formel (IX) ha i overveiende grad følgende relative stereokjemi

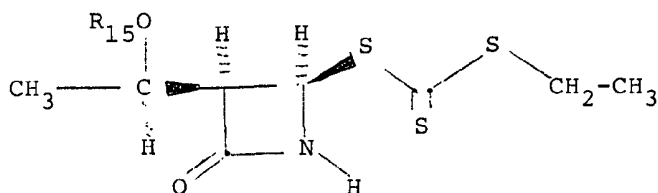
15



20

Den nucleofile forbindelse av formel (VIII) dannes in situ ved omsetning av carbondisulfid, den egnede tiol og en base slik som kalium eller natriumhydroxyd. Generelt foretas tilsetningen av klor ved lave temperaturer (-30 til 10°C), men den etterfølgende reaksjon med den nucleofile forbindelse av formel (VIII) utføres ved svakt høyere temperaturer, f.eks. -10 - $+10^{\circ}\text{C}$. Denne reaksjon gir i overveiende grad de to trans-isomerer, f.eks. forbindelsene avvikende i deres relative stereokjemi ved det det asymmetriske carbon bundet ved 3-stillingen i azetidin-2-onringen. Disse to isomerer separeres etter konvensjonelle metoder, f.eks. krystallisering og/eller kromatografi, ved dette trinn i reaksjonsrekken.

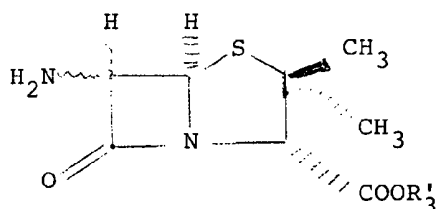
I den foregående prosedyre (VI $\rightarrow$ VI' $\rightarrow$ VII) vil hvis fjerningen av den R_{20} -nitrogenbeskyttende gruppe og innføring av den R_{15} -oxygenbeskyttende gruppe settes til etter reaksjonen med klor og den nucleofile forbindelse av formel (VIII), det dannes en produktblanding inneholdende i dominerende mengde de to cis-isomerer av følgende formel etter egnet innføring av R_{15} -hydroxybeskyttende gruppe



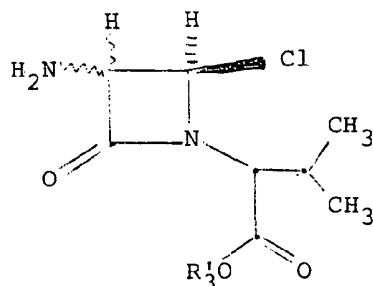
5

10

20



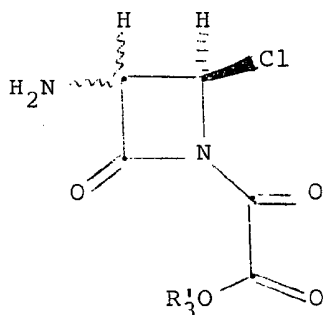
25



35

158540

5



- 10 (c) og omsetning derav med en nucleofil forbindelse
av formel (VIII)



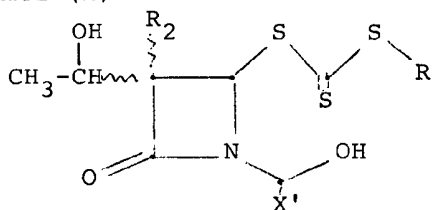
- 15 Det første trinn (a) i denne prosess utføres typisk
i et egnet organisk løsningsmiddel ved temperaturer på fra
-30 til 0° C. Særlig egnede løsningsmidler er slike som
methylenklorid, kloroform, carbontetraklorid, toluen og xylen.
Fortrinnsvis anvendes også en nitrogenatmosfære. Det elemen-
tære klor tilsettes typisk som en løsning med en konsentra-
20 sjon på 0,5 til 5 M i et egnet organisk løsningsmiddel, f.eks.
carbontetraklorid.

- Det andre trinn (b) i den ovenfor beskrevne prosess
utføres typisk ved lave temperaturer, f.eks. -80 til -40° C i
et ikke-polart, organisk løsningsmiddel. Fortrinnsvis anven-
25 des samme løsningsmiddel for dette trinn som for trinn (a) i
prosessen. Et særlig egnet løsningsmiddel er methylenklorid,
men andre slik som kloroform eller xylen kan også anvendes.

- Sluttrinnet (c) i den ovenfor beskrevne prosess kan
utføres uten isolering og rensing av mellomproduktet. Typisk
30 utføres denne reaksjon ved temperaturer på fra 0 til 50° C,
hvor romtemperaturen er mest foretrukket.

Nitrogenet i lactamet av formel (IX) omsettes der-
etter med et aldehyd $\text{CH}_3\text{-CHO}$ under dannelsen av forbindelsen
av formel (X)

35



(X)

hvor X' er beskyttet tetrazol-5-yl, f.eks. 1-benzyl-tetrazol-5-yl, cyano, beskyttet carboxyl, beskyttet carbamoyl, f.eks. benzylcarbamoyl, eller $-CONR_4R_5$. (R_4R_5 er som ovenfor definert og minst én er lavere alkyl). Den carboxylbeskyttende gruppe kan være en hvilken som helst egnet gruppe slik som p-nitrobenzyl, benzyl, allyl eller benzhydryl. I en meget foretrukket utførelsesform vil den være en allylisk gruppe for å muliggjøre anvendelse av nøytrale betingelser når den fjernes ved slutten av reaksjonsrekken.

- 10 Denne reaksjon utføres vanligvis ved tilbakeløpstemperatur i et ikke-polart aprotisk løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran eller benzen. Reaksjonstider på 2 - 10 timer er vanlige.

15 Forbindelsene av formel (X) behandles deretter med et klorerings- eller bromeringsmiddel, f.eks. thionylklorid, methansulfonylklorid, thionylbromid eller fosfortribromid i nærvær av en ekvivalent av en syreakseptor, f.eks. pyridin eller triethylamin, for å bevirke utskiftning av hydroxygruppen i α -stilling i forhold til ringnitrogenet.

- 20 Egnede løsningsmidler er slike som metylenklorid, tetrahydrofuran eller benzen. Temperaturer på 0 - 20° C og reaksjonstider på 10 - 60 minutter er generelt foretrukne.

25 Dette klorid eller bromid omsettes deretter med et egnet fosfin, f.eks. tri-p-methoxyfenylfosfin, tributylfosfin eller helst trifenylfosfin under dannelse av forbindelsen av formel (II).

- 30 Typisk utføres reaksjonen ved romtemperatur i et polart aprotisk løsningsmiddel slik som hexametylfosforamid eller dimetylformamid. Reaksjonstider varierer generelt fra 12 til 48 timer.

Overføringen av forbindelse av formel (IX) til forbindelse av formel (II) utføres generelt som beskrevet av Woodward et. al., Helv. Chim. Acta., 55, 408-423 (1972).

