

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 771989 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 771989

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 27.06.1977

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 27.06.1977

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 30.12.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

29.06.1976	GB	7627107	27.07.1976	GB	7631331
09.02.1977	GB	775436	15.02.1977	GB	776348

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Leo Pharmaceutical Products Ltd A/S (Loevens Kemiske Fabrik Produktionsaktieselskab), Industriparken 55, 2750 Ballerup,
TANSKA, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Binderup, Ernst Torndal, Danmark, TANSKA, (DK)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Penisillaanihappojohdannaisten valmistusmenetelmä

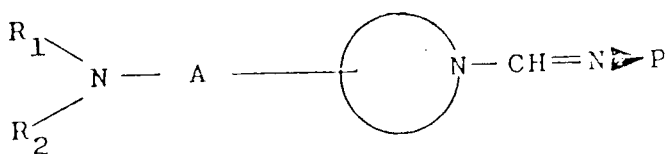
Förfarande för tillverkning av penicillansyraderivater

Leo Pharmaceutical Products Ltd. A/S, (Løvens Kemiske Fabrik Produktionsaktieselskab), Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Tanska.

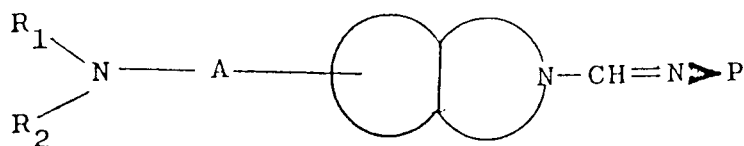
Penisillaanihappojohdannaisten valmistusmenetelmä - Förfarande för tillverkning av penicillansyraderivater

Tämä keksintö koskee uusien substituoitujen 6^β-aminopenisillaanihappojen valmistusmenetelmiä, niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, niiden helposti hydrolysoituvia estereitä ja tällaisten esterien suoloja.

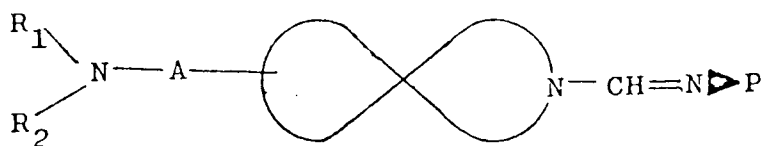
Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet voidaan esittää yleisillä kaavoilla I, II ja III



I



II

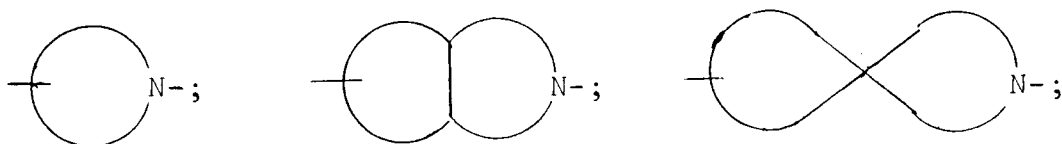


III

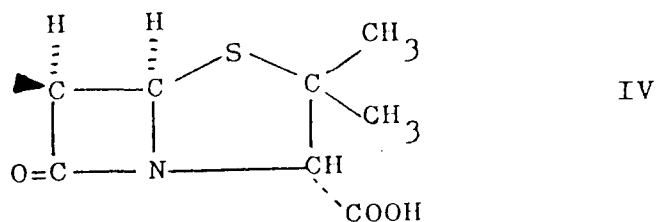
missä -A- on suora- tai haaraketjuinen, tyydytetty tai tyydyttämätön alifaattinen hiilivetyradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, ja radikaali voi haluttaessa olla substituoitu aminoradikaalilla, R_1 on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyliradikaali, R_2 on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyliradikaali tai asyyliradikaali, joka on johdettu yksi- tai kaksiemäksisestä karboksyylihaposta, rikkihaposta, sulfonihaposta, sulfiinihaposta, fosforihaposta tai fosfonihaposta, tai R_2 voi olla substituoimaton tai substituoitu karbamoyyli-, guanyyli- tai guanyylikarbamoyylieradikaali tai R_1 ja R_2 voivat yhdessä typpiätomien kanssa muodostaa monosyklisen, tyydytetyn 4-8 hiiliatomia sisältävän renkaan tai R_1 ja R_2 voivat yhdessä muodostaa radikaalin, jonka kaava on

$\begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix} \text{N-CH=}$, missä kukin ryhmistä R_3 ja R_4 voi olla vety, alempi

alkyyli, fenyyli tai fenyylialempialkyyliradikaali tai R_3 ja R_4 voivat yhdessä typpiätomien kanssa muodostaa monosyklisen, tyydytetyn 4-7 hiiliatomia sisältävän renkaan, ja ryhmittymät



tarkoittavat, vastaavasti, tyydytettyjä monosyklisiä, bisyklisiä tai spirosyklisiä rengassysteemejä, joissa on kaikkiaan 4-11 hiiliatomia, ja P on kaavan IV mukainen penisillaanihapporadikaali



ja keksintö koskee myös kaavojen I, II ja III mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien, myrkkyyvaikutuksettomien orgaanisten tai epäorgaanisten happojen tai emästen kanssa muodostamia suoloja ja helposti hydrolysoituvia, farmaseuttisesti hyväksyttäviä, myrkkyyvaikutuksettomia kaavojen I, II ja III mukaisten penisillaanihappojohdannaisien estereitä, kaavan V mukaiset diesterit mukaanluettuina



missä X ja Y, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kaavan I, II tai III mukaisten yhdisteiden asyyiliradikaaleja ja Y voi lisäksi olla jonkun muun tunnetun β -laktaamiantibiootin asyyiliradikaali ja R_5 on vety, metyyli, etyyli tai fenyyli, ja näiden esterien farmaseuttisesti hyväksyttävien, myrkkyyvaikutuksettomien happojen tai emästen kanssa muodostamia suoloja.

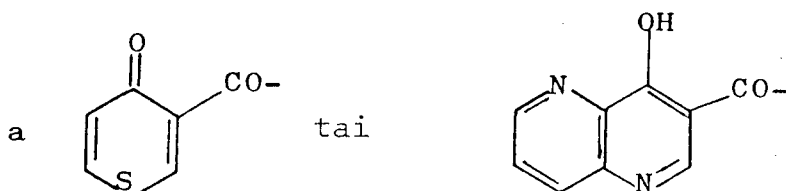
Tarkemmin sanottuna -A- on suora- tai haaraketjuinen alifaattinen radikaali kuten metyleeni, etyleeni, etylideeni, propyleeni, trimetyleeni, tetrametyleeni, propylideeni, metyyli-*trimetyleeni*, pentametyleeni, metyyli-*tetrametyleeni*, dimetyyli-*trimetyleeni*, heksametyleeni, etyyli-*tetrametyleeni*, metyyli-*pentametyleeni* tai tyydyttämätön alifaattinen radikaali kuten propenyleeni, butenyleeni, pentenyleeni, heksenyleeni, heksadienyleeni, metyyli-*propenyleeni*, dimetyyli-*propenyleeni*, propynyleeni, butynyleeni, heksynyleeni, metyyli-*propynyleeni*, metyyli-*pentynyleeni*, 2-penten-4-ynyleeni tai 1-metyyli-2-penten-4-ynyleeni, mutta yllä mainittuja esimerkkejä ei pidä ymmärtää keksintöä rajoittaviksi.

-A- voi haluttaessa olla substituoitu aminoradikaalilla, joka puolestaan voi olla substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai kahdella alemmalla alkyyylillä tai yhdellä alemmalla alkanoyylierhmällä.

On kuitenkin syytä korostaa, että typpi-atomi (t) ei koskaan saa olla kiinnittynyt tyydyttämättömään hiili-atomiin.

Tarkemmin sanottuna R_1 voi olla vety tai 1-4 hiili-atomia sisältävä alkyyliradikaali, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, n-butyyl, sek.-butyyli, isobutyyl tai tert.-butyyli.

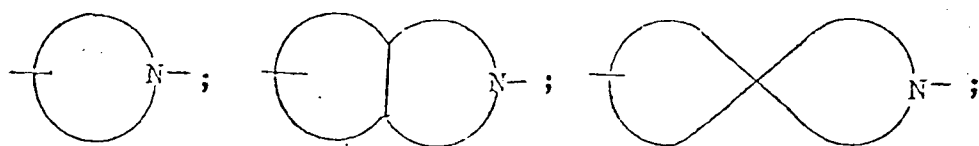
Vastaavasti R_2 voi olla vety tai R_1 :n yhteydessä määriteltä alempi alkyyliradikaali tai R_2 voi olla asyyliradikaali kuten formyyl, asetyyli, propionyyli, butyryyli, isobutyryyli, valeryyli, isovaleryyli, trimetyyliasetyyli, kaproyyli, krotonyyli, glykolyyli, bentsoyyli, fenyyliasetyyli, fenoksiasetyyli, glysyyl, fenyyliglysyyl tai jonkun muun aminohapon asyyliradikaali, heterosyklisesti substituoitu asyyl tai kuten nikotinoyyli tai



tai kaksiemäksisestä haposta kuten oksaali-, maloni-, meripihka-, omena-, fumaari-, viini-, hydroksimeripihka- tai ftaalihaposta johdettu monoasyyliradikaali ja R_2 :n ollessa substituoitu karbamoyyli-, guanyyli- tai guanylikarbamoyyliradikaali substituentit voivat olla esim. alempia alkyylejä tai fenyyliä. R_2 voi olla myös asyyliradikaali, joka on johdettu rikkihaposta, sulfonihaposta, sulfiinihaposta, fosforihaposta tai fosfonihaposta kuten tolueenisulfonihaposta, metaani- tai etaanisulfonihaposta, tolueenisulfonihaposta, alempialkyylifosfonihaposta jne.

Edellä mainitussa kaavassa voivat R_3 ja R_4 tarkemmin sanottuna olla 1-4 hiili-atomia sisältäviä alempia alkyylejä tai fenyyli-alempialkyylejä, joiden alkyyliradikaalissa on 1-4 hiili-atomia, tai R_3 ja R_4 voivat yhdessä typpi-atomin kanssa muodostaa pyrrolidyyli-, piperidyyli-, heksahydro-1H-atsepin-1-yyli- tai heksahydro-1(2H)-atsokin-1-yyli-radikaali.

Tarkemmin sanottuna ryhmittymät



tarkoittavat tyydytettyjä monosyklisiä, bisyklisiä tai spirosyklisiä rengassysteemejä, joihin kuuluvat pyrrolidyyli, piperidyyli, heksahydro-1H-atsepinyyli, oktahydroatsokinyyli, dekahydroatsekinyyli, atsasyklododekanyyli, 3-atsabisyklo(3.1.0)heksanyyli, 5-atsaspiro(2.4)heptanyyli, 3-atsabisyklo(4.1.0)heptanyyli, 3-atsabisyklo(3.2.0)heptanyyli, 6-atsabisyklo(3.1.1)heptanyyli, 7-atsabisyklo(4.2.0)otanyyli, 2-atsabisyklo(2.2.2)oktanyyli, 1-atsaspiro(5.5)undekanyyli, 2- ja 3-atsabisyklo(3.3.1)nonanyyli, 2-atsaspiro(4.6)undekanyyli, 2-atsabisyklo(3.2.1)oktanyyli, 3-atsabisyklo(3.2.1)oktanyyli, 6-atsabisyklo(3.2.1)oktanyyli, 1-atsaspiro(4.5)dekanyyli, 2-atsaspiro(4.5)dekanyyli, 2-atsabisyklo(3.2.1)nonanyyli, 3-atsabisyklo(4.1.1)oktanyyli, 2-atsabisyklo(2.2.1)heptanyyli, 2-atsabisyklo(4.3.1)dekanyyli, 8-atsaspiro(4.5)dekanyyli, 2-atsaspiro(5.5)undekanyyli, 3-atsaspiro(5.5)undekanyyli, 3-atsabisyklo(3.1.1)heptanyyli, 2-atsabisyklo(4.2.0)oktanyyli, 2-atsaspiro(4.4)nonanyyli, 8-atsabisyklo(4.3.1)dekanyyli, 4-atsabisyklo(5.3.0)dekanyyli, 3-atsabisyklo(3.3.0)oktanyyli ja 8-atsabisyklo(4.3.0)nonyyli, mutta näitä esimerkkejä ei kuitenkaan pidä ymmärtää keksintöä rajoittaviksi.

Keksinnön yhdisteet voivat sisäisten suolamutojensa (kahtaisionit) lisäksi muodostaa yksi- tai kaksiemäksisiä suoloja myrkkyyvaikutuksettomien, farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kuten suolahapon, fosforihapon, typpihapon, p-tolueenisulfonihapon, etikkahapon, propionihapon, sitruunahapon, viinihapon, omenahapon jne. kanssa, mutta mikä tahansa farmaseuttisesti hyväksyttävä, myrkkyyvaikutukseton epäorgaaninen tai orgaaninen happo sopii käytettäväksi yhtä hyvin.

Keksintöön kuuluvat myös farmaseuttisesti hyväksyttävien, myrkkyyvaikutuksettomien epäorgaanisten tai orgaanisten emäksien

kanssa muodostuneet suolat, esim. alkali- ja maa-alkalimetallisuolat kuten natrium-, kalium-, magnesium- tai kalsiumsuolat, ammoniumsuolat tai sopivien myrkkyyvaikutuksettomien amiinien kuten alempialkyyliamiinien, esim. trietyyliamiinin, hydroksialempialkyyliamiinien, esim. 2-hydroksietyyliamiinin, bis-(2-hydroksietyyli)-amiinin tai tris-(2-hydroksietyyli)amiinin, sykloalkyyliamiinien, esim. disykloheksyyliamiinin, tai bentsyyliamiinien, esim. N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinin tai dibentsyyliamiinin, kanssa muodostuneet suolat, mutta nämä esimerkit eivät rajoita tätä keksintöä. Esim. muita antibiootteja, jotka ovat luonteeltaan happoja tai emäksiä, voidaan käyttää kaavojen I, II ja III mukaisten yhdisteiden muodostamien suolojen komponentteina.

Uusien yhdisteiden helposti hydrolysoituvat, farmaseuttisesti hyväksyttävät esterit ovat tunnetun tyyppisiä estereitä, esim. asyylioksiaalkyyliestereitä kuten alkanoyylioksiaalkyyliestereitä (esim. asetoksimetyyli- ja pivaloyylioksimetyyliesterit ja vastaavat l-asetoksietyyli- ja l-pivaloyylioksietyyliesterit), alkoksikarbonyylioksiaalkyyliestereitä (esim. metoksikarbonyylioksimetyyli- ja l-etoksikarbonyylioksietyyliesterit), laktonyyliestereitä (esim. ftalidyliesterit) tai alempialkoksimetyyli- ja asyyliaminometyyliestereitä. Muita keksinnön kattamaan alaan kuuluvia mielenkiintoisia asyylioksiaalkyyliestereitä ovat esim. sellaiset esterit, joissa asyyliiryhmä on β -laktaamiantibiootista, kuten penisilliinistä, kefalosporiinista, amidinopenisillaanihaposta tai klavulaanihaposta, johdettu radikaali, ja nämä esterit saattavat isännässä hydrolysoituessaan saada aikaan tehostuneen vaikutuksen. Myös muut esterit, kuten bentsyyliesteri ja syanometyyliesteri, voivat olla hyödyllisiä.

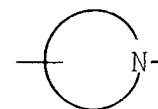
Edellä kuvatuista estereistä voidaan muodostaa suoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien, myrkkyyvaikutuksettomien epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa ja niitä voidaan käyttää suolamuodossa.

Keksintö kattaa kaikki mahdolliset kaavojen I, II ja III mukaisten yhdisteiden ja niiden esterien diastereomeerit ja niiden seokset tapauksissa, joissa sivuketju ja/tai esteriryhmä sisältävät yhden tai useampia asymmetrisiä hiiliatomeja tai kaksoissidokset antavat aiheen cis-trans-isomerialle. Penisillaanihapo-osan avaruusrakenne on määriteltä kaavassa IV.

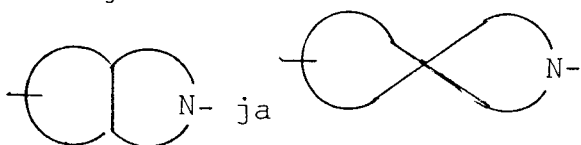
Eräitä substituoituja 6/ β -amidinopensillaanihappoja, niiden suoloja ja helposti hydrolysoituvia estereitä on selostettu brittiläisessä patenttijulkaisussa no. 1 293 590 ja muita tämän patenttijulkaisun helposti hydrolysoituvia estereitä on selostettu brittiläisissä patenttijulkaisuissa no. 1 335 718 ja 1 405 886.

Yllättäen tämän keksinnön yhdisteet ovat osoittaneet voimakkaampaa aktiivisuutta sellaisia bakteereita kohtaan, joiden aiheuttamia infektioita vastaan on vaikea taistella tällä hetkellä saatavissa olevilla antibiooteilla. Tässä yhteydessä on erittäin mielenkiintoista se, että yhdisteet ovat aktiivisia *Pseudomonaskantojen* suhteen, jotka eivät ole sensitiivisiä edellä mainittujen selostusten yhdisteille. Ne keksinnön yhdisteet, joissa -A- on tyydytetty tai tyydyttämätön, 1-3 hiiliatomia sisältävä hiiliketju ja R_1 ja R_2 ovat vetyatomeja, ovat esikokeissa osoittautuneet erittäin mielenkiintoisiksi hoidettaessa *Pseudomonas*-infektioita.

Esikokeissa ovat myös sellaiset yhdisteet osoittautuneet mielenkiintoisiksi, joissa on 5-8 hiiliatomia ryhmittymässä



tai korkeintaan 7 hiiliatomia bisyklisen ja spirosyklisen ryhmittymien



ja yksittäisissä renkaissa, ja

varsinkin, jos näissä - kuitenkin näihin rajoittumatta - ryhmä -A- on 1-3 hiiliatomia sisältävä hiiliketju. Yleisesti ottaen ovat sellaiset yhdisteet edullisia, joissa hiiliketju -A- ei ole kiinnittynyt hiiliatomiin, joka on monosyklisen rengassysteemin typpi-atomin vieressä.

