

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 820994 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 820994

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.03.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **22.03.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **24.09.1982**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

23.03.1981 US 246,453

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Crawford, Thomas Charles, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Jasys, Vytautas John, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Penisillaanihappo-1,1-dioksidin halometyyliestereiden (ja samansukuisten estereiden) valmistus.

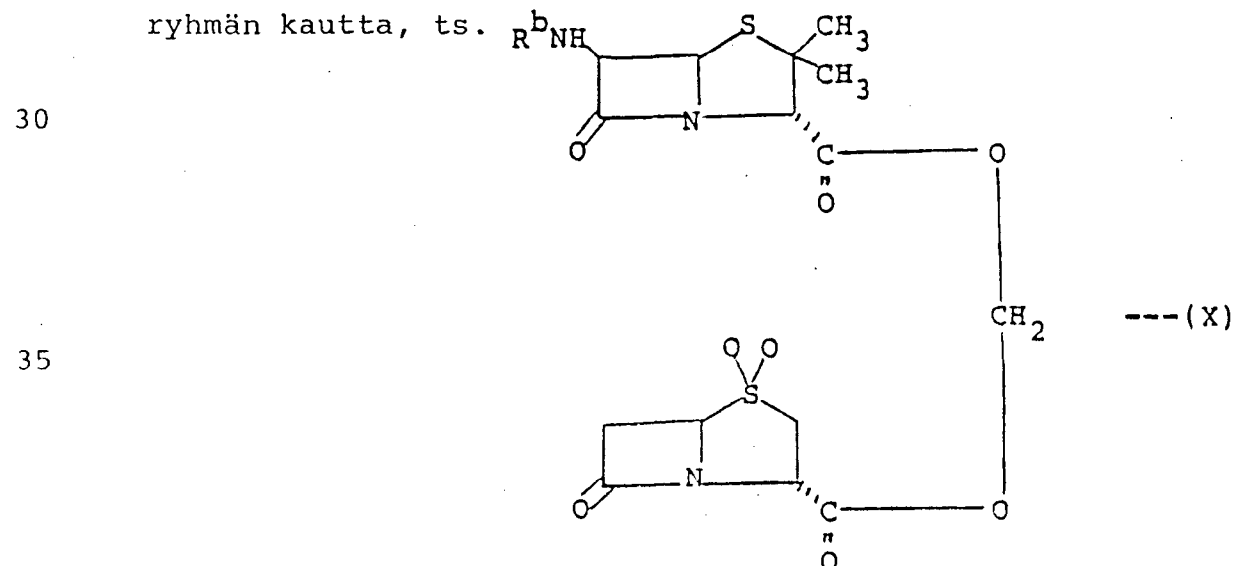
Förfarande för framställning av halometylestrar (och besläktade estrar) av penicillansyra-1,1-dioxid.

Penisillaanihappo-1,1-dioksidin halometyyliestereiden (ja samansukuisten estereiden) valmistus

Keksinnön kohteena on menetelmiä penisillaanihappo-1,1-dioksidin halometyyliestereiden, tiettyjen alkyylisulfonyylioksimetyyliestereiden ja aryylisulfonyylioksimetyyliestereiden valmistamiseksi, jotka ovat hyödyllisiä välituotteina valmistettaessa penisilliinihappo-1,1-dioksidin antibioottisia 6'-asyyliaminopenisillanoyylioksimetyylieste-
 reitä; sekä tiettyjä uusia 6-substituoituja ja 6,6-substituoituja penisillanaattiestereitä ja niiden vastaavia sulfoksideja ja sulfoneja, jotka ovat hyödyllisiä välituotteina näissä menetelmissä.

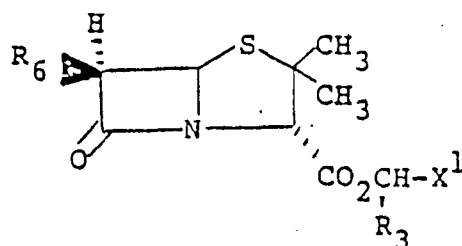
U.S. patentissa 4.234.579, julkaisu 18.11.1980, esitetään penisillaanihappo-1,1-dioksidi ja sen estereitä, jotka ovat helposti hydrolysoituvia in vivo, niiden käyttö bakteerinvastaisina aineina ja beta-laktaami-antibioottien tehokkuuden lisäämiseksi monia beta-laktamaasia tuottavia bakteereita vastaan. Penisillaanihappo, sen sulfoksidit ja sen tietyt esterit, mutta ei halometyyliestereitä tai sulfonyylioksimetyyliestereitä, esitetään hyödyllisinä välituotteina, jotka, hapettamisen jälkeen, muodostavat penisillaanihappo-1,1-dioksidia.

U.S. patentissa 4.244.951, julkaistu 13.1.1981 esitetään uusia bakteerinvastaisia aineita, joilla on kaava (X) ja joissa penisillaanihappo-1,1-dioksidi on sidottu tunnettuihin penisilliini-antibiootteihin metyleenidiokso-



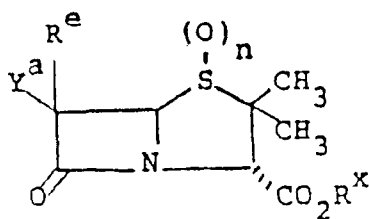
jossa R^b on luonnon tai puolisynteettisen penisilliinin asyyyliryhmä. Yhdisteitä (X) valmistetaan esimerkiksi saat-
tamalla penisilliinin karboksylaatti-suola, kuten natrium-,
kalium- tai tertiaarinen amiini-suola reagoimaan penisil-
laanihappo-1,1-dioksidin halometyyliesterin (tai saman-
sukuisen esterin) kanssa. Välituote-halometyyliesterit
valmistetaan esteröimällä penisillaanihappo-1,1-dioksidi.

Hollantilaisessa patenttihakemuksessa n:o 8.000.775,
julkaistu 15.8.1980, ja vastaavassa brittiläisessä patent-
tihakemuksessa n:o 2.044.255 esitetään myös kaavan (X) yh-
disteitä, joita voidaan valmistaa kaavan (I) välituotteista.
Kaavan (X) ja (I) yhdisteitä valmistetaan samalla tavalla
kuin on esitetty U.S. patentissa 4.244.951. Näissä hakemuk-
sissa esitetään myös kloorimetyyli-6,6-dibromipenisillaani-
happo sekä yhdisteitä, joilla on kaava:

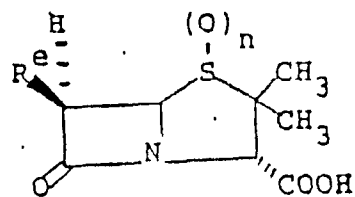


jossa R_3 on H tai CH_3 , X^1 on poistuva ryhmä kuten halogeeni
ja R_6 on halogeeniatomi. Esitetään myös 6-alfa-kloori- (ja
6-alfa-bromi)-penisillaanihappo-1,1-dioksidin halometyyli-
estereitä, jotka on valmistettu esteröimällä vastaavia 6-
alfa-halopenisillaanihappo-1,1-dioksidgeja.

Eurooppalaisessa patenttihakemuksessa n:o 13.617,
julkaistu 23.7.1980, esitetään menetelmä kaavan (XII)
beta-laktamaasi-estoaineiden valmistamiseksi sekä menetelmä
niiden valmistamiseksi välituotteista (XI):



(XI)



(XII)

jossa R^e on (muun muassa) H tai halogeeni, n on 0, 1 tai 2; Y^a on isosyaani, kun R^e on H, ja Y^a on aryyliselenyyli, kun R^e on kloori; R^x on H tai karboksyyli-suojaryhmä, joka käsittää tiettyjä tertiaarisia amiinisuoloja ja tiettyjä yhteensopivia estereitä muodostavia radikaaleja, kuten bentsyylin, määrätyn substituoidun bentsyylin, määrätyn tertiaarisen alkyylin, 2,2,2-trikloorietyylin, trimetyylisilyylin tai trialkyyli-*titina*estereitä, käsittelemällä yhdistettä (XI) triaryylitinahydridillä, dialkyyli-*titina*hydridillä tai trialkyyli-*titina*hydridillä ja toteuttamalla valinnaisesti sen jälkeen yksi tai useampi seuraavista vaiheista:

- (i) muutetaan sulfidi ($n = 0$), sulfoksidi ($n = 1$) tai sulfoni ($n = 2$) erilaiseksi tällaiseksi ryhmäksi;
- (ii) poistetaan karboksyyli-suojaryhmä, mikäli sellainen on läsnä;
- (iii) muutetaan vapaa happo farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolakseen.

U.S. patentissa 3.996.235 esitetään 6-isosyaani ($C=N-$)-substituoituja penisilliinejä, niiden vastaavia sulfoksideja, karboksylaatti-suoloja ja -estereitä, sekä myös menetelmiä niiden valmistamiseksi vastaavasta 6-beta-formyyliaminopenisillanaatista reaktiolla fosgeenin kanssa happoakseptorin läsnä ollessa. Tuotteet eristetään 6-alfa-isosyaani- ja 6-beta-isosyaanipenisillanaattien seoksina.

Barton et al., *Journal of the Chemical Society* (Lontoo), Perkin I, 2657 (1980) esittävät tri-*n*-butyyli-*titina*hydridin käytön aminoglykosideista johdettujen isonitriilien ja isotiosyanaattien hydrogenolyysissä vastaavien hiilivetyjen saamiseksi.

6-halopenisillaanihappoja ovat esittäneet Cignarella et al., *Journal of Organic Chemistry*, 27, 2668 (1962) ja lisäksi niitä on esitetty U.S. patentissa n:o 3.206.469; 6-halopenisillaanihappojen hydrogenolyysi penisillaanihakoksi on esitetty brittiläisessä patentissa n:o 1.072.108.

Harrison et al., *Journal of the Chemical Society*

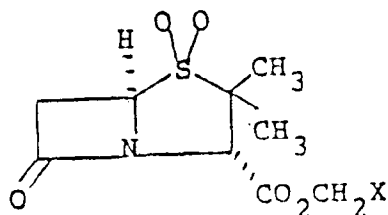
(Lontoo), Perkin I, 1772 (1976) esittävät: (a) 6,6-dibromipenisillaanihapon hapettamisen m-klooriperbentsoehapolla antamaan vastaavien alfa- ja beta-sulfoksidien seos;

(b) metyyli-6,6-dibromipenisillanaatin hapettamisen m-klooriperbentsoehapolla antamaan metyyli-6,6-dibromipenisillanaatti-1,1-dioksidi; (c) metyyli-6-alfa-klooripenisillanaatin hapettamisen m-klooriperbentsoehapolla antamaan vastaavien alfa- ja beta-sulfoksidien seos; ja (d) metyyli-6-bromipenisillanaatin hapettamisen m-klooriperbentsoehapolla antamaan vastaavien alfa- ja beta-sulfoksidien seos.

Clayton, Journal of the Chemical Society (Lontoo) (c), 2123, (1969), esittää: (a) 6,6-dibromi- ja 6,6-dijodipenisillaanihapon valmistuksen; (b) 6,6-dibromipenisillaanihapon hapettamisen natriumperjodaatilla antamaan vastaavien sulfoksidien seos; (c) metyyli-6,6-dibromipenisillanaatin hydrogenolyysin antamaan metyyli-6-alfa-bromipenisillanaatti; (d) 6,6-dibromipenisillaanihapon ja sen metyyliesterin hydrogenolyysin antamaan penisillaanihappo ja vastaavasti sen metyyliesteri; ja (e) metyyli-6,6-dijodipenisillanaatin ja metyyli-6-alfa-jodipenisillanaatin seoksen hydrogenolyysin antamaan puhdas metyyli-6-alfa-jodipenisillanaatti.

Belgialaisessa patentissa 882.028, myönnetty 9.9.1980, esitetään menetelmä penisillaanihappo-1,1-dioksidin ja sen helposti hydrolysoituvien in vivo estereiden valmistamiseksi hapettamalla 6-halopenisillanaatti tai 6,6-dihalopenisillanaatti vastaavaksi 1,1-dioksidiksi ja dehalogenoimalla sitten antamaan haluttu penisillanaatti-1,1-dioksidi.

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä penisillaanihappo-1,1-dioksidin halometyyliestereiden ja sulfonyyloksimetyyliestereiden valmistamiseksi, joilla on kaava:

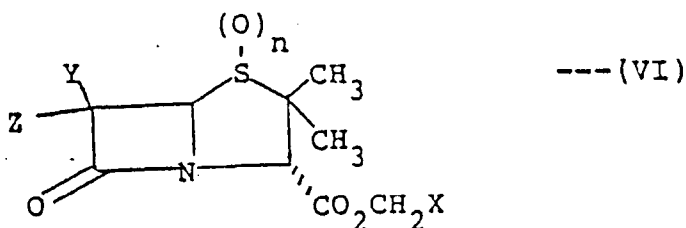


---(I)

jossa X on Cl, Br, I tai OSO_2R^1 , jossa R^1 on 1 - 6 hiili-
 atomia sisältävä alkyyli, tai $\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^2$, jossa R^2 on H, Cl,
 Br, I, NO_2 tai alkyyli tai alkoksi, joissa on 1 - 3 hiili-
 atomia. Kaavan (I) yhdisteet ovat käyttökelpoisia välituot-
 teita edellä esitettyjen kaavan (X) arvokkaiden antibiootti-
 en valmistamiseksi. Jälkimmäiset yhdisteet ovat erityisen
 käyttökelpoisia torjuttaessa beta-laktamaasia tuottavien
 bakteerien aiheuttamia infektioita. Erityisen arvokkaita
 yhdisteitä (X) ovat esim. ne, joissa R^b on 2-amino-2-fenyy-
 liasetyyli, 2-amino-2-(4-hydroksifenyyli)asetyyli, 2-karbok-
 si-2-fenyyliasetyyli, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyt-
 tävät suolat.

Keksinnön menetelmä, jolla on merkittäviä etuja ver-
 rattuna alan aikaisempiin menetelmiin kaavan (I) yhdistei-
 den valmistamiseksi, käsittää vaiheet, joissa

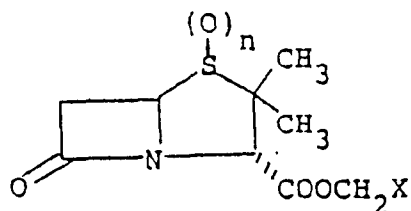
(1) saatetaan yhdiste, jolla on kaava:



jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä yhdisteelle (I), n on 0,
 1 tai 2; Y ja Z ovat kumpikin Cl, Br tai I, tai Y on H ja
 Z on jäsen, joka on valittu ryhmästä Cl, Br, I, $\text{C}=\text{N}-$ (iso-
 syaani) ja $\text{SCN}-$ (isotiosyanaatti), tai
 Y on $\text{SeC}_6\text{H}_4\text{R}^2$, jossa R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä ja Z
 on Cl tai Br; reaktion suhteen inertissä liuottimessa rea-
 goimaan pelkistävän aineen kanssa, joka valitaan:

(a) ryhmästä, joka käsittää triaryylitinahydridejä,
 dialkyyylitinadihydridejä ja trialkyyylitinahydridejä, jolloin
 ariyyli on fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu alkyy-
 lillä tai alkoksilla, joissa on 1 - 3 hiiliatomia, hydroksil-
 la tai nitrolla, ja jokaisessa alkyyli-ryhmässä on 1 - 6
 hiiliatomia; tai

(b) vedystä ja jalometalli-katalyytistä; niin että, kun Y ja Z ovat kumpikin Cl, Br tai I, tai Y on H ja Z on Cl, Br tai I, on pelkistin (a) tai (b), ja kun Y on H ja Z on $\text{C}=\text{N}^-$ tai SCN^- , tai Y on $\text{SeC}_6\text{H}_4\text{R}^2$ ja Z on Cl tai Br, on pelkistin (a), antamaan yhdiste, jolla on kaava:



---(V)

ja

(2) kun n on 0 tai 1, saatetaan vaiheessa (1) saatu yhdiste reagoimaan hapettavan aineen kanssa, joka valitaan natriumpermanganaatista, kalsiumpermanganaatista, kaliumpermanganaatista, vetyperoksidista tiettyjen siirtymämetalli-katalyyttien läsnäollessa, peretikkahaposta tai m-klooriperbentsoehaposta; reaktion suhteen inertin liuottimen läsnäollessa.