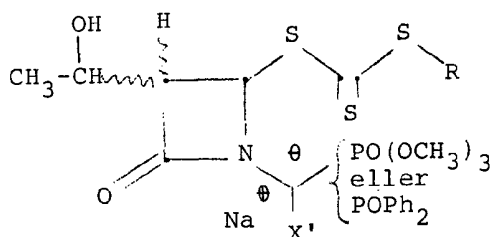
- 35 Alternativt vil når trimethoxyfosfin eller natriumdifenylfosfinat anvendes i stedet for f.eks. trifenylfosfin de tilsvarende dimethoxyfosfonat eller difenylfosfonat erholdes ved denne synteseprosedyre.

Behandling av dette fosfonat med en base slik som natriumhydrid i et polart løsningsmiddel (dimetylformamid)

158540

14

fører til et uisolert mellomprodukt med struktur



som også omfattes av formel (II).

Forbindelsene av formel (I) hvori R er fthalidyl eller pivaloyloxymethylestere fremstilles ved omsetning av de tilsvarende forbindelser som er alkalimetallsalter med klor-fthalid eller pivaloyloxymethylklorid i et løsningsmiddel slik som dimethylformamid. Fortrinnsvis tilsettes en katalytisk mengde av natriumjodid.

Forbindelser som kan fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen og ved å følge de fremstillinger og eksempler som er angitt i det etterfølgende, innbefatter følgende representative forbindelser, hver sammen med dens enantiomere når de fremstilles fra racemiske utgangsmaterialer, og alene når de fremstilles fra chirale mellomprodukter. De mest foretrukne stereokjemiske isomerer er:

kalium (5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-ethylthiopenem-3-carboxylat;
kalium (5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-2-methylthiopenem-3-carboxylat.

De etterfølgende fremstillinger og eksempler illustrerer oppfinnelsen. I disse fremstillinger og eksempler angir "NMR" kjernemagnetisk resonansspektrum, "rotasjon" angir optisk rotasjon av forbindelsene i et egnet løsningsmiddel, "MS" angir massespektrum; "UV" angir ultrafiolett spektrum, og "IR" angir infrarødt spektrum. Kromatografi utføres på silicagel med mindre annet er angitt.

Fremstilling A

10 (I) 4-ethylthioazetidin-2-on

24 g kaliumhydroxyd ble løst i 50 ml vann og 300 ml ethanol, avkjølt til 0 - 5° C og 24 g ethanthiol ble tilsatt, etterfulgt av 43 g 4-acetoxiazetidin-2-on. Løsningen ble omrørt under nitrogen ved romtemperatur i 20 timer, ble deretter tilsatt 10 %-ig vandig natriumkloridløsning (1 liter) og ekstrahert fire ganger med 300 ml's porsjoner av diklormethan. De kombinerte ekstrakter ble vasket to ganger med mettet natriumklorid, de kombinerte vaskevann ble tilbake-ekstrahert med et likt volum diklormethan, og de kombinerte organiske lag ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og fordampet. Residuet ble tørket til konstant vekt under høyvakuum under dannelse av tittelproduktet som en brun olje med infrarødt spektrum ν_{maks} (CH_2Cl_2 løsning) ved 3300, 1765 cm^{-1} .

20 (II) 1-(t-butyl(dimethylsilyl))-4-ethylthioazetidin-2-on

25 En løsning av 43 g 4-ethylthioazetidin og 55 ml triethylamin i 300 ml diklormethan ble omrørt ved 0 - 5° C og 58 g t-butyl(klor)dimethylsilan ble tilsatt i porsjoner i

løpet av 5 minutter. Løsningen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 1/2 time. Blandingen ble vasket med 200 ml's porsjoner av 0,2N saltsyre, vann og natriumbicarbonatløsning, tørket og fordampet, og residuet ble destillert ved høyvakuum under dannelse av et lite forløp (f.eks. 60 - 70° C/0,1 mm), etterfulgt av tittelproduktet med kokepunkt 110 - 120° C/0,1 mm trykk som en nærmest farveløs olje med infrarødt spektrum ν_{maks} (film) ved 1755 cm^{-1} .

10 (III) 1-(t-butyldimethylsilyl)-3-(1-hydroxyethyl)-4-ethylthioazetidin-2-on

En løsning av lithium-di-isopropylamid ble fremstilt ved tilsetning av 1,6 M butyllithium i hexan (6,7 ml) til 1,01 g diisopropylamin i 5 ml tetrahydrofuran ved 0° C under argon. Den resulterende løsning ble tilsatt langsomt til en løsning av 2,45 g 1-(t-butyldimethylsilyl)-4-ethylthioazetidin-2-on i 10 ml tørr tetrahydrofuran ved -70 - -80° C. Etter 5 minutter ble 1 ml friskt destillert azetaldehyd tilsatt, blandingen ble oppvarmet til 0° C over 1/2 time og stanset med 1 ml eddiksyre. 50 ml diklormethan ble deretter tilsatt og løsningen ble vasket med vann og natriumbicarbonat, tørket og fordampet. Residuet ble tørket ved høyvakuum under dannelse av en gul olje (2,30 g) bestående hovedsakelig av de fire isomerer av tittelforbindelsen med infrarødt spektrum ν_{maks} (CH_2Cl_2) ved 3300 og 1755 cm^{-1} .

Kromatografi på silicagel, eluering med 10 % ether i diklormethan ga delvis separasjon, med fraksjoner inneholdende rene prøver av den minst polare komponent (en cis-isomer) og begge de mer polare komponenter (de to trans-isomere), og én av de sistnevnte kunne krystalliseres fra ether-hexan, smeltepunkt 52 - 53° C.

(IV) 1-(t-butyldimethylsilyl)-3-(1-triklorethoxycarbo-nyloxyethyl)-4-ethylthioazetidin-2-on

En løsning av 7,65 g 1-(t-butyldimethylsilyl)-3-(1-hydroxyethyl)-4-ethylthioazetidin-2-on (hovedsakelig trans-isomer) og 4,75 ml pyridin i 100 ml diklormethan ble omrørt ved 0 - 5° C, og 6,15 g triklorethylklorformiat ble dråpevis tilsatt. Løsningen ble omrørt til romtemperatur i løpet av 1 time. Etter vasking med 1N svovelsyre og vann, ble den

tørket og fordampet under dannelse av tittelforbindelsen som en lysegul olje (11,6 g) som kunne anvendes uten ytterligere rensing i neste trinn. En prøve stivnet delvis ved -20°C og to omkrystallisasjoner fra hexan ga en ren isomer, smeltepunkt $92 - 93^{\circ}\text{C}$ med infrarødt spektrum ν_{maks} (CH_2Cl_2) ved 1760, 1745 cm^{-1} .

(V) 3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-ethylthioazetidin-2-on

11,55 g 1-(t-butyldimethylsilyl)-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-ethylthioazetidin-2-on i 160 ml tetrahydrofuran ble omrørt med 20 ml vann og 20 ml konsentrert saltsyre i 2,5 timer ved romtemperatur, og ble deretter isolert ved tilsetning av 250 ml diklormethan, etterfulgt av vasking med 10 %-ig vandig natriumklorid (2 x 150 ml). Den organiske fase ble deretter tørket og fordampet under dannelse av tittelforbindelsen som en gul olje (6,5 g) med infrarødt spektrum ν_{maks} (film) ved 3400, 1770, 1750 cm^{-1} .

