



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 65252

C (45) Patentti on myönnetty 10.04.1984

Patent meddelat

(51) Kv.itk./Int.Cl. 3 C 07 D 498/04

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökan	771146
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	12.04.77
(23) Alkuperäinen — Giltighetsdag	12.04.77
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	11.09.78
(44) Nähtävöispanon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.12.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	10.03.77
10.03.77 Iso-Britannia-Storbritannien(GB)	
10082/77, 10116/77	

(71) Beecham Group Limited, Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex, Iso-Britannia-Storbritannien(GB)

(72) Thomas Trefor Howarth, Cranleigh, Surrey, Kong Luk, Cranleigh, Surrey, Roger John Ponsford, Horsham, Sussex, Iso-Britannia-Storbritannien(GB)

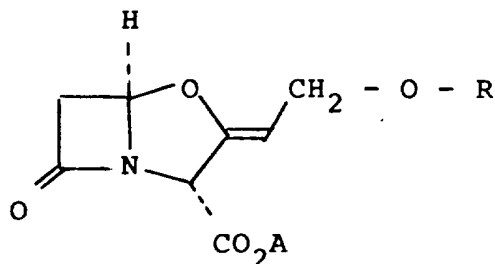
(74) Berggren Oy Ab

(54) Menetelmä bakteereja tappavasti ja β -laktamaasi-inhibiittoreina vaikuttavien klavulaanihapon eettereiden valmistamiseksi - Förfarande för framställning av antibakteriellt och som β -laktamasinhibitorer verksamma etrar av klavulansyra

(61) Lisäys patenttiin 64162 - Tillägg till patent 64162

Tämä keksintö koskee menetelmää bakteereja tappavasti ja β -laktamaasi-inhibiittoreina vaikuttavien klavulaanihapon eettereiden valmistamiseksi.

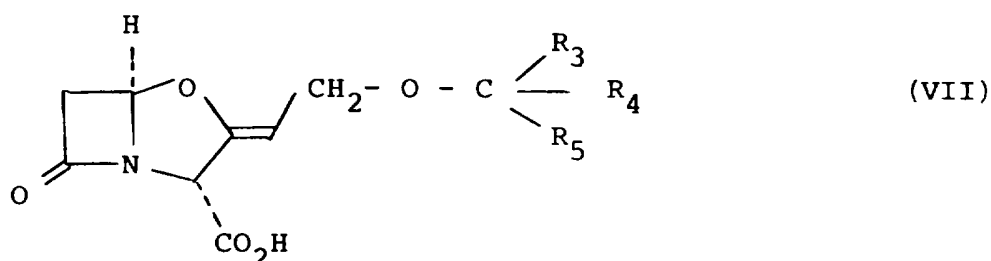
Suomalaisessa patentissa n:o 64162 (pat.hak. n:o 762908) kuvataan klavulaanihapon eettereitä, joilla on kaava (I):



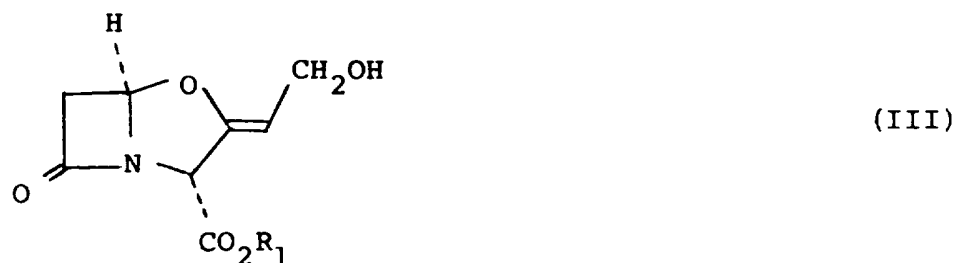
jossa R on enintään 18 hiiliatomia sisältävä alkyylili; C₁₋₄-alkenyylili; bentsyyli, jonka 4-asemassa voi olla substituettina halogeeni, nitro, C₁₋₄-alkyyli tai C₁₋₄-alkoksi; syano-C₁₋₄-alkyyli; C₁₋₄-alkoksi-karbonyyli-C₁₋₄-alkyyli; karboksi-C₁₋₄-alkyyli tai sen suola; asetonyyli; hydroksi-C₁₋₄-alkyyli; di-C₁₋₄-alkyyliamino-C₁₋₄-alkyyli tai enintään 8 hiiliatomia sisältävä hiillivetyryhmä, jossa on substituettina ryhmä OR¹, jossa R¹ on C₁₋₄-alkyyli, ja CO₂A on esteriryhmä.

Mainitun patentin mukaan näitä yhdisteitä valmistetaan eetteröimällä vastaavaa klavulaanihapon esteriä diatsoyhdisteillä.

Tämä keksintö tarjoaa käytettäväksi menetelmän klavulaanihapon eettereiden valmistamiseksi, joilla on kaava (VII)



tai näiden suolojen tai estereiden valmistamiseksi, jossa kaavassa R_3 on vetyatomi tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, R_4 on vetyatomi tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä ja R_5 on vetyatomi, alempialkyyli, alempialkenyyli, fenyyl, bentsyyl tai p-metoksibentsyyl, jolle menetelmälle on tunnusomaista, että annetaan yhdisteen, jolla on kaava (III):



jossa R_1 on sellainen ryhmä, että CO_2R_1 on esteriryhmä, reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava (IV):



jossa X on I, Br tai Cl tai vastaava ja R_3 , R_4 ja R_5 ovat samoja kuin kaavan (VII) yhteydessä määriteltiin, hopeaionien lähteen läsnäollessa; ja sen jälkeen haluttaessa muutetaan näin muodostettu esteri vapaaksi karboksyylihapoksi tai sen suolaksi ja sen jälkeen haluttaessa muutetaan näin muodostettu happo tai suola esteriksi.

