

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 154564 B



(21) Patentansøgning nr.: 0040/78

(51) Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 499/46

(22) Indleveringsdag: 04 jan 1978

C 07 D 499/60

(24) Løbedag: 16 aug 1972

(41) Alm. tilgængelig: 04 jan 1978

(44) Fremlagt: 28 nov 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 17 aug 1971 GB 38637/71 21 dec 1971 GB 59516/71

(71) Ansøger: \*GIST-BROCADES N.V.; 1; Wateringseweg; Delft, NL

(72) Opfinder: Jan \*Verweij; NL, Hong Sheng \*Tan; NL, Hermanus Jacobus \*Kooreman; NL

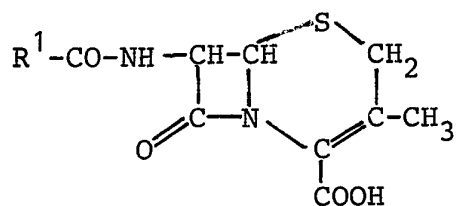
(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) **6-Acyl-aminopenicillansyreanhydrider til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af de tilsvarende 7-acyl-aminodesacetoxycephalosporansyrer**

(56) Fremdragne publikationer

DK 154564 B

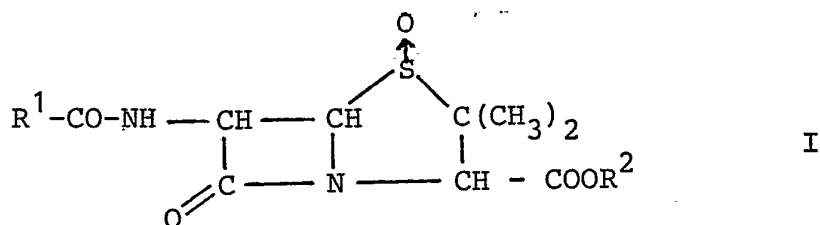
Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 6-acyl-aminopenicillansyreanhydrider til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af de tilsvarende 7-acyl-aminodesacetoxycephalosporansyrer med den almene formel



hvor  $R^1$  betegner en benzyl- eller phoxymethylgruppe, eller salte heraf, og de optræder som sådanne mellemprodukter ved den i dansk

patentskrift nr. 142.174 beskrevne særlige fremgangsmåde, hvori eksemplerne 16-18 og 32 illustrerer anvendelsen af de omhandlede mellemprodukter.

De omhandlede penicillansyreanhydrider er ejendommelige ved, at de har den almene formel I

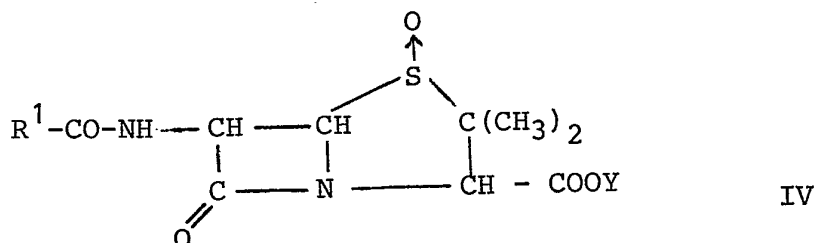


hvor  $\text{R}^1$  har den ovennævnte betydning, og  $\text{R}^2$  betegner gruppen



hvor  $\text{R}^8$  betegner en methyl-, ethyl- eller phenylgruppe, eller  $\text{R}^2$  betegner en p-toluensulfonylgruppe.