(VI) Ethyl-[trans-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-2-azetidinon-4-yl]trithiocarbonat

Produktet fra foregående trinn (6,5 g) ble omrørt i 100 ml diklormethan ved -20°C , og en 0,96M løsning av klor i carbontetraklorid (19,4 ml) ble tilsatt. Den resulterende løsning ble tilsatt til en hurtig omrørt trithiocarbonatløsning ved $0 - 5^{\circ}\text{C}$ fremstilt fra ethanthiol (4,2 ml) i 50 ml ethanol med tilsetning av 1M vandig kalikumhydroxyd (56 ml) etterfulgt av 15 ml carbondisulfid. Etter omrøring av blandingen ved $0 - 5^{\circ}\text{C}$ i 15 minutter ble overskudd diklormethan tilsatt, og løsningen ble vasket med vann og vandig natriumbicarbonat, tørket og fordampet.

Den resulterende blanding ble kromatografert på 100 g silicagel, og først eluert med 10 % diklormethan i hexan for å fjerne biproduktet $[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S-S-CS-SCH}_2\text{CH}_3$ (diethyltetra-thiopercarbonat), en gul ikkepolar olje], og deretter diklormethan under dannelse av tittelforbindelsen som en tilnærmet 1,3:1 isomerblanding hvor hovedisomeren er mindre polar ved tynnskiktskromatografi 5 % ether/diklormethan.

Hovedisomeren ble omkrystallisert fra blandingen under anvendelse av ether/hexanblandinger, under dannelse av tre produktmengder med et smeltepunkt på $92 - 93^{\circ}\text{C}$ og med

infrarødt spektrum ν_{maks} (CH_2Cl_2) ved 3350, 1770 og 1745 cm^{-1} (gule nåler). Røntgenkrystallografi viste at denne isomer var 3S, 4R, 5R-isomeren.

- 5 Kromatografi av de sluttelige modervæsker på silicagelen under anvendelse av 3:1 diklormethan:hexan ga ytterligere en relativt ren hovedisomer og en mindre isomer, og den sistnevnte krystalliserte under visse vanskeligheter fra ether-hexan som gule prizmer med sm.p. $64 - 67^\circ\text{ C}$.

Fremstilling B

- 10 (I) Ethyl-[1-t-butyldimethylsilyl-3-(1-hydroxyethyl)-2-azetidinon-4-yl]trithiocarbonat (isomerblanding)
1-t-butyldimethylsilyl-3-(1-hydroxyethyl)-4-ethylthio-2-azetidin (15,0 g av en isomer blanding fremstilt i trinn III i fremstilling A) ble løst i 200 ml diklormethan og
15 omrørt ved -20° C under tilsetning av klor i carbontetraklorid (53 ml av 1,05M løsning).

- En thiocarbonatløsning ble fremstilt fra 8,9 g kaliumhydroxyd i 30 ml vann og 300 ml ethanol med tilsetning av 12 ml ethanthiol, og deretter 40 ml carbondisulfid. Denne
20 løsning ble omrørt ved $0 - 5^\circ\text{ C}$ og den ovenfor angitte klorineringsblanding ble tilsatt. Etter 1/2 time ved $0 - 5^\circ\text{ C}$ ble blandingen ekstrahert med diklormethan, vasket med vann og vandig natriumbicarbonat, tørket over (MgSO_4) og fordampet.

- Den resulterende olje ble løst i carbontetraklorid
25 og kromatografert på 300 g silicagel, eluert hurtig med carbontetraklorid for å fjerne biproduktet ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S-S-CS-S-CH}_2\text{CH}_3$), etterfulgt av 20 %-ig ether - carbontetraklorid under dannelse av tittelforbindelsen som en isomer blanding som en gul olje (15 g). Ved PMR-spektrum ble forholdet mellom cis og
30 trans bestemt til å være ca. 2:1.

- (II) Ethyl-[1-t-butyldimethylsilyl-3-(1-triklorethoxy-carbonyloxyethyl)-2-azetidinon-4-yl]trithiocarbonat
15,0 g ethyl-[1-t-butyldimethylsilyl-3-(1-hydroxyethyl)-2-azetidin-4-yl]trithiocarbonat og 4,3 ml pyridin ble
35 omrørt i 50 ml diklormethan ved $0 - 5^\circ\text{ C}$ og 7,4 ml triklorethylklorformiat ble dråpevis tilsatt. Blandingene ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, ble deretter fortynnet med diklormethan, vasket med 0,2N svovelsyre, vann og natriumbicarbonat. Etter tørking over vannfri magnesiumsulfat ble den

fordampet under dannelse av en blanding. Denne blanding ble deretter separert ved høytrykks væsekromatografi (HPLC) på silicagel under anvendelse av hexan-diklormethanblandinger som elueringsløsningsmiddel. Den først eluerte komponent er en trans-isomer (som bestemt ved kjernemagnetisk resonans), 5 erholdt som en olje. Ved hydrolyse ga det desilylerte thio-carbonat som smelter ved $92 - 93^{\circ} \text{C}$, svarende til hovedisome-ren av tittelforbindelsen i Fremstilling A, trinn (VI). Den andre eluerte komponent er en cis-isomer av tittelforbindelsen 10 ifølge dette eksempel erholdt som en gul olje, ν_{maks} (film) 1750 cm^{-1} . Den tredje eluerte komponent er den andre cis-isomer av tittelforbindelsen, erholdt som et voksaktig gult fast materiale med sm.p. $80 - 85^{\circ} \text{C}$. Sluttkomponenten er den gjenstående trans-isomer av tittelforbindelsen, erholdt som en 15 gul olje som ved hydrolyse gir det trans-desilylerte thiocar-bonat, med sm.p. $64 - 67^{\circ} \text{C}$, svarende til den mindre isomer fra Fremstilling A, trinn (VI).

(III) cis-ethyl-[3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-2-azetidinon-4-yl]trithiocarbonat (to isomerer)

20 (i) Isomer I

Den først eluerte cis-N-silylisomer fra trinn (II) ble hydrolysert ved omrøring i tetrahydrofuran:vann:konsen-trert saltsyre (20:1:1 på volumbasis) ved romtemperatur inn-til tynnskiktskromatografi (tlc) viste at reaksjonen var full- 25 ført. Denne blanding ble ekstrahert i ether:vann, og den organiske fase ble tørket og fordampet. Residuet ble kry-stallisert fra ether:hexan under dannelse av gule nåler med sm.p. $108 - 111^{\circ} \text{C}$.

(ii) Isomer II

30 Ved en identisk prosess startende med den andre eluerte cis-N-silylisomer fra trinn (II), ble det tilsvarende thiocarbonat erholdt fra ether:hexan som gule nåler med sm.p. $118 - 120^{\circ} \text{C}$.

Fremstilling C

35 (3S,4R,5R)-ethyl-[3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-2-azetidinon-4-yl]trithiocarbonat

A. Til en løsning av 100 g 6- β -aminopenicillansyre i 1200 ml 2,5 N svovelsyre ble tilsatt 150 g natriumbromid. Til den omrørte løsning ved 0°C ble tilsatt samtidig 40 g

natriumnitritt i 150 ml vann og 40 ml brom. Tilsetningen ble fullført i løpet av 10 minutter, og temperaturen ble holdt ved 0 - 5° C. Blandingen ble deretter hurtig omrørt i 1 time og ble deretter filtrert. Filterkaken ble vasket med vann og
5 tatt opp i 600 ml ethylacetat. Ethylacetatløsningen ble vasket med vann, kald fortynnet natriumbisulfittløsning og deretter igjen med vann. Etter tørking over vannfritt natriumsulfat ble løsningsmidlet fjernet under vakuum under dannelse av 67 g i 85:15 forhold (ved NMR data) av 6,6-dibrompenicillansyre og 6β-brompenicillansyre.

