

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **147181 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 4044/75

(51) Int.Cl.³: **C 07 D 499/68**

(22) Indleveringsdag: 10 sep 1975

(24) Løbedag: 11 jun 1969

(41) Alm. tilgængelig: 10 sep 1975

(44) Fremlagt: 07 maj 1984

(86) International ansøgning nr.: —

(62) Stamansøgning nr.: 3138/69

(30) Prioritet: 13 jun 1968 US 736574 13 jun 1968 US 736608

(71) Ansøger: *BRISTOL-MYERS COMPANY; New York, US.

(72) Opfinder: Charles Truman *Holdrege; US.

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af al-
fa-ureidopenicilliner**

DK 147181 B

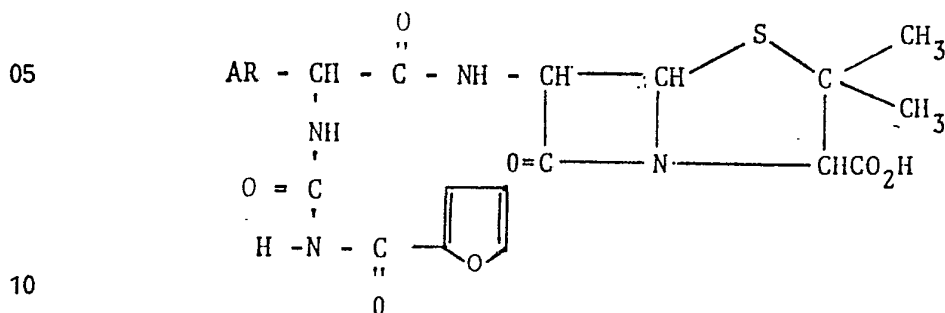
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte α -ureidopenicilliner, som besidder værdifulde antibakterielle egenskaber og kan anvendes som profylaktiske ernæringstilskud til animalske foderstoffer og som terapeutiske midler for fjerkræ, dyr og mennesker til behandling af infektionssygdomme forårsaget af gram-positive og gram-negative bakterier, især sådanne, som forårsages af pseudomonas genus.

Antibakterielle forbindelser, såsom ampicillin (USA patent nr. 2.985.648) har hidtil vist sig at være yderst effektive i terapien af infektioner forårsaget af gram-positive og gram-negative bakterier, men disse forbindelser udmærker sig ved manglende evne til effektivt at bekæmpe pseudomonas-infektioner. Carbenicillin (USA patent nr. 3.142.673 og nr. 3.282.926) er kun aktivt over for pseudomonas i høje koncentrationer og kan ved sådanne infektioner hos mennesket kun anvendes, når det indgives ved injektion.

N-substituerede 6-ureidopenicillansyrer er f.eks. omhandlet i USA patentskrifter nr. 3.118.877, 3.120.512 og 3.180.863 samt i belgisk patentskrift nr. 603.703 og tysk patentskrift nr. 1.120.072. Selve 6-ureidopenicillansyren er omhandlet i tyske patentskrifter nr. 1.141.640 og 1.120.072 og fransk patentskrift nr. 1.324.918. Nogle usubstituerede α -ureidomethylpenicilliner er omhandlet i USA patentskrift nr. 3.352.851, britisk patentskrift nr. 1.040.166 og beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 3896/65. Britisk patentskrift nr. 1.061.335 omhandler 6-(D- α -hydrazincarbonylamino- α -phenylacetamido)penicillansyre og 6-(D- α -benzyloxycarbonylhydrazocarbonylamino- α -phenylacetamido)-penicillansyre og i almindelighed andre såkaldte acylgrupper i stedet for benzyloxycarbonylgruppen.

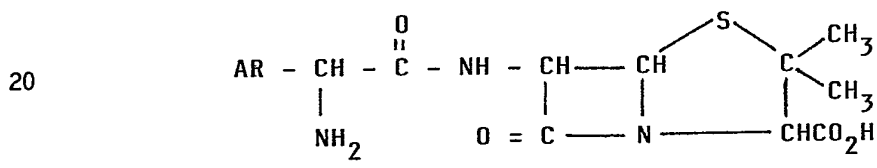
Det er ikke kendt, at forbindelser, som strukturelt er beslægtede med de ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser, kan anvendes til bekæmpelse af pseudomonas genus, og det er derfor uventet, at de her omhandlede forbindelser besidder denne egenskab. Især er de omhandlede forbindelser aktive over for pseudomonas aeruginosa, hvorved de i de fleste tilfælde er cirka tre gange mere aktive in vivo end carbenicillin, der hidtil har været den mest udbredte penicillin mod infektioner forårsaget af denne bakterie.

De ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede α -ureido-penicilliner har den almene formel:

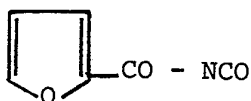


hvor AR betegner en eventuelt hydroxysubstitueret phenylgruppe eller en thienylgruppe, eller er ikke-toksiske pharmaceutisk anvendelige salte deraf.

15 De omhandlede forbindelser fremstilles ifølge opfindelsen ved, at man omsætter en forbindelse med den almene formel:



25 hvor AR har den ovenfor anførte betydning, eller et ikke-toksisk salt deraf med en forbindelse med formlen



30 i nærværelse af en base i et vandfrit inert opløsningsmiddel ved en temperatur i intervallet ca. -20° til 50°C i et tidsrum på mindst ca. 30 minutter, hvorefter en fremstillet fri penicillansyre om ønsket omdannes til et ikke-toksisk pharmaceutisk anvendeligt salt deraf, eller et sådant salt omdannes til et andet pharmaceutisk anvendeligt salt.

35 De ovenfor anførte ikke-toksiske farmaceutisk anvendelige salte omfatter ikke-toksiske farmaceutisk anvendelige salte af den sure carboxylgruppe, såsom natrium-, kalium-, calcium-, aluminium- og

ammoniumsalte samt ikke-toksiske substituerede ammoniumsalte med aminer, såsom tri(lavere)alkylaminer, procain, dibenzylamin, N-benzyl-beta-phenethylamin, 1-ephensamin, N,N'-dibenzylethylendiamin, dehydroabiethylamin, N,N'-bisdehydrobiethylethylendiamin, N-(lavere)alkylpiperidin, såsom N-ethylpiperidin samt andre aminer, som har været anvendt til at danne salte af benzylpenicillin.

Passende vandfri inerte opløsningsmidler, der kan anvendes ved den foreliggende opfindelse, er velkendte for fagfolk og omfatter sådanne opløsningsmidler som dimethylformamid, dimethylsulfoxid, chloroform, tetrahydrofuran, n-pentan og methylenchlorid. Særligt foretrækkes som opløsningsmiddel methylenchlorid.

Selv om en vis omsætning vil finde sted uanset det anvendte molære forhold mellem reaktanterne, foretrækkes det for at opnå de største udbytter at anvende et molært overskud af isocyanatet. De bedste resultater er blevet opnået, når isocyanatet og penicillansyren omsættes i et molært forhold fra ca. 1:1 til ca. 1,5:1. Tilsætning af basen i et forhold på ca. 1-2 mol base pr. mol penicillansyre har vist sig at give de bedste udbytter.

Foretrukne baser, som kan anvendes til den omhandlede fremgangsmåde, er organiske baser som pyridin, N-methylpiperidin og tri(lavere)alkylamin. Særligt foretrækkes som baser pyridin og triethylamin.

Som ved de fleste kemiske reaktioner kan der anvendes højere eller lavere temperaturer end de, der specielt er beskrevet. Temperaturer, som er væsentligt højere end de beskrevne, fører imidlertid til formindsket produktudbytte som følge af større omfang af sidereaktioner, mens temperaturer, som er væsentligt lavere end de anførte, fører til mindre udbytter eller væsentligt længere reaktionstider på grund af formindskede reaktionshastigheder. Ifølge opfindelsen anvendes en temperatur i intervallet ca. -20°C til 50°C , og ca. 0°C til ca. 20°C foretrækkes, fordi man herved opnår de største udbytter. Udbyttet er også afhængigt af reaktionstiden, og de bedste resultater opnås, når omsætningen foretages under omrøring i et tidsrum på mindst 30 minutter.

α -Carbonatatomet i penicillinsidekæden (hvortil furoylureido-gruppen er bundet) er et asymmetrisk carbonatom, og de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser kan derfor

eksistere i to optisk aktive isomere former [D- og L-diastereoisomere] samt i DL-formen, som er en blanding af de to optisk aktive former. Alle sådanne isomere former af forbindelserne falder ind under den foreliggende opfindelse, men D(-) formen foretrækkes.

05 Endvidere falder let hydrolyserbare estere, som omdannes til den frie syreform ved kemisk eller enzymatisk hydrolyse, ind under den foreliggende opfindelse.

I forbindelse med de ovenfor omtalte diastereoisomere forbindelser skal det bemærkes, at mange andre isomere end de to, som bevirkes af det asymmetriske carbonatom i sidekæden, er mulige som følge af tilstedeværelsen af asymmetriske carbonatomer i 6-aminopenicillansyre-kernen. Sådanne andre isomere synes imidlertid ikke at have større betydning, da 6-aminopenicillansyren, som er produktet fra forgæringsprocesser, kun har én konfiguration. En sådan 6-aminopenicillansyre anvendes for tiden til fremstilling af de omhandlede forbindelser.