Edullisia hydridi-pelkistimiä (a), joita käytetään toteutettaessa vaihe (1) kaavan (VI) yhdisteillä, ovat trifenyylitinahydridi ja tri-n-butyylitinahydridi, jälkimmäisen ollessa erityisen edullinen. Kun käytetään hydridi-pelkistimiä, suoritetaan pelkistäminen edullisesti radikaali-initiaattorin läsnäollessa. Esimerkkejä sopivista radikaali-initiaattoreista ovat ultraviolettivalo, di-t-butyyliperoksidi ja atsobis-isobutyronitriili. Edullinen lämpötila reaktiota varten hydridien kanssa on n. 0°C :sta reaktion suhteen inertin liuottimen kiehumapisteeseen. Eräs erityisen edullinen lämpötila-alue on alue n. 60°C :sta liuottimen kiehumapisteeseen.

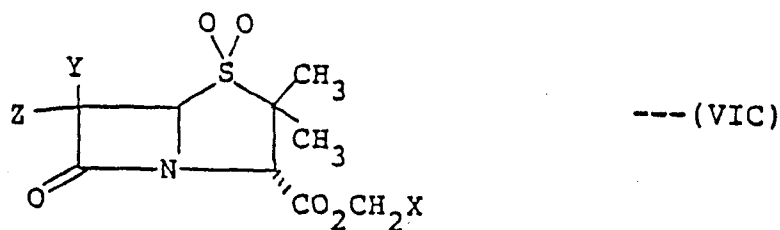
Kun vaiheessa (1) käytetty pelkistin on (b), vety ja jalometallikatalyytti, on edullista käyttää jalometallikatalyytteinä esim. nikkeliä, palladiumia, platinaa tai

rodiumia. Eräs erityisen edullinen jalometallikatalyytti on palladium. Reaktio saatetaan edullisesti tapahtumaan reaktion suhteen inertin liuottimen läsnäollessa paineessa n. ilmakehän paineesta n. 100 kg/cm²:iin (1400 psi) lämpötilassa väliltä n. 0 - 60°C.

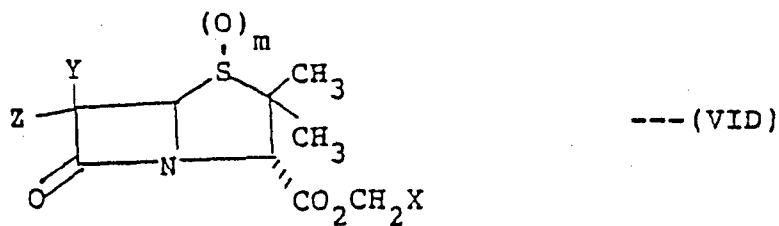
Vaiheessa (2) ovat edullisia hapettimia kaliumpermanganaatti, m-klooriperbentsoehappo sekä vetyperoksidi tiettyjen siirtymämetallikatalyyttien läsnäollessa. Edullinen lämpötila hapetusvaiheelle on väliltä n. -30 - 60°C.

Erityisen edullisia arvoja n:lle ovat 0 ja 2.

Keksintö antaa myös menetelmän 1,1-diokso-välituotteiden valmistamiseksi, joilla on kaava:



jossa X, Y ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä yhdisteelle (VI), joka menetelmä käsittää sulfidin tai sulfoksidin, jolla on kaava:



jossa m on 0 tai 1, saattamisen reagoimaan hapettimen kanssa, joka valitaan kaliumpermanganaatista, natriumpermanganaatista, kalsiumpermanganaatista, vetyperoksidista tiettyjen

siirtymämetalli-katalyyttien läsnäollessa, peretikkahaposta tai m-klooriperbentsoehaposta, reaktion suhteen inertin liuottimen läsnäollessa lämpötilassa väliltä $-30 - 60^{\circ}\text{C}$.

Erityisen edullisesti X on Cl, Br, I, metaanisulfonyylioksi ja 4-tolueenisulfonyylioksi. Eräs erityisen edullinen merkitys X:lle on Cl.

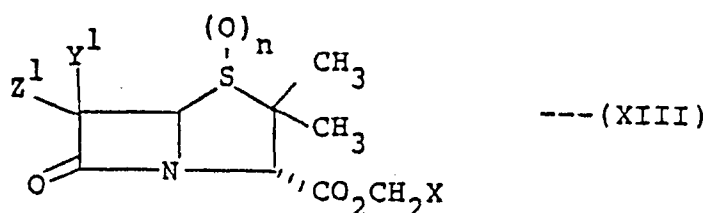
Erityisen edullisia merkityksiä Y:lle ja Z:lle ovat:

Y ja Z ovat kumpikin Cl, Br tai I ja

Y on H ja Z on Cl, Br, I, $\text{C}=\text{N}-$ tai $\text{SCN}-$.

Varsin edullisia merkityksiä Y:lle ja Z:lle, kun ne ovat samoja, on että kumpikin on Br, ja Y on H ja Z on Br.

Keksintö antaa lisäksi tiettyjä uusia kaavan (VI) välituotteita, jotka ovat käyttökelpoisia edellä esitettyjen kaavan (I) yhdisteiden valmistuksessa keksinnön menetelmällä. Nämä uudet välituotteet määritellään kaavalla:

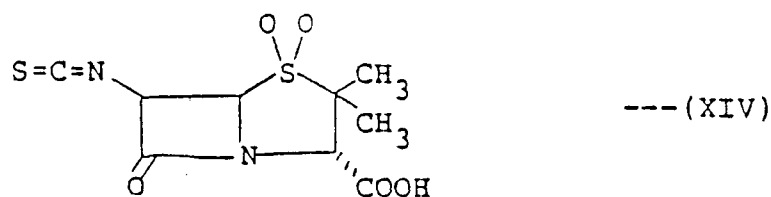


jossa X ja n tarkoittavat samaa kuin yhdisteelle (VI), Y^1 on H ja Z^1 on $\text{C}=\text{N}-$ tai $\text{SCN}-$, tai Y^1 on $\text{SeC}_6\text{H}_4\text{R}^2$ ja Z^1 on Cl tai Br, R^2 on H, Cl, Br, I, NO_2 tai alkyyli tai alkoksi, joissa on 1 - 3 hiiliatomia.

Erityisen edullisia välituotteita (XIII) ovat ne, joissa n on 0 tai 2, Y^1 on H ja Z^1 on $\text{C}=\text{N}-$ tai $\text{SCN}-$.

Vieläkin edullisempia ovat ne yhdisteet (XIII), joissa n on 0 tai 2, Y^1 on H ja Z^1 on $\text{C}=\text{N}-$ ja X on Cl, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}$ tai $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}$.

Lisäksi keksintö antaa uusia välituotteita, joilla on kaava:



5 ja jotka ovat käyttökelpoisia valmistettaessa vastaavia
kaavan (VI) isotiosyanaattiestereitä.

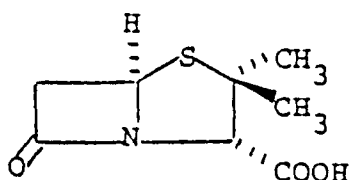
Uusia ovat myös välituote-sulfoksidit, joilla on
kaava (V, $n = 1$) ja jotka ovat käyttökelpoisia valmistet-
taessa kaavan (I) haluttuja sulfoneja hapettamalla. Varsin
10 edullisia uusia sulfoksidi-välituotteita ovat:

kloorimetyyli-penisillaanihappo-1-oksidi,
metyylisulfonyylioksimetyyli-penisillaanihappo-1-
oksidi ja

p-tolyylisulfonyylioksimetyyli-penisillaanihappo-
15 1-oksidi.

Kuten tekniikan tasolla on tunnettua, esiintyvät
edellä mainitut sulfoksidit sekä alfa- että beta-konfigu-
raatioissa ja niiden seoksina. Edellä mainittujen sulfoksi-
dien mikä tahansa ja kaikki muodot sisällytetään tähän.

20 Tämän keksinnön kohteena ovat penisillaanihapon,
jota edustaa seuraava rakennekaava:



johdannaiset. Penisillaanihapon johdannaisissa substituen-
tin katkoviiva-sidos (IIII) bisykliseen renkaaseen osoittaa,
30 että substituentti on renkaan tason alapuolella. Tällaisen
substituentin sanotaan olevan alfa-asemassa. Kääntäen
osoittaa substituentin leveäviivainen sidos (—)bisykliseen
renkaaseen, että substituentti on renkaan tason yläpuolella.
Tätä jälkimmäistä konfiguraatiota nimitetään beta-konfigu-
35 raatioksi. Substituentin yhtäjaksoinen sidosviiva (—),
kuten tässä käytetään, bisykliseen renkaaseen osoittaa, että

organo-tina-hydrideistä tai vedystä jalometalli-katalyytin läsnäollessa. Niille lähtöyhdisteille, joilla on kaava (VI), jossa Y on vety tai halogeeni ja Z on halogeeni, voidaan pelkistimenä käyttää joko organo-tina-hydridejä tai vetyä ja jalometallikatalyyttiä. Kuitenkin, kun käytetään kaavan (VI), jossa Y on vety ja Z on isosyaani tai isotiosyanaatti, tai kun Y on $R^2C_6H_4Se$ ja Z on Cl tai Br, yhdisteitä, käytetään organo-tina-hydridi-pelkistintä.

Edullisia organo-tina-hydridi-pelkistimiä ovat dialkyyylitinadihydridit, trialkyyylitinahydridit, joissa on 1 - 6 hiiliatomia jokaisessa alkyyyliryhmässä, sekä triaryylitinahydridit, joissa aryyli on fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu nitrolla tai alkyyylillä tai alkoksilla, joissa on 1 - 3 hiiliatomia. Erityisen edullisia ovat tri-fenyyylitinahydridi ja tri-n-butyyylitinahydridi. Tällöin jälkimmäinen on erityisen edullinen taloudellisuus- ja tehokkuussyistä.

Reaktio, jossa käytetään tina-hydridejä, saatetaan yleensä tapahtumaan reaktion suhteen inertin liuottimen läsnäollessa. Sopivia liuottimia käytettäväksi organo-tina-hydridi-pelkistimien kanssa, ovat ne, jotka pääasiallisesti liuottavat kaavan (VI) lähtöyhdisteen, mutta eivät itse reagoi hydridi-pelkistimen kanssa. Esimerkkejä tällaisista liuottimista ovat aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni, ksyleeni, klooribentseeni ja naftaleeni; sekä eetterit, kuten etyylieetteri, isopropyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani ja 1-,2-dimetoksietaani. Erityisen edullisia liuottimia taloudellisuuden ja tehokkuuden kannalta ovat bentseeni ja tolueeni.

Toteutettaessa hydrogenolyysi käyttäen organo-tina-hydridi-pelkistimiä, kun kaavan (VI) lähtöyhdiste on 6-substituoitu yhdiste, jossa Y on vety ja Z on halogeeni, $C\equiv N$ - tai SCN -, tarvitaan teoreettisesti vain yksi mooli trialkyyli- tai triaryyli-tina-hydridiä tai puoli moolia dialkyyylitinadihydridiä moolia kohti (VI). Kaavan (VI) 6,6-disubstituoiduilla yhdisteillä tarvitaan teoreettisesti kaksin-

kertainen hydridi-määrä. Käytännössä käytetään usein pientä hydridin ylimäärää, esim. 5 - 50 mooli-%:n ylimäärää täydellisen reaktion takaamiseksi.

Hydrogenolyysi organo-tina-hydrideillä tulee pääasiallisesti täydelliseksi edellä esitetyissä edullisissa olosuhteissa käyttämättä katalyyttiä. Reaktiota joudutetaan kuitenkin vapaiden radikaalien lähteen avulla, kuten esim. ultravioletti-valolla tai katalyyttisellä määrällä atsobisisobutyronitriiliä tai peroksiedeja kuten bentsoyyliperoksidia. Katalyyttinen määrä atsobisisobutyronitriiliä on edullinen vapaiden radikaalien lähde tätä reaktiota varten.

Tyypillisesti kaavan (VI) yhdiste liuotetaan reaktion suhteen inerttiin liuottimeen, liuos pidetään inertissä atmosfäärissä, esim. typpi- tai argon-atmosfäärissä, ja sopiva määrä organo-tina-hydridiä ja, valinnaisesti vapaiden radikaalien lähde, esim. atsobisisobutyronitriiliä lisätään ja syntynyttä seosta sekoitetaan lämpötilassa edulliselta alueelta n. 0°C:sta liuottimen kiehumapisteeseen asti. Reaktio on tavallisesti täydellinen ajassa muutamasta minuutista n. muutamaan tuntiin, esim. 5 minuutista tolueenin kiehumapisteessä n. 20 tuntiin 0°C:ssa. Kaavan (V) tai (I) tuote eristetään sitten alaan perehtyneiden tunetmin menetelmin. Esimerkiksi haihduttamalla liuotin ja jäännöksen piihappogeeli-kromatografialla.

Kun hydrausvaihe toteutetaan käyttäen vetyä jalometalli-katalyytin läsnäollessa, on sopiva menettelytapa tämän muutoksen suorittamiseksi sekoittaa tai ravistella kaavan (VI) yhdisteen liuosta vetyatmosfäärissä tai vedyssä, joka on sekoitettu inertin jatkoaineen kuten typen tai argonin kanssa, jalometalli-hydrauskatalyytin läsnäollessa. Sopivia liuottimia tätä hydrausreaktiota varten ovat ne, jotka pääasiallisesti liuottavat kaavan (VI) lähtöyhdisteen, mutta jotka eivät itse hydraudu tai osallistu hydrogenolyysiin. Esimerkkejä tällaisista liuottimista ovat eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani

ja 1,2-dimetoksietaani; pienmolekyyllipainoiset esterit, kuten etyyliasetaatit ja butyyliasetaatit; tertiaariset amidit, kuten N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi ja N-metyylypyrrolidoni; vesi; ja niiden seokset. Lisäksi on useinkin toivottavaa puskuroida reaktioseos, niin että voidaan toimia pH-alueella n. 4 - 9, ja edullisesti alueella n. 6 - 8. Tavallisesti käytetään boraatti-, bikarbonaatti- ja fosfaatti-puskureita. Vetykaasun johtaminen reaktioväliaineeseen suoritetaan yleensä toteuttamalla reaktio suljetussa astiassa, joka sisältää kaavan (VI) yhdisteen, liuottimen, katalyytin ja vetyä. Paine reaktioastian sisällä voi vaihdella n. 1:stä n. 100 kg/aan/cm². Edullinen painealue, kun atmosfääri reaktioastian sisällä on pääasiallisesti puhdasta vetyä, on väliltä n. 2 - n. 5 kg/cm². Hydrogenolyysi saatetaan yleensä tapahtumaan lämpötilassa väliltä n. 0°C - n. 60°C ja edullisesti välillä n. 25°C - n. 50°C. Käyttämällä edullisia lämpötila- ja painearvoja tapahtuu hydrogenolyysi yleensä muutamassa tunnissa, esim. n. 2 tunnista n. 20 tuntiin. Edulliset jalometallikatalyytit, joita tässä hydrausreaktiossa käytetään, ovat ainetyyppejä, joka alalla tunnetaan tällaista muutosta varten, esimerkiksi nikkeli, palladium, platina ja rodium. Palladium on erityisen edullinen. Katalyyttiä on tavallisesti läsnä määrässä n. 0,01:stä n. 25 paino-%:iin ja edullisesti n. 0,1 - n. 10 paino-%, laskettuna kaavan (VI) yhdisteestä. Usein on sopivaa suspendoida katalyytti inkertille kantimelle; eräs erityisen sopiva katalyytti on palladium suspendoituna inertille kantimelle kuten hiilelle.