Alla olevassa taulukossa on lueteltu kaavan I mukaisia keksinnön yhdisteitä, joissa R_1 , R_2 , -A- ja rengashiiliatomien lukumäärä n ovat seuraavat:

R_1	R_2	-A-	n
H	H	propyleeni	4
H	asetyyli	trimetyleeni	4
etyyli	H	tetrametyleeni	4
metyyli	propionyyli	1,1-dimetyylietyleeni	4
H	H	heksametyleeni	4
butyyli	butyyli	2-metyylitetrametyleeni	4
metyyli	H	2-metyylipentametyleeni	5
H	guanyyli	heksametyleeni	5
H	butyryyli	trimetyleeni	5
isopropyyli	H	tetrametyleeni	5
H	H	2-aminotetrametyleeni	5
H	asetyyli	2-asetaminotetrametyleeni	5
metyyli	metyyli	2-dimetyyliaminotetrametyleeni	5
H	metyyli	trimetyleeni	6
butyyli	H	etyleeni	6
H	H	etylideeni	6
metyyli	tosyyli	metyleeni	6
H	asetyyli	metyleeni	6
H	H	1-propanyyli-3-ylideeni	5
H	guanyyli	butenyleeni	6
metyyli	metyyli	heksanyleeni	5
H	karbamoyyli	etyleeni	6
H	guanyyli	metyleeni	6
metyyli	guanyyli	propyleeni	6
H	H	trimetyleeni	7
H	asetyyli	2-metyylitrimetyleeni	7
metyyli	metyyli	tetrametyleeni	7
metyyli	H	etyleeni	7
H	H	metyleeni	7
H	karbamoyyli	metyleeni	7
butyyli	H	propyleeni	7
H	H	2-aminopropyleeni	7
H	H	metyleeni	8

R_1	R_2	-A-	n
H	asetyyli	etylideeni	8
H	guanyyli	etyleeni	8
metyyli	H	etyleeni	8
H	guanyylikarbamyyli	etyleeni	8
H	H	propyleeni	8
H	hemisukkinyyli	etylideeni	8
H	metaanisulfonyyli	etyleeni	8
H	tosyyli	metyleeni	9
H	H	etyleeni	9
H	H	metyleeni	10
metyyli	H	metyleeni	10
H	asetyyli	etyleeni	10
H	H	metyleeni	11
metyyli metyyli		metyleeni	11

Alla olevassa taulukossa on lueteltu kaavan II mukaisia keksinnön yhdisteitä, joissa R_1 , R_2 , -A- ja rengashiiliatomien lukumäärät ovat seuraavat ja n_1 tarkoittaa rengassysteemin heterosyklistä osaa ja n_2 ja rengassysteemin hiiliatomien kokonaismäärää:

R_1	R_2	-A-	n_1	n_2
metyyli	H	etyleeni	3	7
H	H	metyleeni	6	7
H	H	2-aminopropyleeni	6	7
H	propionyyli	tetrametyleeni	4	6
etyyli	H	metyleeni	4	7
metyyli metyyli		propyleeni	5	7
N,N-dimetyyliaminometyleeni		metyleeni	6	9
H	H	propenyleeni	4	7
etyyli etyyli		heksenyleeni	5	8
H	karbamoyyli	butynyleeni	4	6

Alla olevassa taulukossa on lueteltu kaavan III mukaisia keksinnön yhdisteitä, joissa R_1 , R_2 , -A- ja rengashiiliatomien lukumäärät ovat seuraavat ja n_1 tarkoittaa rengassysteemin heterosyklistä osaa ja n_2 rengassysteemin hiiliatomien kokonaismäärää:

R_1	R_2	-A-	n_1	n_2
H	H	1-aminopropyleeni	4	9
metyyli	metyyli	1,1-dimetyyli- etyyleeni	4	9
aminometyleeni		metyleeni	4	10
metyyli	H	etyyleeni	5	10
etyyli	etyyli	trimetyyleeni	5	10
H	H	propenyleeni	5	9

Edellä mainittuja esimerkkejä ei kuitenkaan pidä käsittää millään tavalla keksintöä rajoittaviksi.

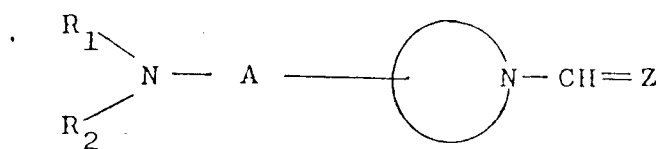
Alla olevassa taulukossa verrataan esimerkin 1 yhdistettä 6-(4'-(3"-aminopropyyli)-1'-piperidyylimetyleeniamino)penisillaanihappohydrokloridia, josta taulukossa käytetään merkintää EB 686, Ampisilliiniin ja Mesillinamiin (edellä mainitun brittiläisen patenttijulkaisun no. 1 293 590 yhdiste).

Taulukko

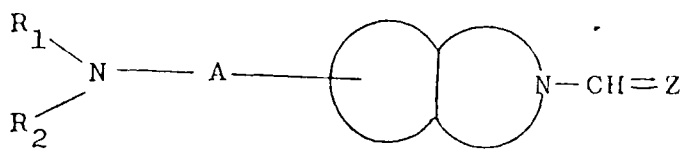
Organismi	[*] IC ₅₀ (μg/ml)		
	Ampicillin	Mecillinam	EB 686
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> BA 2 Leo strain	>100	>100	16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PS 18s	50	>100	5.0
<i>E.coli</i> HA 2 Leo strain	1.3	0.016	0.016
<i>E.coli</i> W3110 (R _{TEM})	>100	2.0	0.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10273	79	~1	0.04
<i>Enterobacter cloacae</i> P. 99	>100	0.1	0.02
<i>Salmonella typhimurium</i> NCTC 5710	0.4	0.05	0.016
<i>Salmonella cholerasuis</i> NCTC 5735	0.25	0.05	0.0063

*IC₅₀ tarkoittaa väkevyyttä, joka riittää inhiboimaan 50 % kasvusta.

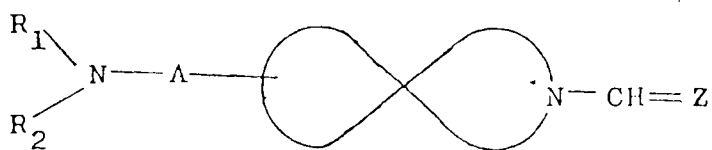
Keksintö koskee siis keksinnön yhdisteiden valmistusmenetelmiä. Eräässä toteutustavassa yhdisteet valmistetaan saattamalla kaavan VI, VII tai VIII mukaisen amidin tai tioamidin reaktiivinen johdannainen reaktioon.



VI

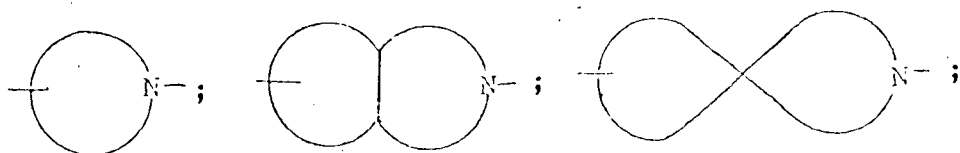


VII

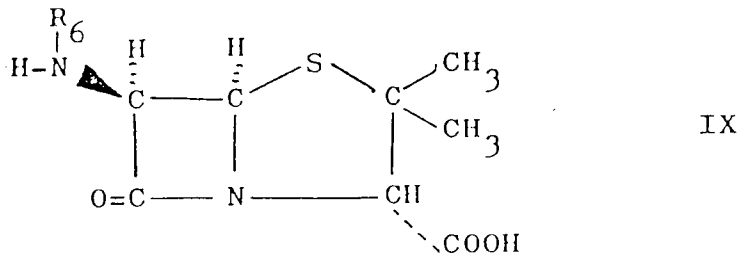


VIII

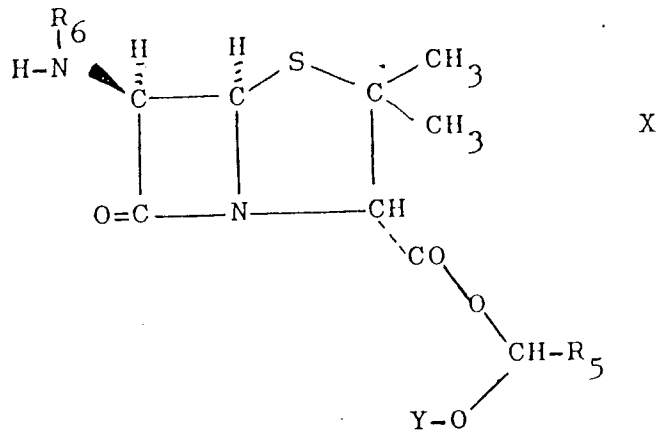
missä R_1 , R_2 , A ja ryhmittymät



ovat edellä määriteltyjä tai $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N - \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$ on tarvittaessa suojattu tai korvattu nitro- tai atsidoryhmällä tai halogeeniatomilla ja Z on happi tai rikki, reaktioon yleisen kaavan IX mukaisen 6-amino-penisillaanihappojohdannaisen kanssa



missä R_6 on vety tai trialkyyylisilyyliryhmä, tai tämän yhdisteen suolan kanssa tai kaavan IX mukaisen välituotteen esterin, esim. trialkyyylisilyyli-, bentsyyli- tai syanometyyli- tai edellä määritellyn helposti hydrolysoituvan esterin tai kaavan X mukaisen esterin kanssa

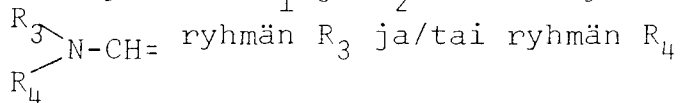


missä R_5 , R_6 ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä.

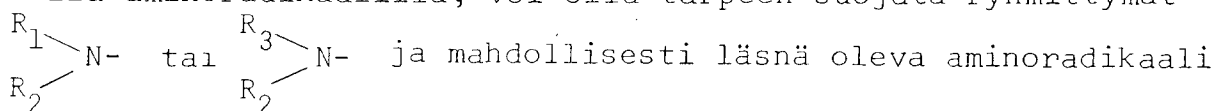
Jos käytetään kaavan IX mukaisen välituotteen silyyliesteriä, täytyy suorittaa vielä hydrolyysi tai alkoholyysi, jotta saataisiin keksinnön mukaisia vapaita happoja, joita saadaan myös, kun hajoitetaan reaktiossa saadut muut esterit.

Yllä mainittujen 6-aminopensillaanihappojohdannaisten valmistusta on kuvattu kirjallisuudessa.

Siinä tapauksessa, että kaavojen I, II ja III mukaisissa yhdisteissä toinen tai molemmat ryhmistä R_1 ja R_2 ovat vetyatomeja tai ne muodostavat ryhmän



ollessa vety ja ketju -A- on mahdollisesti substituoitu reaktiivisella aminoradikaalilla, voi olla tarpeen suojata ryhmittymät



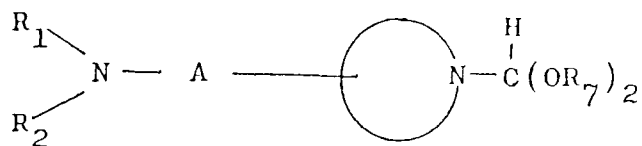
valmistusmenetelmän ajaksi suojaryhmillä, joita selostetaan jäljempänä tarkemmin. Kaavojen VI, VII ja VIII mukaisten lähtöaineiden tilalla voidaan vaihtoehtoisesti käyttää yhdisteitä, joissa ryhmitymien $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N- \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$ tai $\begin{array}{c} R_3 \\ \diagdown \\ N- \\ \diagup \\ R_4 \end{array}$ ja mahdollisesti läsnä olevan aminoradikaalin tilalla on esim. nitro- tai atsidoryhmä tai halogeeniatomi, jotka voidaan kaavan IX tai X mukaisen yhdisteen kanssa tapahtuneen reaktion jälkeen muuntaa miedoissa olosuhteissa aminoryhmiksi. Nämä välituotteet ovat myös uusia yhdisteitä, jotka ovat osa tätä keksintöä. Niillä itselläänkin ja varsinkin atsidoyhdisteillä on mielenkiintoisia bakteerinvastaisia ominaisuuksia.

Kaavojen VI, VII ja VIII mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa tavanomaisilla, alaan perehtyneiden tuntemilla menetelmillä. Näiden lähtöaineiden reaktiivisia johdannaisia kuvataan seuraavassa tarkemmin.

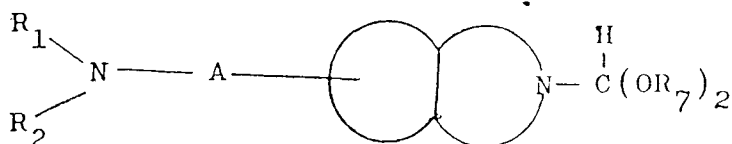
Kaavojen VI, VII ja VIII mukaiset amidit tai tioamidit voidaan tunnetuilla menetelmillä muuntaa reaktiivisiksi johdannaisiksi kuten happoamidihalideiksi tai happoamidiasetaaleiksi tai iminiumeettereiksi tai -tioeettereiksi, joita ovat esim. happoamididialkyylisulfaattikompleksit tai tunnetun Meerwein'in reagenssin (trietyylioksoniumtetrafluoriboraatti) kanssa muodostuneet kompleksit. Happoamidihalidit ovat edullisesti klorideja tai bromideja, jotka voidaan valmistaa käsittelemällä amidit halogenointireagensseilla. On edullista käyttää sellaisia halogenointireagensseja, kuten fosgeenia, oksalyylihalideja tai tionyylihalideja, jotka reaktioiden kuluessa muodostavat kaasumaisia sivutuotteita, mutta myös muita reagensseja voidaan käyttää. Reaktio voidaan suorittaa inertissä, kuivassa orgaanisessa liuottimessa, kuten eetterissä tai tolueenissa, johon amidihalogenidi tavallisimmin on liukenematon ja voidaan siten reaktion tapahduttua erottaa suodattamalla. Happoamidihalidit ovat hygroskooppisia ja melko pysymättömiä ja tästä syystä ne on edullista käyttää seuraavassa reaktiovaiheessa ilman puhdistusta. Amidihalidi voidaan kuitenkin myös valmistaa esim. alkoholittomassa kloroformiliuoksessa ja käyttää välittömästi seuraavassa reaktiovaiheessa käyttäen hyväksi kaasumaisten sivutuotteiden (CO , CO_2 , SO_2 , COS) haitattomuutta.

Välituotteina hyödyllisiä happoamididialkyylisulfaattikomplekseja voidaan valmistaa käsittelemällä vastaavat amidit tunnetuissa olosuhteissa dialkyylisulfaatilla, edullisesti dimetyyli-

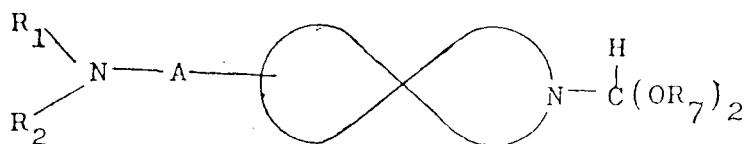
sulfaatilla. Kun happoamididialkyylisulfaattikompleksit tai happoamidihalidit käsitellään natrium- C_1 - C_6 -alkoholaatilla, esim. natriummetoksidilla, syntyy happoamidiasetaaleja, joiden yleinen kaava on XI, XII tai XIII



XI

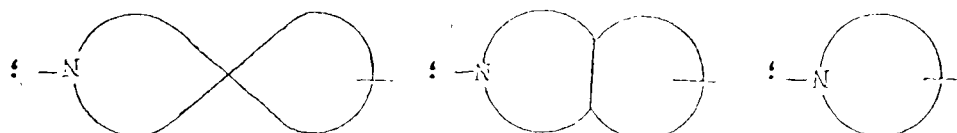


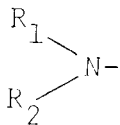
XII



XIII

missä R_1 , R_2 , A ja ryhmittymät



tarkoittavat samaa kuin edellä tai  on tarvittaessa suojattu tai korvattu nitro- tai atsidoryhmällä tai halogeeniatomilla ja R_7 on 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, ja näitä asetaaleja

voidaan käyttää myös kaavojen I, II ja III mukaisten yhdisteiden valmistuksessa.

Kun lähtöaineina käytetään happotioamideja, happotioamidi-alkyylihalidikompleksin muodossa oleva reaktiivinen johdannainen voidaan valmistaa käsittelemällä alkyylihalidilla, esim. C_1-C_6 -alkyylijodidilla. Tämä reaktio tunnetaan hyvin kemian kirjallisuudesta.

Amidijohdannaisen ja kaavan IX tai X mukaisen yhdisteen välisen reaktion reaktio-olosuhteet riippuvat reagoivista komponenteista. Jos esimerkiksi happoamidiasetaali tai dialkyyli-sulfaattikompleksi tai jokin muu iminiumeetteri tai tioeetteri reagoi kaavan IX tai X mukaisen yhdisteen kanssa, reaktio suoritetaan orgaanisessa liuottimessa reagoivista komponenteista riippuvassa lämpötilassa. Haptoamidihalidia käytettäessä reaktio suoritetaan tavallisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, joka on kuiva ja alkoholiton, edullisesti kloroformissa, johon reagoivat aineet liukenevat, mutta myös sellaisia liuottimia, esim. eetteriä, johon lähtöaineet eivät liukene, voidaan käyttää. Reaktio suoritetaan jäädyttämällä ja tarvittaessa käyttämällä vähintään yhtä ekvivalenttia tertiääristä amiinia kuten trimetyyliamiinia, trietyyliamiinia, N,N-di-isopropylietyyliamiinia tai N-metyylimorfoliinia.