Sopivimmin reaktio suoritetaan kalsiumoksidin läsnäollessa käyttäen esimerkiksi 1-2 ekvivalenttia jauhettua kalsiumoksidia yhtä ekvivalenttia kohti kaavan (III) mukaista yhdistettä.

Suosittelava hopeaionien lähde on hopeaoksidi. Yleensä käytetään n. 1-2 ekvivalenttia yhtä ekvivalenttia kohti kaavan (III) mukaista yhdistettä.

Sopivia merkityksiä ryhmälle R_3 ovat vetyatomi ja metyyli-, etyyli-, n-propyyli- ja n-butyyliryhmät.

Sopivia merkityksiä ryhmälle R_4 ovat vetyatomi ja metyyli-, etyyli-, n-propyyli- ja n-butyyliryhmät.

Suosittelava merkitys ryhmälle R_3 on vetyatomi ja suositeltava merkitys ryhmälle R_4 on vetyatomi.

Sopivia merkityksiä ryhmälle R_5 ovat vetyatomi ja metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, n-butyli-, n-pentyyli-, isopropyyli-, vinyyli-, fenyyli-, bentsyyli- ja p-metoksibentsyyli-ryhmät.

Erityisen sopivia merkityksiä ryhmälle R_5 ovat vetyatomi ja metyyli-, etyyli-, bentsyyli- ja vinyyliryhmät.

Suosittelavia merkityksiä ryhmälle R_5 ovat vetyatomi ja metyyli- ja etyyli-ryhmät.

Suosittelava merkitys ryhmälle R_5 on vetyatomi.

Toinen suositeltava merkitys ryhmälle R_5 on metyyli-ryhmä.

Erittäin suositeltava merkitys ryhmälle $CR_3R_4R_5$ on metyyli- tai etyyli-ryhmä.

Sopiva esteriryhmä CO_2R_1 on sellainen, joka on helposti muutettavissa kaavan (VII) mukaista yhdistettä vastaavaksi suolaksi liävällä hydrolyysillä tai hydruuksella.

Erityisen sopivia estereitä ovat bentsyyli-, p-metoksibentsyyli-, metyyli- ja metoksimetyyliesterit.

65252

Erityisen sopiva hydrolysoituva esteri on metoksimetyyliesteri. Hydrolyysi voidaan suorittaa käyttäen LiOH:a, NaOH:a, KOH:a tai vastaavia aineita.

Erityisen sopiva hydrautuvia estereitä ovat bentsyyli- ja metoksi-bentsyyliesterit. Hydraus voidaan suorittaa normaalipaineisella vedyllä siirtymämetallikatalyytin, kuten palladiumin läsnäollessa, esimerkiksi kantoaineella, kuten puuhiilellä.

Sopivimmin de-esteröinti suoritetaan litiumin, natriumin, kaliumin, kalsiumin tai muun emäksen läsnäollessa; hydraus voi tapahtua esimerkiksi alkali- tai maa-alaklimetallikarbonaatin tai bikarbonaatin, Li_2CO_3 :n, NaCO_3 :n, NaHCO_3 :n, K_2CO_3 :n, KHCO_3 :n, CaCO_3 :n yms. läsnäollessa. Ellei mikään emäs osallistu de-esteröintiin, saadaan vapaa happo ja tämä voidaan sitten haluttaessa neutraloida.

Eetteröintireaktio suoritetaan yleensä inertissä väliaineessa välttämällä äärimmäisiä lämpötiloja.

Sopivia liuottimia reaktiolle ovat hiilivetyliuottimet, kuten bentseeni, tolueeni yms. ja muut tavanomaiset liuottimet, kuten etyyliasetaatti, tetrahydrofuraani, asetonin yms.

Reaktio voidaan parhaiten toteuttaa lämpötilassa n. 10-100°C esim. välillä 30-80°C.

On toivottavaa, että reaktioseos pidetään vedettömissä olosuhteissa käyttäen esimerkiksi kalsiumoksidia.

Kun reaktio on ohi (todetaan esim. ohutlevykromatografisesti), seoksen annetaan jäähtyä, se suodatetaan suspendoituneiden kiinteiden aineiden poistamiseksi ja sen jälkeen haihdutetaan. Haluttaessa saatu aine voidaan puhdistaa esimerkiksi pylväskromatografisesti.

Tämä keksintö tarjoaa käytettäväksi menetelmän kaavan (VII) mukaisen yhdisteiden natrium-, kalium-, kalsium- ja magnesiumsuolojen valmistamiseksi, jossa menetelmässä saatetaan kaavan (VII) mukaisen yhdisteen litiumsuolan liuos kosketukseen kationinvaihtohartsin kanssa, joka on natrium-, kalium-, kalsium- tai magnesiumsuolan muodossa, ja sen jälkeen eluoidaan haluttu suola hartsista.

Normaalisti eluointiliuotin on vesi tai veden ja orgaanisten liuottimien, kuten metanolin, etanolin, asetonin tms. seos. Sopivimmin eluointiliuotin on vesi.