De omhandlede 6-acyl-aminopenicillansyreanhydrider med den almene formel I fremstilles ved, at man omsætter et 6-acylamino-penicillansyre-sulfoxid med den almene formel



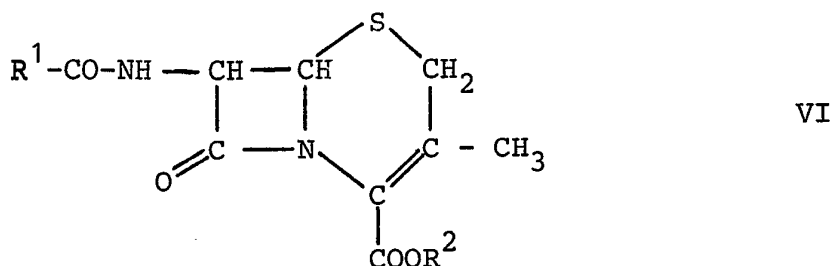
hvor  $\text{R}^1$  har den ovennævnte betydning, og Y betegner et hydrogenatom eller et alkalimetallatom, fortrinsvis et natrium- eller kaliumatom, med et halogenid med den almene formel



hvor  $\text{R}^2$  har den ovennævnte betydning, og X betegner et halogenatom, fortrinsvis et chlor- eller bromatom. Omsætningen udføres i et indifferent organisk medium, såsom dichlorethan eller chloroform, og ved en temperatur mellem  $-20^\circ\text{C}$  og  $60^\circ\text{C}$ .

I tilfælde af, at Y betegner et hydrogenatom, udføres omsætningen fortrinsvis i nærværelse af en nitrogenholdig base, såsom pyridin eller picolin, der vil reagere med det under reaktionen dannede hydrogenhalogenid.

I henhold til sidstnævnte fremgangsmåde opvarmes et syreanhydrid med den almene formel I til en temperatur på op til højst 160°C i et tørt, indifferent organisk opløsningsmiddel med en nærmere angivet vandfri syre, som fremkalder ringudvidelse af penam-ringen til en  $\Delta^3$ -cephem-ring, i nærværelse af en nærmere angivet siliciumholdig forbindelse, som bevirker (a) fjernelse af under ringudvidelse af penam-strukturen dannet vand hurtigt nok til at forhindre vandets hydrolyse af den tilstedeværende syreanhydrid og (b) dannelse af neutrale eller basiske produkter ved hydrolyse, idet den nævnte syre er stærk nok til ikke eller til ikke i væsentlig grad at silyleres under de anvendte reaktionsbetingelser, og det således opnåede 7-acyl-aminodesacetoxycephalosporansyrederivat med den almene formel



hvor  $R^1$  og  $R^2$  har de ovennævnte betydninger, hydrolyseres in situ, og den således dannede 7-acyl-aminodesacetoxycephalosporansyre fraskilles som sådan eller som et salt, f.eks. et natrium-, kalium-, calcium- eller aminsalt.

Ved denne særlige fremgangsmåde til fremstilling af cephalosporansyrer ud fra penicillansyre-sulfoxid-anhydrid er undgået man decarboxylering af penicillansyre-sulfoxidet, og fremgangsmåden har desuden den fordel, at hele reaktionen kan udføres i ét trin og i én enkelt beholder, således at den er mere bekvem og lettere at gennemføre end de hidtil kendte fremgangsmåder, og den kan direkte give gode udbytter af  $\Delta^3$ -cephem-forbindelser, som er anti-biotisk nyttige.

Fremstillingen af mellemprodukterne belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

## Eksempel 1

Fremstilling af det blandede anhydrid af phenoxymethylpenicillin-sulfoxid og eddikesyre.

En opløsning af 0,28 ml (3 mmol) acetylbromid i 5 ml 1,2-dichlorethan sættes til en opløsning af 1,1 g (3 mmol) phenoxymethylpenicillin-sulfoxid og 0,72 ml (9 mmol) pyridin i 20 ml 1,2-dichlorethan. Efter omrøring i 1 time ved 0°C blev blandingen filtreret og indampet til tørhed. Det tilbageblevne skumformige produkt, der udgjorde 1,08 g (2,6 mmol) var det blandede anhydrid af phenoxymethylpenicillin og eddikesyre.