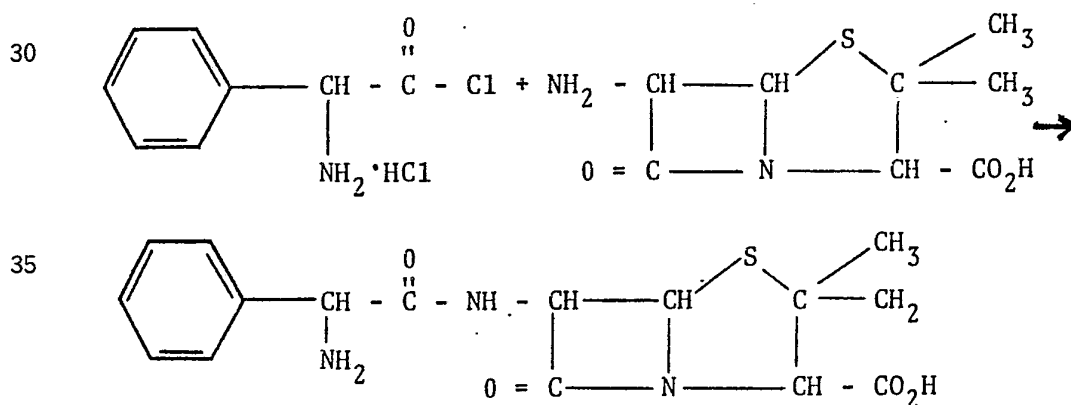
15

De pulveriserede molekyler (Linde 4A), som anvendes i eksemplerne, tilsættes for at gøre systemet så vandfrit som muligt. Omsorg må drages for at fjerne dem fra systemet inden tilsætning af isocyanatet. Selv om produkterne i de forskellige eksempler kan fremstilles uden nærværelse af molekyler, synes bedre udbytter at blive opnået når de anvendes.

20

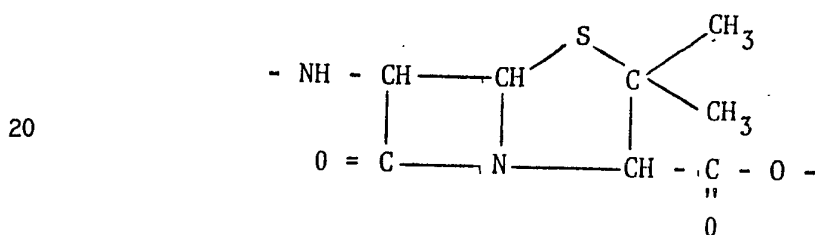
α -aminopenicillansyrerne, der anvendes som udgangsmaterialer ifølge den foreliggende opfindelse, fremstilles ved forskellige i og for sig kendte fremgangsmåder, hvoraf den mest foretrukne er den i USA patent nr. 3.140.282 beskrevne, hvor der anvendes kondensation af et syrechlorid, hydrochlorid med 6-aminopenicillansyre til frembringelse af en α -aminoarylmethylpenicillin som vist nedenfor:

25



Det som udgangsmateriale ifølge den foreliggende opfindelse anvendte isocyanat kan fremstilles ved forskellige i og for sig kendte metoder, hvoraf den mest foretrukne er den af Naito et al. beskrevne i The Journal of Antibiotics (Tokyo) Series A. 18, 145-147 (1965) og i USA patent nr. 3.180.863 og de deri anførte referencer og af Speziale og Smith, J. Org. Chem. 27, 3742-3 (1962) samt J. Org. Chem. 30, 4306-7 (1965), hvilken fremgangsmåde omfatter behandling med oxalylchlorid af det tilsvarende amid. En alternativ fremgangsmåde omfatter behandling af et syrechlorid med sølvcyanat ifølge Billeter, Ber. 36, 3213-3221 (1903) og Hill og Degnan, J. Am. Chem. Soc. 62, 1595-6 (1940) og Naito et al. (ibid). En anden fremgangsmåde består i behandling af et syrechlorid med cyanursyre ifølge Styermærk, J. Org. Chem. 28, 586 (1963).

15 Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse beskrives i det følgende ved udførelseseksempler. I overskriften for hvert eksempel er gruppen:

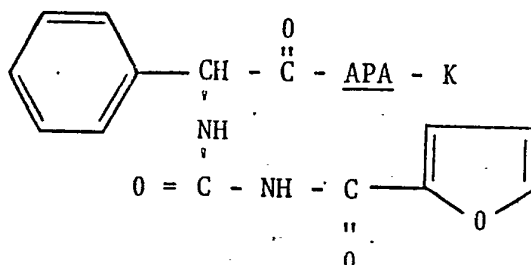


for nemheds skyld betegnet "-APA-".

25 Alle temperaturer er i $^{\circ}\text{C}$. "Skellysolve B" er en petroleums-
etherfraktion med kogepunkt $60-68^{\circ}\text{C}$, bestående i det væsentlige af
n-hexan.

