



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 59600
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C Patentti myönnetty 10 09 1981

(45) Patent meddelat

(51) Kv. Ik.³/Int. Cl.³ C 07 D 499/46, 499/32

(21) Patentihakemus — Patentansöknings 3814/74

(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 31.12.74

(23) Aikupäivä — Giltighetsdag 15.09.71

(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 31.12.74

(44) Nähtäväksi panon ja kuul. julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 29.05.81

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 17.09.70

20.11.70 Ruotsi-Sverige(SE) 12688/70, 15720/70

(71) Astra Läkemedel Aktiebolag, Södertälje, Ruotsi-Sverige(SE)

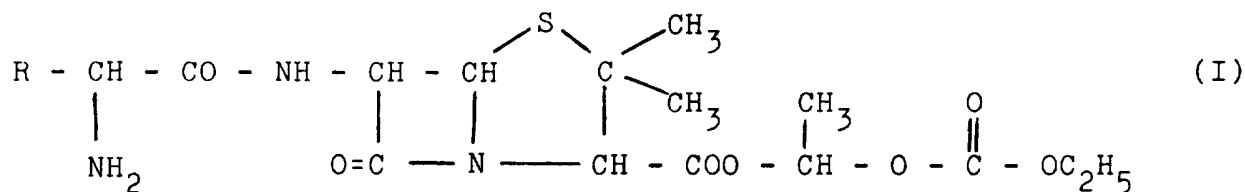
(72) Bertil Åke Ekström, Södertälje, Berndt Olof Harald Sjöberg,
Södertälje, Ruotsi-Sverige(SE)

(74) Berggren Oy Ab

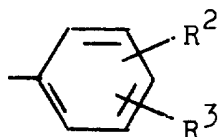
(54) Välituote α -aminopenisilliinien estereiden valmistamiseksi -
Mellanprodukt för framställning av α -aminopenicillinestrar

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 2580/71 (patentti 55203) -
Avdelad från ansökan 2580/71 (patent 55203)

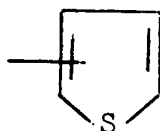
Tämä keksintö kohdistuu välituotteeseen α -aminopenisilliinien estereiden tai näiden optisten isomeerien tai happoadditiosuolojen valmistamiseksi, joilla on kaava



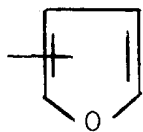
jossa kaavassa R tarkoittaa alkyyliryhmää, jossa on 2-7 hiiliatomia, ryhmää



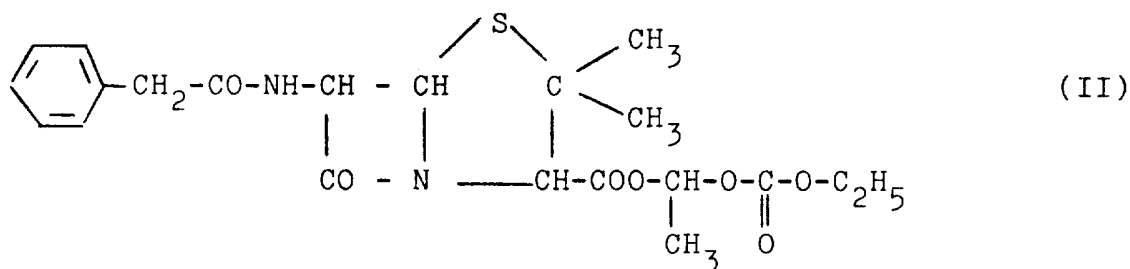
jossa R^2 tarkoittaa vetyä tai hydroksia ja R^3 on vety tai halogeeni, tai ryhmää



tai



Keksinnön mukaisella uudella välituotteella, bentsyylipenisilliinin etoksikarbonyylioksietyyliesterillä, on yleinen kaava



Kaavan I mukaisen esterin suoloja voidaan muodostaa epäorgaanisten happojen, esim. suolahapon, bromivetyhapon, jodivetyhapon tai rikkihapon kanssa tai orgaanisten happojen, esim. sitruunahapon, viinihapon tai maleiinihapon kanssa. Koska kaavan I yhdisteen sivuketjussa on asymmetrinen hiiliatomi, esiintyy tämä yhdiste kahdessa epimeerisessä muodossa ja tämä keksintö kohdistuu molempien epimeeristen muotojen sekä näiden seoksien valmistukseen.

On tunnettu että α -aminopenisilliinit ovat antibioottisia aineita, joilla on laaja aktiviteettialue. Näiden yhdisteiden joukosta on erityisesti α -aminobentsyylipenisilliini tullut tärkeäksi. Penisilliinin bakteerinvastainen vaikutus ei kuitenkaan ole yksistään tärkeä sen kliiniselle vaikutukselle, vaan niin ovat myös sen farmakologiset ominaisuudet, kuten suun kautta tapahtuva absorptio, ja kaantuminen kudoksiin, metabolismi ja eliminointinopeus. Mitä α -aminobentsyylipenisilliiniin tulee on havaittu, että tämä yhdiste absorboituu suhteellisen epätäydellisesti annettaessa suun kautta.