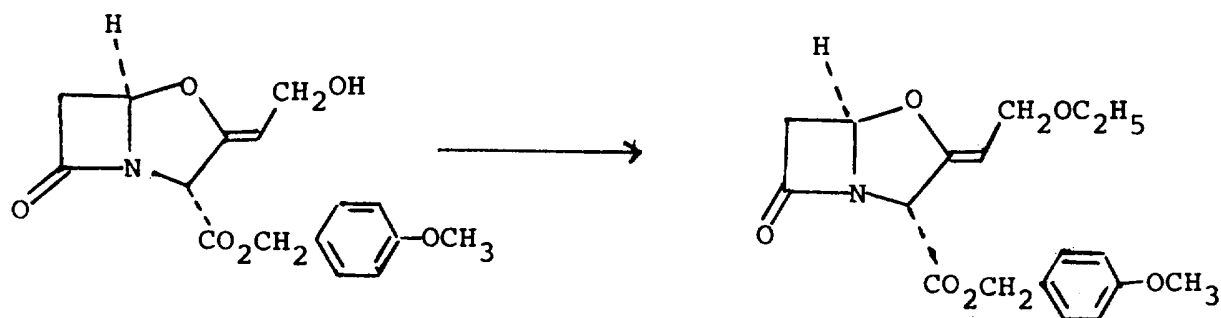
Kationinvaihtohartsia on mieluummin läsnä suuri ylimäärä, esimerkiksi vähintään kahdeksankertainen ylimäärä ja sopivammin vähintään kymmenkertainen ylimäärä.

Menetelmän yksinkertaisimmassa muodossa litiumsuolan liuos yksinkertaisesti lasketaan hartsikerroksen läpi.

Haluttu suola voidaan saada liuoksesta tavanomaisin menetelmin, kuten pakastekuivaamalla, haihduttamalla, saostamalla käyttäen orgaanista liuotinta jne. Haluttaessa suola voidaan kiteyttää uudelleen puhtauden parantamiseksi edelleen.

Sopivia kationinvaihtohartseja ovat silloitetut polystyreeni-divinyyli-bentseenikopolymeerit, jotka on substituoitu sulfonihappo-osilla: esimerkiksi Amberlite IR-120, IR-118 tai IR-122, Dowex 50 X 8, Zerolit 225, Bio Rad AG 50W-X8, Ionac C 250, C255 tai 258.

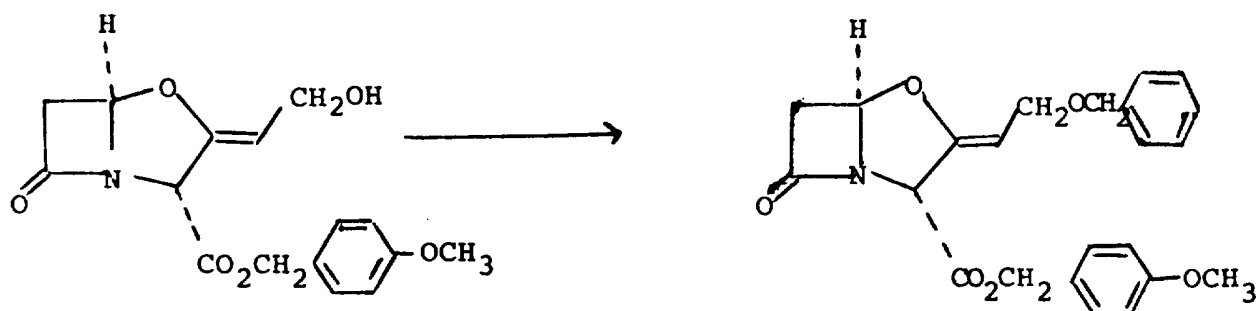
Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

Esimerkki 1p-metoksibentsyyli-O-etyyliklavulanaatti

Seosta, jossa oli p-metoksibentsyyliklavulanaattia (3,19 g), jauhettua kalsiumoksidia (4,0 g), hopeaoksidia (4,0 g) ja etyylijodidia (6 ml) benseenissä (50 ml), refluksoitii 2 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin öljy, joka kromatografoitiin piihappogeelillä (30 g). Kolonnin eluointi etyyliasetaatti-sykloheksaanilla (1:4) tuotti otsikon yhdistettä (0,74 g) puhtaassa muodossa, joka oli identtinen alkuperäisen näytteen kanssa (IR- ja NMR-vertailut).

Samanlainen tulos voidaan saada korvaamalla etyylijodidi etyylibromidilla ja suorittamalla reaktiota 40°C:ssa pidemmän ajan.

Vastaava metyylietteri voidaan myös valmistaa korvaamalla yllä oleva etyylijodidi metyylijodidilla.

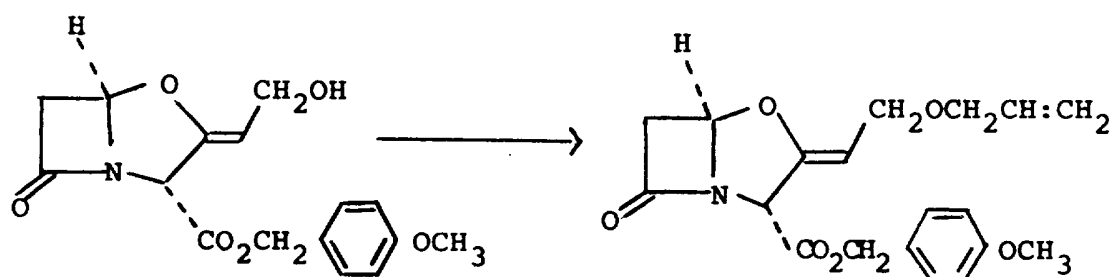
Esimerkki 2p-metoksibentsyyli-O-bentsyyliklavulanaatti