Eksempel 1

05

10 Kalium 6-{D-α-[3-(2-furoyl)ureido]phenylacetamido}-penicillanat

En blanding af 22,7 g (0,056 mol) ampicillin trihydrat, 11,8 ml (0,084 mol) triethylamin, 30 g pulveriseret molekylsi (Linde 4a), samt 300 ml methylenchlorid omrørtes ved stuetemperatur i 3 timer. Molekylsjerne fjernedes ved filtrering. 2-furoylisocyanat (Naito et al., J. Antibiotics (Tokyo) Ser. A. 18(4), 145-157 (1965)) (8,5 g, 0,062 mol) tilsattes og blandingen omrørtes en time ved stuetemperatur. Tilsætning af 300 ml vand til reaktionsblandingen gav en emulsion. Methylenchloridet afdestilleredes ved formindsket tryk. Den vandige remanens udskiltes med ethylacetat og gjordes sur med 42% phosphorsyre. Den vandige fase ekstraheredes to gange mere med ethylacetat. De kombinerede ethylacetatekstrakter indeholdende den frie penicillinsyre vaskedes tre gange med vand og ekstraheredes med en opløsning af 4,7 g natriumbicarbonat i 300 ml vand. Bicarbonatekstrakterne vaskedes tre gange med ethylacetat (sattes til side), gjordes sure med 42% phosphorsyre og ekstraheredes tre gange med ethylacetat. De kombinerede ethylacetatekstrakter vaskedes med vand, tørredes med natriumsulfat, filtreredes og behandle-

des med 21,5 ml (0,056 mol) kalium 2-ethylhexanoat i 1-butanol. Efter at produktet kalium 6-{D-α-[3-(2-furoyl)ureido]phenylacetamido}-penicillanat var krystalliseret, opsamledes det ved filtrering, vaskedes med ethylacetat og en smule acetone og tørredes. Produktet suspenderedes i 150-200 ml 95% ethanol og vand tilsattes dråbevis, indtil der opnåedes en opløsning. En ringe mængde uopløseligt materiale fjernedes ved filtrering. Fortynding til uklarhedspunktet med ethylacetat gav krystallinsk kalium 6-[[D-α-[3-(2-furoyl)ureido]-phenylacetamido]]-penicillanat. Det filtrerede produkt vaskedes med ethylacetat og en smule acetone, lufttørredes og tørredes dernæst

tre timer i en vakuumovn ved 60°. Udbytte 16,2 g, smeltepunkt 192-195° dek.

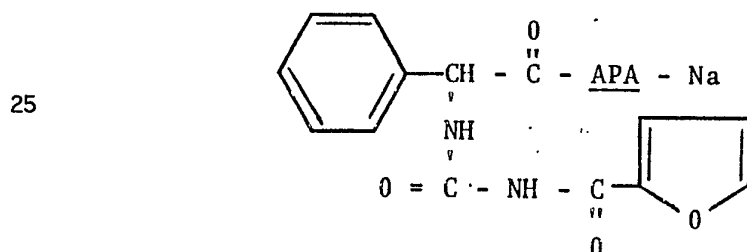
Elementæranalyse, infrarøde og NMR-spektre svarede til det ønskede produkt som trihydratet.

05 Minimum inhibitorisk koncentration (M.I.C.) for dette produkt i µg/ml over for en stamme af *pseudomonas aeruginosa* bestemtes ved inkubering i ca. 16 timer ved 37°C i næringssubstrat ved dobbelt-rørfortynding i rækkefølge og viste sig at være 4 µg/ml. Ved
10 det samme forsøg viste M.I.C. for natriumampicillin sig at være 125 µg/ml.

Den gennemsnitlige helbredende dosis (CD₅₀) i mg/kg over for en overvældende lethal udsættelse for *pseudomonas aeruginosa* (stamme A9843) bestemtes ved intramuskulær injektion af dette produkt i mus ved den angivne dosis på udsættelsestidspunktet og igen
15 3, 6, 24, 27 og 30 timer senere. En dosis på 36 mg/kg indgivet hver af disse seks gange gengives derfor som 36 x 6. Dødsfald tælt 72 timer efter udsættelsen. Den for dette produkt fundne CD₅₀-værdi var 320 x 6 mg/kg. CD₅₀-værdien for natriumampicillin var ved samme forsøg mere end 800 x 6 mg/kg.