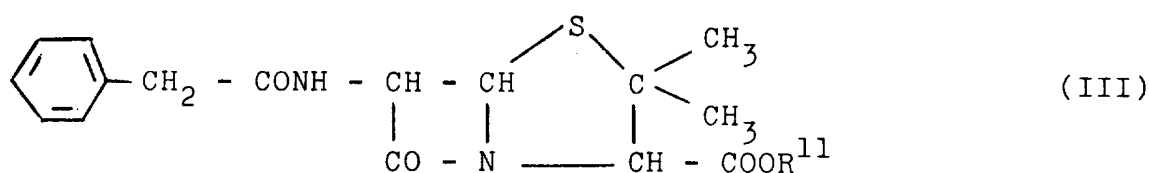
Keksinnön mukaisesta välituotteesta valmistetut yhdisteet absorboituvat hyvin annettaessa suun kautta ja johtavat vastaavien aminopenisilliinien korkeampiin väkevyyksiin veressä kuin viimeksimainittun vastaavat määrät sellaisenaan. Esterit hydrolysoituvat jonkin verran vesipitoisessa miljöössä, mutta huomattavasti enemmän, kun ne saatetaan alttiiksi hydrolyyttisten entsyymien vaikutukselle, esim. sellaista entsyymien vaikutukselle, joita esiintyy verisierumissa ja muissa ihmiskehon nesteissä. Tämä esterien ominaisuus

on hyvin tärkeä, koska se johtaa bakteerinvastaisesti vaikuttavien aminopenisilliinien nopeaan vapautumiseen estereistä, kun nämä absorboituvat suolistoseudulta tai kun niitä tuodaan muulla tavoin virtaavaan vereen tai kudostesteisiin.

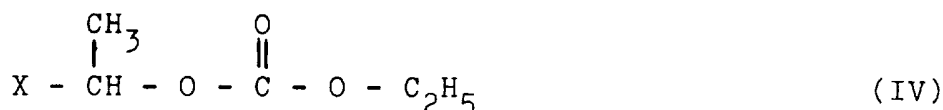
Mainitut kaavan I mukaiset yhdisteet ovat erinomaisen siedettäviä ja niitä otetaan edullisesti suun kautta joko sellaisenaan tai niiden suolojen muodossa ja ne voidaan sekoittaa kiinteiden kantajien, apuaineiden tai molempien kanssa. Tällaisissa valmisteissa terapeuttisen aineen ja kantajan sekä apuaineen välinen suhde voi vaihdella 1 ja 95 %:n välillä. Valmisteita voidaan muokata esim. tableteiksi, pillereiksi tai rakeiksi tai niitä voidaan lisätä lääkesäiliöihin, kuten kapsleihin ja seokset voidaan pullottaa. Preparaatteja valmistettaessa voidaan käyttää farmaseuttisesti hyväksyttäviä orgaanisia tai epäorgaanisia kiinteitä tai nestemäisiä kantajia, edullisesti suun kautta tai suoleen otettavaksi tai ulkonaista käyttöä varten. Mainittujen yhdisteiden preparaatteja valmistettaessa voidaan käyttää gelatiinia, laktoosia, tärkkelystä, magnesiumstearaattia, talkkia, kasvis- ja eläinrasvoja sekä öljyjä, luonnonkumia ja polyalkyleeniglykolia sekä muita farmaseuttisia tuotteita varten tarkoitettuja tunnettuja kantajia. Edullisin esterisuola on vetykloridi, mutta voidaan käyttää muiden epäorgaanisten tai orgaanisten happojen, myös antibioottisesti aktiivisten happojen kanssa muodostettuja suoloja, esim. fosfaatteja, asetaatteja tai fenoksimetyylipenisilliinin suoloja. Valmiste voi lisäksi sisältää muita farmaseuttisesti aktiivisia ainesosia, joita on edullista antaa yhdessä mainittujen esterien kanssa infektiosairauksia hoidettaessa, esimerkiksi muita sopivia antibioottisia aineita.

Ihmisen bakteeri-infektioita hoidettaessa annetaan kaavan I mukaisia keksinnön mukaisella välituotteella valmistettuja yhdisteitä esim. sellaisissa määrissä, jotka vastaavat 5-200 mg/kg/päivä, edullisesti 10-100 mg/kg/päivä osa-annoksina, esim. kaksi, kolme tai neljä kertaa päivässä. Niitä annetaan annosyksikköinä, jotka sisältävät esim. 175, 350, 500 ja 1000 mg yhdisteitä.