Seosta, jossa oli p-metoksibentsyyliklavulanaattia (3,19 g), jauhettua kalsiumoksidia (4,0 g), hopeaoksidia (4,0 g) ja bentsyylibromidia (5 ml) benseenissä (50 ml), refluksoitii 2 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin öljy, joka kromatografoitiin piihappogeelillä (30 g). Kolonnin eluointi etyyliasetaatti-sykloheksaanilla (1:4) tuotti otsikon yhdistettä (0,74 g) puhtaassa muodossa, joka oli identtinen alkuperäisen näytteen kanssa (IR- ja NMR-vertailut).

tioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin öljy, joka kromatografoitiin piihappogeeelillä (30 g). Kolonnin eluointi etyyliasetaatit-sykloheksaanilla (1:4) tuotti otsikon yhdistettä (1,0 g), γ_{maks} (nestekalvo) 1810, 1750, 1700, 1310, 1250, 1180 ja 1040 cm^{-1} , $\delta(\text{CDCl}_3)$ 7,22 (5H, s, ArH), 7,19 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, ArH), 6,76 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, ArH), 5,58 (1H, d, $J = 2,5 \text{ Hz}$, 5-CH), 5,08 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ar}$), 5,00 (1H, leveä s, 3-CH), 4,80 (1H, leveä t, $J = 8 \text{ Hz}$, 8-CH), 4,38 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ar}$), 4,05 (2H, leveä d, $J = 8 \text{ Hz}$, 9-CH₂), 3,70 (3H, s, OCH₃), 3,40 (1H, dd, $J = 17 \text{ Hz}$, $J' \times 2,5 \text{ Hz}$, 6 α -CH), ja 2,96 (1H, d, $J = 17 \text{ Hz}$, 6 β -CH).

Esimerkki 3

p-metoksibentsyyli-O-allyyliklavulanaatti

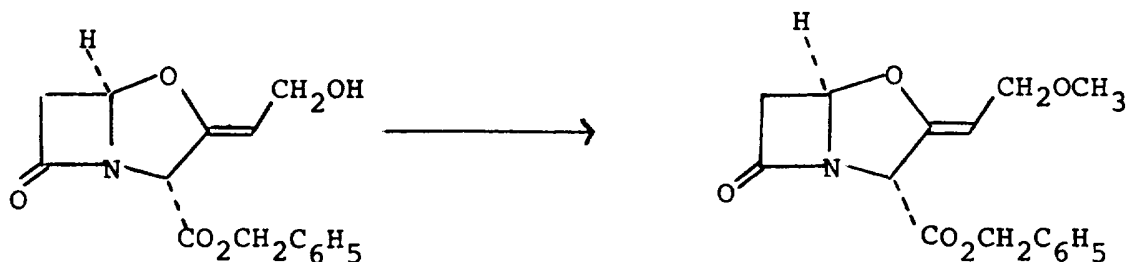


Seosta, jossa oli p-metoksibentsyyliklavulanaattia (3,19 g), jauhattua kalsiuoksidia (4,0 g), hopeaoksidia (4,0 g) ja allyylibromidia (4 ml) benseenissä (30 ml), sekoitettiin huoneen lämpötilassa 66 tuntia. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin öljyn saamiseksi, joka kromatografoitiin piihappogeeelillä (20 g). Kolonnin eluointi sykloheksaani-etyyliasetaatilla (4:1) tuotti otsikon yhdistettä (0,65 g), γ_{maks} (nestekalvo) 3020, 1810, 1750, 1700, 1310, 1255, 1080 ja 1040 cm^{-1} , $\delta(\text{CDCl}_3)$ 7,30 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, ArH), 6,86 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, ArH), 5,95 (1H, m, C = CH), 5,67 (1H, d, $J = 2,5 \text{ Hz}$, 5-CH), 5,32 (2H, m, C = CH), 5,13 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ar}$), 5,06 (1H, s, 3-CH), 4,83 (1H, leveä t, $J = 8 \text{ Hz}$, 8-CH), 4,06 (2H, leveä d, $J = 8 \text{ Hz}$, 9-CH₂), 3,92 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{-CH=CH}_2$), 3,80 (3H, s, OCH₃), 3,50 (1H, dd, $J = 17 \text{ Hz}$, $J' = 2,5 \text{ Hz}$, 6 α -CH), ja 3,00 (1H, d, $J = 17 \text{ Hz}$, 6 β -CH).

Esimerkki 4

Bentsyyli-O-metyyliklavulanaatti

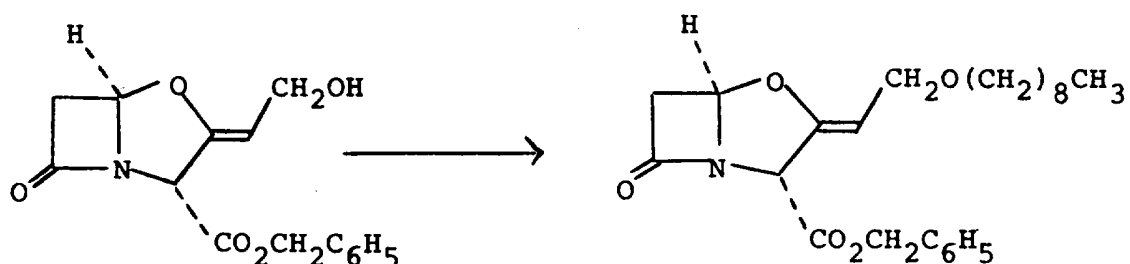
65252



Seosta, jossa oli bensyyliklavulanaattia (8,67 g), kalsiumoksidia (12 g), hopeaoksidia (12 g) ja metyylijodidia (15 ml) benseenissä (50 ml), refluksoitii 2 tuntia. Seoksen annettiin jäähtyä, se suodatettiin ja suodos haihdutettiin öljyn saamiseksi, joka kromatografoitiin piihappogeelillä (50 g) eluoiden etyyliasetaatti/sykloheksaanilla (1:4) otsikon yhdisteen (2,81 g) saamiseksi.