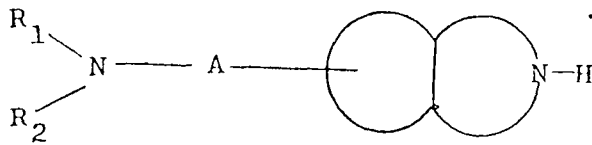
Reaktioaika riippuu reagoivista aineista, lämpötilasta ja liuottimista.

Kaavojen I, II ja III mukaisten yhdisteiden valmistuksessa on myös mahdollista käyttää lähtöaineena 6-APA:n trialkyyliammonium-suolaa, joka saatetaan reaktioon esim. happoamidiasetaalin kanssa yllä mainituissa olosuhteissa. Tällaiset reaktiot tunnetaan keksijöiden brittiläisestä patenttijulkaisusta no. 1 417 099.

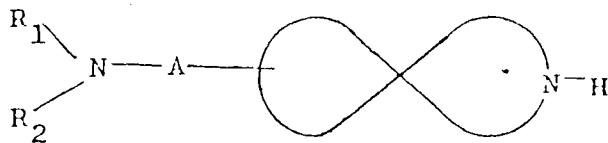
Toisessa toteutustavassa keksinnön yhdisteet valmistetaan saattamalla kaavan XIV, XV tai XVI mukainen amiini



XIV

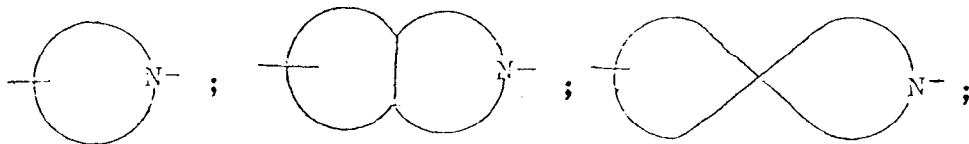


XV

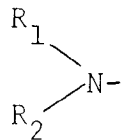


XVI

missä R_1 , R_2 , A ja ryhmittymät



ovat edellä määriteltyjä tai



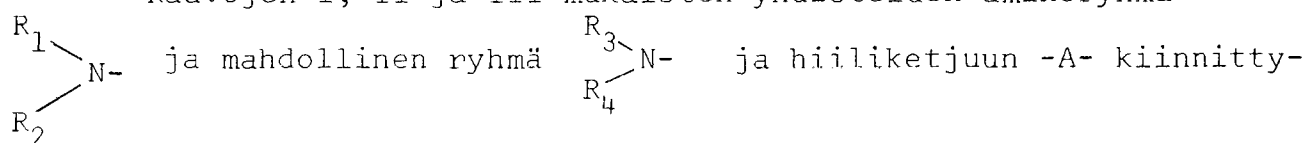
on tarvittaessa suojattu tai

korvattu nitro- tai atsidoryhmällä tai halogeeniatomilla, reaktioon 6-alkoksimetyleeniaminopenisilliinihappoesterin kanssa, joka on valmistettu saattamalla kaavan IX tai X mukainen yhdiste reaktioon 1,1-dihalometyylialkyylietterin, edullisesti 1,1-diklooridimetyylietterin, kanssa tertiäärin orgaanisen emäksen läsnäollessa, ja reaktio voidaan suorittaa eristämättä välituotetta, joka yllä mainitussa esimerkissä on kaavan IX tai X mukaisen yhdisteen 6-N-metoksimetyleenijohdannainen. Reaktiot suoritetaan huoneenlämpötilassa

tai sen alapuolella ja inertin liuottimen, esim. kloroformin tai eetterin, läsnäollessa. Kuitenkin edullisempi 6-alkoksimetyleeniaminopenisillaanihappoesterien valmistusmenetelmä on sellainen, jossa kaavan IX tai X mukaisen yhdisteen eetteriliuos saatetaan reaktioon formimidiesterihydrokloridin, edullisesti isopropyyli-formimidiesterihydrokloridin, kanssa edullisesti huoneenlämpötilassa niin pitkäksi ajaksi, että reaktio tapahtuu täydellisesti. Reaktiossa syntyy ammoniumkloridisakka ja jäljelle jää 6-alkoksimetyleeniaminopenisillaanihappoesterin eetteriliuos.

Kaavojen I, II ja III mukaiset tuotteet voidaan puhdistaa ja eristää tavalliseen tapaan ja ne voidaan saada vapaassa muodossa, suoloina tai estereinä. Vapaat hapot voidaan valmistaa esteleistä kemiallisella tai entsymaattisella hydrolyysillä tai miedolla hydrogenolyysillä, ja vapaiden happojen ollessa reaktiotuotteita niistä voidaan valmistaa suoloja ja estereitä kirjallisuudessa selostetuilla menetelmillä.

Kaavojen I, II ja III mukaisten yhdisteiden aminoryhmä



nyt reaktiivinen aminoradikaali voidaan tarvittaessa suojata peptidikemiasta tunnetuilla menetelmillä. Useiden tunnettujen ja sopivien suojaryhmien joukosta voidaan mainita esim. bentsyylioksidikarbonyyliradikaali, p-halo-, p-nitro- tai p-metoksibentsyylioksidikarbonyyliradikaali, β, β, β -trikloorietyylioksidikarbonyyli- tai allyylioksidikarbonyyliradikaali tai rikkipitoinen radikaali kuten trifenyylimetyylisulfonyyliradikaali, aryyli-sulfonyyliradikaali kuten o-nitrofenyyli-sulfonyyliradikaali, trifenyylimetyyliradikaali, tertiäärinen butoksidikarbonyyliradikaali tai radikaali, joka on saatu saattamalla vapaa aminoryhmä reaktioon β -dikarbonyyliyhdisteen kuten asetyyliasetonin, bentsoyyliasetonin tai asetietikkaesterien tai -amidien kanssa niin, että saadaan enamineja, tai esim. formaldehydin, asetalddehydin jne. kanssa niin, että saadaan Schiffin emäksiä. Yleensä mikä tahansa ryhmä, joka voidaan poistaa pelkistyksellä, miedolla happohydrolyysillä tai muissa miedoissa olosuhteissa β -laktaamirengasta rikkomatta, on sopiva.

Mitä tahansa aminoryhmän suojausta tai vaihtoehtoisesti tavanomaista aminoryhmän korvausta onkin käytetty, aminoryhmä voidaan

palauttaa tunnetuilla menetelmillä kuten hydrauksella, hydrolyysillä tai aminolyysillä.

Yleensä kaavojen I, II ja III mukaiset tuotteet, joissa kumpikin ryhmä R_1 ja R_2 ovat vetyatomeja, voidaan saada vastaavista nitro-, atsid- ja halogeeniyhdisteistä käyttämällä hydrausta tai aminolyysiä vastaavasti.

Toisessa keksinnön toteutustavassa keksinnön yhdisteet, joissa R_1 ja/tai R_2 ovat vetyjä, voidaan asyloida tai alkyloida tunnetuilla menetelmillä niin, että saadaan keksinnön yhdisteitä, joissa on halutut yllä määritellyt ryhmät R_1 ja R_2 .

Myös radikaali $\begin{array}{c} R_3 \\ \diagdown \\ R_4 \end{array} N-CH=$ voidaan haluttaessa liittää

lopuksi erillisenä vaiheena käyttäen sen pääreaktion kanssa analogisia menetelmiä, jolla valmistettiin amidinopenisillaanihapporakenne.

Vastaavasti hiiliketjuun -A- liittynyt aminoryhmä voidaan asyloida tai alkyloida kuten edellä tai se voidaan saada aikaan muuntamalla esim. atsidoryhmä, nitroryhmä tai halogeeniatomi aminoryhmäksi ja sen jälkeen haluttaessa suorittaa asylointi tai alkylointi.

Jos edellä kuvatussa menetelmässä saadaan suola tai esteri, se voidaan muuntaa vapaaksi hapoksi tunnetulla tavalla, ja vastaavasti on selvää, että vapaa happo tai suola voidaan esteröidä tunnetuilla menetelmillä.

Erään tällaisen menetelmän mukaisesti kaavan I, II tai III mukainen yhdiste voidaan muuntaa vastaavaksi β -haloalkyyliesteriksi, joka voidaan sitten saattaa reaktioon kyseisen hapon suolan kanssa niin, että saadaan asyylioksialkyyliesteri.

Infektiosairauksien hoidossa käytetyt bakteerinvastaiset farmaseuttiset seokset sisältävät vaikuttavana aineosana kaavan I, II tai III mukaista 6-aminopenisillaanihappojohdannaista.

Parenteraalisessa ja paikallisessa käytössä ovat kaavojen I, II ja III mukaiset yhdisteet ja niiden suolat edullisia. Näitä voidaan eräissä tapauksissa käyttää myös oraalisesti. Oraalisesti on kuitenkin useimmiten edullista käyttää yhdisteiden helposti hydrolysoituvia estereitä, koska nämä esterit absorboituvat yleensä paremmin kuin vastaavat hapot tai suolat. Näillä estereillä ei ole bakteerinvastaista vaikutusta per se, mutta ne hydrolysoituvat absorption aikana tai sen jälkeen, ja tällöin syntyy vastaavia vapaita happoja.

Vaikuttava aineosa voidaan käyttää sinänsä tai se voidaan sekoittaa kantimeen ja/tai apuaineeseen.

Tällaisissa seoksissa terapeuttisesti aktiivisen aineen suhde kantimeen ja apuaineeseen voi olla välillä 1-95 %. Seokset voidaan saattaa farmaseuttisiin antomuotoihin kuten tableteiksi, pillereiksi tai lääkerakeiksi tai niitä voidaan laittaa täytteiksi esim. kapsleihin tai suspensiomuodossa olevilla seoksilla voidaan täyttää pulloja. Seosten teossa voidaan käyttää farmaseuttisia orgaanisia tai epäorgaanisia kiinteitä tai nestemäisiä kantimia, jotka sopivat enteraalisiin, parenteraalisiin tai paikallisiin antotapoihin. Gelatiini, laktoosi, tärkkelys, magnesiumstearaatti, talkki, kasvi- ja eläinrasvat ja -öljyt, kumi, polyalkyleeniglykoli tai muut tunnetut lääkkeiden kantimet voivat olla sopivia.

Farmaseuttisissa seoksissa voidaan keksinnön yhdisteitä käyttää yhdessä muiden sopivien terapeuttisesti aktiivisten aineiden kanssa, edullisesti muiden bakteerinvastaisten aineiden kuten β -laktaamiantibioottien (esim. pensilliinit tai muut amidinopenisillaanihakojohdannaiset ja kefalosporiinit) kanssa. Tässä yhteydessä ovat mielenkiintoisia myös muut bakteerinvastaiset aineet kuten trimeoprim ja aminoglykosidit. Synergistinen vaikutus, jolla on merkitystä useissa kliinisisissä tilanteissa, havaitaan usein, kun käytetään esim. sellaisia yhdistelmiä, joissa on penisilliinejä kuten ampisilliiniä, amoksisilliiniä tai karbensilliiniä tai kefalosporiineja kuten kefalotiiniä, kefatsoliiniä tai kefaleksiiniä. Yhdistelmäterapialla voidaan myös ehkäistä resistiivisyyden kehittymistä. Tällaisissa seoksissa sopiva vaikuttavien komponenttien välinen suhde on välillä 1:20 - 20:1, edullisesti välillä 1:5-5:1.

Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan myös käyttää yhdessä β -laktamaasi-inhibiittorin, kuten klavulaanihapon, kanssa.

Tämän keksinnön yhdisteitä käytetään sellaisina annoksina, joilla saavutetaan haluttu vaikutus ilman haitallisia sivuvaikutuksia.

Yhdisteet on edullista antaa annosyksikköinä, jotka sisältävät määrän, joka vastaa 0,025-2,5 g, edullisesti 0,05-1,5 g, kaavan I, II tai III mukaista vapaata happoa riippuen kyseessä olevasta mikro-organismista. Termillä "annosyksikkö" tarkoitetaan yksikköä kuten yhtä annosta, joka voidaan antaa potilaalle, ja

joka on helppo pakata ja käsitellä sen kuitenkin säilyessä fysikaalisesti pysyvänä yksikkönä, joka sisältää joko vaikuttavaa ainetta sellaisenaan tai sekoitettuna farmaseuttiseen kantimeen.

Infuusiossa keksinnön yhdisteet annetaan korkeintaan 10 g annoksina, jotka ovat vesiliuoksina.

Parenteraalisessa käytössä, esim. ruiskeina, keksinnön yhdisteet annetaan esim. vesiliuoksina tai -suspensioina annosyksikön sisältäessä 0,1-1 g yhdistettä, joka on laskettu vapaana happona, ja joka voidaan liuottaa tai suspendoida juuri ennen käyttöä tai joka voi olla käyttövalmiina farmaseuttisesti hyväksyttävässä apuaineessa.

Annosyksikkömuodossa olevaa yhdistettä voidaan antaa kerran tai useammin vuorokaudessa riippuen kuitenkin aina potilaan tilasta.

Niinpä vapaana happona lasketun keksinnön yhdisteen vuorokausiannoksen on edullista pysytellä välillä 0,2-30 g.

Keksinnön yhdisteet sopivat annettaviksi myös farmaseuttisesti hyväksyttävien, myrkkyyvaikutuksettomien helposti hydrolysoituvien esteriensä muodossa.

Helposti hydrolysoituvista estereistä käytetty termi "myrkkyyvaikutukseton" tarkoittaa, esterit ovat terapeuttisesti hyväksyttäviä tarkoitettuun antomuodossaan. Yleensä keksinnön yhdisteiden helposti hydrolysoituvat esterit annetaan oraalisesti, mutta parenteraalinen antotapa kuuluu myös keksinnön kattamaan alaan.

Keksintöä valaistaan seuraavilla esimerkeillä, joita ei pidä ymmärtää keksintöä rajoittaviksi.

Esimerkki 1

6-(4'-(3"-aminopropyyli)-1'-piperidyylimetyleeniamino)penisillaanihapon monohydrokloridi

A. 4-(3'-bromipropyyli)piperidiinihydrobromidi

Kun liuos, jossa oli 4-(3'-hydroksipropyyli)piperidiiniä (10 g) 47 % bromivetyhapossa (35 ml) haihdutettiin kuiviin, saatiin 4-(3'-hydroksipropyyli)piperidiinihydrobromidia ja sitä käsiteltiin höyryhauteessa 30 minuuttia fosforitribromidilla (10 ml). Jäähdytyään seos uutettiin eetterillä (2 x 100 ml). Eetteriin liukenevaton aine uutettiin kuumalla absoluuttisella etanolilla ja suodattettiin. Haluttu yhdiste kiteytyi suodoksesta, kun lisättiin eet-

teriä. Sulamispiste oli 118-119°C. IR-spektrissä (KBr) oli voimakkaat kaistat kohdissa 1575 ja 1440 cm^{-1} .

B. 4-(3'-atsidopropyyli)piperidiini

Natriumatsidia (1 g) lisättiin seokseen, jossa oli 4-(3'-bromipropyyli)piperidiinihydrobromidia (2 g), vettä (7 ml) ja metanolia (7 ml). Seoksen pH säädettiin arvoon 6,3 ja näin saatua liuosta refluksoitiin 2 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen lisättiin natriumhydroksidin 30 % vesiliuosta ja seos uutettiin useaan kertaan eetterillä. Kun eetteriuutteet kuivattiin ja haihdutettiin, saatiin haluttu yhdiste öljymäisenä. IR-spektrissä (CHCl_3) oli voimakkaat kaistat kohdissa 2925, 2100 ja 1450 cm^{-1} .

C. N-formyyli-4-(3'-atsidopropyyli)piperidiini

Liuosta, jossa oli 4-(3'-atsidopropyyli)piperidiiniä (1,5 g) metyyliformiaatissa (5 ml), refluksoitiin 1 tunti. Kun haihdutettiin kuiviin, saatiin haluttu yhdiste öljymäisenä. IR-spektrissä (CHCl_3) oli voimakkaat kaistat kohdissa 2100, 1660, 1440 ja 1270 cm^{-1} .

D. 6-(4'-(3"-atsidopropyyli)-1'-piperidyylimetyleeniamino)-penisillaanihappo

Liuos, jossa oli N-formyyli-(3'-atsidopropyyli)piperidiiniä (0,96 g) alkoholittomassa kloroformissa, jäähdytettiin -20°C:een ja siihen lisättiin tipoittain oksalyylidikloridia (0,38 ml). Seosta pidettiin 1 tunti -20°C:ssa. Näin saatiin liuos (A). Tällä välin suspendoitiin 6-aminopensillaanihappoa (0,96 g) alkoholittomaan kloroformiin (11 ml) ja lisättiin trimetyylikloorisilaania (1,13 ml). Seosta sekoitettiin 15 minuuttia ja sen jälkeen siihen lisättiin trietyyliamiinia (1,25 ml). Kun sekoitettiin vielä 15 minuuttia, saatiin kirkas liuos. Tämä liuos jäähdytettiin -70°C:een ja siihen lisättiin tipoittain -70 - -60°C:ssa edellä valmistettu liuos (A). Sitten lisättiin trietyyliamiinia (1,25 ml) ja sekoitusta jatkettiin 1 tunti ja lämpötilan annettiin sinä aikana kohota -10°C:een. Liuotin haihdutettiin ja jäännös uutettiin kuivalla eetterillä (2 x 25 ml). Eetteriuutteet suodatettiin kosteudelta suojattuina ja suodosta ravisteltiin veden (20 ml) kanssa. Kun vesifaasi erotettiin ja kylmäkuivattiin, saatiin haluttu yhdiste amorfisena jauheena. NMR-spektrissä (D_2O) oli signaalit kohdissa δ = 1,58 (s), 1,73 (s), 1,0-2,3 (m), 3,37 (bt), 3,1-4,2 (m), 4,32 (s), 5,45 (d, $J=4$), 5,63 (d, $J=4$) ja 7,96 (bs) ppm.