Kaavan II mukainen välituote valmistetaan saattamalla kaavan III mukainen bentsyylipenisilliini tai sen suola



jossa R^{11} on vety tai kationi, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava IV



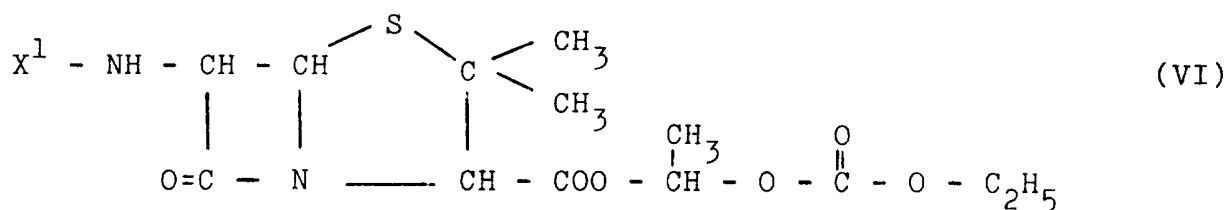
jossa X tarkoittaa halogeeniatomia tai toiminnallisesti samanlaisia ryhmiä, kuten alkyylisulfonyylioksi- tai aryylisulfonyylioksi-ryhmiä keksinnön mukaisen välituotteen muodostamiseksi. Kaavoissa

III ja IV $-\text{COOR}^{11}$ ja $\text{X} - \text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ | \end{array} - \text{O} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5$ tarkoittavat ryhmiä, jotka voivat reagoida keskenään muodostaen ryhmän

$-\text{COO} - \text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ | \end{array} - \text{O} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5$. R^{11} voi esim. olla vety tai alkali-metalliatomi tai tertiäärinen ammoniumryhmä ja X voi olla halogeeniatomi, edullisesti kloori tai bromi, tai toiminnallisesti sen kanssa ekvivalenttinen ryhmä, alkyylisulfonyylioksi- tai aryyli-sulfonyylioksidiradikaali. Reaktion tuloksena muodostunut yhdiste on bentsyylipenisilliinin etoksikarbonyylioksietyyliesteri.

Kaavan III mukaisten yhdisteiden reagoittaminen kaavan IV mukaisien yhdisteiden kanssa voidaan suorittaa huoneenlämpötilassa tai sen alapuolella tai kuumentamalla niitä varovasti käytetyn liuot-timen kiehumispisteeseen, riippuen substituenttien R^{11} ja X mer-kityksestä. Voidaan käyttää erilaisia orgaanisia liuottimia tai näiden seoksia veden kanssa, esim. asetonia, dioksaania, tetra-hydrofuraania, metyylikloridia tai dimetyyliformamidia. Reaktio-tuotteet ovat kiteisiä tai öljymäisiä tuotteita, joita voidaan käyttää seuraavassa vaiheessa ilman lisäpuhdistusta. Toistuvilla saostuksilla voidaan öljymäiset tuotteet muuttaa kiteisiksi tai amorfisiksi jauheiksi.

Kaavan I mukainen yhdiste valmistetaan kaavan II mukaisesta väli-tuotteesta sinänsä tunnetulla tavalla lohkaisemalla kaavan II mu-kaisen penisilliiniesterin sivuketju kaavan VI mukaisen 6-amino-penisillaanihappoesterin tai sen suolan muodostamiseksi,



jossa X^1 on vety tai trialkyyylisilyyliryhmä, jonka alkyyliryhmässä on korkeintaan 5 hiiliatomia. Amidisidoksen katkaiseminen voidaan suorittaa belgialaisessa patentissa n:o 698 596 selostetun menetelmän muunnoksella, jossa 6-asyyliaminopenisillaanin esterin saatetaan reagoimaan happohalogenidin kanssa happoa sitovan aineen läsnäollessa, kuten kinoliinin tai pyridiinin läsnäollessa. Edullinen happohalogenidi on kuitenkin fosforipentakloridi, jonka ansiosta reaktio voidaan tässä tapauksessa suorittaa alhaisessa lämpötilassa, joka lisää muodostuneen välituotteen stabiliteettia, joka luultavasti on iminohalidi. Reaktio voidaan suorittaa erilaisissa liuottimissa, mutta edullisesti liuottimet ovat kloroformi ja metyleenikloridi.

Välituotetta ei eroteta vaan sitä käsitellään primäärisen alkoholin ylimäärällä iminoeetterin muodostamiseksi. Reaktiolämpötila ja reaktioaika riippuvat käytetystä alkoholista. Useimmissa tapauksissa lämpötila välillä -20°C ja $+20^\circ\text{C}$ on sopiva.

Iminoeetteriä ei myöskään eroteta, vaan se saatetaan alttiiksi happamalle alkoholyysille tai hydrolyysille C-N-sidoksen avaamiseksi ja vastaavan kaavan VI mukaisen 6-aminopenisillaanin happoesterin muodostamiseksi. Vaihtoehtoisesti voidaan sivuketju lohkaista entsyymaattisesti sinänsä tunnetulla tavalla, esim. ranskalaisessa patentissa n:o 1 576 027 selostetulla tavalla. Yleisesti käytetyissä menetelmissä voidaan 6-aminopenisillaanin hapon esterin erottaa reaktioseoksesta sinänsä tai epäorgaanisten happojen suolojen muodossa, esim. vetykloridin tai tosylaanin muodossa.

Kaavan VI mukainen 6-aminopenisillaanin esterin muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi siten kuin on esitetty FI-patenttijulkaisussa 55 203.