20

Eksempel 2



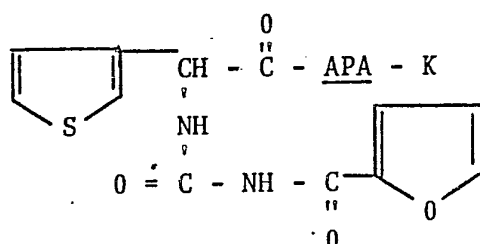
30 Natrium 6-{D-α-[3-(2-furoyl)ureido]phenylacetamido}-penicillanate

En opløsning af et gram kalium 6-{D-α-[3-(2-furoyl)ureido]phenylacetamido}-penicillanate, trihydrat i 50-75 ml vand gjordes sur med 42% phosphorsyre og ekstraheredes to gange med ethylacetat. De kombinerede ethylacetatekstrakter vaskedes med vand, tørredes
35 med natriumsulfat, filtreredes og 0,0019 mol 50% natrium 2-ethylhexanoat i 1-butanol tilsattes. Udkrystallisation fik lov at foregå ved stuetemperatur. Produktet opsamledes ved filtrering og lufttør-

redes. Produktet omkrystalliseredes ved hjælp af et ethanol-vand-ethylacetat system på samme måde som kaliumsaltet. Efter tørring i tre timer ved 60° var der opnået 370 mg af natriumsaltet. Smeltepunkt 192-195° dec. Infrarøde og NMR-spektre svarede til det ønskede produkt.

Analyse beregnet for $C_{22}H_{21}N_4O_7SNa \cdot 2H_2O$: C 48,52; H 4,63; N 10,29. Fundet: C 48,28; H 5,07; N 10,32.

Eksempel 3



Kalium 6-{D-α-[3-(2-furoyl)ureido]-3-thienylacetamid}-penicillanat

En blanding af 15 g (0,037 mol) 6-(D-α-amino-3-thienylacetamid)-penicillansyre, trihydrat, 7,9 ml (0,056 mol) triethylamin, 30 g pulveriseret molekylsier og 250 ml methylenchlorid omrørtes ved stuetemperatur i tre timer. Molekylsierne fjernedes ved filtrering. 2-furoylisocyanat [Naito et al., J. Antibiotics (Tokyo), Ser. A. 18(4), 145-157 (1965)] (5,6 g, 0,041 mol) tilsattes og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i en time. 300 ml vand sattes til reaktionsblandingen og methylenchloridet afdestilleredes ved formindsket tryk. Den vandige remanens udskiltes med ethylacetat og gjordes sur med 42% phosphorsyre. Yderligere to ekstraktioner foretoges med ethylacetat. De kombinerede ethylacetatekstrakter vaskedes to gange med vand og ekstraheredes med en opløsning af 4,7 g natriumbicarbonat i 300 ml vand. Bicarbonatekstrakten vaskedes to gange med ethylacetat, udskiltes med ethylacetat og gjordes sur med 42% phosphorsyre. Den vandige fase ekstraheredes yderligere to gange med ethylacetat. De kombinerede ethylacetatekstrakter indeholdende den frie penicillinsyre vaskedes tre gange med vand, tørredes med natriumsulfat, filtreredes og behandledes med 14,2 ml af en 50% opløsning af kalium-2-ethylhexanoat i 1-butanol. Det kry-

stallinske produkt frafiltreredes, vaskedes med ethylacetat og en smule acetone og lufttørredes. Produktet suspenderedes i ca. 80 ml 95% ethanol og vand tilsattes, indtil en opløsning var opnået. Fortynding til uklarhedspunktet med ethylacetat gav krystallinsk kalium-6-{D- α -[3-(2-furoyl)ureido]-3-thienylacetamid}-penicillanat. Udbytte efter tørring i vakuum ved 60° i 2,5 timer 7,3 g, smeltepunkt 189-191° dec. Infrarøde og NMR-spektre svarede til det ønskede produkt.

Analyse beregnet for $C_{20}H_{19}O_7N_4S_2K \cdot 3H_2O$: C 41,08; H 4,31; N 9,58. Fundet: C 41,40; H 4,37; N 9,77, H_2O 6,95.

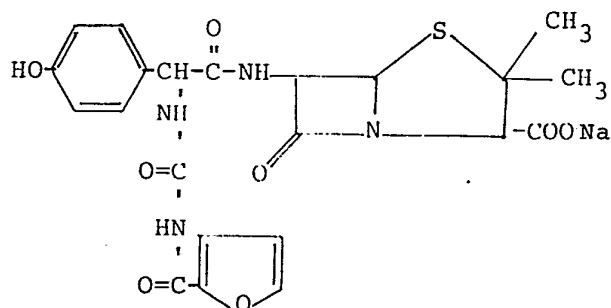
Den minimale inhibitoriske koncentration (M.I.C.) for dette produkt i $\mu g/ml$ over for en stamme af *pseudomonas aeruginosa* bestemtes ved inkubering ved 37°C i næringssubstrat ved dobbelt-rør-fortynding i rækkefølge og viste sig at være 8 $\mu g/ml$. Ved samme forsøg fandtes M.I.C.-værdien for natriumampicillin til 125 $\mu g/ml$.