Ulkoinen referenssiaine oli TMS.

Antibioottiaktiivisuus IC_{50} (μ g/ml): E. coli (HA2) 0,04,
Salmonella typhimurium (NCTC 5710/ 0,5.

E. 6-(4'-(3"-aminopropyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)-
penisillaanin hapon monohydrokloridi (EB 686)

Liuos, jossa oli 6-(4'-(3"-atsidopropyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)-penisillaanin happoa (0,82 g) vedessä (50 ml), laitettiin 100 ml:n kolviin, joka oli varustettu tehokkaalla sekoittajalla, kaasun sisään-tulo- ja poistoputkella, lasi-kalomeliyhdistelmäelektrodilla ja automaattisella titrauslaitteella säädettävällä byretillä. Lisättiin 10 % Pd-C-katalyyttiä (0,4 g) ja vedyn annettiin kuplia seoksen läpi samalla sekoittaen ja seoksen pH pidettiin arvossa 5 lisäämällä automaattisen titrauslaitteen kautta 0,1 N suolahappoa. Kun happoa ei enää kulunut, katalyytti suodattettiin pois, suodos kylmäkuivattiin ja saatiin haluttu tuote amorfisena jauheena. NMR-spektrissä oli (D_2O) oli signaalit kohdissa δ = 1,58 (s), 1,73 (s), 0,9-2,2 (m), 3,06 (bt), 3,1-4,3 (m), 4,33 (s), 5,46 (d, J=4), 5,63 (d, J=4) ja 7,98 (bs) ppm.

Ulkoinen referenssiaine oli TMS.

Esimerkki 2

6-(4'-aminometyyli-1'-piperidyyli-metyleeniamino)-penisillaanin hapon monohydrokloridi

A. 4-bromimetyylipiperidiinihydrobromidi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 1A kuvatulla tavalla, mutta 4-(3'-hydroksipropyyli)piperidiini korvattiin 4-hydroksimetyylipiperidiinillä. Se kiteytettiin absoluuttisesta etanolista. Sp. 134,5-136,5°C.

B. 4-atsidometyylipiperidiinihydrokloridi

Yhdiste valmistettiin esimerkissä 1B kuvatulla tavalla, mutta 4-(3'-bromipropyyli)piperidiinihydrobromidi korvattiin 4-bromimetyylipiperidiinihydrobromidilla. Se muunnettiin hydrokloridiksi, joka uudelleenkiteytettiin absoluuttisen etanolin ja eetterin seoksesta. Sp. 173-175°C (haj.). IR-spektrissä (KBr) oli voimakas kais-ta kohdassa 2100 cm^{-1} .

C. N-formyyli-4-atsidometyylipiperidiini

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 1C kuvatulla tavalla, mutta 4-(3'-atsidopropyyli)piperidiini korvattiin 4-atsidometyyli-

piperidiinillä (vapautettu hydrokloridistaan). Tuote saatiin väritömänä öljynä. IR-spektrissä (CHCl_3) oli voimakkaat kaistat kohdissa 2100 ja 1660 cm^{-1} .

D. 6-(4'-atsidometyyli-1'-piperidyylimetyleeniamino)penisillaanihappo

Yhdiste valmistettiin esimerkissä 1D kuvatulla tavalla, mutta N-formyyli-4-(3'-atsidopropyyli)piperidiini korvattiin N-formyyli-4-atsidometyylipiperidiinillä. Tuote saatiin kylmäkuivattuna amorfisena jauheena. NMR-spektrissä (D_2O , ulkoinen standardi TMS) oli huiput kohdissa $\delta = 1,57 \text{ (s)}$; $1,73 \text{ (s)}$; $1,2-2,3 \text{ (m)}$; $3,0-4,1 \text{ (m)}$; $3,37 \text{ (d, } J=6)$; $4,38 \text{ (s)}$; $5,47 \text{ (d, } J=4)$; $5,63 \text{ (d, } J=4)$ ja $7,98 \text{ (s)}$ ppm.

Antibioottinen aktiivisuus IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$): E. coli (HA2) 0,05, Salmonella typhimurium (NCTC 5710) 0,2.

E. 6-(4'-aminometyyli-1'-piperidyylimetyleeniamino)penisillaanihapon monohydrokloridi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 1E kuvatulla tavalla, mutta esimerkissä 1D valmistettu yhdiste korvattiin esimerkissä 2D valmistetulla yhdisteellä. Tuote oli väritön amorfinen jauhe. NMR-spektrissä (D_2O , ulkoinen standardi TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,57 \text{ (s)}$; $1,73 \text{ (s)}$; $1,2-2,4 \text{ (m)}$; $3,03 \text{ (d, } J=6)$; $3,2-4,3 \text{ (m)}$; $4,33 \text{ (s)}$; $5,48 \text{ (bd, } J=4)$; $5,65 \text{ (d, } J=d)$ ja $8,02 \text{ (s)}$ ppm.

Esimerkki 3

Pivaloyylioksimetyyli-6-(2'-(3"-aminopropyyli)-1'-piperidyylimetyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

A. 2-(3'-bromipropyyli)piperidiinihydrobromidi

Yhdiste valmistettiin esimerkissä 1A kuvatulla tavalla, mutta 4-(3'-hydroksipropyyli)piperidiinin tilalla käytettiin 2-(3'-hydroksipropyyli)piperidiiniä. Tuote kiteytettiin absoluuttisen etanolin ja eetterin seoksesta. Sp. $171-174^\circ\text{C}$.

B. 2-(3'-atsidopropyyli)piperidiini

Yhdiste valmistettiin esimerkissä 1B kuvatulla tavalla, mutta 4-(3'-bromipropyyli)piperidiinihydrobromidin tilalla käytettiin 2-(3'-bromipropyyli)piperidiiniä. Tuote oli öljymäinen. IR-spektrissä (CH_3) oli voimakas kaista kohdassa 2100 cm^{-1} .

C. N-tioformyyli-2-(3'-atsidopropyyli)piperidiini

Liuokseen, jossa oli 2-(3'-atsidopropyyli)piperidiiniä (1,8 g) eetterissä (10 ml), lisättiin etyyli-tioformiaattia (1,5 ml). Kun liuos pidettiin yön yli 4^oC:ssa ja haihdutettiin, saatiin öljy, joka puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä. IR-spektrissä (CHCl₃) oli voimakkaat kaistat kohdissa 2950, 2100, 1485, 1445 ja 1250 cm⁻¹.

D. Pivaloyylioksimetyyli-6-(2'-(3"-atsidopropyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatti

Jääkylmään liuokseen, jossa oli N-tioformyyli-2-(3'-atsidopropyyli)piperidiiniä (0,7 g) metyleenikloridissa (5 ml), sekoitettiin trietyylioksoniumtetrafluoriboraattia (0,69 g). Liuosta pidettiin puoli tuntia huoneenlämpötilassa, jäädytettiin jäässä ja käsiteltiin jääkylmällä seoksella, jossa oli pivaloyylioksimetyyli-6-aminopenisillanaattia (1 g), metyleenikloridia (5 ml) ja N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (0,62 ml). Näin saatu liuos väkevöitiin hyvin hitaasti vakuumissa 0^oC:ssa. Liuotin haihtui kokonaan 2 tunnissa. Jäännös uutettiin eetterillä (3 x 50 ml). Kun eetteriuute kuivattiin ja haihdutettiin, saatiin haluttu tuote värittömänä öljynä. NMR-spektrissä (CDCl₃, sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa δ = 1,22 (s); 1,50 (s); 1,64 (s); 1,3-2,0 (m); 2,7-4,2 (m); 3,33 (m); 4,37 (s) ja 4,42 (s); 5,05 (m); 5,45 (m); 5,76 (d, J=5,5); 5,90 (d, J=5,5); 7,55 ja 7,62 (bs). NMR-spektrin mukaan tuote oli yhdisteen kahden mahdollisen diastereomeerin noin 1:1-seos.

E. Pivaloyylioksimetyyli-6-(2'-(3"-aminopropyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli esimerkissä 3D valmistettua yhdistettä (0,8 g) ja etyyliasetaattia (30 ml) lisättiin vettä (30 ml) ja suolahappoa niin, että pH laski arvoon 3. Lisättiin Pd-C-katalyyttiä (0,4 g, 10 %), vedyn annettiin kuplia sekoitettuun seokseen, jonka pH pidettiin suolahappolisäyksen arvossa 3. Kun haponkulutus lakkasi, katalyytti suodatettiin pois. Kun vesifaasi erotettiin ja kylmäkuivattiin, saatiin haluttu tuote amorfisena jauheena. NMR-spektrissä (CD₃OD, sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa δ = 1,22 (s); 1,57 (s); 1,75 (s); 1,3-2,2 (m); 3,2-4,1 (m); 3,03 (m); 4,59 (s); 5,5-5,7 (m); 5,93 (d, J=5,5); 5,77 (d, J=5,5) ja 8,2 (m) ppm. NMR-spektrin mukaan tuote oli yhdisteen kahden mahdollisen diastereomeerin noin 1:1-seos.

Esimerkki 4

Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(2"-aminoetyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)pensillanaatin dihydrokloridi

A. Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(2"-atsidoetyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatti

Tämä yhdiste valmistettiin noudattamalla esimerkin 3D menetelmää, mutta korvaamalla N-tioformyyli-2-(3'-atsidopropyyli)piperidiiniä N-tioformyyli-4-(2'-atsidoetyyli)piperidiinillä (valmistettu esimerkkien 3A, 3B ja 3C menetelmiä noudattamalla, mutta korvaamalla 2-(3'-hydroksipropyyli)piperidiini 4-(2'-hydroksietyyli)piperidiinillä). NMR-spektrissä (CDCl_3 , sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,22$ (s), 1,48 (s), 1,63 (s), 0,8 - 2,1 (m), 3,30 (m), 2,80 (m), 3,70 (m), 4,37 (s), 5,02 (bd), 5,42 (d, J=4), 5,73 (d, J=6), 5,87 (d, J=6), ja 7,53 (s) ppm.

B. Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(2"-aminoetyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)pensillanaatin dihydrokloridi

Tämä yhdiste valmistettiin noudattamalla esimerkin 3E nettelyä, mutta korvaamalla esimerkin 3D tuote esimerkin 4A tuotteella. Tuote oli väritöntä jauhetta. NMR-spektrissä (CD_3OD , sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,20$ (s), 1,55 (s), 1,72 (s), 1,1-2,3 (m), 3,02 (m), 3,2-4,2 (m), 4,55 (s), 5,55 (m), 5,77 (d, J=6), 5,90 (d, J=6) ja 8,13 (bs) ppm.

Esimerkki 5

6-(3'-aminometyyli-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillaanin hapon monohydrokloridi

A. 6-(3'-atsidometyyli-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillaanihappo

Tämä yhdiste valmistettiin noudattamalla esimerkin 1D nettelyä, mutta korvaamalla N-formyyli-4-(3'-atsidopropyyli)piperidiini N-formyyli-3-(atsidometyyli)piperidiinillä (valmistettu esimerkkien 1A, 1B ja 1C menetelmiä noudattamalla, mutta korvaamalla 4-(3'-hydroksipropyyli)piperidiini 3-(hydroksimetyyli)piperidiinillä). Otsikon tuote saatiin värittömänä jauheena. NMR-spektrissä (D_2O , ulkoisena standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,57$ (s), 1,72 (s), 1,1-2,3 (m), 3,40 (m), 3,0-4,1 (m), 4,30 (s), 5,42 (d, J=4), 5,60 (d, J=4) ja 7,97 (bs) ppm.

B. 6-(3'-aminometyyli-1'-piperidyylimetyleeniamino)penisillaanihapon monohydrokloridi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkin 1E menettelyä noudattamalla, mutta korvaamalla esimerkin 1D tuote esimerkin 5A tuotteella. Tuote saatiin amorfisena jauheena. NMR-spektrissä (D_2O , ulkoisena standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,58$ (s), 1,73 (s), 1,1-2,5 (m), 3,08 (d, $J=6$), 3,0-4,3 (m), 4,32 (s), 5,47 (d, $J=4$), 5,59 (d, $J=4$) ja 8,02 (s) ppm.

Esimerkki 6

Pivaloyylioksimetyyli-6-[(4'-(2"-aminoetyyli)heksahydro-1'H-atsepin-1'-yyli)metyleeniamino]penisillanaatin dihydrokloridi

A. 4-(2'-hydroksietyyli)heksahydro-1H-atsepiini

Sekoitettuun lietteeseen, jossa oli litiumaluminiumhydridiä (5,70 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (100 ml), lisättiin 30 minuutin aikana seos, jossa oli β -karbetoksimetyyliakaprolaktaamia (10,3 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (150 ml). Seosta refluksoitiin 2,5 tuntia, jäähdytettiin ja käsiteltiin hyvin hitaasti vedellä. Kun sakka suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin, saatiin otsikon yhdiste viskoosina öljynä, joka käytettiin seuraavassa vaiheessa ilman puhdistusta.

B. Pivaloyylioksimetyyli-6-[(4'-(2"-atsidoetyyli)heksahydro-1'H-atsepin-1'-yyli)metyleeniamino]penisillanaatti

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 3D kuvatulla tavalla, mutta N-tioformyyli-2-(3'-atsidopropyyli)piperidiini korvattiin N-tioformyyli-4-(2'-atsidoetyyli)heksahydro-1H-atsepiinillä (valmistettu noudattamalla esimerkkien 3A, 3B ja 3C menetelmiä, mutta korvaamalla 2-(3'-hydroksipropyyli)piperidiini 4-(2'-hydroksietyyli)-heksahydro-1H-atsepiinillä. Tuote oli väritön öljy. IR-spektrissä ($CHCl_3$) oli voimakkaat kaistat kohdissa 2100, 1760 ja 1625 cm^{-1} . NMR-spektrissä ($CDCl_3$, sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,20$ (s), 1,50 (s), 1,63 (s), 0,9-2,2 (m), 3,30 (t, $J=6,5$), 3,04,0 (m), 4,38 (s), 5,10 (bd, $J=4$), 5,48 (d, $J=4$), 5,75 (d, $J=6$), 5,92 (d, $J=6$) ja 7,65 (bs) ppm.

C. Pivaloyylioksimetyyli-6-[(4'-(2"-aminoetyyli)-heksahydro-1'H-atsepin-1'-yyli)metyleeniamino]penisillanaatin dihydrokloridi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 3E kuvatulla tavalla, mutta esimerkin 3D yhdiste korvattiin esimerkin 6B yhdisteellä.

Otsikon yhdiste saatiin värittömänä jauheena. IR-spektrissä (CHCl_3) oli voimakkaat kaistat kohdissa 1770 ja 1680 cm^{-1} .

NMR-spektrissä (CD_3OD , sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,22$ (s), $1,55$ (s), $1,72$ (s), $0,9-2,3$ (m), $3,0$ (m), $3,4-4,1$ (m), $4,58$ (s), $5,60$ (m), $5,76$ (d, $J=6$), $5,95$ (d, $J=6$) ja $8,23$ (bs) ppm.

Esimerkki 7

Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(3"-N,N-dimetyyliaminopropyli)-1'-piperidyylimetyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

A. 4-(3'-N,N-dimetyyliaminopropyli)piperidiinin dihydrokloridi

Liuokseen, jossa oli 4-(3'-N,N-dimetyyliaminopropyli)pyridiiniä (15 g), metanolia (80 ml) ja vettä (10 ml), lisättiin väkevää suolahappoa (25 ml) ja PtO_2 (0,5 g). Seosta hydrattiin kunnes teoreettinen vetymäärä oli kulunut. Suodatuksen jälkeen suodos haihdutettiin tyhjöissä. Jäännös kiteytettiin absoluuttisen etanolin ja eetterin seoksesta. Saatiin värittömiä hygroskooppisia kiteitä, joiden sp. oli $235-236^\circ\text{C}$.

B. N-tioformyyli-4-(3'-N,N-dimetyyliaminopropyli)piperidiini

Liuos, jossa oli 4-(3'-N,N-dimetyyliaminopropyli)piperidiiniä (7,2 g, vapautettuna dihydrokloridistaan) metyleenikloridissa (40 ml), jäähdytettiin jäässä ja käsiteltiin etyyli-tioformiaatilla (6,18 ml). Kun liuosta pidettiin 1 tunti huoneenlämpötilassa ja haihdutettiin, saatiin keltainen öljy, joka käytettiin puhdistamatta seuraavassa vaiheessa.

C. Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(3"-N,N-dimetyyliaminopropyli)-1'-piperidyylimetyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 3D kuvatulla tavalla, mutta N-tioformyyli-2-(3'-atsidopropyli)piperidiini korvattiin N-tioformyyli-4-(3'-N,N-dimetyyliaminopropyli)piperidiinillä. Saatu öljy liuotettiin etyyliasetaattiin, lisättiin vettä ja seosta sekoitettiin samalla, kun sen pH säädettiin suolahapolla arvoon 3. Kun vesifaasi erotettiin ja kylmäkuivattiin, saatiin haluttu tuote värittömänä jauheena. NMR-spektrissä (CD_3OD , sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,22$ (s), $1,55$ (s), $1,73$ (s), $2,92$ (s), $0,9-2,3$ (m), $2,9-4,5$ (m), $4,58$ (s), $5,56$ (d, $J=4$), $5,67$ (d, $J=4$), $5,80$ (d, $J=6$), $5,95$ (d, $J=6$) ja $8,18$ (s) ppm.

Esimerkki 8Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(2"-piperidinoetyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkkien 7B ja 7C menetelmiä noudattamalla, mutta 4-(3'-N,N-dimetyyliaminopropyyli)piperidiini korvattiin 4-(2'-piperidinoetyyli)piperidiinillä. NMR-spektri: (CD₃OD, TMS) δ = 1,22 (s), 1,55 (s), 1,73 (s), 1,2-2,3 (m), 2,7-4,3 (m), 4,55 (s), 5,52 (m), 5,60 (d, J=4), 5,76 (d, J=6), 5,91 (d, J=6) ja 8,13 (bs) ppm.