Keksintöä selostetaan alla lähemmin esimerkkien avulla.

Esimerkki 11'-etoksikarbonyylioksietyyli-bentsyylibenisillanaatti

Kaliumbentsyylibenisillanaattia (242 g, 0,65 moolia), α -klooridietyyli-karbonaattia (297 g, 1,95 moolia) ja natriumbikarbonaattia (327,5 g, 3,90 moolia) 70 %:ssa dioksaanissa (1600 ml) sekoitettiin 66 tuntia huoneen lämpötilassa. Kiinteä faasi poistettiin suodattamalla ja pestiin dioksaanilla. Yhdistetyt uutteet väkevöitiin tyhjössä ja otettiin benseenin seokseen (2 l) kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen kanssa (1 litra). Orgaaninen faasi pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 1'-etoksikarbonyylioksietyyli-bentsyylibenisillanaattia (96,1 g) paksuna öljynä, joka kiteytyi seisoessaan. Analyytinen näyte, sp. 108-109°C, saatiin uudelleenkiteytettäessä asetoni-petrolieetteristä.

(Saatu: C 55,98, H 5,66, N 6,29, O 24,34, S 7,20 %).

Laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{26}N_2O_7S$: C 56,10, H 5,83, N 6,23, O 24,88, S 7,13 %).

Tuotteella oli vahva infrapuna-absorptio välillä 1780-1750 cm^{-1} , johtuen β -laktaami- ja esterikarbonyyleistä.

Esimerkki 21'-etoksikarbonyylioksietyyli-6-aminopenisillanaatti

Kuivaa kinoliinia (11,6 g, 0,09 moolia) lisättiin huoneen lämpötilassa tipottain fosforipentakloridin (11,7 g, 0,056 moolia) sekoitettuun seokseen kuivan metyleenikloridin kanssa (110 ml). 15 min sekoituksen jälkeen jäähdytettiin reaktioseos -20°C:een ja käsiteltiin jatkuvasti sekoittaen tipottain 1'-etoksikarbonyylioksietyyli-bentsyylibenisillanaattilla (62,8 g, 0,14 moolia) liuotettuna kuivaan metyleenikloridiin (30 ml). 15 minuuttia sen jälkeen kun lisäys oli päättynyt jäähdytettiin seos -30°C:een ja 1-propanolia (37 ml) lisättiin nopeasti, niin että lämpötila ei noussut -15°C:en yläpuolelle. Seosta sekoitettiin vielä 30 minuuttia -30°C:ssa samalla kun jääkylmää suolaliuosta (20 %, 75 ml) lisättiin voimakkaasti sekoittaen. 10 minuutin sekoituksen jälkeen -10°C:ssa lisättiin petrolieetteriä (155 ml) ja sen jälkeen toinen annos (175 ml) 10 minuutin jälkeen, jolloin saatiin sakka, joka koottiin suodattamalla, pestiin suolaliuoksella (70 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin 1'-etoksikarbonyylioksietyyli-6-aminopenisillanaatin vetykloridi (28,8 g). Tuote (28,8 g) saatiin lasimaisena jäännöksenä, jolla oli voimakas infrapuna-absorptio arvossa 1765 cm^{-1} , mikä viittaa β -laktaami- ja esterikarbonyyliin.

Esimerkki 31'-etoksikarbonyylioksietyyli-6-(D- α -aminofenyyliasetamido)penisillanaatti

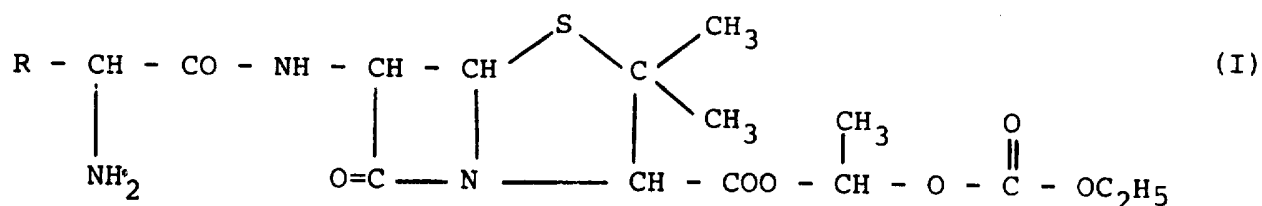
a) Kuivassa typpiatmosfäärissä olevaa kuivaan kloroformiin (50 ml) sekoitettuun α -aminofenyyliasetyylikloridin vetykloridin (2,6 g, 0,0125 moolia) suspensioon lisättiin natriumbikarbonaattia (1,1 g, 0,0125 moolia) ja 1'-etoksikarbonyylioksietyyli-6-aminopenisillanaatin vetykloridia (3,3 g, 0,01 moolia). 90 minuutin sekoituksen jälkeen seos suodatettiin ja isopropanolia (15 ml) lisättiin suodatukseen. Tyhjöhaihdutus huoneen lämpötilassa antoi öljymäisen jäännöksen, josta petrolieetterillä laimennettaessa saostui 1'-etoksikarbonyylioksietyyli-6-(D- α -aminofenyyliasetamido)penisillanaatin vetykloridia (1,5 g). Tuotteet puhdistettiin saostamalla asetonipetrolieetteristä.