Kun hydrogenolyysi on pääasiallisesti täydellinen, eristetään kaavan (V) tai (I) haluttu tuote sitten standardimenetelmin, esim. katalyytti poistetaan suodattamalla, liuotin haihdutetaan ja tuote puhdistetaan, jos niin halutaan, hyvin tunnetuin menetelmin, kuten kiteyttämällä tai kromatografisesti.

Kun edellä kuvatuilla hydrausmenetelmillä saatu tuote

on sulfidi tai sulfoksidi, jossa n on vastaavasti 0 tai 1, tarvitaan lisäksi hapetusvaihe antamaan kaavan (I) haluttu sulfoni. Samalla kun tässä vaiheessa voidaan käyttää joukkoa erilaisia hapettimia, jotka ovat alalla tunnettuja sulfidien tai sulfoksidien muuttamiseksi sulfoneiksi, ovat edullisia hapettimia alkalimetalli-permanganaatit, maaalkalimetalli-permanganaatit, vetyperoksidi tiettyjen siirtymämetalli-katalyyttien läsnäollessa ja orgaaniset peroksi-karboksyylihapot. Erityisen edullisia tällaisia hapettimia ovat natriumpermanganaatti, kaliumpermanganaatti, kalsiumpermanganaatti, vetyperoksidi tiettyjen siirtymämetallikatalyyttien läsnäollessa, peretikkahappo ja m -klooriperbentsoehappo. Erityisen edullisia hapettimia ovat kaliumpermanganaatti ja m -klooriperbentsoehappo.

Kun edellä määritellyn kaavan (V), jossa n on 0, yhdiste hapetetaan vastaavaksi kaavan (I) yhdisteeksi käyttäen metalli-permanganaattia, saatetaan reaktio yleensä tapahtumaan käsittelemällä kaavan (V) yhdistettä $n. 0,5 - 10$ mooliekvivalentilla, ja edullisesti $n. 1 - n. 4$ mooliekvivalentilla, permanganaattia sopivassa, reaktion suhteen inertissä liuotinsysteemissä. Kun tämä kaavan (V) yhdiste on sulfoksidi, jossa n on 1, käytetään tavallisesti noin puolet edellä mainitusta metalli-permanganaatti-määrästä.

Eräs sopiva, reaktion suhteen inertti liuotinsysteemi, on systeemi, joka ei ole haitallisesti vuorovaikutuksessa lähtöaineiden eikä tuotteen kanssa, ja usein käytetään vettä. Jos halutaan, voidaan lisätä rinnakkaisliuotin, joka on veden kanssa sekoittuva mutta ei ole vuorovaikutuksessa permanganaatin kanssa, kuten esim. tetrahydrofuraania tai asetonia. Reaktio voidaan saattaa tapahtumaan lämpötilassa väliltä $n. -30^{\circ} - n. 60^{\circ}\text{C}$, ja edullisesti se saatetaan tapahtumaan välillä $n. -10^{\circ} - n. 10^{\circ}\text{C}$. Noin 0°C :ssa reaktio on normaalisti pääasiallisesti täydellinen lyhyessä ajassa, esim. kahdessa tunnissa. Vaikak reaktio voidaan toteuttaa neutraaleissa, emäksisissä tai happamissa olosuhteissa, on edullista toimia pH:ssa väliltä $n. 4 - 9$. On

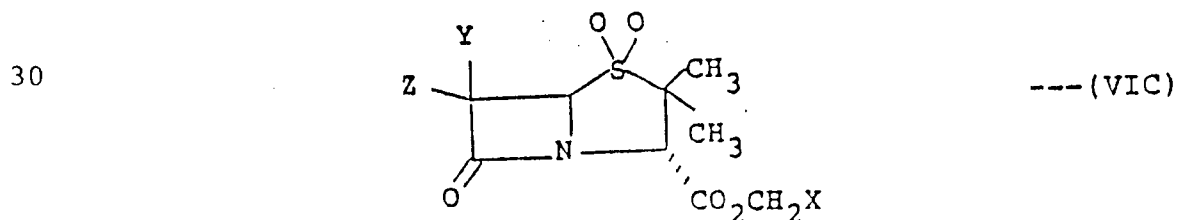
kuitenkin olennaista valita olosuhteet, joilla vältetään kaa-
 vojen (V) tai (I) yhdisteen beta-laktaami-rengassysteemin
 hajoaminen. Itse asiassa on usein edullista puskuroida
 reaktioväliaineen pH neutraalisuuden läheisyyteen. Tuote
 5 otetaan talteen tavanomaisin menetelmin. Mahdollinen
 permanganaatti-ylimäärä hajotetaan tavallisesti käyttäen
 natriumbisulfiittia, ja sitten, jos tuote ei ole liuok-
 sessa, se otetaan talteen suodattamalla. Se erotetaan
 mangaanidioksidista uuttamalla se orgaaniseen liuottimeen
 10 ja poistamalla liuotin haihduttamalla. Vaihtoehtoisesti,
 jos tuote on liuoksessa reaktion lopussa, se eristetään
 tavallisella liuotinuuttomenetelmällä.

Kun kaavan (V), jossa n on 0, yhdiste hapetetaan
 vastaavaksi kaavan (I) yhdisteeksi käyttäen peroksikarbok-
 15 syylihappoa, saatetaan reaktio tavallisesti tapahtumaan
 käsittelemällä kaavan (V) yhdistettä $n. 1 - n. 6$ mooliekvi-
 valentilla, ja edullisesti $n. 2,2$ mooliekvivalentilla hape-
 tinta reaktion suhteen inertissä orgaanisessa liuottimessa.
 Kuten edellä, tarvitaan vain puolet peroksikarboksyylihapon
 20 määrästä, kun käytetään kaavan (V) vastaavia sulfoksideja.
 Edullisia tällaisia liuottimia ovat klooratut hiilivedyt,
 kuten dikloorimetaani, kloroformi ja 1,2-dikloorietaani;
 sekä eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani ja
 1,2-dimetoksietaani. Tämä reaktio saatetaan normaalisti
 25 tapahtumaan lämpötilassa $n. -30^{\circ}\text{C}$:sta $n. 60^{\circ}\text{C}$:seen ja edulli-
 sesti välillä $n. 15 - 30^{\circ}\text{C}$. Noin 25°C :ssa käytetään tavalli-
 sesti $n. 2 - n. 16$ tunnin reaktioaikoja. Tuote eristetään
 normaalisti poistamalla liuotin haihduttamalla tyhjössä.
 Reaktiotuote voidaan puhdistaa tavanomaisin menetelmin, kuten
 30 edellä ja esimerkeissä on selostettu.

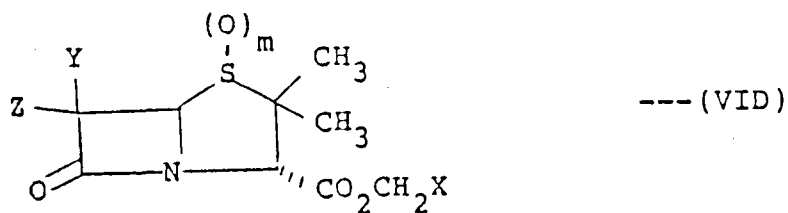
Kun vetyperoksidia käytetään tiettyjen siirtymämetalli-
 katalyyttien läsnäollessa hapettamaan sulfidi tai
 sulfoksidi, kuten kaavan (V), jossa n on 0 tai 1, yhdisteet
 vastaaviksi sulfoneiksi, joissa n on 2, ovat edullisia siir-
 35 tymämetalli-katalyyttejä epäorgaaniset volframi-, molybdeen-

tai sirkonium-yhdisteet, joissa metallit ovat korkeimmassa
 hapetustilassaan. Esimerkkejä tällaisista yhdisteistä ovat
 volframihappo, natriumvolframaatti, sirkoniumtetrakloridi
 ja kaliummolybdaatti. Katalyyttinä käytetyt siirtymämetal-
 5 liyhdisteet ovat edullisesti vesipitoisen liuoksen tai
 kolloidisen suspension muodossa. Reaktio, jossa käytetään
 edullisia siirtymämetalli-katalyyttejä, voidaan saattaa
 tapahtumaan pH-alueella n. 3 - 9, edullinen on kuitenkin
 pH väliltä n. 4 - 7. Kun hapetettava yhdiste on sulfidi,
 10 kuten kaavan (V) sulfidi, jossa n on 0, tarvitaan vähintään
 2 moolia vetyperoksidia moolia kohti tätä sulfidia antamaan
 vastaava sulfoni. Kuitenkin sulfoksidien hapettamiseksi
 sulfoneiksi tai sulfidien hapettamiseksi sulfoksideiksi
 tarvitaan ainoastaan yksi mooli vetyperoksidia antamaan
 15 haluttu tuote. Edullisia reaktion suhteen inerttejä liuot-
 timia hapettamista varten vetyperoksidilla ja siirtymämetal-
 li-katalyytillä ovat alemmat alkanolit, kuten metanoli,
 etanoli ja isopropanoli; etyleeniglykoli, etyyliasetaatti,
 1,2-dimetoksietaani, vesi ja niiden seokset. Samalla kun
 20 hapettaminen voidaan suorittaa laajalla lämpötila-alueella,
 on edullinen lämpötila-alue n. 20 - 60°C, jossa lämpötilas-
 sa hapettuminen on tavallisesti täydellinen ajassa n. 2
 tunnista 2 päivään, esim. yli yön. Haluttu tuote eristetään
 sitten ja se voidaan haluttaessa puhdistaa edellä ja esi-
 25 merkeissä kuvatuin menetelmin.

Keksintö antaa myös menetelmän 1,1-diokso-väli-
 tuotteen valmistamiseksi, joilla on kaava:



35 jossa X, Y ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä, ja se kä-
 sittää sulfidin tai sulfoksidin, jolla on kaava:



5

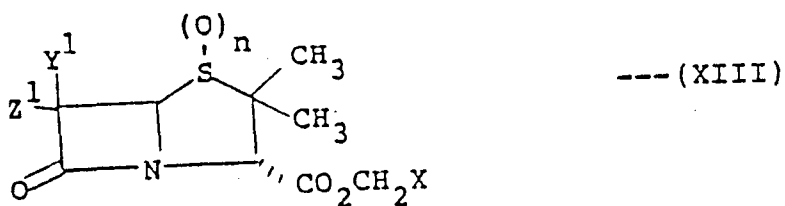
jossa m on 0 tai 1, saattamisen reagoimaan hapettimen kanssa.

Tässä menetelmässä voidaan käyttää valikoimaa hapettimia, jotka ovat alalla tunnettuja sulfidien ja sulfoksidien muuttamiseksi sulfoneiksi. Edulliset hapettimet ovat kuitenkin samat alkalimetallipermanganaatit, maa-alkalimetallipermanganaatit, vetyperoksidi tiettyjen siirtymämetalli-katalyyttien läsnäollessa ja orgaaniset peroksi-karboksylihapot, jotka edellä esitettiin kaavan (V) sulfidien ja sulfoksidien hapettamiseksi halutuiksi kaavan (I) tuotteiksi. Lisäksi edulliset olosuhteet edullisten hapettimien käyttöä varten ovat samat kuin edellä annetut.

Kaavan (VIC) tuotteet ovat käyttökelpoisia välituotteita kaavan (I) haluttujen estereiden valmistusta varten edellä esitetyllä aloitusmenetelmällä.

Lisäksi keksintö antaa tiettyjä uusia välituotteita, jotka ovat käyttökelpoisia kaavan (I) yhdisteiden valmistuksessa. Näillä uusilla välituotteilla on kaava:

25

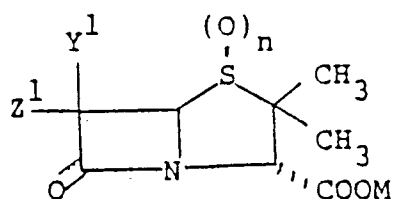


30

jossa n, Z, Y¹ ja Z¹ tarkoittavat samaa kuin edellä.

Yhdisteitä (VI) ja (XIII) saadaan esimerkiksi esteröimällä vastaavan kaavan (III) 3-karboksyylaatti-suola yhdisteellä, jolla on kaava XCH₂X²

35



---(III)

5

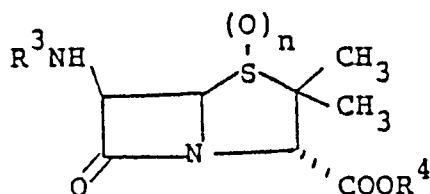
jossa X ja X^2 ovat kumpikin poistuvia ryhmiä, X tarkoittaa samaa kuin edellä ja X^2 on X tai parempi poistuva ryhmä kuin X. Edullisesti X^2 on I tai kloorisulfonyylioksi. M on kationi, edullisesti Na^+ , K^+ , NH_4^+ tai tetra-alkyyliammoniumioni, jossa on 1 - 6 hiiliatomia jokaisessa alkyyli-ryhmässä. Eräs edullinen tetra-alkyyliammoniumioni on tetrabutyyliammonium. Reaktio saatetaan tapahtumaan sopivassa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, etyyliasetaatissa, dikloorimetaanissa, asetonissa tai heksametyylifosforihappotriamidissa. Edullinen lämpötila tätä esteröintiä varten on väliltä n. $0^\circ - 60^\circ C$, jossa lämpötilassa reaktio on pääasiallisesti täydellinen ajassa muutamasta tunnista n. 24 tuntiin. Kaavan (XIII) haluttu esteri eristetään alalla hyvin tunnetuin menetelmin. Esimerkiksi haihduttamalla liuotin ja puhdistamalla raakatuote, jos halutaan, esim. pylväskromatografiaa käyttäen.

15

20

25

Kaavan (VI) ja (XIII) yhdisteitä valmistetaan vaihtoehtoisesti 6-aminopenisillanaattijohdannaisista, joilla on kaava:



---(VII)

30

35

jossa n tarkoittaa samaa kuin edellä, R^3 on H, $C_6H_5CH_2CO$ tai $C_6H_5OCH_2CO$ ja R^4 on H tai CH_2X , jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä. Esimerkiksi kaavan (VI) yhdisteille, joissa Y on H, Cl, Br tai I ja Z on halogeeni, kuten edellä määriteltiin, tai joissa Y on $R^2C_6H_4Se$ ja Z on Cl tai Br, muutetaan kaavan (VII) karboksyylihappo tai esteri välituote-6-

diatso-yhdisteeksi reaktiolla typpihapokkeen (kun R^3 on H) tai di-typpitetraoksidin kanssa (kun R^3 on $C_6H_5CH_2CO$ tai $C_6H_5OCH_2CO$) ja 6-diatso-välituote saatetaan reagoimaan halogeenin, kuten $Cl_2:n$, $Br_2:n$, $I_2:n$, $ClBr:n$, $ClI:n$ tai $BrI:n$ kanssa; halogeenivedyn, kuten $HCl:n$, $HBr:n$ tai $HI:n$ tai aryyliselenylyylikloridin tai aryyliselenyylibromidin kanssa alalla tunnetuin menetelmin, ks. Esim. Clayton, J. Chem. Soc. (C) 2123 (1969): Sheehan et al., J. Org. Chem., 39, 1444 (1974) ja J. Org. Chem. 43, 2203 (1978); eurooppalainen patenttihakemus 013.617, ja U.S. patentti 4.234.579. Tällä menetelmällä saadut 3-karboksyylihapot esteröidään sitten kuten edellä selostettiin vastaaville kaavan (III) suoloille antamaan haluttu yhdiste (VI).