Esimerkki 9Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(3"-aminopropyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridiA. Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(3"-atsidopropyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin hydrokloridi

Liuos, jossa oli N-formyyli-4-(3'-atsidopropyyli)piperidiiniä (0,96 g) alkoholittomassa kloroformissa, jäähdytettiin -20°C:een ja siihen lisättiin tipoitain oksalylikloridia (0,38 ml). Liuosta pidettiin 1 tunti -20°C:ssa ja sen jälkeen se lisättiin tipoitain -60 - -70°C:ssa sekoitettuun liuokseen, jossa oli pivaloyylioksimetyyli-6-aminopenisillanaattia (1,47 g) alkoholittomassa kloroformissa. Lisättiin trietyyliamiinia (1,25 ml) ja seuraavan tunnin aikana lämpötilan annettiin hitaasti nousta -10°C:een. Liuotin haihdutettiin ja jäännös uutettiin eetterillä. Kun eetteriuute haihdutettiin, saatiin öljy, joka liuotettiin isopropanoliin ja liuosta käsiteltiin kloorivedyn 1N isopropanoliliuoksella niin, että pH:ksi tuli 1. Kloorivetyä lisättäessä haluttu yhdiste kiteytyi. Kun seokseen lisättiin eetteriä, jäähdytettiin jäässä ja suodatettiin, saatiin värittömiä kiteitä, joiden sp. oli 146°C (haj.). IR-spektrissä (KBr) oli voimakkaat kaistat kohdissa 2100, 1782, 1770, 1750 ja 1690 cm⁻¹. NMR-spektrissä (CD₃OD, sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa δ = 1,20 (s), 1,55 (s), 1,72 (s), 0,9-2,2 (m), 2,9-4,4 (m), 4,55 (s), 5,50 (d, J=4,5), 5,61 (d, J=4,5), 5,77 (d, J=6), 5,90 (d, J=6), ja 8,10 (bs) ppm.

B. Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(3"-aminopropyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

Sekoitettuun liuokseen; jossa oli pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(3"-atsidopropyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin hydrokloridia (0,5 g), vettä (25 ml) ja etyyliasettaattia

(25 ml), lisättiin bariumsulfaatin pinnalla olevaa palladiumia (0,5 g), ja seosta hydrattiin esimerkissä 3E kuvatulla tavalla. Väritön kylmäkuivattu tuote kiteytettiin eetterin kanssa sekoittamalla. Kun suspensio jäähdytettiin ja suodatettiin, saatiin ot-sikon yhdiste värittöminä kiteinä. IR-spektrissä (KBr) oli voimakkaat kaistat kohdissa 1785-1750 ja 1690 cm^{-1} . NMR-spektrissä (CD_3OD , sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa δ = 1,22 (s), 1,55 (s), 1,72 (s), 0,9-2,2 (m), 2,95 (m), 2,9-4,4 (m), 4,55 (s), 5,53 (d, J=4), 5,60 (d, J=4), 5,78 (d, J=6), 5,91 (d, J=6) ja 8,13 (bs) ppm.

Esimerkki 10

Kun noudatettiin esimerkeissä 9A ja 9B kuvattuja menetelmiä, mutta pivaloyylioksimetyyli-6-aminopenisillanaatti korvattiin 6-aminopensillanaatilla, α -asetoksietyyli-6-aminopenisillanaatilla, α -etoksikarbonyylioksietyyli-6-aminopenisillanaatilla ja ftalidyyli-6-aminopenisillanaatilla vastaavasti, saatiin seuraavat yhdisteet:

asetoksimetyyli-6-(4'-(3"-aminopropyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)pensillanaatin dihydrokloridi,
 α -asetoksietyyli-6-(4'-(3"-aminopropyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi,
 α -etoksikarbonyylioksietyyli-6-(4'-(3"-aminopropyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)pensillanaatin dihydrokloridi,
 ftalidyyli-6-(4'-(3"-aminopropyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

IR- ja NMR-spektrit vastasivat yhdisteiden rakenteita.

Esimerkki 11

Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-aminometyyli-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

A. Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-atsidometyyli-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin hydrokloridi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkin 9A menetelmää noudattamalla, mutta N-formyyli-4-(3'-atsidopropyli)piperidiinin tilalla käytettiin N-formyyli-4-(atsidometyyli)piperidiiniä. Tuote saatiin värittöminä kiteinä, joiden sulamispiste oli 147°C (haj.).

IR-spektrissä (KBr) oli voimakkaat kaistat kohdissa 2100, 1783, 1770, 1750 ja 1693 cm^{-1} .

B. Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-aminometyyli-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkin 9B menetelmää noudattamalla, mutta esimerkin 9A yhdiste korvattiin esimerkin 11A yhdisteellä. Väritön kylmäkuivattu jauhe kiteytettiin etanolin ja eetterin seoksesta. Sulamispiste 197°C (haj.). IR-spektrissä (KBr) oli voimakkaat kaistat kohdissa 1790, 1750 ja 1697 cm^{-1} .

Esimerkki 12

Seuraavat yhdisteet valmistettiin esimerkkien 1A, 1B, 1C, 9A ja 9B menetelmiä noudattamalla, mutta 4-(3'-hydroksipropyli)-piperidiini korvattiin 4-(4'-hydroksibutyli)piperidiinillä, 4-(5'-hydroksipentyli)piperidiinillä, 4-(2'-hydroksipropyli)piperidiinillä, 4-(1'-hydroksietyyli)piperidiinillä ja 4-(3'-hydroksipropyli)piperidiinillä. Yhdisteillä oli myös seuraavat NMR-spektrit:

A. Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(4"-aminobutyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

δ = 1,22 (s), 1,55 (s), 1,73 (s), 1,1-2,2 (m), 2,8-4,5 (m), 4,57 (s), 5,53 (d, J=4), 5,63 (d, J=4), 5,78 (d, J=6), 5,92 (d, J=6) ja 8,13 (bs) ppm.

B. Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(5"-aminopentyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)pensillanaatin dihydrokloridi

δ = 1,22 (s), 1,55 (s), 1,73 (s), 1,1-2,2 (m), 2,88 (m), 3,2-4,4 (m), 4,56 (s), 5,60 (m), 5,78 (d, J=6), 5,92 (d, J=6) ja 8,13 (bs) ppm.

C. Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(2"-aminopropyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

δ = 1,23 (s), 1,53 (s), 1,72 (s), 1,36 (d, J=7), 0,9-2,3 (m), 3,0-4,5 (m), 4,73 (s), 5,53 (d, J=4), 5,70 (d, J=4), 5,86 (d, J=5,5), 6,00 (d, J=5,5) ja 8,00 (bs) ppm.

D. Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(1"-aminoetyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

δ = 1,23 (s), 0,8-2,3 (m), 1,55 (s), 1,75 (s), 3,04,3 (m), 4,73 (s), 5,53 (m), 5,70 (d, J=4), 5,85 (d, J=6), 5,98 (d, J=6) ja 8,00 (bs) ppm.

E. Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(2"-aminobutyyli)-1'-piperidyyylimetyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

δ = 1,23 (s), 1,55 (s), 1,73 (s), 1,28 (bt), 0,8-2,3 (m), 2,9-4,2 (m), 4,73 (s), 5,4-5,7 (m), 5,82 (d, J=6), 5,98 (d, J=6) ja 8,00 (bs) ppm.

Lähtöaineiden valmistus

4-(2'-hydroksipropyyli)piperidiinin valmistus

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 4-(2'-oksopropyyli)pyridiiniä (13,7 g) ja metanolia (135 ml), lisättiin natriumboorihydridiä (3,0 g) pienissä erissä. Seosta sekoitettiin 2 tuntia, ja sen jälkeen se haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös erotettiin etyyliasetaatin ja niin pienen vesimäärän välille, että se juuri ja juuri riitti liuottamaan epäorgaaniset suolat. Kun orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin, saatiin 4-(2'-hydroksipropyyli)pyridiiniä värittömänä öljynä. Öljy liuotettiin etikkahappoon (100 ml) ja hydrattiin Adamin katalyytin (lg) läsnäollessa kunnes 3 ekvivalenttia vetyä oli kulunut. Kun katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin tyhjössä, saatiin epäpuhdasta 4-(2'-hydroksipropyyli)piperidiiniä, joka käytettiin välittömästi seuraavassa vaiheessa ilman puhdistusta. Analogisella tavalla valmistettiin 4-(2'-hydroksibutyyli)piperidiini 4-(2'-oksobutyyli)pyridiinistä.

Esimerkki 13

6-(4'-(3"-aminopropyyli)-1'-piperidyyylimetyleeniamino)penisillaanihapon monohydrokloridi

A. Bentsyyli-6-(4'-(3"-atsidopropyyli)-1'-piperidyyylimetyleeniamino)penisillanaatin hydrokloridi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 9A kuvatulla tavalla, mutta pivaloyylioksimetyyli-6-aminopenisillanaatti korvattiin bentsyyli-6-aminopenisillanaatilla. Tuote saatiin värittöminä kiteinä, joiden sp. oli 120°C (haj.). NMR-spektrissä (CD₃OD, sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa δ = 1,42 (s), 1,68 (s), 0,9-2,3 (m), 3,0-4,5 (m), 3,33 (m), 4,55 (s), 5,33 (s), 5,52 (d, J=4), 5,60 (d, J=4), 7,42 (s) ja 8,13 (bs) ppm.

B. 6-(4'-(3"-aminopropyyli)-1'-piperidyyylimetyleeniamino)penisillaanihapon monohydrokloridi

Liuokseen, jossa oli bentsyyli-6-(4'-(3"-atsidopropyyli)-1'-piperidyyylimetyleeniamino)penisillanaatin hydrokloridia (1,3 g) veden (50 ml) ja etyyliasetaatin (25 ml) seoksessa lisättiin

bariumsulfaatin pinnalla olevaa palladiumia (1,0 g, 5 %) ja seosta ravisteltiin voimakkaasti vedyn kanssa 30 minuuttia. Kun katalyytti suodatettiin pois ja vesifaasi kylmäkuivattiin, saatiin amorfinen jauhe, joka oli identtinen esimerkin 1E tuotteen kanssa.

Esimerkki 14

Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(3"-atsidopropyli)-1'-piperidyyli-
metyleeniamino)penisillanaatin hydrokloridi

Liukseen, jossa oli 6-(4'-(3"-atsidopropyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillaanihappoa (4,0 g) ja trietyyliamiinia (2,1 ml) dimetyyliformamidissa (40 ml), lisättiin kloorimetyyli-pivalaattia (3,0 g). Kun seoksen annettiin seisoa yön yli huoneen lämpötilassa, laimennettiin etyyliasetaatilla (160 ml), pestiin useita kertoja vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, saatiin öljy, joka liuotettiin isopropanoliin ja käsiteltiin kloorivedyn isopropanoliliuoksella esimerkissä 9A kuvatulla tavalla. Saadut kiteet olivat identtisiä esimerkissä 9A valmistettujen kiteiden kanssa.

Esimerkki 15

Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(3"-atsidopropyli)-1'-piperidyyli-
metyleeniamino)penisillanaatin hydrokloridi

Liukseen, jossa oli pivaloyylioksimetyyli-6-aminopenisillanaattia (3,3 g), trietyyliamiinia (2,8 ml) ja alkoholitonta kloroformia (35 ml), lisättiin 0°C:ssa 1,1-dikloorimetyylieetteriä (1,1 g). Seosta pidettiin 20 tuntia huoneen lämpötilassa, sen jälkeen lisättiin 4-(3'-atsidopropyli)piperidiiniä (1,7 g) ja liuosta pidettiin yön yli 0°C:ssa. Liuos haihdutettiin ja jäännös liuotettiin etyyliasetaatin ja veden seokseen. Kun orgaaninen faasi erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, saatiin öljy, joka liuotettiin isopropanoliin ja käsiteltiin kloorivedyn isopropanoliliuoksella. Saadut kiteet olivat identtisiä esimerkissä 9A valmistettujen kanssa.

Esimerkki 16

6-(4'-(3"-aminopropyli)-1'-piperidyyli-
metyleeniamino)penisillanoyylioksimetyyli-DL-aminobentsyyli-
penisillinaatin trihydrokloridi

A. Kloorimetyyli-6-(4'-(3"-atsidopropyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatti

Liukseen, jossa oli 6-(4'-(3"-atsidopropyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillaanihappoa (9,1 g) ja dimetyyliformamidia

(40 ml), lisättiin trietyyliamiinia (4,5 ml) ja kloorijodimetään (15 ml). Liuosta pidettiin 3 tuntia huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen se laimennettiin etyyliasetaatilla (150 ml) ja pestiin useaan kertaan vedellä. Orgaanista faasia ja vettä sekoitettiin samalla kun lisättiin suolahappoa niin, että pH laski arvoon 2,5. Vesifaasi erotettiin, tehtiin emäksiseksi lisäämällä natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja uutettiin etyyliasetaatilla. Kun orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin, saatiin haluttu tuote öljynä. IR-spektrissä oli voimakkaat kaistat kohdissa 2100, 1760 ja 1620 cm^{-1} .

B. 6-(4'-(3"-aminopropyyli)-1'-piperidyyylimetyleeniamino)penisillanoyylioksimetyyli-D- α -aminobentsyylipenisillinaatin trihydrokloridi

Liuokseen, jossa oli kloorimetyyli-6-(4'-(3"-atsidopropyyli)-1'-piperidyyylimetyleeniamino)penisillanaattia (4,4 g) dimetyyli-formamidissa (50 ml), lisättiin kalium-D -atsidobentsyylipenisillinaattia (4,5 g). Seosta sekoitettiin 24 tuntia huoneenlämpötilassa, laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin useaan kertaan vedellä. Orgaanista faasia sekoitettiin veden kanssa samalla kun sen pH säädettiin suolahapolla arvoon 3. Lisättiin hiilen pinnalla olevaa palladiumia (3 g, 10 %) ja vetykaasun annettiin kuplia seoksen läpi samalla kun pH pidettiin suolahappolisäyksen arvossa 3. Kun haponkulutus lakkasi, katalyytti suodatettiin pois. Kun vesifaasi erotettiin ja kylmäkuivattiin, saatiin haluttu yhdiste amorfisena jauheena. IR-spektrissä oli voimakkaat kaistat kohdissa 1775 ja 1685 cm^{-1} .

Esimerkki 17

6-(4'-(3"-aminopropyyli)-1'-piperidyyylimetyleeniamino)penisillanoyylioksimetyyli-7-(D- α -aminofenyliasetamido)kefalosporanaatin trihydrokloridi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkin 16B menettelyä noudattamalla, mutta käyttämällä kalium-D- α -atsidobentsyylipenisillinaatin tilalla kalium-7-(D- α -atsidofenyliasetamido)kefalosporanaattia. IR-spektrissä oli voimakkaat kaistat kohdissa 1775, 1740 ja 1685 cm^{-1} .

Esimerkki 18

Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(3"-asetamidopropyyli)-1'-piperidyyylimetyleeniamino)penisillanaatin hydrokloridi

Sekoitettu liuos, jossa oli pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(3"-aminopropyyli)-1'-piperidyyylimetyleeniamino)penisillanaatin

dihydrokloridia (0,56 g) alkoholittomassa kloroformissa, jäähdytettiin -70°C :een ja siihen lisättiin tipoittain tässä lämpötilassa liuos, jossa oli asetyylikloridia (0,072 ml) alkoholittomassa kloroformissa. Lisättiin tipoittain trietyyliamiinia (0,42 ml) ja sekoitusta jatkettiin 1 tunti samalla, kun lämpötila nousi -10°C :een. Liuotin haihdutettiin ja jäännös uutettiin eetterillä. Eetteriuutetta ja vettä sekoitettiin samalla, kun pH säädettiin suolahapolla arvoon 3. Kun vesifaasi erotettiin ja kylmäkuivattiin, saatiin haluttu tuote amorfisena jauheena.

NMR-spektrissä (CD_3OD , sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,21$ (s), $1,55$ (s), $1,72$ (s), $0,9-2,3$ (m), $3,15$ (m), $3,1-4,4$ (m), $1,92$ (s), $4,55$ (s), $5,50$ (d, $J=4$), $5,60$ (d, $J=4$), $5,76$ (d, $J=6$), $5,92$ (d, $J=6$) ja $8,10$ (bs) ppm.

Esimerkki 19

Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(3''-(N,N-dimetyyliaminometyleeniamino)propyyli)-1'-piperidyylimetyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

Liuokseen, jossa oli pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(3''-atsidopropyyli)-1'-piperidyylimetyleeniamino)penisillanaattia (0,5 g) (vapautettu hydrokloridistaan) etyyliasetaatissa (10 ml), lisättiin dimetyyliformamidin dimetyyliasetaalialia (0,3 ml) ja hiilen pinnalla olevaa palladiumia (0,25 g 10 %). Seosta hydrattiin ilmakehän paineessa 1 tunti, suodatettiin ja suodos pestiin vedellä. Orgaanista faasia sekoitettiin veden kanssa samalla, kun pH säädettiin suolahapolla arvoon 3. Kun vesifaasi kylmäkuivattiin, saatiin haluttu tuote värittömänä jauheena.

NMR-spektrissä (CD_3OD , sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,22$ (s), $1,55$ (s), $1,73$ (s), $0,9-2,2$ (m), $3,09$ (s), $3,28$ (s), $2,9-4,4$ (m), $4,58$ (s), $5,58$ (m), $5,80$ (d, $J=6$), $5,93$ (d, $J=6$) ja $8,13$ (m) ppm.

Esimerkki 20

Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(3''-(heksahydro-1''H-atsepin-1''-ylimetyleeniamino)propyyli)-1'-piperidyylimetyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 19 kuvatulla tavalla, mutta dimetyyliformamidin dimetyyliasetaalialia korvattiin N-formyyliheksametyleenimiinidimetyyliasetaalilla. IR-spektrissä oli voimakkaat kaistat kohdissa $1785-1750$ ja 1685 cm^{-1} .