Tuotteella oli voimakas infrapuna-absorptio välillä 1780-1750 cm^{-1} , johtuen β -laktaami- ja esterikarbonyyleistä, ja sen todettiin ehkäisevän Staph. aureus Oxford'in kasvua väkevyydessä 0,13 $\mu\text{g/ml}$.

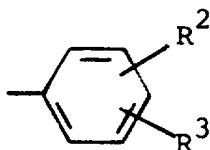
b) Kuivassa etyyliasetaatissa (40 ml) olevaa natrium-N-(1-metoksikarbonyyli-propen - 2-yyli)- α -aminofenyyliasetaatia (2,5 g, 0,0092 moolia) ja N-metyylimorfoliinia (0,05 ml) sekoitettiin ja käsiteltiin -15°C :ssa isobutylikloroformaatilla (1,4 g, 0,01 moolia). 6 minuutin jälkeen lisättiin tipottain etyyliasetaatissa (20 ml) olevaa 1'-etoksikarbonyylioksietyyli-6-aminopenisillanaattia (0,01 moolia), samalla kun sekoitusta jatkettiin ja lämpötila pidettiin -15°C :ssa. 10 minuuttia lisäyksen jälkeen poistettiin jäähdytyshaude ja sekoitusta jatkettiin 45 minuuttia. Reaktioseos pestiin vedellä, 0,5 moolisella natriumbikarbonaatilla ja jälleen vedellä, kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä öljymäiseksi jäännökseksi, jota käsiteltiin tetrahydrofuraanilla (20 ml) ja vedellä (20 ml). Seos hapotettiin pH-arvoon 2,5 lisäämällä 2N suolahappoa. 30 minuutin jälkeen suurin osa tetrahydrofuraanista poistettiin tyhjössä ja hapan vesifaasi pestiin etyyliasetaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1'-etoksikarbonyylioksietyyli-6-(D- α -aminofenyyliasetamido)-penisillanaatin vetykloridia (0,35 g) amorfisen kiintoaineen muodossa, joka sen infrapunakirjon avulla todettiin samaksi kuin yllä saatu tuote.

1'-etoksikarbonyylioksietyyli-6-aminopenisillanaatin käytettyä liuosta saatiin neutraloimalla sen vetykloridin vesiliuosta ja uuttamalla se etyyliasetaatilla.

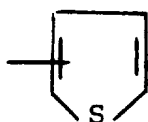
Denna uppfinning hänför sig till en mellanprodukt för framställning av α -aminopenicillinestrar eller optiska isomerer eller syraadditionssalter därav, vilka har formeln



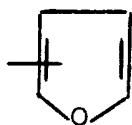
i vilken formel R betecknar en alkylgrupp med 2-7 kolatomer, en grupp



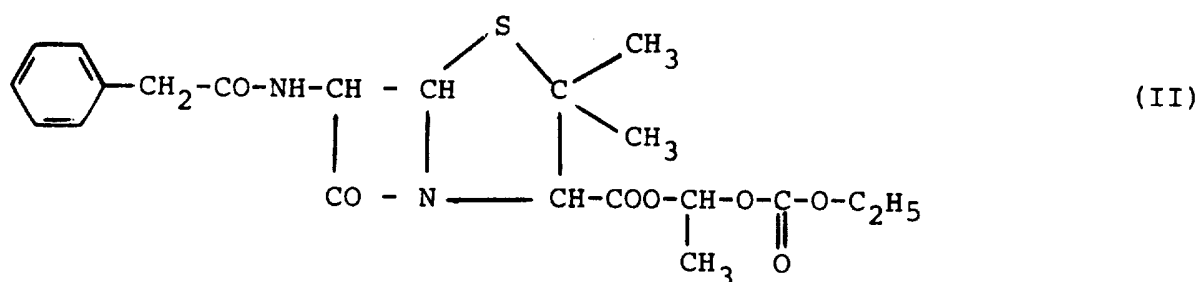
där R^2 betecknar väte eller hydroxi och R^3 är väte eller halogen, eller en grupp



eller



Den nya mellanprodukten enligt uppfinningen, etoxikarbonyloxietyl-estern av benzylpenicillin, har den allmänna formeln



Salter av estrarna enligt formeln I kan bildas med oorganiska syror, t.ex. saltsyra, bromvätesyra, jodvätesyra eller svavelsyra eller organiska syror, t.ex. citronsyra, vinsyra eller maleinsyra. Eftersom sidokedjan i föreningarna enligt formeln I uppvisar en asymmetrisk kolatom, förekommer denna förening i två epimeriska former och föreliggande uppfinning avser framställningen av bägge epimeriska former samt blandningar därav.