Kaavan (VI) tai (XIII), joissa Y tai Y^1 on H ja Z tai Z^1 on $CN-$ (isosyaani), yhdisteitä valmistetaan esim. kaavan (VII, $R^3 = H$) vastaavista yhdisteistä muuttamalla 6-formyyliaminojohdannaiseksi ja sen reaktiolla fosgeenin kanssa happoakseptorin, esim. N-metyylimorfoliinin, läsnäollessa kuten U.S. patentissa 3.996.235 on esitetty. Tyyppillisesti reaktio saatetaan tapahtumaan reaktion suhteen inertissä liuottimessa, esim. metyleenikloridissa ympäristön lämpötilassa tai alempana, edullisesti välillä $-40 - -50^\circ C$. Vaihtoehtoisesti isonitriilit saadaan saattamalla 6-formyyliamino-yhdisteet reagoimaan aryylisulfonyylihalidin, esim. tolueeni-p-sulfonyyli-kloridin kanssa happoakseptorin kuten pyridiinin läsnäollessa lämpötilassa väliltä $n. -10 - 50^\circ C$, edullisesti välillä $0 - 30^\circ C$. Ks. esim. Barton et al., J. Chem. Soc. (Lontoo) Perkin I, 2657 (1980).

Kaavojen (VI), (XIII) tai (XIV) vastaavat isotiosyanaatti-johdannaiset valmistetaan kaavan (VII, $R^3 = H$) 6-aminopenisillanaateista, esimerkiksi reaktiolla tiofosgeenin kanssa. Reaktio saatetaan tapahtumaan tavallisesti reaktion suhteen inertin liuottimen läsnäollessa lämpötiloissa väliltä $-20 - 50^\circ C$. Edullinen lämpötila on väliltä $n. 0 - 35^\circ C$. Edullisia reaktion suhteen inerttejä liuottimia

ovat halogenoidut hiilivedyt esim. metyleenikloridi, kloroformi ja 1,2-dikloorietaani. Haluttu tuote eristetään standardimenetelmin, esim. pesemällä orgaaninen kerros laimealla hapolla ja haihduttamalla liuotin.

5 Eräs toinen menetelmä kaavojen (VI), (XIII) tai (XIV) isotiosyanaattiyhdisteiden valmistamiseksi on Barton'in et al., loc cit. esittämä menetelmä aminoglykosidien muuttamiseksi isotiosyanaateiksi. Tässä menetelmässä amiini, jolla on kaava (VII), $R^3 = H$, saatetaan reagoimaan ekvimolaarien
10 määrien kanssa rikkihiiltä ja vedenpoistoainetta, esim. di-sykloheksyylikarbodi-imidiä reaktion suhteen inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa. Reaktio saatetaan edullisesti tapahtumaan lämpötilassa väliltä n. $-10 - 30^{\circ}C$. Edullisia reaktion suhteen inerttejä liuottimia ovat etyyllieetterit,
15 tetrahydrofuraani, bentseeni, tolueeni sekä niiden seokset. Etyyllieetteri on erityisen edullinen liuotin.

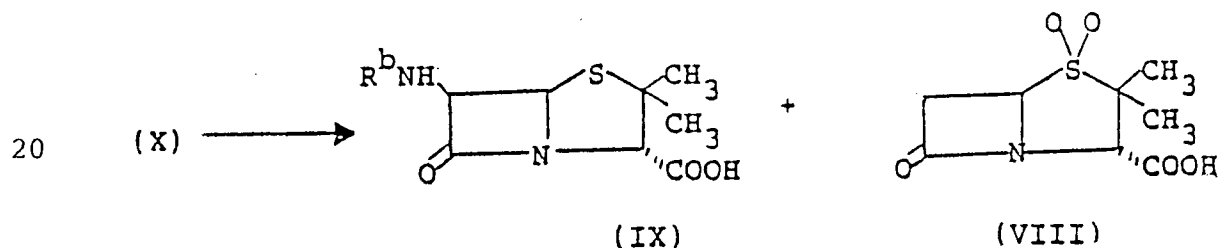
Edellä esitetyillä menetelmillä saadut 6-isosyaanipenisillaanihakot, 6-isotiosyanaattipenisillaanihakot ja vastaavat sulfoksidit ja sulfonit muutetaan estereiksi kaavan
20 (III) suolojensa kautta, kuten edellä esitettiin, antamaan halutut kaavan (VI) ja (XIII) välituotteet.

Kuten edellä mainittiin ovat kaavan (I) yhdisteet käyttökelpoisia välituotteita valmistettaessa kaavan (X) bakteerinvastaisia aineita, joita on esitetty U.S.patentissa
25 4.244.951 ja brittiläisessä patenttihakemuksessa n:o 2.044.255.

Kaavan (X) yhdisteillä on bakteerinvastainen in vivo vaikutus nisäkkäillä ja tämä vaikutus voidaan osoittaa standardimenetelmillä penisilliini-yhdisteitä varten. Esimerkiksi kaavan (X) yhdistettä annetaan hiirille, joissa akuutit infektiot on aiheutettu vatsaontelon sisäisesti istuttamalla tautia synnyttävän bakteerin valikoidulla viljelyllä.
30 Infektion ankaruus vakioidaan siten, että hiiret saavat 1 - 10 kertaa annoksen LD_{100} (LD_{100} : pienin istutusmäärä, joka tarvitaan johdonmukaisesti tappamaan 100 % vertailuhiiristä). Testin loputtua yhdisteen aktiivisuus arvioidaan
35

laskemalla eloonjääneiden, jotka on altistettu bakteerille ja jotka myös ovat saaneet kaavan (X) yhdistettä, lukumäärä. Kaavan (X) yhdisteitä voidaan antaa sekä suun kautta (p.o.) että ihonalaisesti (s.c.).

5 Bakterinvastaisten yhdisteiden (X) in vivo-aktiivisuus tekee ne sopiviksi bakteeriinfektioiden torjuntaan nisäkkäillä, ihminen mukaanlukien, sekä suun kautta että ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti antamalla. Nämä yhdisteet ovat hyödyllisiä torjuttaessa infektioita, jotka ovat herk-
10 kien bakteerien aiheuttamia ihmiskohteissa. Yleensä substituentti R^b määrää onko joku annettu bakteeri herkkä annetulle kaavan (X) yhdisteelle. Kaavan (X) yhdiste hajoaa vastaavaksi kaavan (IX) yhdisteeksi (tai sen suolaksi) ja penisillaanihappo-1,1-dioksidiksi (VIII) nisäkkäälle antamisen jäl-
15 keen joko suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolista tietä.



25 Penisillaanihappo-1,1-dioksidi toimii siten beta-laktamaasi-estoina ja se lisää kaavan (IX) yhdisteen (tai sen suolan) bakterinvastaista tehokkuutta. Esimerkiksi, kun R^b on 2-fenyyliasetyyli tai 2-fenoksisetyyli, on näillä yhdisteillä käyttöä torjuttaessa infektioita, jotka ovat Staphylococcus aureuksen herkkien kantojen aiheuttamia;
30 kun R^b on D-2-amino-2-fenyyliasetyyli, D-2-amino-2[4-hydroksifenyyli]asetyyli, 2-karboksi-2-fenyyliasetyyli, 2-karboksi-2-[2-tienyyli]asetyyli, 2-karboksi-2-[3-tienyyli]asetyyli tai 2-[4-etyyli-2,3-dioksopiperatsiinikarbonyyliamino]-2-fenyyliasetyyli, ovat nämä yhdisteet hyödyllisiä torjumaan infek-
35 tioita, jotka ovat Escherichia coli'n herkkien kantojen aiheuttamia.

Määritettäessä onko *Staphylococcus aureus* tai *Escherichia coli*'n joku nimenomainen kanta herkkä jollekin nimenomaiselle kaavan (X) yhdisteelle, voidaan käyttää aikaisemmin kuvattua in vivo-testiä. Vaihtoehtoisesti voidaan mitata kaavan (IX) yhdisteen (tai sen suolan) ja kaavan (VIII) yhdisteen (tai sen suolan) 1:1-seoksen pienin estoväkevyys (MIC). MIC't voidaan mitata menetelmän mukaisesti, jota suosittelee International Collaborative Study of Antibiotic Sensitivity Testing (Ericsson ja Sherris, Acta. Pathologica et Microbiologia Scandinav. Supp. 217, Section B: 64 - 68 [1971]), jossa käytetään aivo-sydän-infuusio (BHI)-agariala ja ympin jäljentämislaitetta. Yön yli olleet kasvuputket laimennetaan 100-kertaisiksi käytettäväksi standardi-ymppinä (20.000 - 10.000 solua n. 0,002 ml:ssa pannaan agarpinnalle; 20 ml BHI-agariala/levy). Käytetään 12 testiyhdisteen 2-kertaista laimennosta, jolloin testiyhdisteen alkuväkevyys on 200 mcg/ml. Yksittäiset pesäkkeet jätetään huomioon ottamatta, kun levyt lasketaan 18 tunnin kuluttua 37°C:ssa. Testiorganismien herkkyys (MIC) hyväksytään alimmaksi yhdisteen väkevyydeksi, joka pystyy aikaansaamaan kasvun täydellisen estymisen paljaalla silmällä arvioituna.

Käytettäessä kaavan (X) bakteerinvastaista yhdistettä tai sen suolaa nisäkkäällä, erityisesti ihmisellä, voidaan yhdiste antaa pelkästään, tai se voidaan sekoittaa muiden antibioottien ja/tai farmaseuttisesti hyväksyttävien kantimien tai laimentimien kanssa. Kannin tai laimennusaine valitaan aiotun antotavan perusteella. Esimerkiksi, kun ajatellaan suun kautta antamista, voidaan bakteerinvastaisesta yhdistettävästä (X) käyttää tablettien, kapselien, pastillien, lääkenappien, jauheiden, siirappien, eliksiirien, vesipistosten liuosten ja suspensioiden jne. muodossa farmaseuttisen standardikäytännön mukaisesti. Vaikuttavan aineosan suhteellinen osuus kantimeen nähden riippuu luonnollisesti vaikuttavan aineosan kemiallisesta luonteesta, liukoisuudesta ja pysyvyydestä sekä myös ajattelusta annoksesta. Kun kysymyksessä ovat suun kautta annettavat tabletit, ovat tavallisesti

käytettyjä kantimia laktoosi, natriumstiraatti ja fosforihapon suolat. Erilaisia hajotusaineita, kuten **tärkkelystä**, ja liukuaineita, kuten magnesiumstearaattia, natriumlauryylisulfaattia ja talkkia käytetään yleisesti tableteissa.

5 Suun kautta antamista varten kapselin muodossa ovat käyttökelpoisia laimennusaineita laktoosi ja suurmolekyyllipainoiset polyetyleeniglykolit, esim. polyetyleeniglykolit, joiden molekyyllipainot ovat väliltä 2000 - 4000. Kun tarvitaan vesipitoisia suspensioita suun kautta annettaviksi, 10 yhdistetään vaukuttava aineosa emulgoimis- ja suspendoimisaineiden kanssa. Jos halutaan, voidaan lisätä tiettyjä makeuttamis ja/tai maustamisaineita. Ruoansulatuskanavan ulkopuolista antamista varten, joka käsittää lihaksensisäisen, vatsaontelonsisäisen, ihonalaisen ja laskimonsisäisen käytön, 15 valmistetaan tavallisesti vaikuttavan aineosan steriilejä liuoksia ja liuosten pH asetetaan sopivasti ja puskuroidaan. Laskimonsisäistä käyttöä varten liuenneiden aineiden kokonaisväkevyyttä tulisi säätää valmisteen tekemiseksi isotooniseksi.

20 Kaavan (X) bakteerinvastaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat käyttökelpoisia ihmiskohteille ja käytettävät päivittäiset annokset eivät merkittävästi poikkea muista kliinisesti käytetyistä penisilliini-antibiooteista. Hoitava lääkäri määrää viime 25 kädessä sopivan annoksen jollekin annetulle potilaalle ja tämän voidaan odottaa vaihtelevan yksittäisen potilaan iän, painon ja reagoinnin mukaan sekä myös potilaan oireiden luonteen ja ankaruuden mukaan. Yhdisteitä (X) käytetään normaalisti suun kautta annoksissa väliltä n. 20 - n. 100 30 mg/kg kehon painoa päivässä, ja ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annoksissa väliltä n. 10 - n. 100 mg/kg kehon painoa päivässä, tavallisesti jaetuissa annoksissa. Joissakin tapauksissa saattaa olla tarpeen käyttää annoksia näiden alueiden ulkopuolelta.

35 Seuraavat esimerkit ja valmistukset annetaan pelkästään lisävalaisua varten. Infrapuna-(IR)kirjot mitattiin

puhtaina tai kaliumbromidi-levyinä (KBr-levyinä) ja diagnostiset absorptio-nauhat on esitetty aaltolukuina (cm^{-1}).

Ydinmagneettiset resonanssikirjot (NMR) mitattiin 60 MHz:ssä liuoksille deuteroidussa kloroformissa (CDCl_3), D_2O :ssa tai deuteroidussa asetonissa (CD_3COCD_3), ja huippuasemat esitetään miljoonasosissa tetrametyylisilaanista alaspäin.

Huippujen muodoille käytetään seuraavia lyehnnyksiä: s, yksinkertainen viiva; d, kaksoisviiva; t, kolmoisviiva; q, nelinkertainen viiva, moninkertaistunut viiva; dd, kaksois-kaksoisviiva.

Esimerkki 1

Kl-orimetyyli-6,6-dibromipenisillanaatti

6,6-dibromipenisillaanihappoa (8,0 g, 22 mmoolia) sekoitettiin 75 ml:n kanssa metyleenikloridia ja lisättiin 35 ml vettä. Tähän lisättiin tetrabutyyliammoniumhydroksidia pH:n asettamiseksi 8:aan. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesipitoista faasia uutettiin 30 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset haihdutettiin kuiviin tyhjässä antamaan 6,6-dibromipenisillaanihapon tetrabutyyliammoniumsuolaa, 14,2 g, vaaleanruskeana öljynä. Tähän lisättiin 40 ml kloorijodimetaania ja syntynyttä seosta sekoitettiin typpiatmosfäärissä 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin tyhjässä, jäännöstä varastoitiin yli yön huoneen lämpötilassa ja puhdistettiin kromatografisesti 300 g:lla piihappogeeliä eluoiden tolueeni/etyyliasetatti-seoksella 95:5 (tilavuudesta laskettuna). Jakeet, jotka sisälsivät vähemmän polaarisen aineen, yhdistettiin ja haihdutettiin antamaan 5,4 g (59 %) haluttua tuotetta, sp. 105 - 106°C. ^1H -NMR (CDCl_3) ppm (delta): 1,6 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 4,62 (s, 1H), 5,8 (dd, 2H), 5,82 (s, 1H).

Kun edellä esitetty menettely toistetaan, paitsi että siinä käytetty kloorijodimetaani korvataan ekvimolaarilla määrällä bromijodimetaania, di-jodimetaania, di(metyylisulfonyylioksi)metaania, di(isobutyylisulfonyylioksi)metaania, di(n-heksyylisulfonyylioksi)metaania, di(bentseenisulfonyylioksi)metaania tai yhdisteellä, jonka kaava on

$(R^2C_6H_4SO_2O)_2CH_2$, jossa R^2 on 4-Cl, 2-Br, 4-I, 3- NO_2 , 4- CH_3 , 3-(CH_3) $_2$ CH, 4- CH_3O , 3- C_2H_5O tai 4- $n-C_3H_7O$, saadaan vastaavasti:

- bromimetyyli-6,6-dibromipenisillanaatti,
 5 jodimetyyli-6,6-dibromipenisillanaatti
 metyyllisulfonyylioksimetyyli-6,6-dibromipenisilla-
 naatti
 isobutyylisulfonyylioksimetyyli-6,6-dibromipenisil-
 lanaatti
 10 n -heksyyllisulfonyylioksimetyyli-6,6-dibromipenisil-
 lanaatti
 bentseenisulfonyylioksimetyyli-6,6-dibromipenisil-
 lanaatti ja
 $R^2-C_6H_4$ -sulfonyylioksimetyyli-6,6-dibromipenisil-
 15 lanaatti, jolloin R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä di(substi-
 tuoitu-fenyyllisulfonyylioksi)metaani-reagenssille.