Esimerkki 21

Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(3''-(3'''-bentsoyyli-1'''-ureido)-propyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatti

Jääkylmään liuokseen, jossa oli pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(3''-aminopropyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridia (1,11 g) kuivassa metyleenikloridissa (25 ml), lisättiin N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (0,8 ml) ja bentsoyyli-isosyanaattia (0,3 ml). Seosta sekoitettiin 2,5 tuntia huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen se suodatettiin. Kun suodos pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, saatiin otsikon yhdiste öljynä.

NMR-spektrissä (CDCl_3), sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,21$ (s), $1,50$ (s), $1,67$ (s), $0,9-2,3$ (m), $2,3-4,1$ (m), $3,38$ (q, $J=6$), $4,42$ (s), $5,08$ (bd, $J=4$), $5,50$ (d, $J=4$), $5,77$ (d, $J=6$), $5,95$ (d, $J=6$), $7,3-8,1$ (m), $8,80$ (bt) ja $9,27$ (s) ppm.

Esimerkki 22

Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(2''-(1'''-metyyli-1'''-ureido)-etyyli)-heksahydro-1'H-atsepin-1'-yyli)metyleeniamino)penisillanaatti

Liuos, jossa oli pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(2''-amino-etyyli)-heksahydro-1'H-atsepin-1'-yyli)metyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridia (0,55 g) ja N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (0,6 ml) kuivassa metyleenikloridissa (25 ml), jäähdytettiin -35°C :een. Metyyli-isosyanaattia lisättiin yhdessä erässä ja seosta sekoitettiin 2,5 tuntia samalla, kun sen lämpötilan annettiin nousta huoneenlämpötilaan. Kun seos pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin, saatiin otsikon tuote keltaisena öljynä. NMR-spektrissä (CDCl_3 , sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,23$ (s), $1,52$ (s), $1,67$ (s), $0,8-2,1$ (m), $2,75$ (d, $J=4$), $2,9-3,6$ (m), $4,39$ (s), $5,06$ (d, $J=4$), $4,93$ (m), $5,48$ (d, $J=4$), $5,77$ (d, $J=6$), $5,93$ (d, $J=6$) ja $7,60$ (bs) ppm.

Esimerkki 23

Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(2''-(3'''-fennyli-1'''-ureido)-etyyliheksahydro-1'H-atsepin-1'-yyli)metyleeniamino)penisillanaatti

Kun noudatettiin esimerkin 22 menetelmää, mutta metyyli-isosyanaatti korvattiin fennyli-isosyanaatilla, saatiin otsikon yhdiste vaaleankeltaisena öljynä. NMR-spektrissä (CDCl_3 , sisäisenä

standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,22$ (s), 1,50 (s), 1,65 (s), 0,8-2,2 (m), 3,0-3,8 (m), 4,39 (s), 5,03 (m), 5,46 (d, J=4,5), 5,73 (d, J=6), 5,92 (d, J=6), 6,8-7,8 (m) ja 7,55 (bs) ppm.

Esimerkki 24

Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(2"-etoksikarbonyyliaminoetyyli)-heksahydro-1'H-atsepin-1'-yyli)metyleeniamino}penisillanaatti

Kun noudatettiin esimerkin 22 menettelyä, mutta metyyli-isosyanaatti korvattiin etyyliklooriformiaatilla, saatiin otsikon yhdiste keltaisena öljynä. NMR-spektrissä (CDCl_3 , sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,23$ (s), 1,50 (s), 1,66 (s), 0,9-2,3 (m), 1,36 (t, J=7), 3,0-3,7 (m), 4,12 (q, J=7), 4,39 (s), 5,09 (d, J=4), 5,48 (d, J=4), 5,75 (d, J=6), 5,90 (d, J=6) ja 7,61 (s) ppm.

Esimerkki 25

Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(2"-fenoksikarbonyyliaminoetyyli)-heksahydro-1'H-atsepin-1'-yyli)metyleeniamino}penisillanaatti

Tämä yhdiste saatiin keltaisena vaahtona, kun noudatettiin esimerkin 22 menettelyä, mutta korvattiin metyyli-isosyanaatti fenyyliklooriformiaatilla. NMR-spektrissä (CDCl_3 , sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,23$ (s), 1,52 (s), 1,67 (s), 0,8-2,1 (m), 3,1-3,9 (m), 4,42 (s), 5,10 (d, J=4), 5,50 (d, J=4), 5,77 (d, J=6), 5,93 (d, J=6), 7,0-7,7 (m) ja 7,65 (s) ppm.

Esimerkki 26

Bis(6-(4'-(3"-aminopropyli)-1'-piperidyyli)metyleeniamino}penisillanoyylioksi)metaanin tetrahydrokloridi

A. Bis(6-(4'-(3"-atsidopropyli)-1'-piperidyyli)metyleeniamino}penisillanoyylioksi)metaani

Liuos, jossa oli N-formyyli-4-(3'-atsidopropyli)piperidiiniä (0,96 g) alkoholittomassa kloroformissa, jäähdytettiin -20°C :een ja siihen lisättiin tipoitain oksalylikloridia (0,38 ml). Liuosta sekoitettiin tunti -20°C :ssa ja sen jälkeen se lisättiin $-60 - -70^\circ\text{C}$:ssa sekoitettuun liuokseen, jossa oli bis(6-aminopenisillanoyylioksi)metaania (1 g) alkoholittomassa kloroformissa. Lisättiin trietyyliamiinia (1,25 ml) ja seuraavan tunnin kuluessa lämpötila nostettiin hitaasti -10°C :een. Liuotin haihdutettiin ja jäännös uutettiin etyyliasetaatilla. Kun uute pestiin vedellä, kuivattiin

ja haihdutettiin, saatiin otsikon yhdiste keltaisena öljynä.

IR-spektrissä (CHCl_3) oli voimakkaat kaistat kohdissa 2100, 1765 ja 1630 cm^{-1} . NMR-spektrissä (CDCl_3 , sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,51$ (s), 1,68 (s), 1,0-2,2 (m), 3,26 (t), 2,6-3,2 (m), 3,7-4,2 (m), 4,38 (s), 5,03 (d, $J=4$), 5,43 (d, $J=4$), 5,87 (s) ja 7,53 (s) ppm.

B. Bis(6-(4'-(3"-aminopropyli)-1'-piperidyyli)metyleeniamino)penisillanoyylioksi)metaanin tetrahydrokloridi

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli bis(6-(4'-(3"-atsidopropyli)-1'-piperidyyli)metyleeniamino)penisillanoyylioksi)metaania (0,9 g) etyyliasetaatissa (35 ml), lisättiin vettä (35 ml) ja niin paljon suolahappoa, että pH:ksi tuli 3. Lisättiin bariumsulfaatin pinnalla olevaa palladiumia (0,75 g, 5 %), ja seosta hydrattiin esimerkissä 3E kuvatulla tavalla. Haluttu tuote saatiin vaaleankeltaisena kylmäkuivattuna jauheena. IR-spektrissä (KBr) oli voimakkaat kaistat kohdissa 1775 ja 1690 cm^{-1} . NMR-spektrissä (CD_3OD , sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,58$ (s), 1,75 (s), 1,0-2,3 (m), 3,0 (m), 3,2-4,4 (m), 4,63 (s), 5,63 (m), 6,00 (s) ja 8,21 (s) ppm.

Esimerkki 27

Bis(6-(4'-aminometyyli-1'-piperidyyli)metyleeniamino)penisillanoyylioksi)metaanin tetrahydrokloridi

Kun noudatettiin esimerkin 26 vaiheita A ja B, mutta korvattiin N-formyyli-4-(3'-atsidopropyli)piperidiini-N-formyyli-4-atsidometyylipiperidiinillä, saatiin haluttu yhdiste.

NMR-spektrissä (CD_3OD , sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,56$ (s), 1,75 (s), 3,00 (m), 1,2-2,5 (m), 2,9-4,7 (m), 4,63 (s), 5,63 (m), 6,00 (m), ja 8,26 (s) ppm.

Esimerkki 28

Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(1",3"-diaminopropyli-2")-heksahydro-1'H-atsepin-1'-yyli)metyleeniamino)penisillanaatin trihydrokloridi

A. 4-(1',3'-dihydroksipropyli-2')-heksahydro-1H-atsepiini

Suspensioon, jossa oli litiumaluminiumhydridiä (5,70 g) tetrahydrofuraanissa (100 ml), lisättiin tyyppikehässä 30 minuutin aikana tipoittein seos, jossa oli β -(dikarbetoksimetyyli)kaprolaktaamia (13,0 g) tetrahydrofuraanissa (100 ml). Reaktioseosta

palautusjäähdytettiin 2 1/2 tuntia ja sen jälkeen se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Ylimääräinen litiumaluminiumhydridi tuhottiin lisäämällä vettä hyvin hitaasti. Kun syntynyt sakka suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin vakuuissa, saatiin jäännös, joka oli tarpeeksi puhdasta seuraavassa vaiheessa käytettäväksi.

B. 4-(1',3'-dibromipropyyli-2')-heksahydro-1H-atsepiini

4-(1',3'-dihydroksipropyyli-2')-heksahydro-1H-atsepiinia (8,84 g) liuotettiin 48 % bromivetyhappoon (20 ml) ja liuos haihdutettiin kuiviin tyhjöissä. Jäännökseen lisättiin fosforitribromidia (2 ml), seosta kuumennettiin tunti höyryhauteella ja sen jälkeen se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Jäännös uutettiin eetterillä (2 x 200 ml) ja kiteytettiin 2-propanolin kanssa hiertämällä.

C. 4-(1',3'-diatsidopropyyli-2')-heksahydro-1H-atsepiini

Suspensioon, jossa oli 4-(1',3'-dibromipropyyli-2')-heksahydro-1H-atsepiinia (3,80 g) veden (10 ml) ja metanolin (10 ml) seoksessa, lisättiin 2,60 g natriumatsidia, ja reaktioseosta palautusjäähdytettiin öljyhauteella 42 tuntia. Kun reaktioseos sen jälkeen haihdutettiin puoleen alkuperäisestä tilavuudestaan ja lisättiin vettä, saatiin kirkas liuos. Lisättiin 30 % natriumhydroksidia (3 ml) ja seos uutettiin eetterillä (3 x 25 ml). Eetterifaasi kuivattiin natriumkarbonaatilla ja haihdutettiin kuiviin.

NMR-spektrissä (CDCl_3) oli piikit kohdissa $\delta = 1,0-2,3$ (m), 3,43 (d, $J=6$), 3,4-4,2 (m), ja 9,30 (s) ppm.

D. N-tioformyyli-4-(1',3'-diatsidopropyyli-2')-heksahydro-1H-atsepiini

Kun noudatettiin esimerkin 3C menetelmää, mutta 2-(3'-atsidopropyyli)piperidiini korvattiin vaiheen C tuotteella, saatiin haluttu tuote, joka käytettiin seuraavassa vaiheessa.

NMR-spektrissä (CDCl_3) oli piikit kohdissa $\delta = 1,0-2,3$ (m), 3,43 (d, $J=6$), 3,4-4,2 (m), ja 9,30 (s) ppm.

Sisäisenä standardina oli TMS.

E. Pivaloyylioksimetyyli-6-[(4'-(1",3"-diatsidopropyyli-2")-heksahydro-1'H-atsepin-1'-yyli)metyleeniamino]penisillinaatti

Kun noudatettiin esimerkin 3D menetelmää, mutta N-tioformyyli-2-(3'-atsidopropyyli)piperidiini korvattiin vaiheen D yhdisteellä, saatiin haluttu yhdiste.

NMR-spektrissä (CDCl_3) oli piikit kohdissa $\delta = 1,22$ (s), 1,50 (s), 1,67 (s), 1,0-2,3 (m), 3,1-3,8 (m), 3,38 (d, $J=6$), 4,38 (s), 5,10 (d, $J=4$), 5,48 (d, $J=4$), 5,73 (d, $J=6$), 5,90 (d, $J=6$) ja 7,63 (s) ppm. Sisäisenä standardina oli TMS.

F. Pivaloyylioksimetyyli-6- $\langle$ (4'-(1",3"-diaminopropyyli-2")-heksahydro-1'H-atsepin-1'-yyli)metyleeniamino $\rangle$ penisillanaatin trihydrokloridi

Kun noudatettiin esimerkin 3E menetelmää, mutta korvattiin esimerkin 3D yhdiste edellisen vaiheen E yhdisteellä, saatiin haluttu yhdiste amorfisena jauheena.

NMR-spektrissä (CD_3OD) oli piikit kohdissa $\delta = 1,21$ (s), 1,55 (s), 1,74 (s), 1,3-2,4 (m), 2,9-3,5 (m), 3,2-4,1 (m), 4,60 (s), 5,62 (m), 5,78 (d, $J=6$), 5,95 (d, $J=6$), 8,28 (s) ppm.

Sisäisenä standardina oli TMS.

Antibioottiaktiivisuus IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$): *Pseudomonas aeruginosa* [BA2]: 20, *E. coli* [HA2]: 0,05, *Salmonella typhimurium* [NCTC 5710]: 0,05.

Esimerkki 29

Pivaloyylioksimetyyli-6- $\langle$ (4'-(3"-sulfaminopropyyli)piperidyyli-1')-metyleeniamino $\rangle$ penisillanaatin trimetyyliamiini-suola

Liuokseen, jossa oli esimerkissä 9A valmistettua 6- $\langle$ (4'-(3"-atsidopropyyli)-1'-piperidyyli)metyleeniamino $\rangle$ penisillanaattia (1,0 g) etyyliasetaatissa (25 ml), lisättiin trietyyliaminorikki-trioksidia (0,28 g) ja 10 % Pd/C (1,0 g). Kun seosta hydrattiin ilmakehän paineessa yksi tunti, katalyytti suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin tyhjöissä, saatiin haluttu yhdiste keltaisena vaahtona.

NMR-spektrissä (CDCl_3) oli piikit kohdissa $\delta = 1,23$ (s), 1,52 (s), 1,68 (s), 0,8-2,1 (m), 3,2 (s), 2,9-4,3 (m), 4,53 (s), 5,5-5,8 (m), 5,73 (d, $J=6$), 5,93 (d, $J=6$), ja 7,91 (s) ppm. Sisäisenä standardina oli TMS.

Esimerkki 30

Pivaloyylioksimetyyli-6- $\langle$ (4'-sulfaminometyylipiperidyyli-1')-metyleeniamino $\rangle$ penisillanaatin trimetyyliamiinisuo-la

Kun noudatettiin esimerkin 29 menetelmää, mutta vastaava propyyliyhdiste korvattiin 6- $\langle$ (4'-atsidometyyli-1'-piperidyyli)metyleeniamino $\rangle$ penisillanaatilla, saatiin haluttu yhdiste.

NMR-spektrissä ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) oli piikit kohdissa $\delta = 1,16$ (s), 1,44 (s), 1,64 (s), 1,0-2,0 (m), 2,65 (m), 3,07 (s), 2,8-4,2 (m), 4,49 (s), 5,52 (m), 5,76 (d, $J=6$), 5,90 (d, $J=6$), ja 8,02 (s) ppm. Sisäisenä standardina oli TMS.

Esimerkki 31

Pivaloyylioksimetyyli-6- $\langle$ (7'-aminometyyli-3'-atsabisyklo- $\langle$ 3,3,1 $\rangle$ nonyyli-3')metyleeniamino $\rangle$ penisillanaatin dihydrokloridi

A. 7-karbetoksi-3-atsabisyklo $\langle$ 3,3,1 $\rangle$ nonaani-2,4-dioni

Kun seos, jossa oli 7-kloorikarbonyyli-3-atsabisyklo $\langle$ 3,3,1 $\rangle$ -nonaani-2,4-dionia (2 g) ja absoluuttista etanolia (25 ml), jätettiin yön ajaksi huoneenlämpötilaan ja haihdutettiin, saatiin haluttu yhdiste, joka käytettiin seuraavassa vaiheessa ilman puhdistusta.

B. Pivaloyylioksimetyyli-6- $\langle$ (7'-aminometyyli-3'-atsabisyklo- $\langle$ 3,3,1 $\rangle$ -nonyyli-3')-metyleeniamino $\rangle$ penisillanaatin dihydrokloridi

Kun noudatettiin esimerkkien 6A, 6B ja 6C menetelmiä, mutta β -karbetoksimetyyli- β -klorokaproktaami korvattiin 7-karbetoksi-3-atsabisyklo $\langle$ 3,3,1 $\rangle$ nonaani-2,4-dionilla, saatiin otsikon yhdiste kylmäkuivattuna jauheena. IR-spektrissä (CHCl_3) oli voimakkaat kaistat kohdissa 1770 ja 1685 cm^{-1} .

Esimerkki 32

Pivaloyylioksimetyyli-6- $\langle$ (9'-aminometyyli-3'-atsaspiro $\langle$ 5,5 $\rangle$ -undekyyli-3')-metyleeniamino $\rangle$ penisillanaatin dihydrokloridi

A. 9-karbetoksi-3-atsaspiro $\langle$ 5,5 $\rangle$ undekaani-2,4-dioni

Seosta, jossa oli 4-karbometoksisykloheksaani-1,1-dietikka-hapon anhydridiä ja väkevää ammoniakkin vesiliuosta, kuumennettiin hitaasti liekillä, kunnes lämpötila oli 200°C, ja sitten seosta pidettiin siinä 1 tunti. Jäähdyttyään tuote käytettiin puhdistamatta seuraavassa reaktiovaiheessa.

B. Pivaloyylioksimetyyli-6- $\langle$ (9'-aminometyyli-3'-atsaspiro $\langle$ 5,5 $\rangle$ -undekyyli-3')-metyleeniamino $\rangle$ penisillanaatin dihydrokloridi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkkien 6A, 6B ja 6C menetelmiä noudattamalla, mutta (esimerkissä A) β -karbetoksimetyyli- β -klorokaproktaami korvattiin 9-karbometoksi-3-atsaspiro $\langle$ 5,5 $\rangle$ undekaani-2,4-dionilla. Yhdiste saatiin kylmäkuivattuna jauheena. IR-spektrissä oli voimakkaat kaistat kohdissa 1770 ja 1680 cm^{-1} .