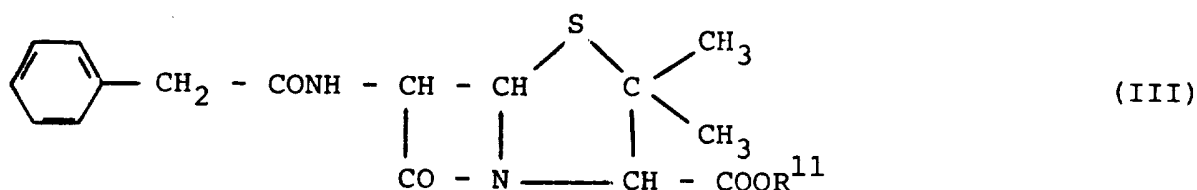
Det är känt att α -aminopenicilliner är antibiotiska substanser med ett brett aktivitetsområde. Bland dessa föreningar har speciellt α -aminobenzylpenicillin blivit viktig. Emellertid är inte endast penicillinets antibakteriella aktivitet av vikt för dess kliniska effekt, utan också dess farmakologiska egenskaper, såsom oral absorption, distribution i vävnaden, metabolism och elimineringshastighet. Vad α -aminobenzylpenicillin beträffar har man observerat, att denna förening absorberas oralt relativt ofullständigt.

Föreningarna framställda av mellanprodukten enligt uppfinningen uppvisar en god oral absorption och leder till en högre halt i blodet av motsvarande aminopenicilliner än motsvarande mängder av sistnämnda som sådan. Estrarna hydrolyseras i någon mån i vattenmiljö, men avsevärt mera då de utsätts för påverkan av hydrolytiska enzymer, t.ex. sådana enzymer som förekommer i blodserum och andra vätskor i människokroppen. Denna egenskap hos estrarna är mycket viktig, eftersom den leder till att de antibakteriellt verkande aminopenicillinerna snabbt frigörs från estern, då dessa absorberas i tarmtrakten eller då de på annat sätt införs i blodströmmen eller vävnadsvätskorna.

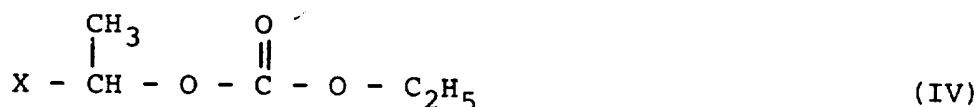
Föreningarna enligt nämnda formel I tolereras utomordentligt och administreras fördelaktigen oralt antingen som sådana eller i form av salter därav och de kan blandas med fasta bärare, hjälpmedel eller både och. I dylika preparat kan förhållandet mellan den terapeutiska substansen och bäraren samt hjälpmedlen variera mellan 1 och 95 %. Preparaten kan bearbetas till t.ex. tabletter, piller eller dragéer eller man kan införa dem i läkeampuller, såsom kapslar och blandningarna kan påfyllas i flaskor. Vid framställningen av preparaten kan man använda farmaceutiskt acceptabla organiska eller oorganiska fasta eller vätskeformiga bärare, lämpligen för oral eller enteral administration eller utvärtes. Vid framställningen av preparat av nämnda föreningar kan man använda gelatin, laktos, stärkelse, magnesiumstearat, talk, växt- och djurfetter samt oljor, naturgummi och polyalkylenglykol samt andra kända bärare avsedda för farmaceutiska produkter. Det fördelaktigaste estersaltet är hydrokloriden, men man kan använda salter av andra oorganiska eller organiska syror, även antibiotiskt aktiva syror, t.ex. fosfater, acetater eller salter av fenoximetylpenicillin. Preparatet kan dessutom innehålla andra farmaceutiskt aktiva ingredienser, som lämpligen administreras tillsammans med nämnda estrar vid behandling av infektionssjukdomar, t.ex. andra lämpliga antibiotika.

Vid behandling av bakterieinfektioner i människa administreras föreningarna framställda av mellanprodukten enligt uppfinningen t.ex. i mängder som motsvarar 5-200 mg/kg/dag, fördelaktigen 10-100 mg/kg/dag i uppdelade doser, t.ex. två, tre eller fyra gånger dagligen. De administreras i dosenheter innehållande t.ex. 175, 350, 500 och 1000 mg av föreningarna.

Mellanprodukten enligt formeln II framställs genom att omsätta en benzympenicillin enligt formeln III eller ett salt därav



där R^{11} är väte eller en katjon, med en förening, med formeln IV



där X betecknar en halogenatom eller en funktionellt sett motsvarande grupp, såsom en alkylsulfonyloxi- eller arylsulfonyloxi-grupp för framställning av mellanprodukten enligt uppfinningen.

I formlerna III och IV betecknar $-\text{COOR}^{11}$ och $\text{X} - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \end{array} - \text{O} - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5$ grupper, vilka kan reagera sinsemellan bildande en grupp

$-\text{COO} - \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \end{array} - \text{O} - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5$. R^{11} kan t.ex. vara väte eller en alkalimetallatom eller en tertiär ammoniumgrupp och X kan vara en halogenatom, fördelaktigt klor eller brom, eller en funktionellt sett ekvivalent grupp, en alkylsulfonyloxi- eller arylsulfonyloxiradikal. Vid reaktionen erhålls etoxikarbonyloxietylestern av benzympenicillin.