Esimerkki 1A

- Jodimetyyli-6,6-dibromipenisillanaatti
 25 ml:aan asetonia lisättiin 4,15 g (10,2 mmoolia)
 20 kloorimetyyli-6,6-dibromipenisillaanihappoa ja 7,5 g (50 mmoo-
 lia) natriumjodidia. Seosta sekoitettiin yli yön huoneen
 lämpötilassa ja asetoni haihdutettiin antamaan tumma jään-
 nös. Tämä liuotettiin 150 ml:aan etyyliasetaattia, pestiin
 vedellä (3 x 25 ml), kyllästetyllä suolaliuoksella (25 ml),
 25 kuivattiin ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutettiin tyhjöissä antamaan
 jäämäöljy, joka puhdistettiin kromatografisesti 100 g:lla
 piihappogeeliä, eluoiden etyyliasetaatti/heksaani-1:1 (ti-
 lavuudesta laskettuna)-seoksella. Koottiin 30 ml:n jakeita.
 Jakeiden 4 - 6 tuotteet yhdistettiin ja haihdutettiin anta-
 30 maan 5,95 g väritöntä öljyä, joka kiteytyi seistessään, sp.
 67 - 68°C. ^1H -NMR ($CDCl_3$) ppm (delta): 1,55 (s, 3H), 1,65
 (s, 3H), 4,54 (s, 1H), 5,8 (s, 1H), 5,98 (s, 2H).

Esimerkki 2

- Kloorimetyyli-6,6-dibromipenisillanaatti-1,1-dioksidi
 35 Liuos, jossa oli 7,1 g (17,4 mmoolia) kloorimetyyli-

6,6-dibromipenisillanaattia 75 ml:ssa etyyliasetaattia, jäädytettiin 0°C:seen ja lisättiin 7,3 g (36 mmoolia) m-klooriperbentsoehappoa. Seosta sekoitettiin typpi-atmosfäärissä 0°C:ssa yli yön, laimennettiin 150 ml:ksi etyyliasetaatilla ja lisättiin 50 ml vettä 0°C:ssa. Lisättiin riittävästi natriumbisulfiittia perhappo-ylimäärän hävittämiseksi, seos asetettiin pH 2:sta pH 7,5:een natriumbikarbonaatilla, orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin 50 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattia, 50 ml:lla vettä ja 25 ml:lla suolaliuosta. Pestyt uutteen kuivattiin (MgSO₄), haihdutettiin tyhjiössä kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti 300 g:lla piihappogeeliä eluoiden 9:1 (tilavuudesta laskettuna) tolueeni/heksaanilla antamaan 5,0 g (65%) haluttua dioksidia kiteisenä jähmeänä aineena, sp. 95 - 96°C. ¹H-NMR (CDCl₃) ppm (delta): 1,5 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 4,58 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 5,8 (dd, 2H).

Analyysi C₉H₁₀NO₅SBr₂Cl:lle:

Laskettu: C, 24,59; H, 2,29; N, 3,18

Löydetty: C, 24,63; H, 2,49; N, 3,31.

Toinen, polaarisempi komponentti, 0,8 g, eristettiin kromatografi-pylvästä. Tämä tunnistettiin kloorimetyyli-6,6-dibromipenisillanaatin alfa- ja beta-sulfoksidien 9:1-seokseksi ¹H-NMR:lla.

Esimerkki 2A

Jodimetyyli-6,6-dibromipenisillanaatti-1,1-dioksidi

Menettelytapa 1

40 ml:aan asetonia lisättiin 0,25 g (0,5 mmoolia) jodimetyyli-6,6-dibromipenisillanaattia ja seosta sekoitettiin, kunnes saatiin liuos, lisättiin vettä, 10 ml, mitä seurasi riittävästi väkevää fosforihappoa seoksen asettamiseksi pH 4,0:aan. Sitten lisättiin 158 mg (1 mmoolia) jauhe- maista kaliumpermanganaattia ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1,25 tuntia. Lisättiin etyyliasetaattia, 100 ml, ja vettä, 50 ml. Syntynyt seos asetettiin pH 2,0:aan 6N kloorivetyhapolla ja lisättiin natriumbisulfaattia hapetin- ylimäärän kuluttamiseksi (pH 2,9). Orgaaninen kerros

eortettiin, vesipitoista faasia uutettiin 50 ml:lla etyyli-
 asetaattia ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kylläs-
 tetyllä suolaliuoksella (3 x 25 ml). Kuivaamisen vedettömäl-
 lä natriumsulfaattilla ja liuottimen haihduttamisen jälkeen
 5 saatiin 0,29 g väritöntä öljyä. Öljy puhdistettiin kro-
 matografisesti 25 g:lla piihappogeeliä eluoiden etyyli-
 asetaatti/heksaani-1:1-seoksella ottaen 15 ml jakeita.
 Jakeet 4 ja 5 yhdistettiin ja haihdutettiin tyhjöissä anta-
 maan 0,27 g (100 %) väritöntä öljyä, joka kiteytyi seistes-
 sään, sp. 71 - 73°C. ¹H-NMR (CDCl₃) ppm (delta): 1,5 (s,
 10 3H), 1,62 (s, 3H), 4,49 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 5,96 (dd, 2H).

Ekvivalentin määrän natriumpermanganaattia tai kal-
 siumpermanganaattia käyttö kaliumpermanganaatin asemesta
 edellä esitetyssä menetelmässä antoi saman tuotteen samalla
 15 tavalla.

Yritykset valmistaa jodimetyyli-6,6-dibromipenisil-
 lanaatti-1,1-dioksidia esimerkissä 2 valmistetusta kloori-
 metyyliesteristä käsittelemällä sitä natriumjodidilla ase-
 tonissa esimerkin 1A menetelmällä antoi jodimetyyli-6-alfa-
 20 bromipenisillanaatti-1,1-dioksidin. ¹H-NMR (CDCl₃) ppm/delta:
 1,55 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 4,43 (s, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,75
 (d, 1H), 6,0 (dd, 2H).

Esimerkki 3

Kloorimetyyli-6-beta-bromipenisillanaatti-1,1-diok-
 25 sidi

Liuokseen, jossa on 3,52 g (8 mmoolia) kloorimetyyli-
 6,6-dibromipenisillanaatti-1,1-dioksidia kuivassa bentsee-
 nissä (100 ml), typpi-atmosfäärissä, lisätään 0°C:ssa 2,32 g
 (8 mmoolia) tri-n-butyyli-tinahydridiä. Saatua seosta
 30 sekoitetaan yli yön huoneen lämpötilassa, liuotin haihdu-
 tetaan tyhjöissä ja jäännös puhdistetaan pylväskromato-
 grafialla piihappogeelillä antamaan otsikkoyhdiste.

Vaihtoehtoisesti saadaan sama tuote käyttämällä
 kloorimetyyli-6,6-dibromipenisillaanihappoa edellä esite-
 35 tyssä menetelmässä ja hapettamalla syntynyt sulfidi, kloori-
 metyyli-6-beta-bromipenisillanaatti, sulfoniksi esimerkin 2
 tai 2A menetelmällä.

Esimerkki 4

Jodimetyyli-6-beta-bromipenisillanaatti-1,1-dioksidi
 Liuosta, jossa oli 0,12 g (0,33 mmoolia) kloorime-
 tyyli-6-beta-bromipenisillanaatti-1,1-dioksidia ja 0,25 g
 5 (1,66 mmoolia) natriumjodidia 5 ml:ssa asetonia, sekoitettiin
 30 tuntia huoneen lämpötilassa. Saatua vaaleankeltainen sus-
 pensio haihdutettiin kuiviin ja jäännös koottiin 50 ml:aan
 etyyliasetaattia, pestiin peräkkäin 2 x 10 ml:lla vettä,
 10 ml:lla kyllästettyä suolaliuosta ja kuivattiin vedettö-
 mällä natriumsulfaatilla. Syntynyt liuos haihdutettiin
 alennetussa paineessa antamaan otsikkoyhdiste kiinteänä
 aineena, 0,14 g. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (delta): 1,45 (s, 3H),
 1,65 (s, 3H), 4,5 (s, 1H), 4,83 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 6,0
 (dd, 2H).

15 Esimerkki 5

6-alfa-bromipenisillaanihappo-1,1-dioksidi
 Sekoituksenalaiseen seokseen, jossa oli 560 ml
 vettä, 300 ml dikloorimetaania ja 56,0 g 6-alfa-bromipenisil-
 laanihappoa, lisättiin 4N natriumhydroksidi-liuosta, kunnes
 20 saavutettiin muuttumaton pH 7,2. Tämä vaati 55 ml natrium-
 hydroksidia. Seosta sekoitettiin pH 7,2:ssa 10 minuuttia
 ja suodatettiin sitten. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen
 faasi hylätettiin. Vesipitoinen faasi kaadettiin sitten
 äkkiä, sekoittaen, hapetusseokseen, joka oli valmistettu
 25 seuraavasti:

3 l:n pullossa sekoitettiin 63,2 g kaliumpermanga-
 naattia, 1000 ml vettä ja 48,0 g etikkahappoa. Tätä seosta
 sekoitettiin 15 minuuttia 20°C :ssa ja sitten se jäähdytettiin
 0°C :seen.

30 Sen jälkeen kun 6-alfa-bromipenisillaanihappoliuos
 oli lisätty hapetusseokseen, pidettiin reaktioseoksen ympä-
 rillä -15°C :n jäähdytyskylpy. Sisäinen lämpötila nousi
 15°C :seen ja putosi sitten 5°C :seen 20 minuutin aikana. Tässä
 pisteessä lisättiin 30,0 g natriummetabisulfiittia sekoittaen
 35 10 minuutin aikana n. 10°C :ssa. 15 minuutin kuluttua seos

suodatettiin ja suodoksen pH alennettiin 1,2:een lisäämällä 170 ml 6N kloorivetyhappoa. Vesipitoista faasia uutettiin kloroformilla ja sitten etyyliasetaatilla. Sekä kloroformi-
 5 uute että etyyliasetaatti-uute kuivattiin käyttäen vedetöntä magnesiumsulfaattia ja sitten ne haihdutettiin tyhjössä. Kloroformi-liuos antoi 10,0 g (16 %:n saalis) otsikkoyhdistettä. Etyyliasetaatti-liuos antoi 57 g öljyä, jota hierrettiin heksaanissa. Syntyi valkoinen kiinteä aine, se suodatettiin antamaan 41,5 g (66 %:n saalis) otsikkoyhdistettä,
 10 sp. 134°C (hajoaa).

Analyysi $C_8H_{10}BrNO_5S$:lle:

Laskettu: C, 30,78; H, 3,23; Br, 25,60; N, 4,49; S, 10,27 %

Löydetty: C, 31,05; H, 3,24; Br, 25,54; N, 4,66; S, 10,21 %.

6-alfa-klooripenisillaanin hapon ja 6-alfa-jodipenisillaanin hapon hapettaminen kaliumpermanganaatilla edellä esitetyn menetelmän mukaisesti antaa 6-alfa-klooripenisillaanin happo-1,1-dioksidin ja vastaavasti 6-alfa-jodipenisillaanin happo-1,1-dioksidin.
 15

Esimerkki 6

6-beta-klooripenisillaanin happo-1,1-dioksidi

Hapetusliuos valmistettiin 185 mg:sta kaliumpermanganaattia, 0,063 ml:sta 85-%:sta fosforihappoa ja 5 ml:sta vettä. Tämä hapetusliuos lisättiin tiputtaen liuokseen, jossa oli 150 mg natrium-6-beta-klooripenisillanaattia 5 ml:ssa
 25 vettä 0 - 5°C:ssa, kunnes kaliumpermanganaatin purppuraväri jäi pysyväksi. Hapetusliuoksesta tarvittiin n. puolet. Tässä pisteessä kaliumpermanganaatin väri hävitettiin lisäämällä kiinteätä natriumbisulfiittia ja sitten reaktioseos suodatettiin. Suodokseen lisättiin etyyliasetaattia ja pH asetettiin 1,8:aan. Kerrokset erotettiin ja vesipitoista kerrosta uutettiin vielä etyyliasetaatilla. Yhdistetyt etyyliasetaatti-kerrokset pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä antamaan 118 mg otsikkoyhdistettä.
 30 NMR-kirjo (CD_3COCD_3 :ssa) antoi absorption seuraavissa kohdissa 5,82 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 1,62 (s, 3H)
 35

ja 1,50 (s, 3H) ppm.

Edellä saatu tuote liuotettiin tetrahydrofuraaniin ja lisättiin yhtä suuri tilavuusmäärä vettä. pH asetettiin 6,8:aan käyttäen laimeata natriumhydroksidia, tetrahydrofuraani poistettiin haihduttamalla tyhjössä ja jäljelle jäänyt vesipitoinen liuos pakastekuivattiin. Tämä antoi otsikkoyhdisteen natriumsuolan.

Esimerkki 7

6-beta-bromipenisillaanihappo-1,1-dioksidi

10 Liuokseen, jossa oli 225 mg natrium-6-beta-bromipenisillanaattia 5 ml:ssa vettä 0 - 5°C:ssa, lisättiin liuos, joka oli valmistettu 140 mg:sta kaliumpermanganaattia, 0,11 ml:sta 85-%:sta fosforihappoa ja 5 ml:sta vettä, 0 - 5°C:ssa. pH pidettiin välillä 6,0 - 6,4 lisäämisen aikana. Reaktiose-
15 osta sekoitettiin pH 6,3:ssa 15 minuuttia ja sitten purppuranvärinen liuos peitettiin etyyliasetaatilla. pH asetettiin 1,7:ään ja lisättiin 330 mg natriumbisulfiittia. 5 minuutin kuluttua kerrokset erotettiin ja vesipitoista kerrosta uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt etyyli-
20 asetaatti-liuokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin tyhjössä. Tämä antoi 216 mg otsikkoyhdistettä valkoisina kiteinä. NMR-kirjo (D_2O :ssa) antoi absorptiot kohdissa 5,78 (d, 1H, J = 4Hz), 5,25 (d, 1H, J = 4Hz), 4,20 (s, 1H), 1,65 (s, 3H) ja 1,46 (s, 3H) ppm.

25 Esimerkki 8

Kloorimetyyli-penisillanaatti-1,1-dioksidi

A. Seos, jossa on 1,1 g (2,5 mmoolia) kloorimetyyli-6,6-dibromipenisillanaatti-1,1-dioksidia, sekoitetaan 25 ml:n kanssa etyyliasetaatia ja 25 ml:n kanssa 5-%:sta (paino/tilav.) natriumbikarbonaattia ja lisätään 1,1 g 10-%:sta palladium/hiili-katalyyttiä. Syntynyttä seosta hydrataan sekoittaen 50 psi:ssa ($3,5 \text{ kg/cm}^2$:ssa) kunnes laskettu määrä vetyä on kulunut. Katalyytti poistetaan suodattamalla, kerrokset erotetaan ja vesipitoista faasia uutetaan etyyliasetaatilla.
35 Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivataan (Na_2SO_4) ja haihdutetaan tyhjössä antamaan 263 mg (37,5 %) otsikkoyhdistettä

nahanruskeana kiinteänä aineena.

^1H -NMR (CDCl_3) ppm (delta): 1,5 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 3,55 (d, 2H), 4,5 (s, 1H), 4,7 (t, 1H), 5,7 (d, 1H) ja 6,0 (d, 2H).

5 Kun edellä käytetty palladium-katalyytti korvataan samalla määrällä nikkeli-, platina- tai rodium-katalyyttiä, saadaan samanlaiset tulokset.