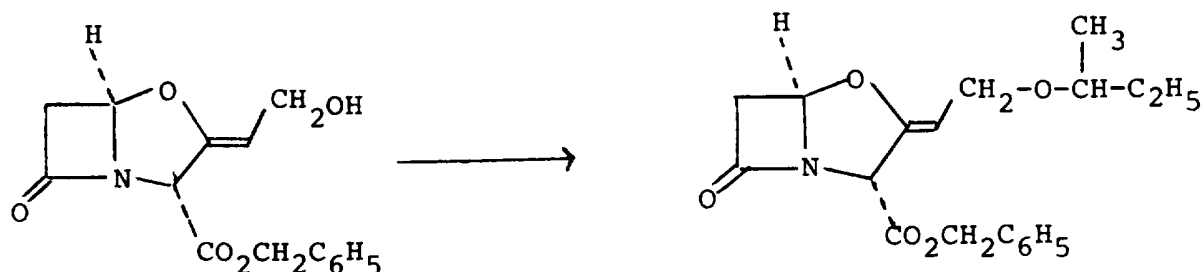
Esimerkki 5

Bensyyli-O-nonyyliklavulanaatti



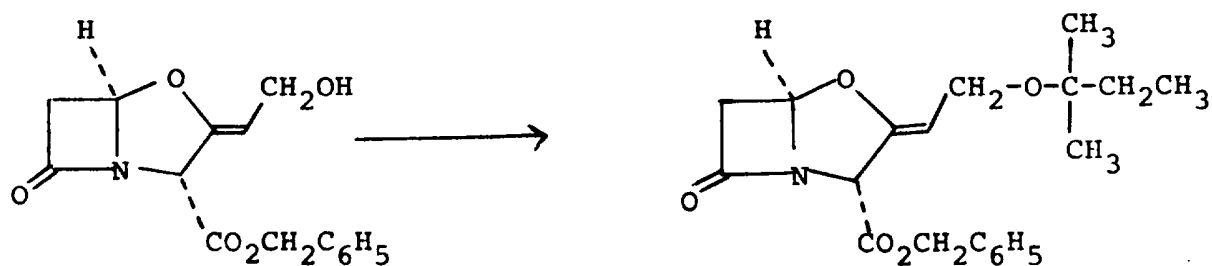
Bensyyliklavulanaattia (2,89 g) etyyliasetaatissa (10 ml) ja jodinaanissa (12,7 g) refluksoitii sekoittaen hopeaoksidin (4 g) ja kalsiumoksidin (4 g) läsnäollessa 3 tuntia. Ohutlevykromatografia osoitti nopeasti liikkuvaa vyöhykettä ja lähtöaineesta johtuvaa paljon pienemmyntä vyöhykettä. Seos suodatettiin, liukenemattomat osat pestiin etyyliasetaatilla (50 ml) ja suodos haihdutettiin alipaineessa tummaksi öljyksi. Tämä pylväskromatografoitiin piihappogeelillä käyttäen eluenteina etyyliasetaattia ja sykloheksaania sekoitettuna suhteessa 1:10 - 1:2. Nonyyliodididin eluoinnin jälkeen saadut jakeet sisälsivät tuotetta, joka eristettiin vaaleankeltaisena öljynä haihduttamalla liuottimet; saanto 0,64 g. IR (1/f): 1805, 1750, 1695 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ : 0,86 (3H, t, $\underline{J}$ 7 Hz, $\underline{\text{CH}_3}$), 1,25 (14H, m, $\text{O-CH}_2(\underline{\text{CH}_2})_7\text{CH}_3$), 2,98 (1H, d, $\underline{J}$ 17 Hz, 6- β - $\underline{\text{CH}}$), 3,31 (2H, t, $\underline{J}$ 7 Hz, $\text{OCH}_2(\underline{\text{CH}_2})_7$), 3,43 (1H, dd, $\underline{J}$ 17 Hz ja 3 Hz, 6- α - $\underline{\text{CH}}$), 3,98 (2H, d, $\underline{J}$ 7 Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{CH} =}$), 4,78 (1H, t, $\underline{J}$ 7 Hz, $\underline{\text{CH} =}$), 5,02 (1H, s, 3- $\underline{\text{CH}}$), 5,12 (2H, s, PhCH_2), 5,61 (1H, d, $\underline{J}$ 3 Hz, 5- $\underline{\text{CH}}$) ja 7,27 (5H, s, C_6H_5).