Omsättningen av föreningarna enligt formeln III med föreningarna enligt formeln IV kan utföras vid rumstemperatur eller under denna eller genom att försiktigt uppvärma dessa till lösningsmedlets kokpunkt beroende på substituenternas R^{11} och X beteckning. Man kan använda olika organiska lösningsmedel eller blandningar därav med vatten, t.ex. aceton, dioxan, tetrahydrofuran, metylklorid eller dimetylformamid. Reaktionsprodukterna är kristallina eller oljeformiga produkter, som kan användas i följande steg utan ytterligare

Uppfinningen beskrivs närmare med nedanstående exempel.

Exempel 1

1'-etoxikarbonyloxietylbenzylpenicillanat

Kaliumbenzylpenicillanat (242 g, 0,65 mol), α -klordietylkarbonat (297 g, 1,95 mol) och natriumbikarbonat (327,5 g, 3,90 mol) i 70 %ig dioxan (1600 ml) omrördes 66 timmar vid rumstemperatur. Den fasta fasen avlägsnades genom filtrering och tvättades med dioxan. De kombinerade extrakten koncentrerades i vakuum och upptogs i en blandning av benzen (2 l) och en mättad natriumbikarbonatlösning (1 l). Den organiska fasen tvättades med en saltlösning, torkades och vakuumindunstades, varvid erhöles 1'-etoxikarbonyloxietylbenzylpenicillanat (96,1 g) som en tjock olja, som övergick i fast form då den fick stå. Vid återkristallisation ur aceton-petroleter erhöles ett analytiskt prov, sp. 108-109°C.

(Erhållet: C 55,98, H 5,66, N 6,29, O 24,34, S 7,20 %.

Beräknat för föreningen $C_{21}H_{26}N_2O_7S$: C 56,10, H 5,83, N 6,23, O 24,88, S 7,13 %).

Produkten uppvisade en stark infraröd absorption mellan 1780-1750 cm^{-1} , beroende på β -laktam- och esterkarbonyler.

Exempel 2

1'-etoxikarbonyloxietyl-6-aminopenicillanat

Torr kinolin (11,6 g, 0,09 mol) tillfördes vid rumstemperatur droppvis till en omrörd blandning av fosforpentaklorid (11,7 g, 0,056 mol) i torr metylenklorid (110 ml). Efter en omröring på 15 minuter kylades reaktionsblandningen till -20°C och behandlades under kontinuerlig omröring droppvis med 1'-etoxikarbonyloxietylbenzylpenicillanat (62,8 g, 0,14 mol) upplöst i torr metylenklorid (30 ml). 15 minuter efter det att tillförseln hade avbrutits avkylades blandningen till -30°C och 1-propanol (37 ml) tillfördes så snabbt, att temperaturen icke steg över -15°C. Blandningen omrördes ännu 30 minuter vid -30°C under det att iskall saltlösning (20 %, 75 ml) tillfördes under kraftig omröring. Efter omröring i 10 minuter tillfördes vid -10°C petroleter (155 ml) och därefter en annan portion (175 ml) efter 10 minuter, varvid man erhöles en kristallin fällning, som uppsamlades genom filtrering, tvättades med en saltlösning (70 ml) och torkades, varvid man erhöles 1'-etoxikarbonyloxietyl-6-aminopenicillanat-hydroklorid (28,8 g). Produkten erhöles som en glasartad rest, som uppvisade en kraftig infraröd absorption vid 1765 cm^{-1} , vilket tyder på närvaro av β -laktam- och esterkarbonyler.

Exempel 31'-etoxikarbonyloxietyl-6-(D- α -aminofenylacetamido)penicillan

a) Natriumbikarbonat (1,1 g, 0,0125 mol) och 1'-etoxikarbonyloxietyl-6-aminopenicillanathydroklorid (3,3 g, 0,01 mol) tillfördes en suspension av α -aminofenylacetylkloridhydroklorid (2,6 g, 0,0125 mol) omrörd i torr kloroform (50 ml) i en torr kväveatmosfär. Efter omröring i 90 minuter filtrerades blandningen och isopropanol (15 ml) tillfördes filtratet. Vakuumdunstning vid rumstemperatur gav en oljeformig rest ur vilken vid utspädning med petroleter utföll 1'-etoxikarbonyloxietyl-6-(D- α -aminofenylacetamido)penicillanathydroklorid (1,5 g). Produkten renades genom utfällning ur aceton-petroleter.