B. Vaihtoehtoisesti dehalogenointi saadaan aikaan saattamalla edellä esitetty lähtöaine kosketukseen tina-
10 hydridin kanssa kuten seuraavassa esitetään:

Sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa on 439 mg (1 mmoolia) kloorimetyyli-6,6-dibromipenisillanaatti-1,1-dioksidia 50 ml:ssa bentseeniä, lisätään 720 mg (2,5 mmoolia) tri-*n*-butyyli-tina-hydridiä ja n. 10 mg atsobisisobutyronitriiliä. Syntynyt seos jäädytetään 5°C :seen ja säteilytetään ultravioletti-valolla samalla sekoittaen $0 - 10^\circ\text{C}$:ssa 2 tuntia. Seos kaadetaan 100 ml:aan kylmää 5-%:sta natriumbikarbonaatti-liuosta ja sekoitetaan 30 minuuttia. Lisätään etyyliasetaattia, vesipitoinen faasi asetetaan pH 7,0:aan,
20 kerrokset erotetaan ja vesipitoista faasia uutetaan tuoreella etyyliasetaatilla. Yhdistetyt etyyliasetaatti-liuokset pestään suolaliuoksella, kuivataan (MgSO_4) ja haihdutetaan tyhjöissä antamaan otsikkoyhdiste. Puhdistaminen, mikäli se on tarpeen, suoritetaan piihappogeeli-kromatografiaa käyttäen.
25

Esimerkki 9

Kloorimetyyli-penisillanaatti-1,1-dioksidi

A. Liuokseen, jossa on 1,0 g kloorimetyyli-6-alfa-bromipenisillanaatti-1,1-dioksidia 10 ml:ssa metanolia, lisätään 3 ml 1M natriumbikarbonaattia ja 200 mg 10-%:sta palladium/hiiltä. Reaktioseosta ravistellaan voimakkaasti vetyatmosfäärissä 70 psi:ssä (5 kg/cm^2) kunnes teoreettinen määrä vetyä on vastaanotettu. Seos suodatetaan sitten, suurin osa liuottimesta poistetaan tyhjöissä ja lisätään 20
35 ml vettä ja 20 ml etyyliasetaattia. Vesipitoisen faasin pH

asetetaan välille 8 - 9, orgaaninen kerros erotetaan, pestään vedellä, kuivataan (Na_2SO_4) ja haihdutetaan kuiviin tyhjössä antamaan otsikkoyhdiste.

5 B. Liuokseen, jossa on 360 mg (1 mmooli) kloori-
 metyyli-6-alfa-bromipenisillanaatti-1,1-dioksidia 10 ml:ssa
 kuivaa tolueenia, lisätään 5 mg atsobisisobutyronitriiliä ja
 305 mg (1,05 mmoolia) tri-n-butyyli-tina-hydridiä. Seosta
 kuumennetaan palautusjäähdyttään 5 minuuttia, tolueeni
 haihdutetaan tyhjössä ja tuote puhdistetaan kromatografises-
 10 ti piihappogeelillä.

Esimerkki 10

Kloorimetyyli-6-alfa-klooripenisillanaatti

Seosta, jossa on 2,35 g (0,01 moolia) 6-alfa-kloori-
 penisillaanihappoa ja 5,0 ml vettä, käsitellään 5,0 ml:lla
 15 2N kaliumhydroksidia. Lisätään kaliumbikarbonaattia (6,0 g),
 tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia (0,34 g, 0,001 moolia)
 ja syntynyttä seosta sekoitetaan 25 - 30°C:ssa 2 tuntia.
 Reaktioseos suodatetaan ja kerrokset erotetaan. Orgaaninen
 faasi kuivataan (Na_2SO_4) ja haihdutetaan kuiviin antamaan
 20 otsikkoyhdiste.

Esimerkki 11

Kloorimetyyli-6-alfa-klooripenisillanaatti-1-oksidi

Sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa on 8,49 g
 (0,03 moolia) kloorimetyyli-6-alfa-klooripenisillanaattia
 25 200 ml:ssa kloroformia, lisätään 0°C:ssa liuos, jossa on
 6,12 g (0,03 moolia) 3-klooriperbentsoehappoa 100 ml:ssa
 kloroformia. Sekoittamista jatketaan 1,5 tuntia 0 - 5°C:ssa.
 Reaktioseos suodatetaan sitten, pestään natriumbikarbonaatti-
 liuoksella, vedellä ja kuivataan (Na_2SO_4). Liuottimen
 30 haihduttaminen tyhjössä antaa raa'an otsikkotuotteen alfa-
 ja beta-sulfoksidien seoksena, joka voidaan haluttaessa puh-
 distaa kromatografisesti piihappogeelillä.

Vaihtoehtoisesti otsikkoyhdiste valmistetaan hapet-
 tamalla 6-alfa-klooripenisillaanihappoa hapettamalla yhdellä
 35 ekvivalentilla 3-klooriperbentsoehappoa tetrahydrofuraanissa

0 - 25°C:ssa n. 1 tunti, Harrison'in et al., Jour. Chem. Soc. (Lontoo), Perkin I, 1772 (1976), menetelmän mukaisesti. Syntynyt 6-alfa-klooripenisillaanihappo-1-oksidin esteröidään sitten esimerkin 10 menetelmällä antamaan haluttu kloorimetyyliesteri.

Esimerkki 12

Kloorimetyyli-6-alfa-klooripenisillanaatti-1,1-dioksidi

Liuokseen, jossa on 2,83 g, 0,01 moolia, kloorimetyyli-6-alfa-klooripenisillanaattia 50 ml:ssa kloroformia, lisätään 4,32 g (0,025 moolia) m-klooriperbentsoehappoa ja seosta sekoitetaan typpi-atmosfäärissä 36 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutetaan tyhjöissä, jäännös jaetaan etyyliasetaatin ja veden kesken pH 6,0:ssa ja lisätään natriumbisulfiittia kunnes testi peroksidien läsnäolon suhteen on negatiivinen. pH asetetaan 8,0:aan, kerrokset erotetaan ja orgaaninen faasi pestään suolaliuoksella, kuivataan (Na_2SO_4) ja haihdutetaan tyhjöissä kuiviin antamaan otsikkoyhdiste.

Vaihtoehtoisesti otsikkoyhdiste saadaan hapettamalla sama lähtöaine metanolissa tai etanolissa, joka sisältää katalyyttisen määrän natriumvolframaattia ja lisäämällä 2 mooliekvivalenttia vetyperoksidia 20 - 60°C:n lämpötiloissa.

Esimerkki 13

Kloorimetyyli-penisillanaatti-1,1-dioksidi

Liuos, jossa on 4,0 g (12,7 mmoolia) kloorimetyyli-6-alfa-klooripenisillanaatti-1,1-dioksidia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, yhdistetään liuoksen kanssa, jossa on 1 g natriumbikarbonaattia 50 ml:ssa vettä, ja lisätään 2,0 g 50-%:sta märkää palladium/hiili-katalyyttiä. Seosta sekoitetaan vetyatmosfäärissä 50 psi:ssä ($3,52 \text{ kg/cm}^2$) 20 minuuttia ja tuote eristetään kuten esimerkissä 9 selostettiin.

Esimerkki 14

Kloorimetyyli-penisillanaatti-1-oksidin

Kloorimetyyli-6-alfa-klooripenisillanaatti-1-oksidia

hydrataan käyttäen esimerkkien 9A, 9B tai 13 menetelmiä antamaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 15

Kloorimetyyli-penisillanaatti-1,1-dioksidi

5 Liuokseen, jossa on 249 mg (1,0 mmoolia) kloori-
metyyli-penisillaanihappo-1-oksidia 50 ml:ssa metyylietyyli-
ketonia, lisätään 20 ml vettä ja seos asetetaan pH 5:een
fosforihapolla. Sitten lisätään 158 mg (1,0 mmoolia) kalium-
permanganaattia ja seosta sekoitetaan 10°C:ssa 30 minuuttia
10 ja reaktioseos käsitellään valmiiksi kuten esimerkissä 2A
selostettiin antamaan otsikkotuote.

Kun edellä esitetty menettely toistetaan, mutta käyt-
tään asetonia, tetrahydrofuraania tai etyyliasetaattia
liuottimena metyylietyyliketonin asemesta, tai käyttämällä
15 lämpötiloja väliltä -30° - 50°C, saadaan otsikkoyhdiste sa-
malla tavalla. Tietenkin, kun reaktio saatetaan tapahtumaan
-30°C:ssa, vaaditaan pitempi reaktioaika. Kääntäen 50°C:ssa
reaktioaika on huomattavasti alle 30 minuuttia.

Otsikkoyhdiste saadaan myös hapettamalla kloorimetyy-
20 li-penisillaanihappo-1-oksidia ekvimolaarilla määrällä vety-
peroksidia tai perhappoa esimerkin 11 menetelmillä.

Esimerkki 16

Kloorimetyyli-penisillaanihappo

Seosta, jossa oli 1,3 g (3,2 mmoolia) kloorimetyyli-
25 6,6-dibromipenisillanaatti, a 25 ml etyyliasetaattia, 25 ml
1N natriumbikarbonaattia ja 1,3 g 10-%:sta palladium/hiili-
katalyyttiä, hydrattiin voimakkaasti ravistaen 50 psi:ssa
(3,52 kg/cm²). 20 minuutin kuluttua vedyn vastaanotto oli
4 psi (0,28 kg/cm²). Katalyytti poistettiin suodattamalla
30 piimaan läpi, kerrokset erotettiin ja vesipitoista faasia
uutettiin 2 x 25 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt or-
gaaniset kerrokset kuivattiin (Na₂SO₄) ja liuotin poistet-
tiin tyhjössä antamaan 418 mg keltaista öljyä. Öljy kroma-
tografoitiin pihappogeeli-pylväässä (5 g) ja eluoitiin etyy-
35 liasetatti/heksaani-1:1-seoksella (tilav./tilav.). Yhdis-
tetyt tuotetta sisältävät jakeet haihdutettiin tyhjössä

antamaan 174 mg otsikkoyhdistettä öljynä. Massakirjo (m/e) 249 (molekyylinen ioni).

Esimerkki 17

Kloorimetyyli-6-isosyaanipenisillanaatti

5 6-isosyaanipenisillaanihappoa valmistetaan saattamalla bentsyyli-6-formyyliaminopenisillanaatti reagoimaan metyleenikloridissa fosgeenin kanssa $-40 - -50^{\circ}\text{C}$:ssa N-metyylimorfoliinin läsnäollessa antamaan bentsyyli-6-isosyaanipenisillanaatti, ja hydraamalla Raney-nikkeli-katalyytillä U.S. patentissa 3.996.235 kuvatuilla menetelmillä.

6-isosyaanipenisillaanihappo esteröidään sitten esimerkin 12 menetelmän mukaisesti antamaan haluttu esteri.

Vaihtoehtoisesti 6-formyyliaminopenisillaanihappo esteröidään esimerkin 12 menetelmällä ja syntynyt kloorimetyyli-6-formyyliaminopenisillanaatti saatetaan reagoimaan fosgeenin kanssa kuten edellä kuvattiin tai ekvimolaarisen määrän kanssa p-tolueenisulfonyylikloridia liuotinmäärässä pyridiiniä $0 - 30^{\circ}\text{C}$:ssa Barton'in et al., J. Chem. Soc. (Lontoo) Perkin I, 2657 (1980) menetelmän kanssa yhdenmukaisella menetelmällä. Kaikissa tapauksissa saadaan otsikkotuote.

Esimerkki 18

6-isosyaanipenisillaanihappo-1,1-dioksidi

25 6-isosyaanipenisillaanihappo hapetetaan esimerkin 5 menetelmällä antamaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 19

Kloorimetyyli-6-isosyaanipenisillanaatti-1,1-dioksidi

30 A. Otsikkoyhdiste saadaan hapettamalla kloorimetyyli-6-isosyaanipenisillanaatti esimerkin 2 tai esimerkin 2A menetelmillä.

B. Vaihtoehtoisesti haluttu tuote saadaan esteröimällä 6-isosyaanipenisillaanihappo-1,1-dioksidi esimerkin 1 menetelmällä.

Esimerkki 20

35 Kloorimetyyli-penisillanaatti

Liuosta, jossa on 265 mg (1 mmoolia) kloorimetyyli-

6-isosyaanipenisillanaattia kuivassa bentseenissä (15 ml), käsitellään 33 mg:lla (0,2 mmoolilla) 2,2'-atsobisisobutyronitriilillä, mitä seuraa 320 mg (1,09 mmoolia) tri-n-butyylitina-hydridiä, ja seosta kuume-netaan typpi-atmosfäärissä palautusjäähdyttäen yksi tunti. Liuottimen poistaminen alennetussa paineessa antaa raa'an otsikkoyhdisteen, joka puhdistetaan piihappogeeli-kromatografiaa käyttäen.

Esimerkki 21

Kloorimetyyli-6-isotiosyanaattipenisillanaatti

10 A. Kloorimetyyli-6-bentsyylioksikarbonyyliaminopenisillanaatti

6-bentsyylioksikarbonyyliaminopenisillaanihappo esteröidään kloorimetyylikloorisulfaatilla esimerkin 10 menetelmällä antamaan haluttu tuote.

15 B. Kloorimetyyli-6-aminopenisillanaatti

Liuosta, jossa on kloorimetyyli-6-bentsyylioksikarbonyyliaminopenisillanaattia (5 g) 100 ml:ssa tetrahydrofuraa-nia, hydrataan 10-%:lla Pd/c:lla (1 g) 3 - 4 ilmakehän paineessa kunnes vedyn vastaanotto lakkaa. Katalyytti poistetaan suodattamalla, suodosta uutetaan 1N kloorivedyllä, vesipitoinen kerros asetetaan pH 9:ään natriumkarbonaatilla ja uutetaan etyylietterillä. Eetteri-uute kuivataan (MgSO₃) ja haihdutetaan kuiviin antamaan haluttu aminoesteri, joka käytetään seuraavassa vaiheessa.

25 C. Liuos, jossa on 4,0 g (15 mmoolia) kloorimetyyli-6-aminopenisillanaattia 75 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään hitaasti 0 - 5°C:ssa seokseen, jossa on 2,30 g (20 mmoolia) tiofosgeenia, 25 ml metyleenikloridia, 2,0 g (20 mmoolia) kalsiumkarbonaattia ja 25 ml vettä. Kun lisääminen on loppuun suoritettu, syntynyttä seosta sekoitetaan 0 - 5°C:ssa 1 tunti, yli yön 20°C:ssa ja lopuksi 35°C:ssa 1 tunti. Reaktioseos suodatetaan, orgaaninen kerros erotetaan ja pestään laimealla kloorivetyhapolla ja vedellä sekä kuivataan (MgSO₄). Liuotin haihdutetaan tyhjöissä antamaan haluttu tuote.

35 Esimerkki 22

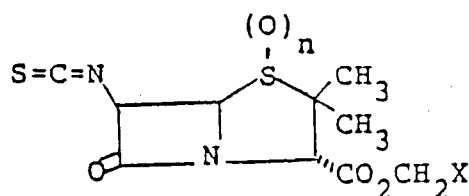
A. Liuos, jossa on 0,43 g (2,04 mmoolia) disyklo-

heksyylikarbodi-imidiä ja 1 ml rikkihiiltä 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, jäädytetään -10°C :seen ja lisätään liuos, jossa on 432 mg (2,0 mmoolia) 6-aminopenisillaanihappoa kuivassa tetrahydrofuraanissa. Syntynyt seos lämmitetään hitaasti huoneen lämpötilaan, suodatetaan ja liuotin haihdutetaan antamaan 6-isotiosyanaatti-penisillaanihappo.

Käyttämällä 6-aminopenisillaanihappo-1-alfa-oksidia, vastaavaa 1-beta-oksidia tai 6-aminopenisillaanihappo-1,1-dioksidia 6-aminopenisillaanin hapon asemesta edellä esitetys-
sä menetelmässä saadaan vastaavasti:

6-isotiosyanaattipenisillaanihappo-1-alfa-oksidi,
6-isotiosyanaattipenisillaanihappo-1-beta-oksidi ja
6-isotiosyanaattipenisillaanihappo-1,1-oksidi.