Esimerkki 6DL-bentsyyli-O-2-butyliklavulanaatti

Bentsyyliklavulanaattia (2,89 g) etyyliasetaatissa (7 ml) ja 2-jodibutaanissa (9 g) refluksottiin sekoittaen hopeaoksidin (4 g) ja kalsiumoksidin (4 g) läsnäollessa 2 1/2 tuntia. Liukenemattomat materiaalit suodatettiin pois ja suodos väkevöitiin tyhjössä keltaiseksi öljyksi, joka pylväskromatografoitiin piihappogeelillä käyttäen etyyliasettaattia ja sykloheksaania sekoitettuna suhteissa 1:10 - 1:2. Eetteri eluoiitiin 2-jodibutaanin jälkeen. Eetteriä sisältävät jakeet (ohutlevyllä) haihdutettiin tyhjössä yhdisteen (0,57 g) saamiseksi vaaleankeltaisena öljynä. IR (1/f) 1808, 1753, 1698 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3) δ 0,84 (3H, t, J 7 Hz, CH_2CH_3), 1,07 (3H, d, J 7 Hz, $\text{CH}-\text{CH}_3$), 1,26 - 1,63 (2H, m, CH_2CH_3), 2,96 (1H, d, J 17 Hz, 6- β -CH), 3,26 (1H, qt, J , 7 Hz OCH), 3,41 (OH, dd, J 17 Hz, 3 Hz, 6- α -CH), 3,8 - 4,25 (1H, m, 9- CH_2), 4,77 (1H, t, J 8 Hz, 8-CH), 5,20 (1H, s, 3-CH), 5,12 (2H, s, CH_2Ph), 5,90 (1H, d, J 3 Hz, 5-CH), 7,28 (5H, s, C_6H_5).

Esimerkki 7Bentsyyli-O-t-amyyliklavulanaatti

Bentsyyliklavulanaattia (2,89 g) etyyliasetaatissa (20 ml) ja 2-jodi-2-metyylibutaanissa (6,5 ml, 9,9 g) sekoitettiin huoneenlämpötilassa hopeaoksidin (4 g) ja kalsiumoksidin (4 g) läsnäollessa 3 tuntia.

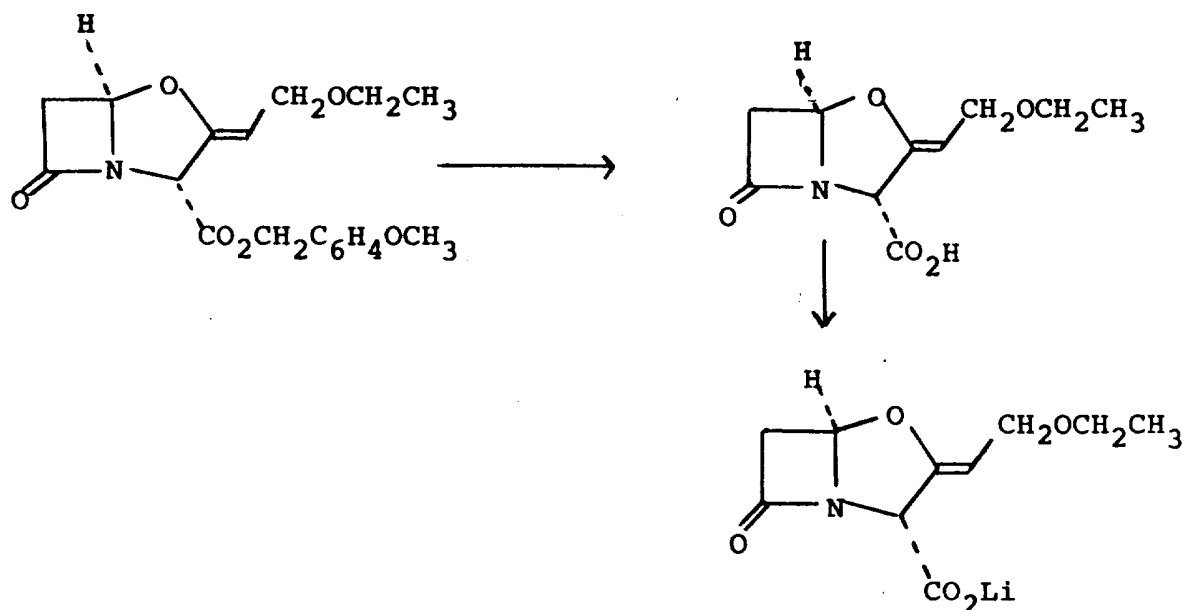
Liukenematon materiaali suodatettiin pois, pestiin etyyliasetaatilla (50 ml) ja suodos haihdutettiin alipaineessa tummaksi öljyksi, joka pylväskromatografoitiin piihappogeelillä eluoiden sykloheksaani- etyyliasetaatilla sekoitettuna suhteissa 10:1 - 3:1, jolloin saatiin 0,43 g otsikon tuotetta vaaleankeltaisena öljynä.

IR 1805, 1755, 1698 cm^{-1} ; (nestekalvo).

NMR (CDCl_3) δ 0,83 (3H, t, J 7 Hz, CH_2CH_3), 1,11 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2$), 1,46 (2H, g, J 7 Hz, CH_2CH_3), 2,96 (1H, d, J 17 Hz, 6- β -CH), 3,40 (1H, dd, J 17 ja 3 Hz, 6- α -CH), 3,6-4,3 (2H, m, $=\text{CHCH}_2$), 4,74 (1H, dt, J 7 ja ~ 2 Hz, CH=), 5,0 (1H, d, J ~ 2 Hz, 3-CH), 5,12 (2H, s, PhCH_2), 5,59 (1H, d, J 3 Hz, 5-CH), 7,27 (5H, s, C_6H_5).