IR-Spektrum (i  $\text{CHCl}_3$ ): 1820, 1800, 1758 og 1000  $\text{cm}^{-1}$ . PMR-Spektrum (i  $\text{CDCl}_3$ ), tetramethylsilan anvendtes som intern standard:  $\delta = 1,35$  (s, 3); 1,74 (s, 3); 2,32 (s, 3); 4,55 (s, 2); 4,72 (s, 1); 5,17 (d, 1;  $J=4,5$  Hz); 6,12 (q, 1;  $J=11$  Hz og 4,5 Hz); ca. 7 (m, 5).

## Eksempel 2

Fremstilling af det blandede anhydrid af benzylpenicillin-sulfoxid og eddikesyre.

En opløsning af 1,05 g (3 mmol) benzylpenicillin-sulfoxid i 20 ml alkoholfrit chloroform afkøledes til 0°C efter tilsætning af 0,72 ml (9 mmol) pyridin. Under opretholdelse af temperaturen på 0°C og under omrøring tilsattes der dråbevis 0,28 ml (3 mmol) acetylbromid. Tilsætningen var afsluttet efter 30 minutters forløb. Reaktionsblandingen koncentreredes ved stuetemperatur, og remanensen viste sig at være det ønskede anhydrid.

IR-Spektrum (i  $\text{CHCl}_3$ ): 1820, 1800, 1760 og 1010  $\text{cm}^{-1}$ . PMR-Spektrum (i  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1,31$  (s, 3); 1,68 (s, 3); 2,30 (s, 3); 3,59 (s, 2); 4,62 (s, 1); 5,15 (d, 1;  $J=4,5$  Hz); 5,97 (q, 1;  $J=10$  Hz og  $J = 4,5$  Hz); ca. 7,40 (s, 5) ppm. Trimethylsilan anvendtes som intern standard.

## Eksempel 3

Fremstilling af det blandede anhydrid af benzylpenicillin-sulfoxid og propionsyre.

0,97 g (2,5 mmol) benzylpenicillin-sulfoxid-kalium suspenderedes i 15 ml dichlorethan. Der opnåedes en opløsning efter svag opvarmning. Opløsningen afkøledes derpå til ca. 0°C, hvorved der opnåedes en gel. 0,23 ml (2,5 mmol) af en opløsning af propionylbromid i

5 ml dichlorethan tilsattes langsomt. Gelen forsvandt, og der dannedes et bundfald (kaliumbromid). Efter 30 minutters forløb fjernedes bundfaldet ved filtrering. Fra filtratet kunne der opnås et bundfald efter fortynding med cyclohexan. Dette bundfald viste sig at være det ønskede anhydrid.

IR-Spektrum (i  $\text{CHCl}_3$ ): 1820, 1800, 1755 og  $1030\text{ cm}^{-1}$ . PMR-Spektrum (i  $\text{CDCl}_3$ ), tetramethylsilan anvendtes som intern standard:  $\delta = 1,08$  (t, 3;  $J=7\text{ Hz}$ ); 1,31 (s, 3); 1,69 (s, 3); 2,56 (q, 2;  $J=7\text{ Hz}$ ); 3,60 (s, 2); 4,67 (s, 1); 5,02 (d, 1;  $J=4,5\text{ Hz}$ ); 6,04 (q, 4;  $J=10\text{ Hz}$  og  $J=4,5\text{ Hz}$ ), 7,29 (s, 5) ppm.

#### Eksempel 4

Fremstilling af det blandede anhydrid af benzylpenicillin-sulfoxid og benzoesyre.

1,05 g (3 mmol) benzylpenicillin-sulfoxid og 0,72 ml (9 mmol) pyridin opløstes i 20 ml dichlorethan. Efter afkøling til  $0^\circ\text{C}$  tilsættes der dråbevis en opløsning af 0,41 ml (3,5 mmol) benzoylbromid i 5 ml dichlorethan. Efter 1 times forløb fjernedes det opnåede bundfald af pyridin KBr ved filtrering, og filtratet koncentreredes ved afdampning af opløsningsmidlet ved stuetemperatur, hvorved der opnåedes en skumlignende remanens, som viste sig at være det ønskede anhydrid.

IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ): 1810-1820, 1790, 1740 og  $1000\text{ cm}^{-1}$ .

#### Eksempel 5

Fremstilling af det blandede anhydrid af phenoxymethylpenicillin-sulfoxid og benzoesyre.

Fremstillingen foregik på analog måde som fremstillingen af det tilsvarende benzylpenicillin-sulfoxid-derivat som beskrevet i eksempel 4.

IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ): 1810-1820, 1790-1800, 1740-1750 og  $1000\text{ cm}^{-1}$ .

#### Eksempel 6

Fremstilling af det blandede anhydrid af phenoxymethylpenicillin-sulfoxid og p-toluensulfonsyre.

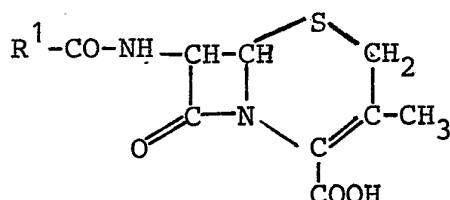
1,2 g (3 mmol) phenoxymethylpenicillin-sulfoxid-kalium suspenderedes i 15 ml dichlorethan. En opløsning af 0,57 g (3 mmol) p-toluensulfonylchlorid i 5 ml dichlorethan tilsattes. Efter til-

sætning af 0,48 ml (6 mmol) pyridin og opvarmning til en temperatur på 50°C opnåedes der en brunlig opløsning og et bundfald. Efter 15 minutters forløb fjernedes bundfaldet ved filtrering, og filtratet koncentreredes ved afdampning af opløsningsmidlet. Remanensen viste sig at være det ønskede anhydrid.

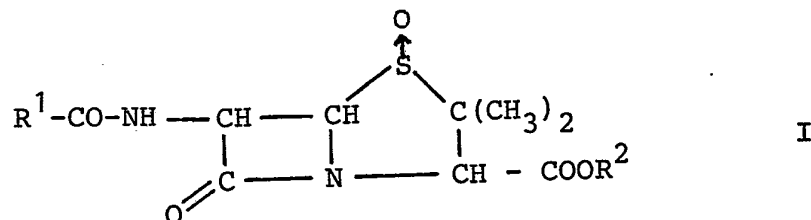
IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ): 1810-1820, 1790, 1740-1750 og 1010  $\text{cm}^{-1}$ .

#### P A T E N T K R A V

1. 6-Acyl-aminopenicillansyreanhydrider til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af de tilsvarende 7-acyl-aminodesacetoxycephalosporansyrer med den almene formel



hvor  $R^1$  betegner en benzyl- eller phenoxyethylgruppe, eller salte heraf, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel



hvor  $R^1$  har den ovennævnte betydning, og  $R^2$  betegner gruppen



hvor  $R^8$  betegner en methyl-, ethyl- eller phenylgruppe, eller  $R^2$  betegner en p-toluensulfonylgruppe.

2. Penicillansyreanhydrid ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er et blandet anhydrid af phenoxyethylpenicillin-sulfoxid og eddikesyre.

3. Penicillansyreanhydrid ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er et blandet anhydrid af benzylpenicillin-sulfoxid og eddikesyre.

4. Penicillansyreanhydrid ifølge krav 1, k e n d e t e g-  
n e t ved, at det er et blandet anhydrid af benzylpenicillin-sulf-  
oxid og propionsyre.

5. Penicillansyreanhydrid ifølge krav 1, k e n d e t e g-  
n e t ved, at det er et blandet anhydrid af benzylpenicillin-sulf-  
oxid og benzoesyre.

6. Penicillansyreanhydrid ifølge krav 1, k e n d e t e g-  
n e t ved, at det er et blandet anhydrid af phenoxymethylpenicil-  
lin-sulfoxid og benzoesyre.

7. Penicillansyreanhydrid ifølge krav 1, k e n d e t e g-  
n e t ved, at det er et blandet anhydrid af phenoxymethylpenicil-  
lin-sulfoxid og p-toluensulfonsyre.