IR: 1728 cm⁻¹ og 1800 cm⁻¹ (kloroformløsning)

NMR: δ = 5,7, 1H, s; δ = 4,5, 1H, s; δ = 1,55 - 1,67, 6H (CDCl₃).

B. Til en løsning av 67 g av 6,6-dibrompenicillansyre og 6β-brompenicillansyre i et forhold på 85:15 i 500 ml dimethylformamid ved 0° C ble tilsatt 37,3 g fint pulverisert kaliumcarbonat. Løsningen ble omrørt i 5 - 10 minutter og 38,3 g metyljodid ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt i 2 timer idet temperaturen fikk anta omgivelsestemperatur. Reaksjonen ble fulgt ved tynnskiktskromatografi og eluert med metylenklorid. Når reaksjonen var fullført ble reaksjonsblandingen dekantert og løsningsmidlet fjernet under høyvakuum under dannelse av 100 ml løsning. Til denne ble tilsatt 600 ml ethylacetat. Løsningen ble deretter vasket
25 med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under vakuum under dannelse av 63 g uren methylester. Deretter ble 48 g ren methyl-6,6-dibrom-penicillanat isolert fra dette urene produkt ved høytrykks væskeskromatografi og eluert med metylenklorid.

30 NMR: δ = 5,7, 1H, s; δ = 4,48, 1H, s; δ = 3,73, 3H, s; δ = 1,42, 3H, s; δ = 1,59, 3H, s (CDCl₃).

C. Til en løsning av 13,7 g methyl-6,6-dibrompenicillanat i 250 ml tørr tetrahydrofuran ved -78° C under nitrogen ble tilsatt 14,7 ml 3M metylmagnesiumbromid i ethylether.
35 Etter omrøring i 30 minutter ved -78° C ble 8 g friskt destillert acetaldehyd tilsatt og omrøringen ble fortsatt i 45 minutter. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til -20° C ved hvilket tidspunkt 50 ml 1M monobasisk kaliumfosfat ble tilsatt og omrøringen fortsatt i 5 minutter. Reaksjonsblandin-

gen ble deretter heldt over i 1 liter kald ethylacetat og vasket én gang med 150 ml saltløsning og to ganger med 150 ml vann. Ethylacetatlaget ble fraskilt, tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet under vakuum. Produktene, methyl-6 α -brom-6 β -(1-hydroxyethyl)penicillanat og methyl-6 β -brom-6 α -(1-hydroxyethyl)penicillanat, ble bestemt ved tynnskiktskromatografi på silicagel og eluert med 10 % ethylacetat/kloroform.

D. Til en løsning av 8,0 g methyl-6-brom-6-(1-hydroxyethyl)penicillanat i 200 ml 95 %-ig ethanol ble tilsatt 800 mg 10 %-ig palladium på calciumcarbonat. Løsningen ble ris-
tet under 2 atmosfærers hydrogentrykk i 5 timer. Forsvinning
av utgangsmaterialet ble fulgt ved tynnskiktskromatografi og
eluering med 20 % ethylacetat/kloroform. Katalysatoren ble
filtrert og 100 ml 1M kaliumfosfatbuffer ved pH 7 ble tilsatt.
Det dannede bunnfall ble filtrert og vasket med ethanol.
Ethanolen ble fjernet under vakuum og 200 ml ethylacetat ble
tilsatt. Etter to gangers vasking med 50 ml vann og tørking
over vannfritt natriumsulfat ble ethylacetaten fjernet under
vakuum under dannelsen av en uren blanding av methyl-6-(1-
hydroxyethyl)penicillanat. Kolonnekromatografi av 18 g av
den angitte blanding og eluering med 20 % ethylacetat ga
6,4 g methyl (5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)-penicillanat.
NMR: δ = 2,4 - 2,7, 1H, d; δ = 4,41, 1H, s;
 δ = 3,74, 3H, s; δ = 3,2 - 3,33, 1H;
 δ = 1,25 - 1,35, 3H, d; δ = 1,44, 3H, s;
 δ = 1,61, 3H, s (CDCl₃).

E. Til en løsning av 6,2 g methyl (5R,6S,8R)-6-(1-hydroxyethyl)penicillanat i 60 ml tørr metylenklorid ved
0° C under nitrogen ble tilsatt 3,8 ml pyridin, og deretter
3,3 ml β,β,β -triklorethylklorformiat. Reaksjonsblandingen
ble omrørt i 15 minutter inntil alt utgangsmateriale var om-
satt (som bestemt ved tynnskiktskromatografi med 20 % ethyl-
acetat/kloroform). Løsningen ble heldt over i 250 ml kald
metylenklorid og vasket to ganger med kald 10 %-ig fosforsy-
reløsning, én gang med kald fortynnet natriumbicarbonat og
deretter med vann. Etter tørking over vannfritt natriumsul-
fat ble løsningsmidlet fjernet under vakuum under dannelsen av
10,0 g methyl (5R,6S,8R)-6-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-

penicillanat.

NMR: $\delta = 5,13 - 5,16$, 1H, d; $\delta = 4,78$, 2H, s;

$\delta = 4,43$, 1H, s; $\delta = 3,76$, 3H, s;

$\delta = 3,38 - 3,58$, 1H; $\delta = 1,45 - 1,63$, 9H; (CDCl_3).

- 5 F. Til en løsning av 9,1 g methyl (5R,6S,8R)-6-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)penicillanat i 350 ml destillert metylenklorid ved -20°C under nitrogen ble tilsatt 62,3 ml 1M klor/carbontetrakloridløsning. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 15 minutter ved ca. -20°C (inntil det ble funnet å
- 10 være fullført ved tynnskiktskromatografi og eluering med kloroform). Løsningen ble fordampet under vakuum under dannelse av 10,0 g produkt omfattende (3S,4R,5R)-1-[(2-methyl-1-methoxycarbonyl)prop-1-enyl]-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-klorazetidin-2-on.

- 15 IR: $1720, 1770 - 1790 \text{ cm}^{-1}$ (kloroformløsning)

NMR: $\delta = 5,79 - 5,81$, 1H, d; $\delta = 4,75$, 2H, s;

$\delta = 3,74$, 3H, s; $\delta = 2,27$, 3H, s; $\delta = 2,0$, 3H, s;

$\delta = 1,45 - 1,54$, 3H, d (CDCl_3).