B. 6-isotiosyanaattipenisillaanin hapon ja edellä mainittujen oksidien esteröinti esimerkin 1 tai 10 menetelmällä antaa seuraavat yhdisteet:



jossa n on 0, 1 tai 2 ja X tarkoittaa samaa kuin esimerkeissä 1 ja 10.

Esimerkki 23

Kloorimetyyli-6-isotiosyanaattipenisillanaatti-1,1-dioksidi

A. 6-bentsyylioksikarbonyyliaminopenisillaanihappo-1,1-dioksidi

Sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa on 63,5 g bent-syylioksikarbonyyliaminopenisillaanihappoa (63,5 g) ja kaliumbikarbonaattia (18,1 g) vedessä (1125 ml), lisätään hitaasti 0°C :ssa liuos, jossa on 38 g kaliumpermanganaattia 915 ml:ssa vettä. Seos pidetään pH 6,5:ssä lisäämällä limea rikkihappoa samalla sekoittaen. Kun hapettuminen on

täydellinen, seos suodatetaan ja suodosta uutetaan etyyli-
eetterillä. Vesipitoinen faasi suodatetaan, lisätään 600 ml
etyyliasetaattia ja tehdään happameksi (pH 2,5) sekoittaen.
Orgaaninen kerros erotetaan, vesipitoista kerrosta uutetaan
5 2 x 300 ml:lla etyyliasetaattia ja yhdistetyt orgaaniset
faasit kuivataan (Na_2SO_4). Liuotin haihdutetaan tyhjössä
ja jäännös kiteytetään etyyliasetaatti/petrolieetteristä an-
tamaan puhdistettu tuote, sp. 153 - 154°C.

B. Edellä saatu 6-bentsyylioksikarbonyyliamino-
10 penisillaanihappo-1,1-dioksidi muutetaan vastaavaksi kloori-
metyyliesteriksi esimerkin 21, osan A menetelmällä. Amino-
suojarahma poistetaan hydraamalla esimerkin 21, osan B mene-
telmällä antamaan kloorimetyyli-6-aminopenisillanaatti-1,1-
dioksidi. Jälkimmäistä yhdistettä käsitellään sitten tio-
15 fosgeenilla esimerkin 21, osan C menetelmällä antamaan kloori-
rimetyyli-6-isotiosyanaatti-penisillanaatti-1,1-dioksidi.

Esimerkki 24

Kloorimetyyli-penisillanaatti-1,1-dioksidi

Liuokseen, jossa on 27,3 g (0,10 moolia) kloorime-
20 tyyli-6-isosyaanipenisillanaatti-1,1-dioksidia 750 ml:ssa
bentseeniä, lisätään 100 mg atsobisisobutyronitriiliä ja
31,9 g (0,11 moolia) tri-n-butyyli-tina-hydridiä. Liuosta
kuumennetaan typpi-atmosfäärissä palautusjäähdyttären ja pi-
detään tässä lämpötilassa 25 minuuttia. Liuotin haihdutetaan
25 tyhjössä ja jäännös puhdistetaan piihappogeeli-kromatogra-
fialla antamaan haluttu tuote.

Kun kloorimetyyli-6-isotiosyanaattipenisillanaatti-
1,1-dioksidia käytetään ekvimolaarinen määrä edellä käytetyn
6-isosyaani-yhdisteen asemesta, ja kaksi kertaa edellä annet-
30 tu määrä tri-n-butyyli-tina-hydridiä, saadaan samalla tavalla
kloorimetyylipenisillanaatti-1,1-dioksidi.

Esimerkki 25

Kloorimetyyli-6-kloori-6-fenyyli-selenyyli-penisil-
lanaatti

35 A. Kloorimetyyli-6-fenyyliasetamidopenisillanaatti
Fenyyliasetamido-penisillaanihappo esteröidään esi-
merkin 10 menetelmällä antamaan haluttu kloorimetyyliesteri.

B. Kloorimetyyli-6-N-nitrosofenyyliasetamidopenisillanaatti

Seokseen, jossa on 25,7 g (0,067 moolia) kloorimetyyli-6-fenyyliasetamido-penisillanaattia, 66 g (0,8 moolia) natriumasetaattia ja 350 ml metyleenikloridia, lisätään liuos, jossa on 10 g (0,11 moolia) dityppitetraoksidia 125 ml:ssa metyleenikloridia. 45 minuutin sekoittamisen jälkeen -5°C :ssa lisätään toinen 10 g:n annos dityppitetraoksidia 125 ml:ssa liuotinta ja sekoittamista jatketaan 45 minuuttia. Seos kaadetaan hitaasti liuokseen, jossa on 60 g natriumbikarbonaattia 500 ml:ssa vettä, sekoittaen 30 minuutin aikana. Orgaaninen kerros erotetaan ja pestään vesipitoisella natriumbikarbonaatilla, vedellä, kuivataan (MgSO_4) ja liuotin haihdutetaan puoleen tilavuuteen. Liuos käytetään seuraavassa vaiheessa.

C. Kloorimetyyli-6-diatsopenisillanaatti

Liuosta osasta B kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 4 tuntia, annetaan jäähtyä, pestään vesipitoisella natriumbikarbonaatilla, vedellä, kuivataan (MgSO_4) ja liuotin haihdutetaan tyhjöissä antamaan raaka diatso-yhdiste, joka käytetään puhdistamatta seuraavassa vaiheessa.

D. Liuokseen, jossa on 2,8 g (0,01 moolia) kloorimetyyli-6-diatsopenisillanaattia 100 ml:ssa metyleenikloridia ja jota pidetään tyypiatmosfäärissä, lisätään hitaasti liuos, jossa on 1,92 g (0,01 moolia) fenyyliselenyylikloridia 50 ml:ssa metyleenikloridia. Typeä kehittyy ja samanaikaisesti tapahtuu fenyyliselenyylikloridin värin häviäminen. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 15 - 20 minuuttia sen jälkeen kun lisääminen on loppuun suoritettu, liuotin poistetaan tyhjöissä ja jäännös puhdistetaan pylväskromatografiaa käyttäen piihappogeelillä.

Esimerkki 26

Kloorimetyyli-6-kloori-6-fenyylieselenyyliopenisillanaatti-1,1-dioksidi

Jäähdytään liuokseen, jossa on 741 mg (3 mmoolia)

kloorimetyyli-6-aminopenisillanaatti-1,1-dioksidia 75 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään peräkkäin 75 ml jäävettä, 232,5 g (3,37 mmoolia) natriumnitriittiä ja 3 ml 1N perkloorihappoa. Syntynyttä seosta sekoitetaan 0°C:ssa kaksi tuntia, orgaaninen kerros erotetaan, pestään kylmällä suolaliuoksella, kuivataan ja väkevöidään n. 25 ml:ksi. Tähän kloorimetyyli-6-diatsopenisillanaatti-1,1-dioksidin liuokseen lisätään hitaasti liuos, jossa on 576 mg (3 mmoolia) fenyyლისelenyylikloridia 25 ml:ssa metyleenikloridia. Kun kaasun kehittyminen on loppunut, seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa yksi tunti. Liuottimen poistaminen antaa raakatuotteen, joka puhdistetaan kromatografisesti piihappogeelillä.

Esimerkki 27

Kloorimetyyli-penisillanaatti-1,1-dioksidi
Liuokseen, jossa on 1,0 g (2,1 mmoolia) kloorimetyyli-6-kloori-6-fenyyლისelenyyli-penisillanaatti-1,1-dioksidia 25 ml:ssa tolueenia, lisätään 75 mg atsobisisobutyronitriiliä ja 1,75 g (5 mmoolia) trifenyyli-tina-hydridiä. Seosta kuumennetaan typpiatmosfäärissä 100°C:ssa kaksi tuntia. Tolueeni haihdutetaan tyhjöissä ja jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä antamaan haluttu tuote.

Esimerkki 28

6'-(2-bentsyylioksokarbonyyliamino-2-fenyyliasetamido)-penisillanoyylioksimetyyli-penisillanaatti-1,1-dioksidi
Sekoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli 1,9 g kalium-6-(2-bentsyylioksikarbonyyliamino-2-fenyyliasetamido)penisillanaattia 30 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, lisättiin 930 mg kloorimetyyli-penisillanaatti-1,1-dioksidia, mitä seurasi muutama milligramman natriumjodidia. Sekoittamista jatkettiin ympäristön lämpötilassa yli yön ja sitten reaktioseos kaadettiin 60 ml:aan vettä. pH nostettiin 8,5:een ja tuotetta uutettiin etyyliasetaatilla. Uutteet pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridi-liuoksella ja sitten ne kuivatettiin (Na₂SO₄). Etyyliasetaatin haihduttaminen tyhjöissä antoi 800 mg raakatuotetta.

Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti piihappo-geelillä käyttäen eluenttina etyyliasetaatti/heksaani-1:1-seosta antamaan 440 mg otsikkoyhdistettä (18 %:n saalis). Tuotteen NMR-kirjo (CDCl_3) antoi absorptiot kohdissa 7,4 (m, 10H), 7,1 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 6,2 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 5,9 (s, 2H), 5,7 - 5,2 (m, 3H), 5,1 (s, 2H), 4,6 (t, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,4 (d, 2H), ja 1,7 - 1,2 (m, 12H) ppm.

Esimerkki 29

6'-(2-amino-2-fenyyliasetamido)penisillanoyylioksi-metyyli-penisillanaatti-1,1-dioksidi

Liuokseen, jossa oli 1,6 g 6'-(2-bentsyylioksikarbo-nyyliamino-2-fenyyliasetamido)penisillanoyylioksimetyyli-penisillanaatti-1,1-dioksidia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 80 ml:ssa vettä, lisättiin 0,12 ml jäätikkoa, mitä seura-
 15 si 1,6 g 10-%:sta palladium/hiiltä. Seosta ravisteltiin vetyatmosfäärissä n. 50 psig'in ($3,2 \text{ kg/cm}^2$) paineessa 1,5 tuntia. Tässä pisteessä katalyytti poistettiin suodatta-malla ja lisättiin 1,6 g tuoretta katalyyttiä. Seosta ravis-teltiin typpi-atmosfäärissä n. 50 psig'in paineessa vielä
 20 1 tunti. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suurin osa tetrahydrofuraanista poistettiin haihduttamalla tyhjöissä. Jäljellejääneen vesipitoisen faasin pH alennettiin 2,0:aan käyttäen 6N kloorivetyhappoa ja happameksi tehtyä liuosta uutettiin etyyliasetaatilla. Uutteet kuivattiin (Na_2SO_4)
 25 ja haihdutettiin tyhjöissä antamaan 500 mg epäpuhdasta lähtö-ainetta. Edellä happameksi tehdyn liuoksen pH nostettiin 8,5:een ja uutettiin sitten edelleen etyyliasetaatilla. Jälkimmäiset utteet yhdistettiin, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin tyhjöissä. Jäännös liuotettiin 3 ml:aan etyyli-
 30 asetaattia ja syntynyt liuos lisättiin tiputtaen 40 ml:aan heksaania. Saostunut sakka otettiin talteen suodattamalla antamaan 500 mg raakatuotetta.

Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti piihappo-geelillä käyttäen eluenttina etyyliasetaattia antamaan
 35 otsikkoyhdiste 40 %:n saaliilla. IR-kirjo (KBr levy) antoi

absorption 1802 cm^{-1} :ssä. NMR-kirjo (CDCl_3) antoi absorptiot kohdissa 8,1 (d, 1H, $J = 6\text{Hz}$), 7,4 (s, 4H), 5,9 (q, 2H), 5,7 - 5,5 (m, 2H), 4,75 - 4,6 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,55 (d, 2H), 1,6 (d, 6H), ja 1,5 (d, 6H) ppm.

5

10

15

20

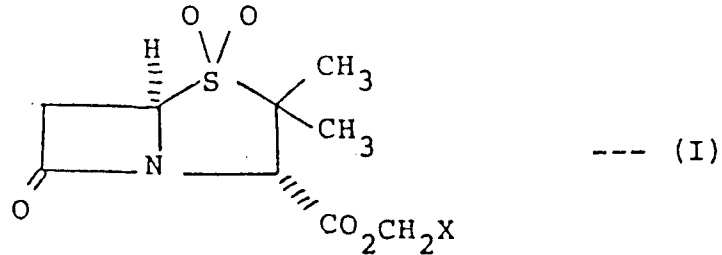
25

30

35

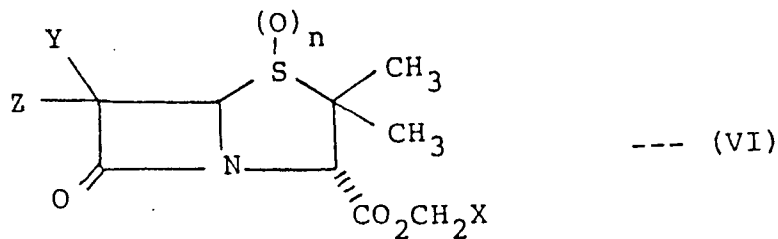
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä penisillaanihappo-1,1-dioksidi-johdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava:



jossa X on Cl, Br, I tai OSO_2R^1 , jossa R^1 on $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyyli tai $\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^2$, jossa R^2 on H, Cl, Br, I, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyyli tai $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoksi, t u n n e t t u siitä, että pelkistetään yhdiste, jolla on kaava

15



jossa X tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I), n on 0, 1 tai 2; Y ja Z ovat kumpikin Cl, Br tai I, tai Y on H ja Z valitaan ryhmästä Cl, Br, I, $\text{C}=\text{N}-$ (isosyaani) ja $\text{SCN}-$ (isotiosyanaatti), tai

25

Y on $\text{SeC}_6\text{H}_4\text{R}^2$, jossa R^2 tarkoittaa samaa kuin kaavalle (I), ja Z on Cl tai Br; pelkistimellä, joka valitaan:

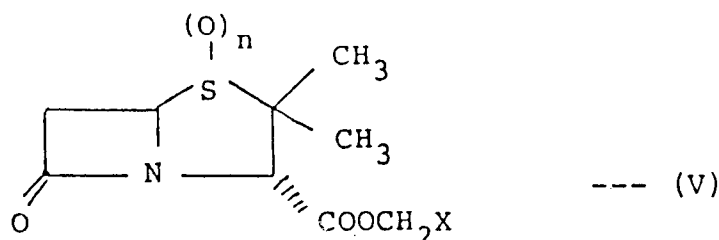
(a) triaryyli-tina-hydridistä, $\text{di}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyyli})\text{tina-dihydridistä}$ tai $\text{tri}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyyli})\text{tina-hydridistä}$, joissa "aryyli" on fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyyllillä, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoksilla, hydroksilla tai nitrola, ja

30

(b) vedystä ja jalometalli-katalyytistä; niin että, kun Y ja Z ovat kumpikin Cl, Br tai I, tai Y on H ja Z on Cl, Br tai I, pelkistin on (a) tai (b), ja kun Y

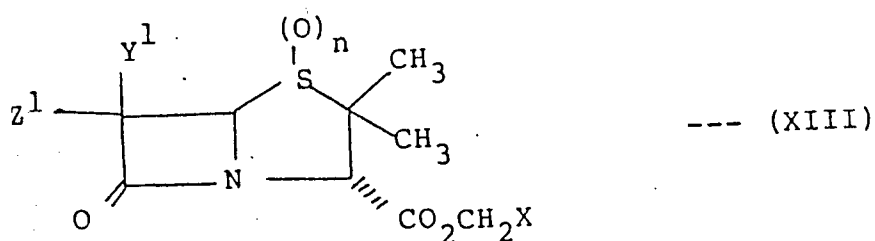
35

on H ja Z on $\text{C}^-\text{N}-$ tai $\text{SCN}-$, tai Y on $\text{SeC}_6\text{H}_4\text{R}^2$ ja Z on Cl tai Br, on pelkistin (a), yhdisteen siten valmistamiseksi, jolla on kaava:



10 jossa n ja X tarkoittavat samaa kuin kaavalle (VI), mitä seuraa, kun n on 0 tai 1, yhdisteen (V) hapettaminen hapettimella, joka valitaan natriumpermanganaatista, kalsiumpermanganaatista, vetyperoksidista siirtymämetalli-katalyytin läsnäollessa, peretikkahaposta ja m-klooriperbentsoehaposta, siten yhdisteen (I) valmistamiseksi.