Esimerkki 8

Litium-O-etyyliklavulanaatti



p-metoksibensyyli-O-etyyliklavulanaattia (2,5 g) tetrahydrofuraanis- sa (25 ml), joka sisälsi vettä (0,1 ml), hydrattiin 10 %:sella palla- dium-hiilikatalyytillä (0,8 g). Kahden tunnin kuluttua lähtöaineen poissaolo todettiin ohutlevykromatograafisesti. Katalyytti poistet- tiin suodattamalla hienojakoisen piihappokerroksen läpi, suodos lai- mennettiin yhtä suurella tilavuusmäärällä vettä ja titrattiin pH- arvoon 7,0 1-M litiumhydroksidiliuoksella. Liuottimen haihdutus ja hiertäminen asetonissa tuotti litiumsuolaa vaalen kermanvärisenä kiteisenä kiinteänä aineena (1,05 g).

(Natriumsuola valmistettiin identtisellä tavalla käyttäen 1-M NaOH-

liuosta; saanto 0,85 g). Litiumsuolan ominaisuuksia. IR (nujoli-suspensio) 1785 (β -laktaami C = O), 1685 (C = C), 1615 cm^{-1} ($-\text{CO}_2^-$). (Metyylieetterin litium- ja natriumsuolat voidaan valmistaa identtisellä tavalla).

Esimerkki 9

Kiteisen litiumklavulanyyli-O-metyylieetterin valmistus

Yllä kuvatulla tavalla valmistettua amorfista litiumklavulanaatti-metyylieetteriä liuotettiin n. 1 ml:an vettä. Tähän liuokseen lisättiin ympäristön lämpötilassa n. 30 ml asetonitriiliä. Seos jäähdytettiin jäähauteella ja astian seinämää raaputettiin, kunnes kiteytyminen alkoi (n. 30 min). Värittömät mikrokiteet suodatettiin pois ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,13 g haluttua kiteistä tuotetta. Analyysi osoitti tuotteen olevan erittäin puhdas.

Esimerkki 10

Kiteisen natriumklavulanyylimetyylieetterin valmistus

(a) Amorfista natriumklavulanyylimetyylieetteriä (500 mg) lisättiin etyyliasetaattiin (50 ml) ja seosta keitettiin kevyesti 5 minuuttia. Liuos suodatettiin kuumana ja suodoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan, jolloin kiteet tulivat näkyviin. Kun kiteytyminen näytti menneen loppuun, kiteet suodatettiin pois ja kuivatettiin kuivassa ilmassa, jolloin saatiin haluttua kiteistä natriumklavulanyylimetyylieetteriä.

(b) Amorfista natriumklavulanyylimetyylieetteriä (100 mg) liuotettiin kuumaan asetoniin (4 ml). Liuos suodatettiin ja suodoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan. Tähän lisättiin eetteriä (n. 20 ml) tipoittain, kunnes kiteet tulivat näkyviin. Suspensiota keitettiin kiteiden liuottamiseksi ja annettiin sitten jäähtyä. Kun seosta oli jäähdytetty jäähauteella ja astian seinämää raaputettu muutamia minuutteja, halutut kiteiset materiaalit muodostuivat ja ne kerättiin talteen suodattamalla hienojen kiteiden saamiseksi.

Esimerkki 11

Litium-O-etyyliklavulanaatti

Metoksimetyyli-O-etyyliklavulanaattia (0,5 g) tetrahydrofuraanissa (5 ml) lisättiin veteen (25 ml). Seosta pidettiin pH-arvossa 8,5-9,0 lisäämällä 1,0 ml litiumhydroksidiliuosta käyttäen "Methrohm" pH-Stat-laitetta (tarvittiin 1,8 ml). Vesiliuos haihdutettiin kuiviin

tyhjössä ja hierrettiin asetonissa vaalena keltaisen kiteisen kiinteän aineen saamiseksi, joka kerättiin talteen, pestiin eetterillä ja ilmakeivattiin, jolloin saatiin 0,25 g otsikon yhdistettä. Sillä oli seuraavat ominaisuudet:

IR (nujolisuususpensio) 1785 (β -laktaami C = O) 1685 (C = C) 1615 cm^{-1} ($-\text{CO}_2^-$); NMR (D_2O :ssa) 1,11 (3H, t, J 7 Hz, CH_2CH_3) 3,05 (1H, d, J 17 Hz, 6- β -CH) 3,48 (2H, q, J 7 Hz, CH_2CH_3) 3,50 (1H, dd, J 17 Hz), ja 3 Hz, 6- α -CH) 4,04 (2H, d, J 7 Hz, CH_2 -CH=) 4,82 (1H, t, J 7 Hz, CH=) 4,88 (1H, s, 3-CH) 5,65 δ (1H, d, J 3 Hz, 5-CH).

Vastaavan metyyliieetterin litiumsuola voidaan valmistaa tarkalleen analogisella tavalla.