Esimerkki 33

Pivaloyylioksimetyyli-6-((3'-aminometyyli-8'-atsabisyklo-
(4,3,0)-nonyyli-8')-metyleeniamino)penisillanaatin dihydroklori-
di

A. 4-butylioksimetyyli-1,2-sykloheksaanikarboksimidi
Liuokseen, jossa oli 4-butylioksimetyyli-1,2-sykloheksaanikarboksimidiä
(15 g) etikkahapossa (250 ml), lisättiin PtO_2 (0,5 g), ja seosta
hydrattiin kunnes teoreettinen määrä vetyä oli kulunut. Kun seos
suodatettiin ja suodos haihdutettiin tyhjiössä, saatiin jäännös, joka
käytettiin seuraavassa vaiheessa ilman puhdistusta.

B. Pivaloyylioksimetyyli-6-((3'-aminometyyli-8'-atsabisyklo-
(4,3,0)-nonyyli-8')-metyleeniamino)penisillanaatin dihydro-
kloridi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkeissä 6A, 6B ja 6C kuvattu-
ja menetelmiä noudattamalla, mutta β -karbetoksimetyylikaprolak-
taami korvattiin 4-butylioksimetyyli-1,2-sykloheksaanikarboksi-
imidillä. Tuote saatiin värittömänä kylmäkuivattuna jauheena.
IR-spektrissä oli voimakkaat kaistat kohdissa 1770 ja 1680 cm^{-1} .

Esimerkki 34

Pivaloyylioksimetyyli-6-((2'-aminometyyli-8'-atsabisyklo-
(4,3,0)-nonyyli-8')-metyleeniamino)penisillanaatin dihydroklori-
di

A. 3-metyylioksimetyyli-1,2-sykloheksaanikarboksimidi

Suspensioon, jossa oli 3-karboksiftalimidiä (10 g) eetterissä
(50 ml), lisättiin hitaasti diatsomeetanin eetteriliuosta kunnes
syntyi pysyvä heikko keltainen väri. Kun ylimääräinen diatsome-
taani tuhottiin etikkahapolla ja reaktioseos haihdutettiin, saatiin
haluttu yhdiste.

B. Pivaloyylioksimetyyli-6-((2'-aminometyyli-8'-atsabisyklo-
(4,3,0)-nonyyli-8')-metyleeniamino)penisillanaatin dihydro-
kloridi

Tämä yhdiste valmistettiin noudattamalla esimerkkien 33A
ja 33B menetelmiä, mutta 4-butylioksimetyyli-1,2-sykloheksaanikarboksi-
imidillä korvattiin 3-metyylioksimetyyli-1,2-sykloheksaanikarboksi-
imidillä. Saatu tuote oli väritön
kylmäkuivattu jauhe, jonka IR-spektrissä oli voimakkaat kaistat
kohdissa 1770 ja 1680 cm^{-1} .

Esimerkki 35

Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(aminoasetyyliaminometyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

A. Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(atsidoasetyyliaminometyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin hydrokloridi

Sekoitettu suspensio, jossa oli pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-aminometyyli-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridia (1,59 g) kuivassa metyleenikloridissa (75 ml), jäädytettiin -70°C :een ja siihen lisättiin atsidoasetyylikloridia. Sitten lisättiin trietyyliamiinia (1,4 ml) ja sekoitusta jatkettiin 2 tuntia samalla kun lämpötila nostettiin 0°C :een. Liuotin haihdutettiin ja jäännöstä ravisteltiin etyyliasetaatin ja veden kanssa. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja sen jälkeen sitä ravisteltiin tuoreen veden kanssa samalla, kun pH säädettiin suolahapolla arvoon 3. Kun vesifaasi erotettiin ja kylmäkuivattiin, saatiin haluttu tuote värittömänä jauheena. IR-spektrissä (KBr) oli voimakkaat kaistat kohdissa 2100, 1790-1750 ja 1685 cm^{-1} . NMR-spektrissä (CDCl_3 , sisäisenä standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,23$ (s), 1,55 (s), 1,73 (s), 1,1-2,3 (m), 3,26 (m), 4,00 (s), 3,1-4,3 (m), 4,57 (s), 5,63 (s), 5,80 (d, $J=6$), 5,96 (d, $J=6$), ja 8,00 (s), ppm.

B. Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(aminoasetyyliaminometyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

Liuokseen, jossa oli esimerkin 35A yhdistettä (0,73 g) vedessä (50 ml), lisättiin suolahappoa, kunnes pH saavutti arvon 3. Sitten lisättiin 10 % Pd-C (1 g) ja vetykaasun annettiin kuplia sekoitetun seoksen läpi samalla, kun pH pidettiin suolahappolisäyksen arvossa 3. Kun hapon kuluminen lakkasi, katalyytti suodatettiin pois ja suodos kylmäkuivattiin ja saatiin otsikon yhdistettä värittömänä jauheena. IR-spektrissä (KBr) oli voimakkaat kaistat kohdissa 1790-1755 ja 1690 cm^{-1} . NMR-spektrissä (D_2O , ulkoisena standardina TMS) oli piikit kohdissa $\delta = 1,23$ (s), 1,53 (s), 1,72 (s), 3,23 (d, $J=6$), 1,2-2,2 (m), 3,81 (s), 3,1-4,2 (m), 5,43 (d, $J=4$), 5,70 (d, $J=4$), 5,83 (d, $J=6$), 6,00 (d, $J=6$), ja 7,97 (s) ppm.

Esimerkki 36

Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(β -aminopropionyyliaminometyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

A. Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(β -atsidopropionyyliaminometyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin hydrokloridi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 35A kuvatulla tavalla, mutta atsidoasetyylikloridi korvattiin β -atsidopropionyylikloridilla. Väritön jauhe. IR-spektrissä (KBr) oli voimakkaat kaistat kohdissa 2100, 1785-1750 ja 1685 cm^{-1} . NMR-spektrissä (D_2O , ulkoisena standardina TMS) oli piikit kohdissa δ = 1,23 (s), 1,53 (s), 1,72 (s), 1,2-2,3 (m), 2,60 (m), 3,20 (m), 3,70 (m), 3,0-4,3 (m), 4,8 (s), 5,53 (d, J=4), 5,70 (d, J=4), 5,86 (d, J=6), 6,03 (d, J=6) ja 8,03 (s) ppm.

B. Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(β -aminopropionyyliaminometyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin dihydrokloridi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 35B kuvatulla tavalla, mutta esimerkin 35A yhdiste korvattiin esimerkin 36A yhdisteellä. Tuote saatiin kylmäkuivattuna jauheena. IR-spektrissä (KBr) oli voimakkaat kaistat kohdissa 1785-1750 ja 1685 cm^{-1} . NMR-spektrissä (D_2O , ulkoisena standardina TMS) oli piikit kohdissa δ = 1,22 (s), 1,53 (s), 1,72 (s), 1,1-2,3 (m), 2,70 (t, J=6), 3,3 (m), 2,9-4,3 (m), 3,7 (s), 5,55 (d, J=4), 5,70 (d, J=4), 5,85 (d, J=6), 6,00 (d, J=6) ja 8,02 (s) ppm.

Esimerkki 37

Pivaloyylioksimetyyli-6-(4'-(3"-atsidopropyyli)-1'-piperidyyli-metyleeniamino)penisillanaatin hydrokloridi

Liuokseen, jossa oli pivaloyylioksimetyyli-6-aminopenisillanaattia (3,3 g) ja N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (1,7 ml) kuivassa kloroformissa (35 ml) 0°C:ssa, lisättiin 3,2 g N-formyyli-4-(3'-atsidopropyyli)piperidiinidimetyylisulfaattikompleksia (valmistettu menetelmän Brederick et al. Chem. Ber. 101, 41 (1968) mukaisesti). Seosta pidettiin 20 tuntia 0-5°C:ssa, sen jälkeen liuotin haihdutettiin ja jäännös uutettiin etyyliasetaatilla. Kun etyyliasetaattiuute haihdutettiin, saatiin öljy, joka liuotet-

tiin isopropanoliin ja käsiteltiin kloorivedyn 1N isopropanoli-liuoksella. Saatu kiteinen hydrokloridi oli identtinen esimerkin 9A tuotteen kanssa.

Esimerkki 38

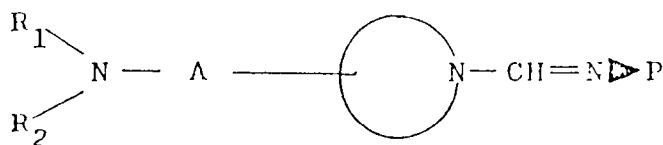
6-(4'-(3"-atsidopropyyli)-1'-piperidyylimetyleeniamino)-
penisillaanihappo

Liuos, jossa oli N-formyyli-4-(3'-atsidopropyyli)piperidiini-dimetyyliasettaalia (2,4 g) (valmistettu N-formyyli-4-(3'-atsidopropyyli)piperidiinidimetyylisulfaattikompleksista menetelmän Brederick et al. Chem. Ber. 101, 41 (1968) mukaisesti) kuivassa eetterissä (40 ml); sekoitettiin hitaasti -30°C:ssa liuokseen, jossa oli trimetyylisilyyli-6-aminopenisillanaattia (2,8 g) kuivassa eetterissä (200 ml). Lämpötila nostettiin 30 minuutissa 0°C:een ja seosta sekoitettiin veden (100 ml) kanssa. Kun vesifaasi erotettiin ja kylmäkuivattiin, saatiin esimerkin 1D tuotteen kanssa identtinen tuote.

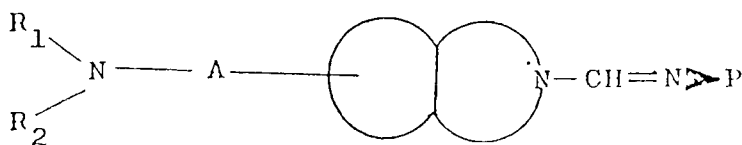
Kun ilmaisia "eetteri" on käytetty yksin, se tarkoittaa dietyylieetteriä.

Patenttivaatimukset.

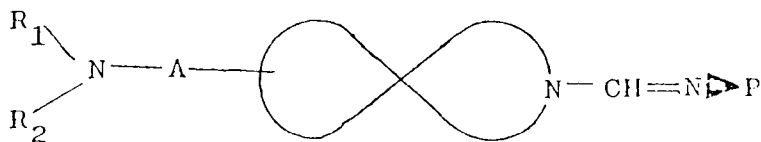
1. Menetelmä, jolla valmistetaan yleisen kaavan I, II tai III mukainen yhdiste



I



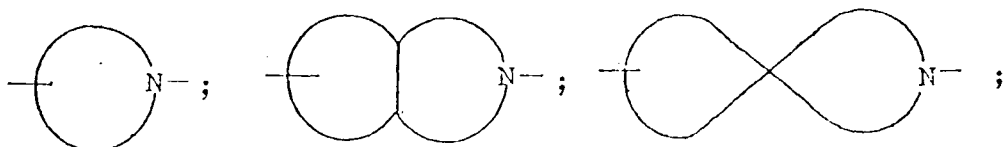
II



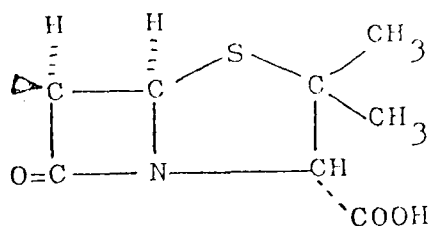
III

missä -A- on suora- tai haaraketjuinen, tyydytetty tai tyydyttämätön alifaattinen hiilivetyradikaali, jossa on 1-6 hiiliatomia, ja radikaali voi haluttaessa olla substituoitu aminoradikaalilla, R_1 on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyliradikaali, R_2 on vety, 1-4 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyliradikaali tai monoasyyliiradikaali, joka on johdettu yksi- tai kaksiemäksisestä karboksyylihaposta, rikkihaposta, sulfonihaposta, sulfiinihaposta, fosforihaposta tai fosfonihaposta tai R_2 voi olla substituoimaton tai substituoitu karbamoyyli-, guanyyli- tai guanyylikarbamoyyli-radikaali tai R_1 ja R_2 voivat yhdessä typpi-atomin kanssa muodostaa

monosyklisen, tyydytetyn 4-8 hiiliatomia sisältävän renkaan tai R_1 ja R_2 voivat yhdessä muodostaa radikaalin, jonka kaava on $\begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix} > N-CH=$, missä kukin ryhmistä R_3 ja R_4 voi olla vety, alempi alkyyli, fenyyli tai fenyylialempialkyyli- β radikaali tai R_3 ja R_4 voivat yhdessä typpi- β atomin kanssa muodostaa monosyklisen, tyydytetyn 4-7 hiiliatomia sisältävän renkaan, ja ryhmittymät

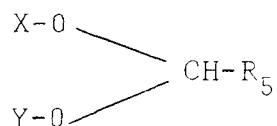


tarkoittavat, vastaavasti, tyydytetyjä monosyklisiä, bisyklisiä tai spirosyklisiä rengassysteemejä, joissa on kaikkiaan 4-11 hiiliatomia, ja P on kaavan IV mukainen penisillaanihapporadikaali



IV

ja kaavojen I, II ja III mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien, myrkkyyvaikutuksettomien orgaanisten tai epäorgaanisten happojen tai emästen kanssa muodostamia suoloja ja helposti hydrolysoituvia, farmaseuttisesti hyväksyttäviä, myrkkyyvaikutuksettomia kaavojen I, II ja III mukaisten penisillaanihappojohdannaisesten estereitä, kaavan V mukaiset diesterit mukaanluettuina

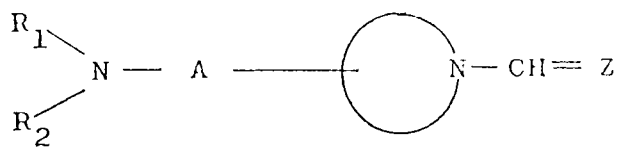


V

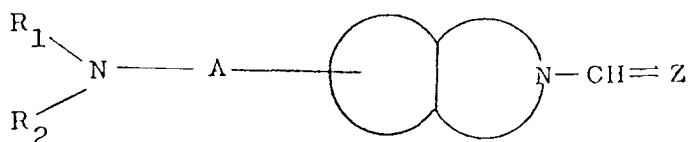
missä X ja Y, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, ovat kaavan I, II tai III mukaisten yhdisteiden asyyli- β radikaaleja ja Y voi lisäksi olla jonkun muun t u n n e t u n β -laktaamiantibiootin asyyli- β radikaali ja R_5 on vety, metyyli, etyyli tai fenyyli, ja näiden

Esterien farmaseuttisesti hyväksyttävien, myrkkyyvaikutuksettomien happojen tai emästen kanssa muodostamia suoloja, t u n n e t t u siitä, että

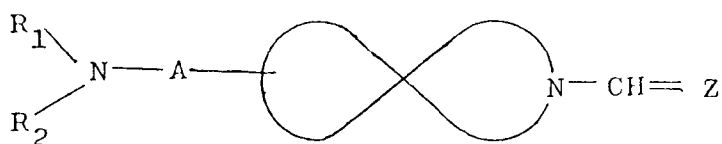
a) kaavan VI, VII tai VIII mukainen amidi tai tioamidi



VI

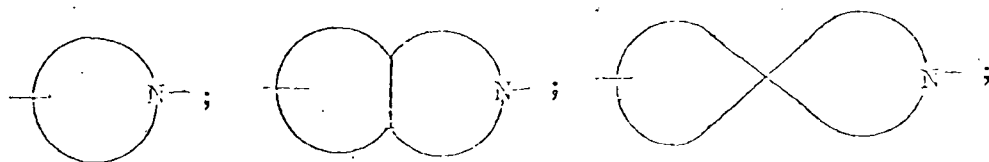


VII

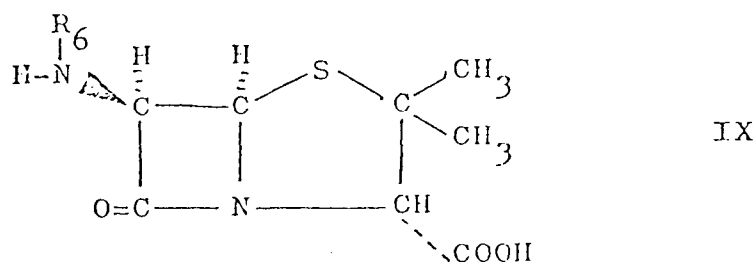


VIII

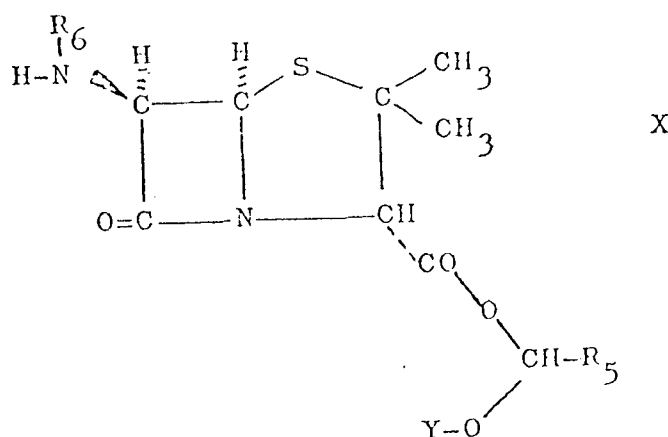
missä R_1 , R_2 , A ja ryhmittymät



ovat edellä määriteltäviä tai R_1 R_2 N- on tarvittaessa suojattu tai korvattu nitro- tai atsidoryhmällä tai halogeeniatomilla ja Z on happi tai rikki, saatetaan reaktioon yleisen kaavan IX mukaisen 6-aminopenisillaanihappojohdannaisen kanssa



missä R_6 on vety tai trialkyyilisilylyliryhmä, tai tämän yhdisteen suolan kanssa tai kaavan IX mukaisen välituotteen esterin, esim. trialkyyilisilyyli-, bentsyyli- tai syanometyyliesterin tai edellä määritellyn helposti hydrolysoituvan esterin tai kaavan X mukaisen esterin kanssa