Den gennemsnitlige helbredende dosis (CD_{50}) i mg/kg over for en overvældende lethal udsættelse for *pseudomonas aeruginosa* (stamme A9843) bestemtes ved intramuskulær injektion af dette produkt i mus ved angivne doser på udsættelsestidspunktet og igen 3, 6, 24, 27 og 30 timer senere. En dosis på 36 mg/kg indgivet seks gange gengives således som 36×6 . Dødsfald taltes 72 timer efter udsættelsen. CD_{50} -værdien for dette produkt fandtes til 100×6 mg/kg. CD_{50} -værdien for natriumampicillin var ved samme forsøg $> 800 \times 8$ mg/kg.

Eksempel 4

05

10



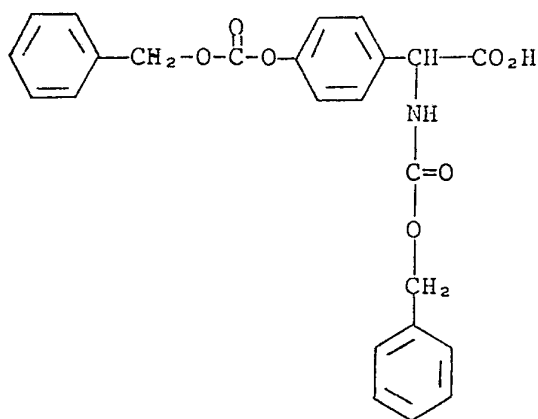
Natrium 6-{D- α -[3-(2-furoyl)ureido]-(4-hydroxyphenylacetamid)}-
penicillanat

15

A. Fremstilling af D-(-)- α -carbobozyamino- α -(4-carbobozy-
phenyl)-eddikesyre

20

25



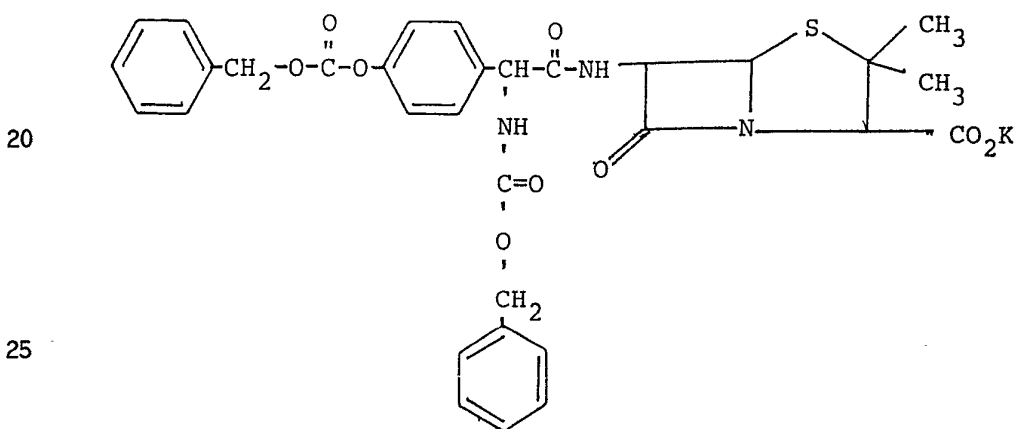
30

35

Til en omrørt suspension af 5,01 g (0,03 mol) D-(-)-2-(p-hydroxyphenyl)-glycerin i 100 ml vand sattes 1,2 g (0,03 mol) NaOH, og der opnåedes en klar opløsning. Opløsningen afkøledes til 0°C under omrøring, og 2,4 g (0,06 mol) NaOH-tabletter tilsattes. Da tabletterne var opløst, tilsattes på én gang under kraftig omrøring 13,6 g (0,08 mol) carbobozychlorid. Efter ca. 30 minutter ved 0-5°C viste pH-værdien sig at være 7 og nogle få dråber 20% NaOH tilsattes dernæst med mellemrum for opretholdelse af en pH-værdi på 8-9. Efter ca. 38 minutters forløb tilsattes 300 ml vand og pH-vær-

dien holdtes på ca. 8. Opslæmningen overførtes til en skilletragt, og 500 ml ether tilsattes. Ved rystning fraskiltes de faste og vandige faser, og etherlaget ekstraheredes én gang med 100 ml vand. Det vandige lag forenedes dernæst med de tidligere fraskilte vandige og faste faser. Dette opdelttes med 300 ml ethylacetat og gjordes surt til pH-værdien 2 med 6N HCl. Ethylacetatlaget plus yderligere to 200 ml ethylacetat-ekstrakter forenedes, udvaskedes med vand og mættet Na_2SO_4 -opløsning og filtreredes. Ved koncentrering ved reduceret tryk til en olie udkrystalliserede produktet. Materialet omkrystalliseredes fra benzen-Skellysolve B, hvorved man opnåede 8,9 g D-(-)- α -carbобензоxyamino- α -(4-carbобензоxyphenyl)-edikesyre med smeltepunkt 101-102°C.