2. Yhdiste, jolla on kaava:



25 jossa X on Cl, Br, I tai OSO_2R^1 , jossa R^1 on C_1-C_6 alkyyli, tai $\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^2$, jossa R^2 on H, Cl, Br, I, NO_2 , C_1-C_3 alkyyli tai C_1-C_3 alkoksi; n on 0, 1 tai 2; Y^1 on H ja Z^1 on $\text{C}^-\text{N}-$ tai $\text{SCN}-$, tai Y^1 on $\text{SeC}_6\text{H}_4\text{R}^2$ ja Z^1 on Cl tai Br, ja R^2 on H, Cl, Br, I, NO_2 , C_1-C_3 alkyyli tai C_1-C_3 alkoksi.

30 3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että n on 0 tai 2, Y^1 on H ja Z^1 on $\text{C}^-\text{N}-$ tai $\text{SCN}-$.

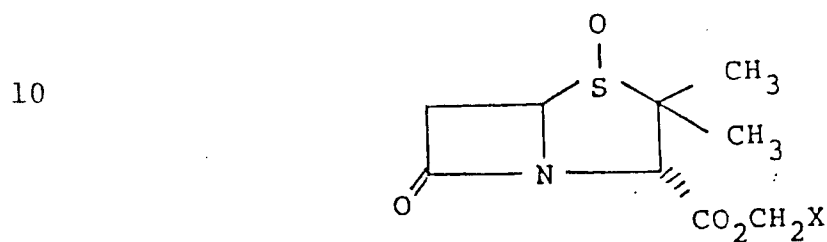
35 4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että X on Cl tai OSO_2R^1 , jossa R^1

on CH_3 tai 4-tolyyli, ja n on 0.

5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että X on Cl , OSO_2CH_3 tai 4-tolyyli- SO_2O ja n on 2.

6. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että Y^1 on SeC_6H_5 ja Z^1 on Cl .

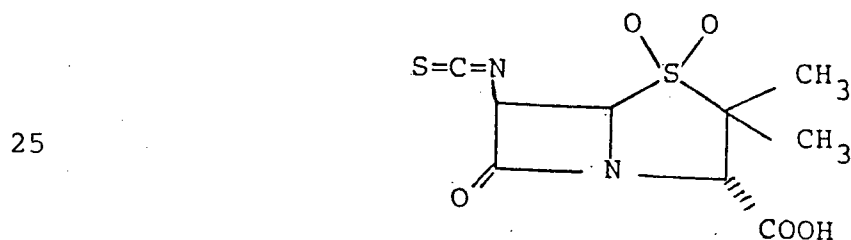
7. Yhdiste, jolla on kaava:



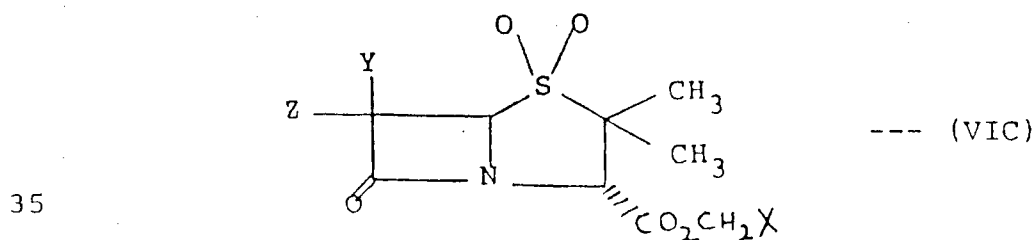
15 jossa X on Cl , Br , I tai OSO_2R^1 , jossa R^1 on $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyyli tai $\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^2$, jossa R^2 on H , Cl , Br , I , $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyyli tai $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoksi.

8. Patenttivaatimuksen 6 tai 7 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että X on Cl , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}$ tai 4-tolyyli- SO_2O .

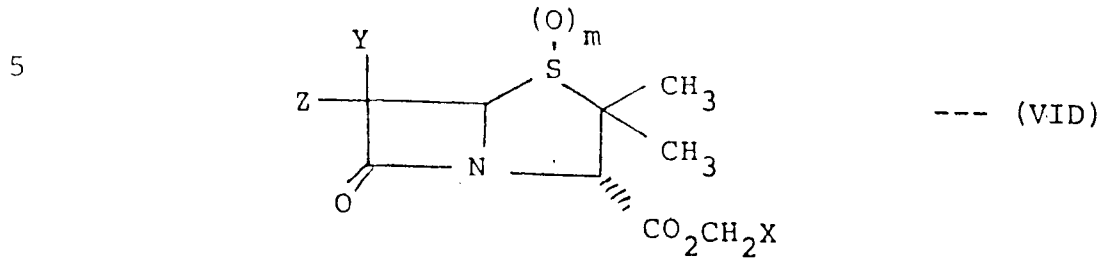
9. Yhdiste, jolla on kaava:



10. Menetelmä penisillaanihappo-1,1-dioksi-johdannaisen valmistamiseksi, jolla on kaava:



jossa X, Y ja Z tarkoittavat samaa kuin kaavalle (VI) patenttivaatimuksessa 1, t u n n e t t u siitä, että hapetetaan sulfidi tai sulfoksidi, jolla on kaava:



10 jossa m on 0 tai 1 ja X, Y ja Z tarkoittavat samaa kuin kaavalle (VI) patenttivaatimuksessa 1, pelkistimellä, joka valitaan kaliumpermanganaatista, natriumpermanganaatista, kalsiumpermanganaatista, vetyperoksidista siirtymämetallikatalyytin läsnäollessa, peretikkahaposta ja m-klooripentsoehaposta.

15

20

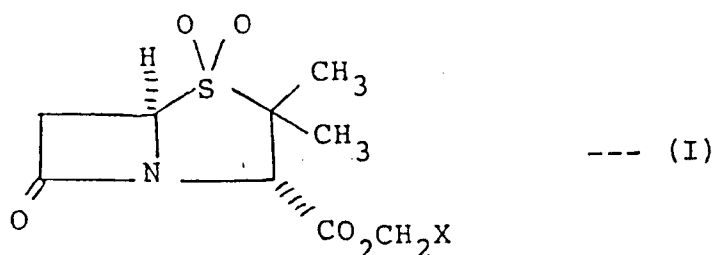
25

30

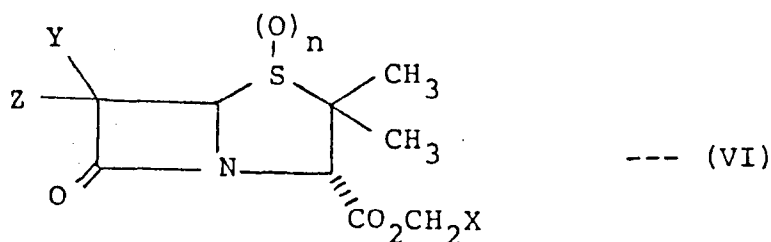
35

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av penicillansyra-
1,1-dioxid-derivat med formeln:



där X är Cl, Br, I eller OSO_2R^1 , där R^1 är $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl,
eller $\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^2$, där R^2 är H, Cl, Br, I, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl
eller $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxi, k ä n n e t e c k n a t därav, att
en förening med formeln:



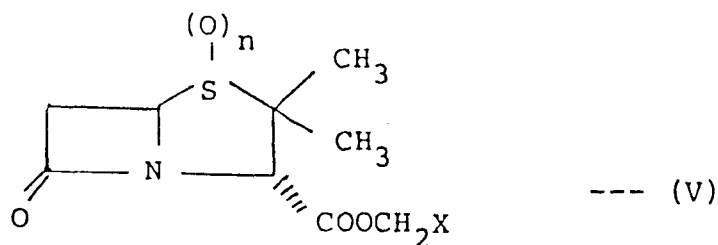
där X har den för formeln (I) definierade betydelsen, n är 0,
1 eller 2, Y och Z är båda Cl, Br eller I, eller Y är H och
Z väljs bland Cl, Br, I, $\text{C}\equiv\text{N}^-$ (isocyan) och SCN^- (isotiocya-
25 nat), eller

Y är $\text{SeC}_6\text{H}_4\text{R}^2$, där R^2 har den för formeln (I) definierade
betydelsen och Z är Cl eller Br; reduceras med ett redu-
ceringsmedel som väljs bland:

(a) en triaryltennhydrid, $\text{di}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{tenn-dihyd-}$
30 rid eller $\text{tri}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})\text{tennhydrid}$, där "aryl" är fenyl
eller fenyl substituerad med $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxi, hyd-
roxi eller nitro, och

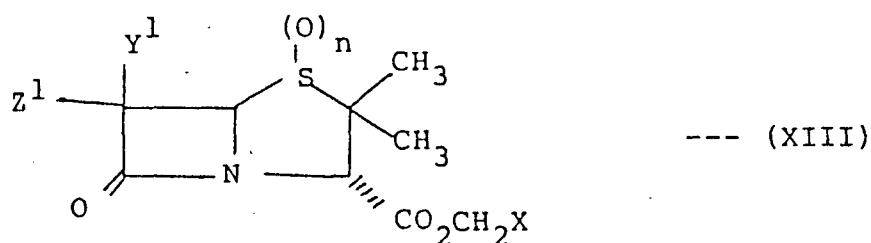
(b) väte och en ädelmetallkatalysator;
så, att då Y och Z båda är Cl, Br eller I, eller Y är H och
35 Z är Cl, Br eller I, är reduceringsmedlet (a) eller (b), och

då Y är H och Z är $C\equiv N^-$ eller SCN^- , eller Y är $SeC_6H_4R^2$ och Z är Cl eller Br, är reduceringsmedlet (a), för att så framställa en förening med formeln:



10 där n och X har den för formeln (VI) definierade betydelsen, varefter, då n är 0 eller 1, föreningen (V) oxideras med ett oxideringsmedel som väljs bland natriumpermanganat, kalciumpermanganat, kaliumpermanganat, väteperoxid i när-
 15 varo av en katalysator av övergångsmetall, perättiksyra och m-klorperbentsoesyra, för att så framställa föreningen (i).

2. Förening med formeln:



25 där X är Cl, Br, I eller OSO_2R^1 , där R^1 är C_1-C_6 alkyl, eller $C_6H_4R^2$, där R^2 är H, Cl, Br, I, NO_2 , C_1-C_3 alkyl eller C_1-C_3 alkoxi; n är 0, 1 eller 2; Y^1 är H och Z^1 är $C\equiv N^-$ eller SCN^- , eller Y^1 är $SeC_6H_4R^2$ och Z^1 är Cl eller Br, och R^2 är H, Cl, Br, I, NO_2 , C_1-C_3 alkyl eller C_1-C_3 alkoxi.

30 3. Förening enligt patentkravet 2, k ä n n e - t e c k n a t därav, att n är 0 eller 2, Y^1 är H och Z^1 är $C\equiv N^-$ eller SCN^- .

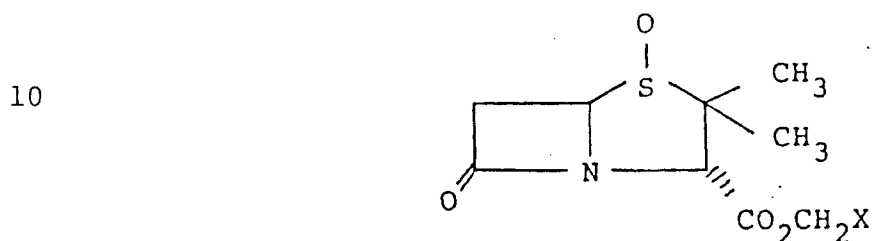
35 4. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e - t e c k n a t därav, att X är Cl eller OSO_2R^1 , där R^1 är

CH₃ eller 4-tolyl och n är 0.

5. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att X är Cl, OSO₂CH₃ eller 4-tolyl-
SO₂O och n är 2.

5 6. Förening enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att Y¹ är SeC₆H₅ och Z¹ är Cl.

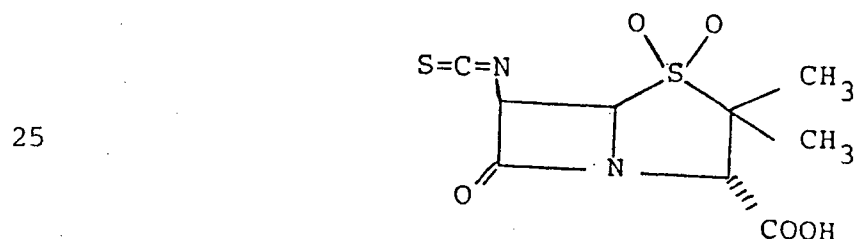
7. Förening med formeln:



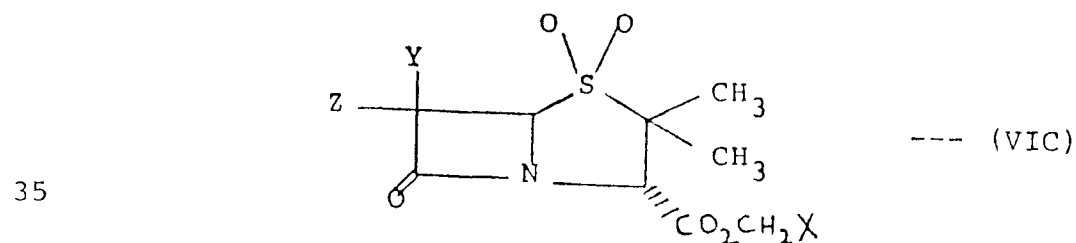
15 där X är Cl, Br, I eller OSO₂R¹, där R¹ är C₁-C₆ alkyl, eller
C₆H₄R², där R² är H, Cl, Br, I, C₁-C₃ alkyl eller C₁-C₃
alkoxi.

8. Förening enligt patentkravet 6 eller 7,
k ä n n e t e c k n a t därav, att X är Cl, CH₃SO₂O eller
20 4-tolyl-SO₂O.

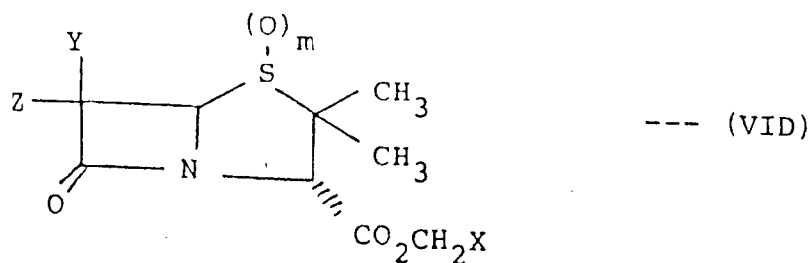
9. Förening med formeln:



30 10. Förfarande för framställning av ett penicillan-
syra-1,1-dioxo-derivat med formeln:



där X, Y och Z har den för formeln (VI) i patentkravet 1
definierad betydelsen, k ä n n e t e c k n a t därav,
att en sulfid eller sulfoxid med formeln:



där m är 0 eller 1, och X, Y och Z har den för formeln (VI)
i patentkravet 1 definierade betydelsen, oxideras med ett
oxideringsmedel som valts bland kaliumpermanganat, natrium-
permanganat, kalciumpermanganat, väteperoxid i närvaro av
15 en katalysator av övergångsmetall, perättiksyra och m-klor-
perbentsoesyra.

20

25

30

35

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US 4203992 (A61K 31/43)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

RI

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

28.7-87

Ann-Elie Valton-Sjölund

Allekirjoitus