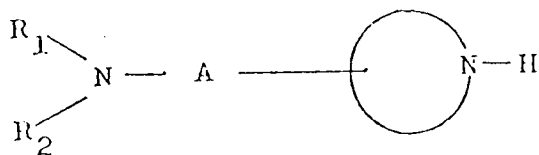


missä R_5 , R_6 ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, ja siinä tapauksessa, että ryhmittymä $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix} \text{N-}$ on ollut suojattuna reaktion aikana,

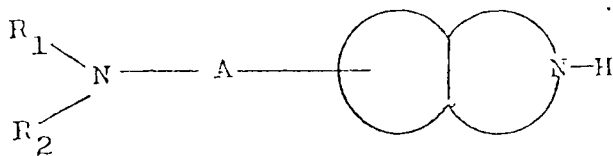
suojaryhmä poistetaan tunnetulla tavalla, ja haluttaessa kaavojen I, II ja III mukaiset yhdisteet, joissa sekä R_1 että R_2 ovat vetyjä, ne voidaan valmistaa hydrauksella tai aminolyysillä vastaavista nitro-, atsido- tai haloyhdisteistä, ja ryhmien R_1 ja R_2 ollessa vetyjä ne voidaan haluttaessa alkyloida, asyloida tai muuntaa amidinoryhmäksi, ja jos näin on saatu esteri, siitä voidaan haluttaessa lohkaisureaktiolla saada vapaa happo, ja jos on saatu vapaa happo, se voidaan muuntaa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi, myrkkyyvaikutukseksi suoloiksi tai helposti hydrolysoituviksi estereiksi ja

ja niiden suoloiksi, tai

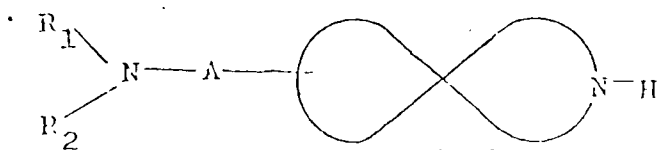
b) kaavan XIV, XV tai XVI mukainen yhdiste



XIV

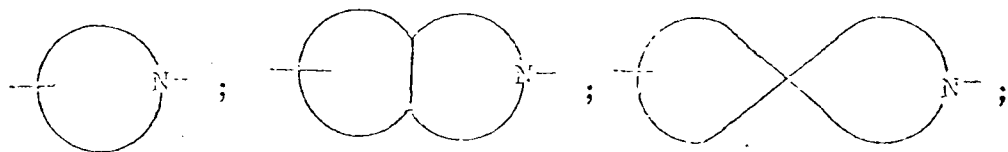


XV



XVI

missä R_1 , R_2 , A ja ryhmittymät



ovat edellä määriteltyjä tai R_1
 R_2 N- on tarvittaessa suojattu tai

korvattu nitro- tai atsidoryhmällä tai halogeeniatomilla, saate-
taan reaktioon 6-alkoksimetyleeniaminopenisillaanihapon esterin
kanssa, ja siinä tapauksessa, että ryhmittymä R_1
 R_2 N- on ollut

suojattuna reaktion aikana, suojaryhmä poistetaan t u n n e t u l -
l a tavalla, ja haluttaessa kaavojen I, II ja III mukaiset yhdisteet,
joissa sekä R_1 että R_2 ovat vetyjä, ne voidaan valmistaa hydrau-
sella tai aminolyysillä vastaavista nitro-, atsid- tai haloyhd-
teistä, ja ryhmien R_1 ja R_2 ollessa vetyjä ne voidaan haluttaessa
alkyloida, asyloida tai muuntaa amidinoryhmäksi, ja jos näin on
saatu esteri, siitä voidaan haluttaessa lohkaisureaktiolla saada
vapaa happo, ja jos on saatu vapaa happo, se voidaan muuntaa farma-
seuttisesti hyväksyttäväksi, myrkkyyvaikutuksettomiksi suoloiksi
tai helposti hydrolysoituviksi estereiksi ja niiden suoloiksi.

2. Patenttivaatimuksessa 1 vaadittu menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että kaavan I, II tai III mukaisen yhdisteen hiiliket-
juun -A- saadaan aminoryhmä hydraamalla vastaava nitro- tai atsi-
dojohdannainen.

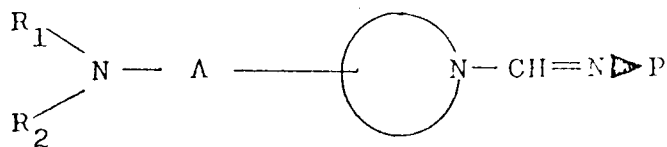
3. Patenttivaatimuksessa 1 vaadittu menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että kaavan I, II tai III mukaisen yhdisteen hiiliket-
juun -A- on saatu amino-, alkyyliamino- tai dialkyyliaminoryhmä
suorittamalla aminolyysi vastaavalle halosubstituoidulle yhdisteelle.

4. Patenttivaatimuksessa 1 vaadittu menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että kaavan I, II tai III mukaisen yhdisteen hiiliketjun
-A- vapaa aminoryhmä asyloidaan tai alkyloidaan erikseen käyttämällä
t u n n e t t u a menetelmää.

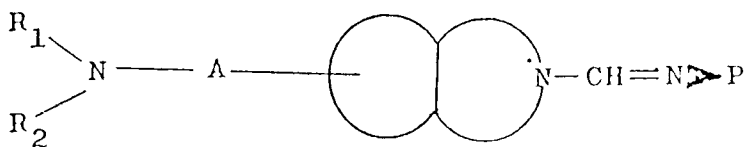
5. Patenttivaatimuksessa 1 vaadittu menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että kaavan I, II tai III mukaisen yhdisteen hiiliket-
juun -A- saadaan vapaa aminoryhmä suorittamalla valmistusmenetelmän
ajaksi suojatulle aminoryhmälle hydrolyysi tai hydraus.

Patentkrav.

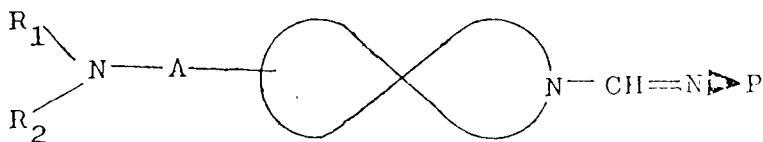
1. Förfarande för framställning av en förening med de allmänna formlerna I, II eller III



I



II

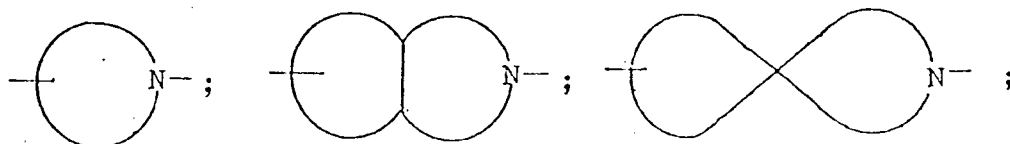


III

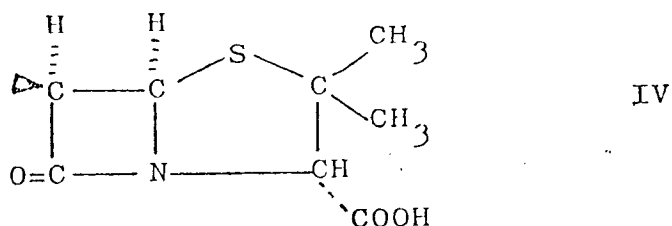
vari -A- står för en rakkedjad eller förgrenad, mättad eller omättad alifatisk kolväteradikal innehållande 1-6 kolatomer, vilken radikal valfritt kan vara substituerad med en aminoradikal;
 R_1 står för väte, eller en lägre alkylradikal med 1-4 kolatomer;
 R_2 står för väte, en lägre alkylradikal med 1-4 kolatomer, eller en monoacylradikal deriverad från en mono- eller dibasisk karbonsyra, svavelsyra, sulfonsyra, sulfinsyra, fosforsyra eller fosfonsyra, och R_2 kan beteckna en osubstituerad eller substituerad karbamoyl-, guanyl- och guanylkarbamoylradikal; R_1 och R_2 tillsammans med kväveatomen kan bilda en monocyklisk, mättad ring innehållande 4-8

kolatomer; ytterligare kan R_1 och R_2 tillsammans beteckna en radikal med formeln $\begin{matrix} R_3 \\ \diagdown \\ N-CH= \\ \diagup \\ R_4 \end{matrix}$, vari R_3 och R_4 vardera står för

väte, lägre alkyl, fenyl eller fenyl-lägre alkyl, eller vari R_3 och R_4 tillsammans med kväveatomen bildar en monocyklisk, mättad ring med 4-7 kolatomer; grupperingarna



betecknar mättade, monocykliska, bicykliska eller spirocykliska ringsystem innehållande från 4 till 11 kolatomer totalt; P står för penicillansyraradikalen med formeln IV



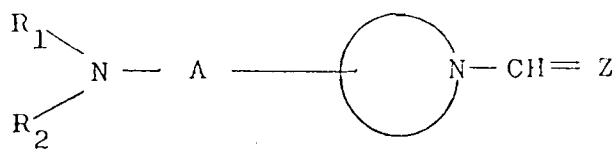
jämte salter av föreningarna med formlerna I, II och III med farmaceutiskt godtagbara, giftfria organiska och oorganiska syror och baser, och lätt hydrolyserbara farmaceutiskt godtagbara giftfria estrar av penicillansyraderivatet med formlerna I, II och III inklusive diestrar med formeln V



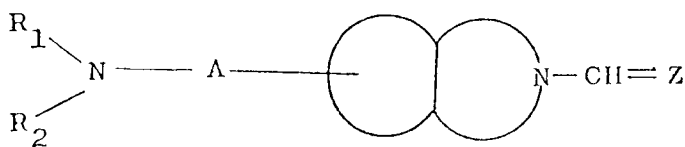
vari X och Y kan vara lika eller olika och står för en acylradikal av någon av föreningarna I, II och III, och Y ytterligare kan vara acylradikalen av andra kända β -laktam antibiotika, R_5 står för väte, metyl, etyl eller fenyl, och salter av dylika estrar med farmaceutiskt godtagbara, giftfria syror eller baser;

k ä n n e t e c k n a t därav, att man

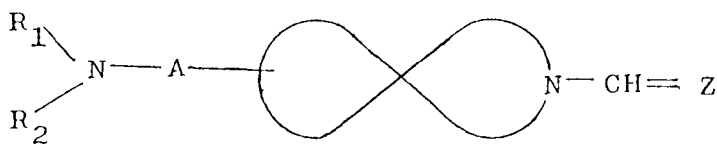
a) reagerar ett reaktivt derivat av en amid eller tioamid med de allmänna formlerna VI, VII eller VIII



VI

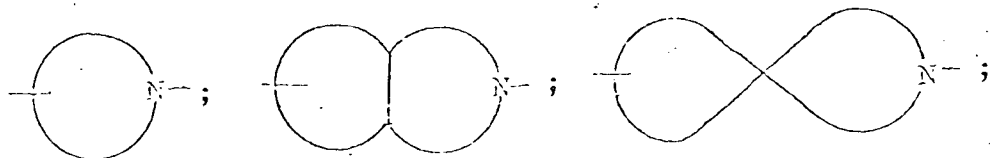


VII

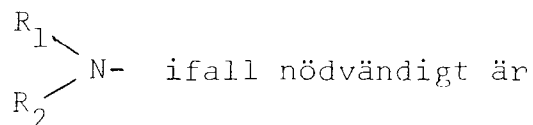


VIII

vari R_1 , R_2 , A och grupperingarna

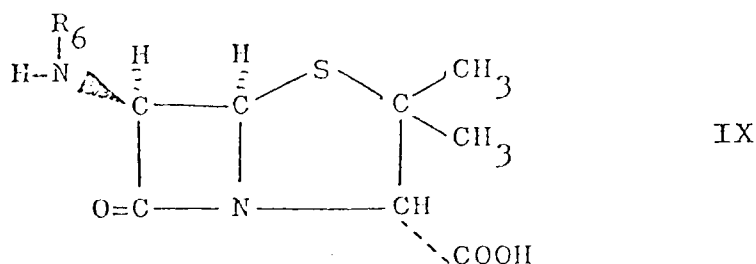


är som ovan definierats, eller

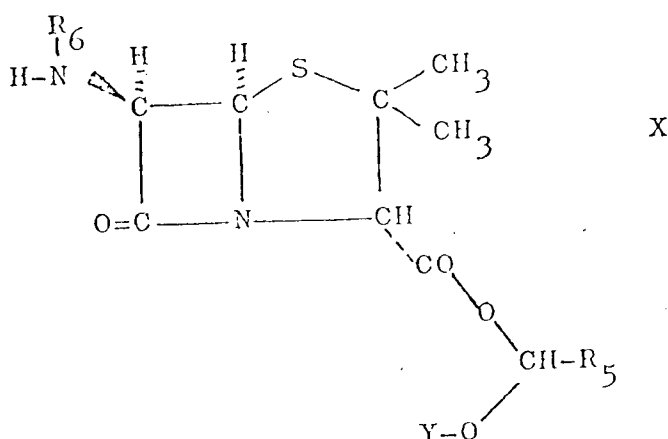


ifall nödvändigt är

skyddad eller ersatt av en nitro- eller en azidogrupp, eller en halogenatom, medan igen Z står för syre eller svavel, med ett 6-amino-penicillansyraderivat med den allmänna formeln IX



vari R_6 är väte eller en trialkylsilylgrupp, eller ett salt därav, eller med en ester av mellanprodukten med formeln IX, t.ex. en trialkylsilyl-, bensyl- eller cyanometylester eller en lätt hydrolyserbar ester såsom ovan definierats eller en ester med formeln X

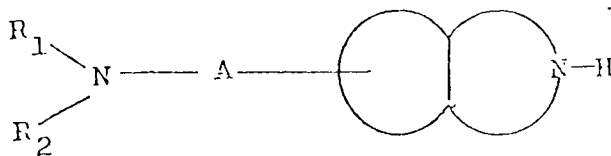


vari R_5 , R_6 och Y har ovan angivna betydelse, och ifall $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix} \text{N-}$ grupperingar skyddats under reaktionen, avlägsnas en dylik skyddsgrupp på känt sätt, och ifall både R_1 och R_2 är väte kan föreningarna med formlerna I, II och III valfritt erhållas från motsvarande nitro-, azido- eller haloföreningar genom hydrering eller en aminolys och, ifall önskvärt, då R_1 och R_2 står för väte, kan en alkylering, acylering eller omvandling till en amidinogrupp utföras på känt sätt, varefter, då en ester erhålls, reaktionen ifall önskvärt följs av en spjälkning till den fria syran, och då en fria syra erhålls kan den, ifall önskvärt, omvandlas till farmaceutiskt godtagbara, giftfria salter och lätt hydrolyserbara estrar därav, och deras salter, eller

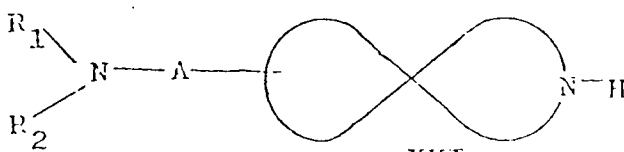
b) att man reagerar en förening med formlerna XIV, XV eller XVI



XIV

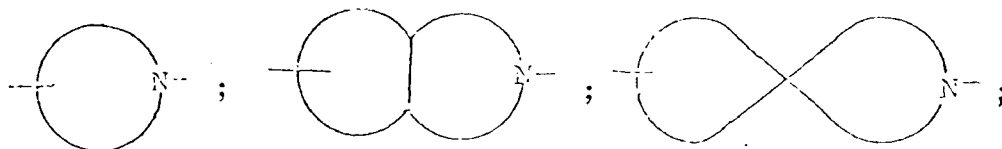


XV



XVI

vari R_1 , R_2 , A och grupperingarna



är som ovan definierats, eller $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N- \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$ ifall behövt är skyddad eller ersatt med nitro eller azido, eller en halogenatom, med en 6-alkoximetylenaminopenicillansyraester, och ifall $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N- \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$

grupperingen skyddats under reaktionen, avlägsnas en dylik skyddande grupp på känt sätt, och ifall både R_1 och R_2 är väte kan föreningarna med formlerna I, II och III valfritt erhållas från motsvarande nitro-, azido- eller haloföreningar genom hydrering eller en aminolys och, ifall önskvärt, då R_1 och R_2 står för väte, kan en alkylering, acylering eller omvandling till en amidinogrupp utföras på känt sätt, varefter, då en ester erhålls, reaktionen ifall önskvärt följs av en spjälkning till den fria syran, och då en fria syra erhålls kan den, ifall önskvärt, omvandlas till farmaceutiskt godtagbara, giftfria salter och lätt hydrolyserbara estrar därav, och deras salter.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en aminogrupp i kolkedjan -A- i formel I, II och III erhålls genom hydrering av motsvarande nitro- eller azidoderivat.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en amino-, alkyl-amino- eller dialkyl-amino-grupp i kolkedjan -A- i formlerna I, II och III införs genom aminolys av motsvarande halogensubstituerade förening.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en fri aminogrupp i koljedjan -A- i formlerna I, II och III acyleras eller alkyleras separat på i och för sig känt sätt.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en fri aminogrupp i koljedjan -A- i formlerna I, II och III kan erhållas från en temporärt skyddad aminogrupp genom hydrolys eller hydrering.