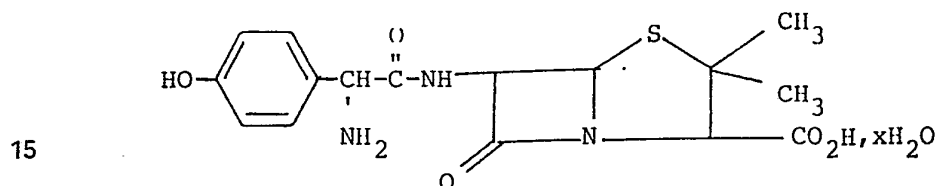
B. Fremstilling af D-(-)-6-[α -(benzyloxycarbonylamino)- α -(4-benzyloxycarbonyloxyphenyl)-acetamido]-penicillanat



Til en omrørt opløsning af 8,7 g (0,02 mol) af produktet fra trin A, 2,02 (0,02 mol) 2,6-lutidin og 50 ml tetrahydrofuran ved -10°C sattes 2,17 g (0,02 mol) ethylchlorformiat. Efter 15 minutters forløb tilsattes på én gang under kraftig omrøring en opløsning af 4,32 g (0,02 mol) 6-aminopenicillansyre, 2,5 ml vand og 2,52 g (0,03 mol) NaHCO_3 afkølet til 0°C. Efter 30 minutter ved en temperatur på -10 til 0°C og 1 time ved 0-20°C fortyndedes opløsningen med 100 ml vand og NaHCO_3 tilsattes, indtil der opnåedes en pH-værdi på 7,5. Der ekstraheredes én gang med 200 ml ether, og ekstrakten kasseredes. Den vandige fase lagdeltes med 100 ml ethylacetat, og H_3PO_4 tilsattes under afkøling og omrøring, indtil pH-

værdien 2 opnåedes. Ethylacetatlaget fraskiltes dernæst og udvaskedes med vand og mættet Na_2SO_4 -opløsning. Efter filtrering gennem Na_2SO_4 behandlede opløsningen med 10 ml kalium-2-ethylhexanoat i n-butanol. Opløsningsmidlerne fjernedes i vakuum ved 20°C og den tilbageblevne olie tritureredes med 400 ml tør ether. Det resulterende hvide faste stof frafilteredes, udvaskedes med ether og vakuumtørredes. Udbyttet var 10 g af det i overskriften anførte produkt, smeltepunkt 100°C (dekom.).

10 C. Fremstilling af D-(-)-6-[α -amino- α -(4-hydroxyphenyl)-acetamido]-penicillanat, hydrat



Produktet fra trin B (9 g, 0,0134 mol) opløstes i 100 ml H_2O , og 10 g 30% Pd-på-diatomjord katalysator tilsattes dernæst. Blandingen hydrogeneredes ved 50 psi begyndelsestryk på det såkaldte Parr-apparat i 20 minutter. pH-værdien indstilledes dernæst på 2 med 6N HCl, og katalysatoren frafilteredes under sugning. Katalysatoren udvaskedes to gange med 20 ml vand, og vaskevæskerne forenedes med filtratet. Filtratets pH-værdi indstilledes dernæst på 4,5 med 20% NaOH, og rumfanget formindskedes ved destillation under højvakuum til ca. 10-15 ml. Temperaturen holdtes på $20-25^\circ\text{C}$ under oparbejdningen. Skrabning fremmede udkrystallisation, og efter 12 timers forløb opsamledes 1,3 g i koldt vand udvasket og lufttørret produkt. Produktet omkrystalliseredes ved opslæmning i vand og dråbevis tilsætning af 40% H_2PO_4 under omrøring indtil fuldstændig opløsning. Dernæst tilsattes 20% NaOH under omrøring, indtil pH-værdien 4,5 var nået. Efter 15 minutter på isbad frafilteredes krystallerne, udvaskedes med vand og acetone, hvorved man fik 813 mg lufttørret materiale i form af meget fine og lange nåle. Efter vakuumtørring over P_2O_5 i 50 timer opnåedes 767 mg af den i overskriften anførte penicillin; dekomponeringspunkt 200°C .

Produktets infrarøde spektrum og NMR-spektret var i overensstemmelse med den formodede struktur.