- G. Gjennom en løsning av 7,7 g urent (3S,4R,5R)-1-[2-methyl-1-methoxycarbonyl)prop-1-enyl]-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-klorazetidin-2-on i 250 ml metylenklorid ved ca. -78°C ble boblet ozon i 45 minutter. (Forsvinning av utgangsmaterialet ble fulgt ved tynnskiktskromatografi og eluering med kloroform). Reaksjonsblandingen fikk stå i 1
- 25 time ved -78°C med overskudd ozon. Nitrogen ble deretter boblet gjennom i 3 - 5 minutter og deretter ble 3 ml dimethylsulfid tilsatt. Løsningen fikk oppvarmes til omgivende temperatur og ble holdt i 2 timer. Nitrogen ble boblet gjennom løsningen for å fjerne overskudd av dimethylsulfid. Eventu-
- 30 elt kunne løsningsmidlet fjernes og residuet renses ved kromatografi under dannelse av (3S,4R,5R)-1-(2-methoxy-1,2-dioxoethyl)-3-(1-triklor-ethoxycarbonyloxyethyl)-4-klorazetidin-2-on.

NMR: $\delta = 5,97 - 6,0$, 1H, d; $\delta = 5,76$, 2H, s;

- 35 $\delta = 4,93$, 2H, s; $J = 1 \text{ c/s}$, $\delta = 1,45 - 1,55$, 3H, d.

H. Til en løsning av 7,8 g kaliumhydroxyd i 150 ml vann og 150 ml ethanol ved 0°C ble tilsatt 15,3 ml ethan-thiol. Etter omrøring i 10 minutter ble 38,5 ml carbondisulfid tilsatt. Løsningen ble dyp gul og ble omrørt i ytter-

- ligere 10 minutter. Løsningen fra trinn G ble avkjølt til 0° C og heldt over i denne løsning. Blandingen ble deretter omrørt i 45 minutter og fikk oppvarmes til omgivende temperatur. Reaksjonen ble fulgt ved tynnskiktskromatografi og eluert med kloroform. Når reaksjonen var fullført ble 200 ml metylenklorid tilsatt, etterfulgt av 20 g citronsyre i 200 ml vann. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 minutter og ble deretter heldt over i 500 ml metylenklorid. Det organiske lag ble fraskilt, vasket først med vann, deretter med kald fortynnet natriumbicarbonatløsning og deretter igjen med vann. Etter tørking over vannfritt natriumsulfat ble løsningsmidlet fjernet under vakuum. Det urene reaksjonsprodukt ble kromatografert på silicagel og eluert med 20 % kloroform/hexan som ble forandret til 100 % kloroform under dannelsen av 6,4 g (3S,4R,5R)-ethyl-[3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-2-azetidinon-4-yl]-trithiocarbonat, alternativt angitt som (3S,4R,5R)-[1-triklorethoxycarbonyloxyethyl]-4-[(ethylthio)-carbonthioylthio]-azetidin-2-on.
- Rotasjon: $[\alpha]_D^{26} = +154,2^{\circ}$ (0,4 % i dioxan)
- 20 NMR: $\delta = 5,6 - 5,63$, 1H, $\delta = 5,1 - 5,3$, 1H, m; $\delta = 4,76$, 2H, s; $\delta = 3,17 - 3,52$, 3H; $\delta = 1,22 - 1,54$, 6H, (CDCl₃).

Fremstilling D

Allyl-glyoxylat-hydrat

- 25 70 g blytetraacetat ble tilsatt i porsjoner over 1/2 time til en omrørt løsning av 40 g diallyltartrat i 400 ml ethylacetat. Blandingen ble deretter omrørt i ytterligere 1/2 time, filtrert og vasket med ethylacetat. Filtratet ble behandlet med 10 ml vann og fordampet ved 50° C/100 mm trykk for å fjerne ethylacetatet. Dette residuet ble destillert ved ca. 30 mm trykk. Etter først fjerning av eddiksyren, ble titelproduktet oppsamlet ved 70 - 80° C/30 mm som en farveløs olje.

Eksempel 1

a. Ethyl-[1-(allyloxycarbonylhydroxymethyl)-3-(1-triklor-ethoxycarbonyloxyethyl)-2-azetidinon-4-yl]-trithiocarbonat

5 (i) Isomer I

En blanding av hovedisomeren fra thiocarbonatproduktet fra Fremstilling A (2,13 g), 1,0 g allylglyoxylat-hydrat (fra Fremstilling D) og 25 ml benzen ble kokt under tilbakeløpskjøling under argon med en vannoppsamler i 20 ti-
10 mer. Løsningen ble avkjølt, fortynnet med diklormethan (70 ml) og vasket med vann (2 x 100 ml), tørket og fordampet under dannelse av rent produkt (tynnnskiktskromatografi) som en gul olje.

(ii) Isomer II

15 Gjentakelse av prosedyren i det foregående avsnitt a(i) under anvendelse av den mindre isomer fra Fremstilling A (1,02 g) og 0,48 g allylglyoxylat i 15 ml benzen med 20 timers kokning under tilbakeløpskjøling ga det mindre isomere produkt ifølge dette eksempel som en gul olje.

20 b. Ethyl-[1-(allyloxycarbonylklormethyl)-3-(1-triklorethoxy-carbonyloxyethyl)-2-azetidinon-4-yl]trithiocarbonat

(i) Isomer I

Isomer I-produktet fra foregående avsnitt a(i) (2,77 g) i 30 ml diklormethan og 0,87 g methansulfonylchlorid
25 ble omrørt ved 0° C, og 0,78 g triethylamin ble dråpevis til-satt. Etter 5 minutter ved romtemperatur ble løsningen for-tynnet med diklormethan, vasket med 5 %-ig vandig vinsyre og natriumbicarbonat, tørket og fordampet under dannelse av en brun olje med infrarødt spektrum ν_{maks} (film) ved 1770 og
30 1750 - 1735 (bred) cm^{-1} .

(ii) Isomer II

Proseduren fra foregående avsnitt b(i) ble fulgt under anvendelse av isomer II-produktet fra avsnitt a(ii) (1,30 g) i 20 ml diklormethan med 0,29 g triethylamin og
35 0,33 g mesylchlorid. Sluttløsningen etter opparbeidelse ble filtrert gjennom 5 g silicagel, vasket med diklormethan. Fordampning ga produktet som en gul olje (1,0 g) rensset ved tynnnskiktskromatografi og med infrarødt spektrum ν_{maks} (film) 1770, 1755 og 1735 cm^{-1} .

C. Ethyl-[1-(allyloxycarbonyl[trifenylfosforanyl]-methyl)-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-2-axetidinon-4-yl]-trithiocarbonat

(i) Isomer I

5 2,6 g av det urene produkt fra det foregående avsnitt b(i) ble omrørt med 2,8 g trifenylfosfin i 30 ml tørr dimethylformamid ved romtemperatur i 40 timer, ble deretter ekstrahert med ether, vasket med tre porsjoner av vann. Løsningen ble deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat og
10 fordampet. Residuet ble kromatografert på 150 g silicagel og eluert med 1:1 diklormethan:hexan for å fjerne overskudd av trifenylfosfin, deretter med ren diklormethan under dannelsen av gjenvunnet utgangsmateriale. Tittelproduktet ble eluert med 5 - 10 % ether-diklormethan, og rene fraksjoner ble opp-
15 samlet, fordampet og tørket ved høyvakuum under dannelsen av tittelforbindelsen med infrarødt spektrum u maks (CH_2Cl_2) ved 1750, 1730 og 1590 cm^{-1} .