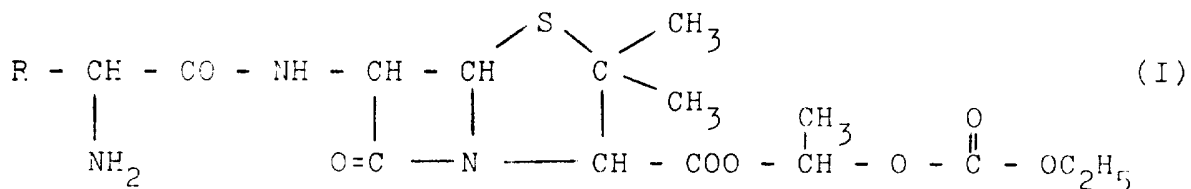
Produkten uppvisade en kraftig infraröd absorption mellan 1780-1750 cm^{-1} , beroende på β -laktam- och esterkarbonylerna och den befanns förhindra tillväxt av Staph. aureus Oxford vid koncentrationen 0,13 $\mu\text{g/ml}$.

b) Natrium-N-(1-metoxikarbonylpropen-2-yl)- α -aminofenylacetat (2,5 g 0,0092 mol) och N-metylmorfolin (0,05 ml) i torr etylacetat (40 ml) omrördes och behandlades vid -15°C med isobutylkloroformat (1,4 g, 0,01 mol). Efter 6 minuter tillfördes droppvis 1'-etoxikarbonyloxietyl-6-aminopenicillanat (0,01 mol) i etylacetat (20 ml), samtidigt som omröringen fortsattes och temperaturen hölls vid -15°C . 10 minuter efter tillförseln avlägsnades kylbadet och omröringen fortsattes i 45 minuter. Reaktionsblandningen tvättades med vatten, 0,5 molar natriumbikarbonat och åter med vatten, torkades och koncentrerades i vakuum till en oljeformig rest, som behandlades med tetrahydrofuran (20 ml) och vatten (20 ml). Blandningen ansyrades till pH 2,5 genom tillförsel av 2N saltsyra. Efter 30 minuter avlägsnades större delen av tetrahydrofuranen i vakuum och den sura vattenfasen tvättades med etylacetat och indunstades, varvid 1'-etoxikarbonyloxietyl-6-(D- α -aminofenylacetamido)penicillanathydroklorid (0,35 g) erhöles i form av en amorf fast substans, som på basen av dess infrarödspektrum befanns vara densamma som ovannämnda produkt.

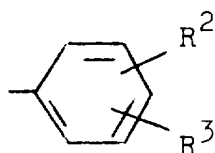
Den använda lösningen av 1'-etoxikarbonyloxietyl-6-aminopenicillanaten erhöles genom att neutralisera en vattenlösning av dess hydroklorid och extrahera densamma med etylacetat.

Patenttivaatimus

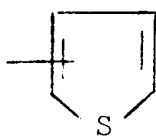
Välituote α -aminopenisilliinien estereiden valmistamiseksi, joilla on kaava



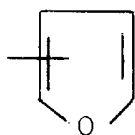
tai näiden optisten isomeerien tai happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R tarkoittaa alkyyli ryhmää, jossa on 2-7 hiiliatomia, ryhmää



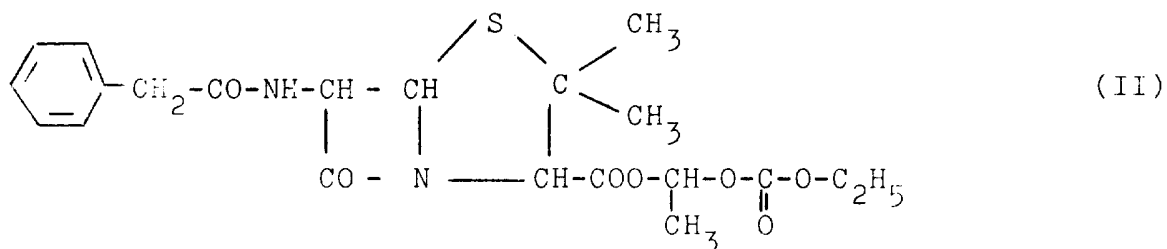
jossa R^2 tarkoittaa vetyä tai hydroksia ja R^3 on vety tai halogeeni, tai ryhmää



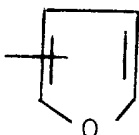
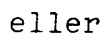
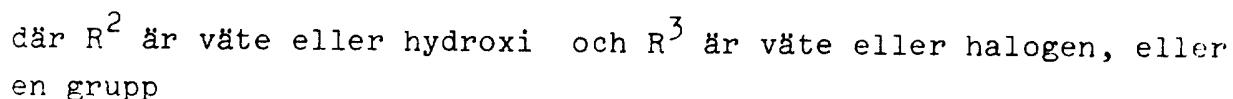
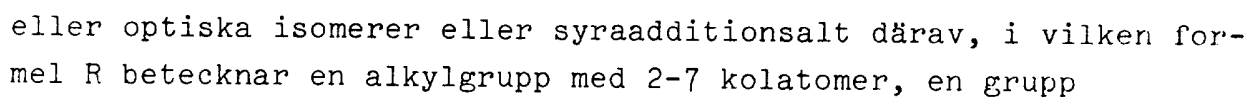
tai



tunnettu siitä, että välituote on yhdiste, jolla on kaava



Mellanprodukt för framställning av estrar av α -aminopenicillin
med formeln



k ä n n e t e c k n a d av att mellanprodukten är en förening
med formeln



Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 51 812 (C 07 D 499/68),
52 866 (C 07 D 499/64).