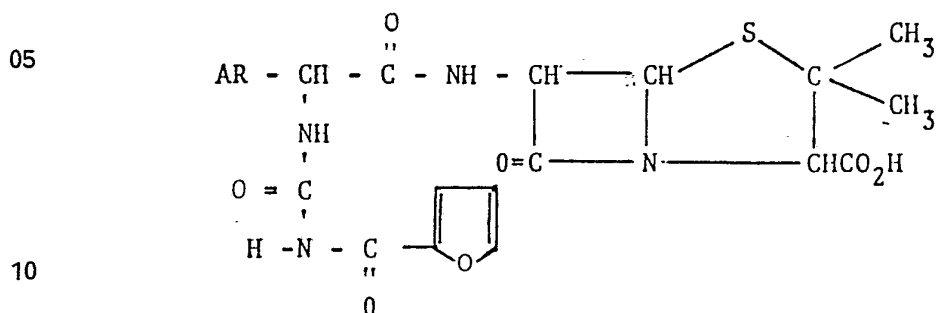
Analyse beregnet for $C_{16}H_{19}N_3O_5S$: C 52,60; H 5,25; N 11,51.
Fundet: C 49,20; H 6,18; N 10,40. $KF_{H_2O} = 9,9\%$.

D. Til en omrørt blanding af 10,0 g (0,0239 mol) 6-[D-(-)- α -amino- α -(4-hydroxyphenyl)-acetamid]-penicillansyre (amoxycillintrihydrat) og 5,02 ml (0,0358 mol) triethylamin (TEA) i 60 ml dimethylformamid (DMF) afkølet til isbadstemperatur sættes langsomt 15,0 g (0,1075 mol) 2-furoylisocyanat. Omsætningen udførtes i en nitrogenatmosfære. Blandingen omrørtes ved isbadstemperatur i 1,5 time. Efter reaktionsperioden tilsattes 250 ml isvand, og reaktionsblandingen gjordes sur til en pH-værdi på ca. 2,0 med 42% phosphorsyre. Den resulterende blanding ekstraheredes 3 gange med ethylacetat. De forenede organiske ekstrakter udvaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat. Den organiske blanding filtreredes dernæst og behandledes med affarvningscarbon, filtreredes gennem et filtreringshjælpemiddel, hvorefter filtratet behandledes med 8,8 ml (0,0239 mol) natriumethyl-hexanoat i n-butanol. Reaktionsblandingen koncentrerades dernæst ved reduceret tryk til fjernelse af vand, hvorved et olieagtigt materiale udskilte. Dette materiale henstod dernæst ved 0 til -10°C . Materialet krystalliserede ikke, men gav et amorft stof, der dekanteredes fra opløsningsmidlet og tritureredes med acetone. Denne behandling gav et filtrerbart fast produkt, som opsamledes på et filter og tørredes i vakuum over phosphorpentoxid. Materialet underkastedes infrarød og NMR-analyse. Resultaterne viste et rent, veldefineret produkt. Materialet smeltede ved $195-200^{\circ}\text{C}$. Mikroanalyse viste, at materialet var det ønskede produkt isoleret som natriumsaltet og indeholdende $1/2$ mol acetone solvatiseret til produktet.

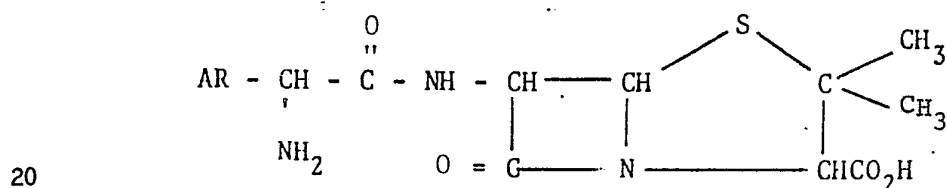
Den minimale inhibitoriske koncentration (M.I.C.) for ovennævnte produkt i $\mu\text{g/ml}$ over for *pseudomonas aeruginosa* (stamme A9843A) bestemtes at være 4 $\mu\text{g/ml}$, mens M.I.C.-værdien for natriumampicillin i et tilsvarende forsøg fandtes at være større end 125 $\mu\text{g/ml}$.

PATENTKRAV

Analogifremgangsmåde til fremstilling af α -ureidopenicilliner med den almene formel:



hvor AR betegner en eventuelt hydroxysubstitueret phenylgruppe eller en thienylgruppe eller ikke-toksiske pharmaceutisk anvendelige salte deraf, KENDETEGNET ved, AT man omsætter en forbindelse med den almene formel:



hvor AR har den ovenfor anførte betydning, eller et ikke-toksisk salt deraf med en forbindelse med formlen:



30 i nærværelse af en base i et vandfrit inert opløsningsmiddel ved en temperatur i intervallet ca. -20° til 50° i et tidsrum på mindst ca. 30 minutter, hvorefter en fremstillet fri penicillansyre om ønsket omdannes til et ikke-toksisk pharmaceutisk anvendeligt salt deraf, eller et sådant salt omdannes til et andet pharmaceutisk anvendeligt salt.

Fremdragne publikationer:

DK ans.nr. 3896/65 (pat. 131502), 526/69 (pat. 138650), 3125/69.