(ii) Isomer II

Under anvendelse av 1,08 g av Isomer II fremstilt
20 i foregående avsnitt b(ii) og 0,75 g trifenylfosfin i 15 ml dimethylformamid under anvendelse av prosedyren fra avsnitt c(i) ved omrøring ved romtemperatur i 72 timer, ga den ønskede isomer II av tittelproduktet som et gult skum.

d. Allyl-trans-6-(1-triklorethoxycarbonylethyl)-2-ethylthiopenem-3-carboxylat

(i) Isomer I

En løsning av isomer I fosforan fremstilt som beskrevet i avsnitt c(i), (0,975 g) i 20 ml tørr toluen ble kokt under tilbakeløpskjøling under argon og et oljebad ved
30 $120 - 125^\circ\text{C}$ i 65 timer, ble deretter avkjølt, fortynnet med 20 ml hexan og heldt over ca. 20 g silicagel. Eluering med 1:1 diklormethan:hexan etterfulgt av diklormethan ga isomer I av tittelforbindelsen, som ble krystallisert fra diklormethan:ether:hexan under dannelsen av fibrøse nåler (0,255 g), med
35 sm.p. $123 - 127^\circ\text{C}$ og med infrarødt spektrum u maks (CH_2Cl_2) ved 1795, 1745, 1700 cm^{-1} . Anal. Funnet: C 38,8; H 3,6; N 2,9 % $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_6\text{S}_2\text{Cl}_3$ krever: C 39,15; H 3,7; N 2,8 %

(ii) Isomer II

På lignende måte å oppvarme isomer II av fosforanet som fremstilt i avsnitt c(ii) (0,90 g) i 10 ml toluen i 36 timer og foreta platekromatografi, ble det erholdt isomer II av tittelproduktet som en gul olje med infrarødt spektrum i maks (CH_2Cl_2) ved 1790, 1750, 1705 cm^{-1} .

e. Allyl-trans-6-(1-hydroxyethyl)-2-ethylthiopenem-3-carboxylat(i) Isomer I

Isomer I fra avsnitt d(i) (0,175 g) ble omrørt ved 25° C i 1 time med 0,05 g aktivert zinkstøv i 1 ml eddiksyre og 3 ml tetrahydrofuran. Blandingen ble fortynnet med overskudd diklormethan og vasket med vann, vandig natriumbicarbonat og vandig natriumklorid, tørket og fordampet. Residuet ble renset på preparativ tynnskiktskromatografiplate og eluert med 20 % ether-diklormethan og krystallisert fra ether-hexan under dannelsen av isomer I av allyl-trans-6-(1-hydroxyethyl)-2-ethylthiopenem-3-carboxylat, med sm.p. 65 - 66° C og med infrarødt spektrum i maks (CH_2Cl_2) ved 3250, 1790 og 1705 cm^{-1} .

(ii) Isomer II

På lignende måte som beskrevet i avsnitt e(i), ble 0,15 g isomer II fra avsnitt d(ii) avbeskyttet i tetrahydrofuran-eddiksyre med zinkstøv, og kromatografert på tynnskiktskromatografiplate under dannelsen av isomer II av allyl-trans-6-(1-hydroxyethyl)-2-ethylthiopenem-3-carboxylat som ble krystallisert fra ether-hexan som kremaktige prizmer med sm.p. 86 - 88° C, og med infrarødt spektrum i maks (CH_2Cl_2) ved 3300, 1795 og 1700 cm^{-1} .

f. Gjentakelse av prosedyren beskrevet i avsnitt a) til e) under anvendelse av de to cis-isomerer av ethyl-[3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-2-azetidinon-4-yl]trithiocarbonat fra fremstilling B(III), benzyl-[3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-(2-azetidinon-4-yl)]trithiocarbonat, 2-triklorethoxycarbonyloxyethyl-[3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-(2-azetidinon-4-yl)]trithiocarbonat, methyl-[3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-(2-azetidinon-4-yl)]trithiocarbonat, 2-allyloxycarbonylaminoethyl-[3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-(2-azetidinon-4-yl)]trithiocarbonat (3SR, 4SR,

5SR)-isomer p.m.r. (i CDCl_3): 1,56 (d, j lik 7,34) 3,54 (m, 5H) 4,60 (d, j lik 7,2H) 4,83 (s, 2H) 5,1 - 5,5 (m, 4H) 5,55 (d, j lik 2,5, 1H) 5,7 - 6,2 (m, 1H) og 6,84 (s, 1H). (3SR, 4RS, 5RS) isomer p.m.r. (i CDCl_3):

- 5 1,50 (d, j lik 7,3 H) 3,50 (m, 5H) 4,57 (d, j lik 7,2H) 5,1 - 5,5 (m, 4H) 5,68 (d, j lik 2,5, 1H) 5,7 - 6,2 (m, 1H) og 6,96 (s, 1H), og n-butyl[3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-(2-azetidion-4-yl)]-trithiocarbonat, ga de to cis-isomerer av allyl-cis-6-(1-hydroxyethyl)-2-ethylthiopenem-3-carboxylat, de to isomerer av allyl-trans-6-(1-hydroxyethyl)-2-benzylthiopenem-3-carboxylat, av allyl-trans-6-(1-hydroxy-ethyl)-2-(hydroxyethyl)thiopenem-3-carboxylat, 15 av allyl-trans-6-(1-hydroxyethyl)-2-methylthiopenem-3-carboxylat, av allyl-trans-6-(1-hydroxyethyl)-2-[(2-allyloxycarbonyl)-aminoethyl]thiopenem-3-carboxylat (5RS, 6SR, 8RS)-isomer sm.p. 86 - 87° C p.m.r. spektrum (CDCl_3): 20 1,34 (d, j lik 7,3H) 1,79 (d, j lik 6,1H) 3,11 (m, 2H) 3,46 (m, 2H) 3,70 (dd, j lik 1,5 og 8,5, 1H) 4,22 (m, 1H) 4,56 (d, j, lik 7,2H) 4,75 (m, 2H) 5,0 - 5,5 (m, 6H) 5,63 (s, j, 1,5, 1H) og 5,6 - 6,2 (m, 2H), av allyl-trans-6-(1-hydroxyethyl)-2-(n-butylthio)penem-3-carboxylat. 25

g) Kalium-trans-6-(1-hydroxyethyl)-2-ethylthiopenem-3-carboxylat

(i) Isomer I

- En løsning av 52 mg isomer I av allyl-trans-6-(1-hydroxyethyl)-2-ethylthiopenem-3-carboxylat og 0,35 ml) 0,5 m kalium-2-ethylhexanoat i 1,2 ml ethylacetat og 0,8 ml diklormethan ble omrørt med tilsetning av 3 mg trifenyfosfin og 5 mg tetrakis (trifenyfosfin) palladium-(0), under argon. Etter få minutter fant det sted en utfelling av produktet, 35 og etter 30 minutter ble overskudd ethylacetat tilsatt og bunnfallet sentrifugert. Vasking med ether og tørking ved høyvakuum ga som et gult pulver titelproduktet med infrarødt spektrum ν maks (nujol) ved 3300, 1775 og 1600 cm^{-1} . Ved røntgenkrystallografi av utgangsmaterialene kunne stereo-

kjemien for dette produkt fastslås til å være 5R,6S,8S, sammen med dens enantiomer.

(ii) Isomer II

Prosedyren fra foregående avsnitt ble gjentatt under anvendelse av isomer II av allyl-trans-6-(1-hydroxyethyl)-2-ethylthiopenem-3-carboxylat (40 mg), 2 ml av 1:1 ethylacetat:diklormethan, 0,26 ml 0,5M kalium-2-ethylhexanoat, 3 mg trifenylfosfin og 5 mg palladiumkompleks. Etter 20 minutter ble 2 ml ether gradvis tilsatt og produktet ble sentrifugert og tørket under høyvakuum under dannelsen av tittelproduktet som et kremfarvet pulver med infrarødt spektrum med maks (nujol) ved 3400, 1780 og 1605 cm^{-1} . Ved røntgenkryсталlografi av utgangsmaterialene ble stereokjemien for produktet bestemt til å være 5R,6S,8R, sammen med dens enantiomer.

Eksempel 2

De to isomerer av kalium-trans-6-(1-hydroxyethyl)-2-ethylthiopenem-3-carboxylat (0,27 g) ifølge eksempel 1 ble individuelt tilsatt til en omrørt blanding av 2 ml tørr dimethylformamid, 0,17 ml pivaloyloxymethylklorid og 0,15 g natriumjodid. Blandingen ble omrørt i mørket under nitrogen i 5 timer, ble deretter tilsatt til vann og ekstrahert med ether. Ekstraktet ble vasket med vann, en fortynnet løsning av natriumthiosulfat og til slutt med mettet natriumkloridløsning, tørket og fordampet under dannelsen av de to isomerer (5R, 6S, 8S og 5R, 6S, 8R) av pivaloyloxymethyl-trans-6-(1-hydroxyethyl)-2-ethylthiopenem-3-carboxylat, hver sammen med dens enantiomer.

Eksempel 3

A. Til en løsning av 7,7 g (3S, 4R, 5R)-3-[1-triklorethoxycarbonyloxyethyl]-4-[(ethylthio)carbonothioylthio]-axetidin-2-on i 90 ml benzen ble tilsatt 3,5 g allylglyoxalat. Under nitrogen ble denne blanding destillert langsomt azeotropisk i 24 timer. (Reaksjonen ble fulgt ved tynnskiktskromatografi og eluert med 10 %-ig ethylether)metylenklorid). Ca. 2,0 ml ytterligere allylglyoxalat ble tilsatt og reaksjonen

ble kokt azeotropisk i ytterligere 10 timer. Reaksjonen ble deretter avkjølt og 150 ml benzen ble tilsatt. Den resulterende løsning ble vasket fem ganger med 50 ml's porsjoner av vann. Løsningen ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Deretter ble 50 ml tolueen tilsatt og fjernet tre ganger under høyvakuum under dannelse av 9,2 g urent allyl [(3S,4R,5R)-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-[(ethylthio)carbonothioylthio]-2-azetidinon-1-yl]-2-hydroxyacetat-produkt.

Rotasjon: $[\alpha]_D^{26} = +46,9^\circ$ (0,2 % i ethanol)

NMR: $\delta = 6,07 - 6,21$, 1H; $\delta = 4,76$, 2H, s;
 $\delta = 3,17 - 3,52$, 3H; $\delta = 1,22 - 1,54$, 6H.

B. Til en løsning av 9,0 g urent allyl [(3S,4R,5R)-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-[(ethylthio)carbonothioylthio]-2-azetidinon-1-yl]-2-hydroxyacetat i 125 ml tørr metylenklorid ved 0°C ble tilsatt 2,8 g metylsulfonylklorid etterfulgt av 2,5 g triethylamin. Reaksjonen ble fulgt ved tynnskiktskromatografi og eluert med 5 %-ig ethylether/metylenklorid. Etter omrøring i 45 minutter ble 125 ml metylenklorid tilsatt. Reaksjonsblandingen ble deretter vasket én gang med kald 10 %-ig fosforsyreløsning, én gang med vann, og én gang med kald fortynnet natriumbicarbonatløsning og deretter to ganger med vann. Løsningen ble tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Det urene produkt ble kromatografert på silicagel med 20 % hexan/kloroform under dannelse av 6,9 g allyl [(3S,4R,5R)-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-[(ethylthio)carbonothioylthio]-2-azetidinon-1-yl]-2-kloracetat.

IR: $1760 - 1800\text{ cm}^{-1}$ (CDCl_3)

NMR: $\delta = 6,23 - 6,29$, 1H; $\delta = 4,72$, 2H, s;
 $\delta = 1,24 - 1,56$, 6H; (CDCl_3).

C. Til en løsning av 6,9 g allyl [(3S,4R,5R)-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-[(ethylthio)carbonothioylthio]-2-azetidinon-1-yl]-2-kloracetat i 90 ml dimetylformamid ved 0°C ble tilsatt 4,7 g trifenyfosfin. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til omgivende temperatur og ble omrørt i 40

timer. (Fullførelse av reaksjonen ble bestemt ved tynnskiktskromatografi ved eluering med metylenklorid). Ytterligere 780 mg trifenyfosfin ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivende temperatur. Etter 40 timer ble reaksjonsblandingen heldt over i 300 ml ethylether og vasket to ganger med saltløsning og fem ganger med vann. Løsningsmidlet ble tørket over vannfritt natriumsulfat og fjernet under vakuum. Det urene produkt ble kromatografert på silicagel med metylenklorid under dannelse av 6,1 g allyl [(3S,4R,5R)-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-[(ethylthio)carbonothioylthio]-2-azetidinon-1-yl]-2-trifenyfosfinacetat.

Rotasjon: $[\alpha]_D^{26} = +77,0^\circ$

IR: 1760 - 1780 cm^{-1} (kloroformløsning).

NMR: $\delta = 6,3 - 6,4$, 1H, $\delta = 4,70$, 2H, s;
 $\delta = 1,16 - 1,49$, 6H (CDCl_3).

D. En løsning av 6,1 g allyl [(3S,4R,5R)-3-(1-triklorethoxycarbonyloxyethyl)-4-[(ethylthio)carbonothioylthio]-2-azetidinon-1-yl]-2-trifenyfosfinacetat i 400 ml toluen ble kokt under tilbaketilbakekjøling under nitrogen i 22 timer.

(Reaksjonen ble fulgt ved tynnskiktskromatografi ved eluering med 5 % ethylacetat/toluen). Toluenet ble deretter fjernet under høyvakuum og reaksjonsblandingen ble kromatografert på grov silicagel med toluen, og forandret til 10 % ethylacetat/toluen. En blanding av 1,5 g reaksjonsprodukt ble isolert som ble rekromatografert og deretter renset ved høytrykksvæskeskromatografi med 2 % ethylacetat/toluen under dannelse av 1,18 g (5R,6S,8R)-2-ethylthio-6-[1-triklorethoxycarbonyloxyethyl]penem-3-carboxylat og 240 mg allyl (5,6,-cis)-2-ethylthio-6-[1-triklorethoxycarbonyloxyethyl]penem-3-carboxylat.

5R,6S,8R Rotasjon: $[\alpha]_D^{26} = +172,8^\circ$ (0,25 % i ethanol).

5,6-cis rotasjon: $[\alpha]_D^{26} = +156,4^\circ$ (0,45 % i ethanol).

E. Til en løsning av 1,18 g allyl (5R,6S,8R)-2-ethylthio-6-[1-triklorethoxycarbonyloxyethyl]penem-3-carboxylat i 9,0 ml tetrahydrofuran under nitrogen ble tilsatt 3 ml eddik-

syre og 500 mg aktivert zinkpulver. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 1/2 time under hvilket tidsrom ytterligere 400 mg zinkmetall ble tilsatt i to porsjoener. Reaksjonen ble fulgt ved tynnskiktskromatografi og eluert med 5 % ethylacetat/ 5 toluen. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert og 150 mg methylenklorid ble tilsatt. Etter to gangers vasking med vann, tre ganger med kald 3 %-ig natriumbicarbonatløsning og to ganger med saltløsning, ble løsningen tørket over vannfritt natriumsulfat. Fjerning av løsningsmidlet under vakuum 10 ga 720 mg allyl (5R,6S,8R)-2-ethylthio-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylat.

På lignende måte ble 220 mg allyl (5,6-cis)-2-ethylthio-6-[triklorethoxycarbonyloxyethyl]penem-3-carboxylat omdannet ved den ovenfor beskrevne prosedyre til 130 mg 15 allyl (5,6-cis)-2-ethylthio-6-(1-hydroxyethyl)penem-3-carboxylat.

F. Til en løsning av 700 mg allyl (5R,6S,8R)-2-ethylthio-6-(1-hydroxyethyl)penem-3-carboxylat i 4 ml methylenklorid og 9 ml ethylacetat under nitrogen ble tilsatt 46,6 mg 20 trifenyfosfin. Til dette ble tilsatt 4,86 ml 0,5 molar kalium-2-ethylhexanoat i ethylacetat. Deretter ble 51,1 mg tetrakis(trifenyfosfin)palladium-(0) tilsatt og løsningen ble omrørt i 15 minutter. Ytterligere 100 mg trifenyfosfin og 25 mg tetrakis(trifenyfosfin)palladium-(0) til tilsatt, 25 etterfulgt av 10 ml ethylether. Produktet utfeltes langsomt og etter 1 time ble løsningen filtrert og vasket med ethylacetat og ethylether under dannelselse av 45 mg kalium (5R,6S, 8R)-2-ethylthio-6-(1-hydroxyethyl)penem-3-carboxylat. Til 30 modervæsken ble tilsatt 20 ml ethylether. Etter avkjøling over natten ble en annen masse av krystaller filtrert under dannelselse av ytterligere 90 mg av kaliumsaltet.

NMR: $\delta = 1,25 - 1,49$, 6H; $\delta = 2,76 - 3,14$, 2H;

$\delta = 3,85 - 3,94$, 1H; $\delta = 4,12 - 4,37$, 1H;

$\delta = 5,65 - 5,67$, 1H, d; (D_2O)

35 Rotasjon: $[\alpha]_D^{26} = -145,2^\circ$

IR: 1600 cm^{-1} og 1770 cm^{-1} (nujol).

Til en løsning av 130 mg allyl (5,6-cis)-2-ethylthio-6-(1-hydroxyethyl)penem-3-carboxylat i 0,7 ml methylenklorid og 1,4 ml ethylacetat ble tilsatt 7,0 mg $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, 7 mg trifenyfosfin og 0,63 ml 0,5 molar kalium-2-ethylhexanoat i ethylacetat. Produktet utfeltes umiddelbart, og etter omrøring i 1/2 time ble dette filtrert, vasket med ethylacetat og ethylether under dannelsen av 105 mg kalium (5,6-cis)-2-ethylthio-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylat.

Rotasjon: $[\alpha]_D^{26} = -145,9^\circ$ (0,1 % i vann)

NMR: $\delta = 1,23 - 1,43$, 6H; $\delta = 2,78 - 3,12$, 2H;
 $\delta = 3,84 - 4,02$, 1H; $\delta = 4,15 - 4,23$, 1H;
 $\delta = 5,72 - 5,77$, 1H, d; (D_2O).

Ved å gå frem som beskrevet i eksempel 1 - 3, ble følgende forbindelser erholdt:
 natrium (5R,6S,8R)-2-(2-hydroxyethylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylat

PMR (D_2O , DSS)

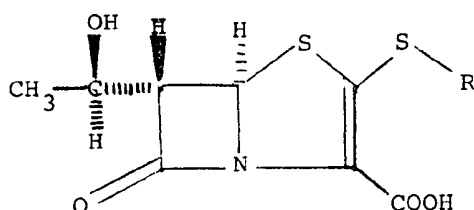
δ 1,29 (3H,d,J = 6Hz)
 3,05 (2H,m)
 3,80 (2H,t,J = 6,3Hz)
 3,85 (1H, ubetydelig)
 4,21 (1H,q,J = 6,3Hz)
 5,62 (1H,d,J = 1,2Hz) og

(5R,6S,8R)-2-(2-carboxyethylthio)-6-(1-hydroxyethyl)-penem-3-carboxylsyre, dinatriumsalt

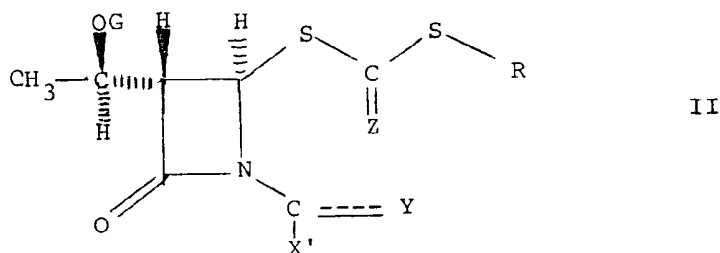
NMR [(D_2O)] δ 1,25 [d,3,J=7]
 2,53 [t,2,J=8]
 3,08 [t,2,J=8]
 3,83 [dd,1,J=1,5 og 7]
 4,0-4,4 [m,1]
 5,65 [d,1,J=1,5]

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av et alkalimetall-salt eller pivaloyloxymethyl- eller fthalidyl-esteren av en
 5 terapeutisk aktiv forbindelse av formel



hvilken forbindelse har stereo-konfigurasjonen (5R,6S,8R)
 15 hvori R er C₁-C₆-alkyl, hydroxy-C₁-C₆-alkyl og carboxy-C₁-C₆-alkyl,
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t en forbindelse av
 formel II



hvor Z er oxygen eller svovel, R er som ovenfor definert,
 enhver funksjonell gruppe deri er eventuelt beskyttet, X' er
 30 en beskyttet carboxylgruppe, G er en hydroxy-beskyttende
 gruppe og Y er en fosfoniogruppe som dobbeltbundet til det
 tilstøtende carbonatom eller en fosfonatgruppe med en enkelt-
 binding til det tilstøtende carbonatom hvis negative ladning
 er kompensert ved nærvær av et kation, eller en blanding av
 35 stereoisomerer inneholdende forbindelsen av formel II,
 cycliseres, de beskyttende grupper fjernes; (5R,6S,8R)-
 stereoisomerene isoleres når en blanding inneholdende

158540

34

diastereoisomerer ble underkastet cyklisering; og, om nødvendig, at den erholdte forbindelse omdannes til et alkali-metallsalt eller en fthalidyl- eller pivaloyloxymethylester.

5

10

15

20

25

30

35