Esimerkki 12

Litium-O-etyyliklavulanaatin muuttaminen natrium-O-etyyliklavulanaattiksi ionivaihdolla

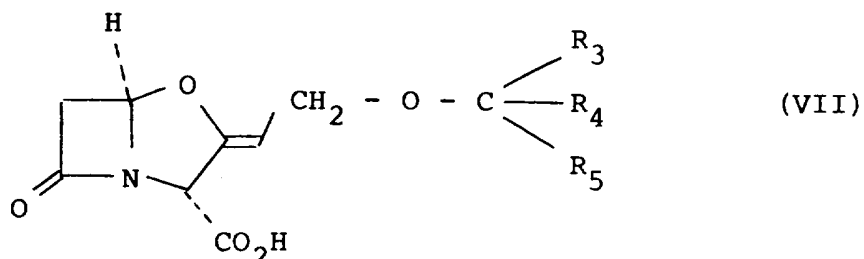
Litium-O-etyyliklavulanaattia (0,25 g) vedessä (2 ml) johdettiin "Amberlite" IR 120-kerroksen läpi (Standardi-laatu) (Na^+ -muoto) (8 ml märkää hartsia). Eluaatti kerättiin talteen ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännöstä käsiteltiin asetonieetterillä, suodatettiin pois, pestiin eetterillä ja ilmakeivattiin, jolloin saatiin 0,17 g natrium-O-etyyliklavulanaattia, joka oli identtinen sen tuotteen kanssa, joka oli valmistettu hydraamalla p-metoksibensyyli-O-etyyliklavulanaatista (q.v.).

Vastaavan metyyliieetterin natriumsuola voidaan myös valmistaa tällä tavoin.

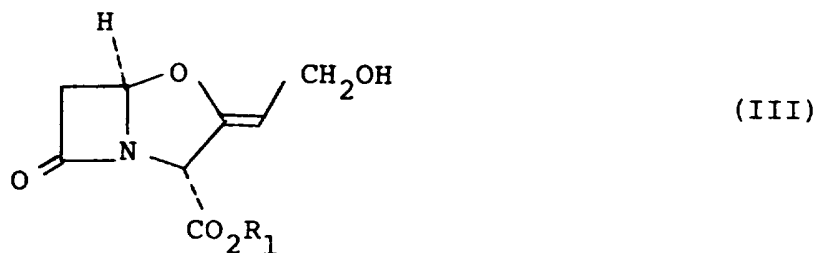
65252

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa patentin n:o 64162 (pat.hak. n:o 762908) mukaisia bakteereja tappavasti ja β -laktamaasi-inhibiittoreina vaikuttavia klavulaanihapon eettereitä, joilla on kaava (VII):



tai näiden suoloja tai estereitä, jossa kaavassa R_3 on vetyatomi tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli-ryhmä, R_4 on vetyatomi tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli-ryhmä ja R_5 on vetyatomi, alempi-alkyyli, alempi-alkenyli, fenyyli, bentsyyli tai p-metoksibentsyyli, t u n n e t t u siitä, että annetaan yhdisteen, jolla on kaava (III):



jossa R_1 on sellainen ryhmä, että CO_2R_1 on esteriryhmä, reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava (IV):

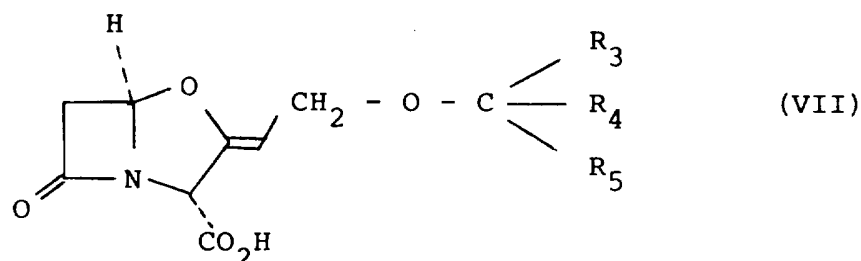


jossa X on I, Br tai Cl tai vastaava ja R_3 , R_4 ja R_5 ovat samoja kuin kaavan (VII) yhteydessä määriteltiin, hopea-ionien lähteen läsnäollessa; ja sen jälkeen haluttaessa muutetaan näin muodostettu esteri vapaaksi karboksyylihapoksi tai sen suolaksi ja sen jälkeen haluttaessa muutetaan näin muodostettu happo tai suola esteriksi.

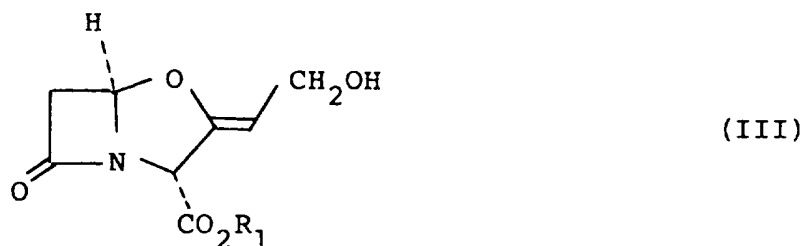
65252

Patentkrav

Förfarande för framställning av etrar av klavulansyra med anti-bakteriell och β -laktamasinhibitorverkan enligt patent nr 64162 (pat.ans 762908), vilka har formeln (VII):



eller salter eller estrar därav, i vilken formel R_3 är en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, R_4 är en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer och R_5 är en väteatom, lägrealkyl, lägrealkenyl, fenyl, bensyl eller p-metoxibensyl, k ä n n e t e c k n a t av att man omsätter en förening med formeln (III):



vari R_1 är en sådan grupp att CO_2R_1 är en estergrupp, med en förening med formeln (IV):



vari X är I, Br eller Cl eller motsvarande och R_3 , R_4 och R_5 är de samma som definierats i anslutning till formeln (VII), i närvaro av en silverjonkälla; och därefter om det är önskvärt omvandlar den sålunda bildade estern till den fria karboxylsyran eller ett salt därav och därefter om det är önskvärt omvandlar den sålunda bildade syran eller saltet till en ester.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer