

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningssskrift nr. 122750

Int. Cl. C 07 d 99/24 Kl. 12p-4/01

Patentsøknad nr. 165.774 Inngitt 28.XI 1966

Løpedag 3.VIII 1960

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 9.VIII 1971

Prioritet begjært fra: 4.VIII-59, 20.I-60 og
6.VII-60 Storbritannia,
nr. 26569/59, 2135/60
og nr. 23683/60

Avdelt fra søknad nr. 136.915

National Research Development Corporation,
P.O.B. 236, Kingsgate House, 66-74 Victoria Street, London S.W.1.,
England.

Oppfinnere: Edward Penley Abraham,
Sir William Dunn School of Pathology, University of Oxford
og
Guy Geoffrey Frederick Newton,
St. Ebba's, Old Road, Headington, Oxford,
begge Oxfordshire, England.

Fullmektig: Dr.ing. K. O. Berg.

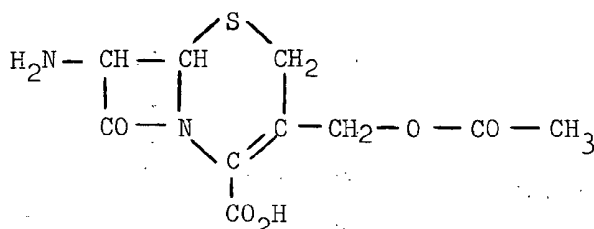
Fremgangsmåte til fremstilling av N-acylderivater av
kjernene av Cephalosporin C, Cephalosporin C_C og Cephalosporin-C_A-
forbindelser eller et salt derav.

Oppfinnelsen angår en fremgangsmåte til fremstilling av hittil
ukjente N-acylderivater av kjernene av Cephalosporin C,
Cephalosporin C_C og Cephalosporin-C_A-forbindelser eller et salt
derav.

Antibiotikumet Cephalosporin C kan ved syrebehandling spaltes i
to deler, en heterocyklisk kjerne og en sidekjede, som består
av α -amino-adipinsyre. Den heterocykliske kjerne har formelen

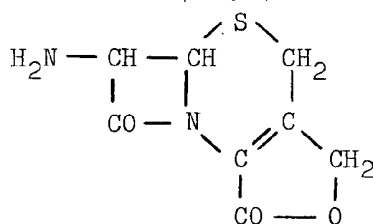
122750

2

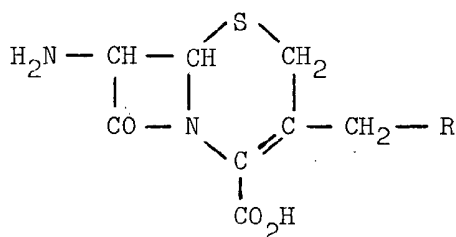


og har fått navnet 7-aminocephalosporansyre. Det kan fremstilles natrium-, kalium- og ammoniumsalter og dessuten syreaddisjonssalter med sterke syrer av 7-aminocephalosporansyre.

Visse av Cephalosporin C's omdannelsesprodukter kan også spaltes ved syrebehandling til dannelsen av en heterocyklisk kjerne som inneholder en fri aminogruppe. Således gir syrebehandling av Cephalosporin C₆ og Cephalosporin-C_A-forbindelser de tilsvarende heterocykliske kjerner, og fra disse kan det fremstilles salter med sterke syrer. Den heterocykliske kjerne av Cephalosporin C₆ har formelen

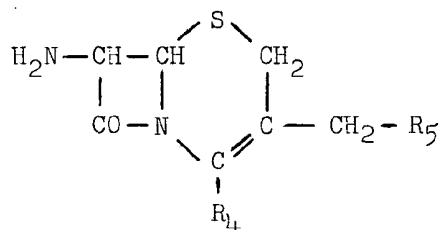


og de heterocykliske kjerner av Cephalosporin-C_A-forbindelser har den generelle formel



hvor R betegner en svak, tertiær, heterocyklisk base som er bundet til CH_2 -gruppen via et nitrogenatom.

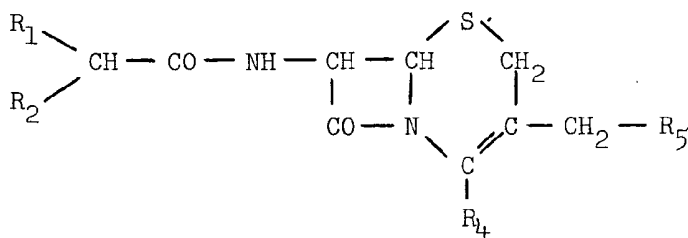
Den heterocykliske kjerne av Cephalosporin C, den heterocykliske kjerne av Cephalosporin C_6 og de heterocykliske kjerner av Cephalosporin- C_A -forbindelser kan sammenfattes i følgende generelle formel



hvor R_4 betegner en karboksylgruppe, og R_5 betegner $\text{CH}_3\text{CO}-\text{O}$ eller en svak, tertiær, heterocyklisk base bundet til CH_2 -gruppen via et nitrogenatom, eller R_4 og R_5 sammen betegner en laktonring.

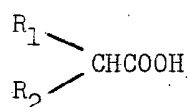
Det har nå vist seg at visse N-acylderivater av de ovennevnte heterocykliske forbindelser som inneholder en fri aminogruppe i 7-stillingen, har antibiotisk aktivitet.

Ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen fremstilles antibiotisk aktive N-acylderivater av kjernene av Cephalosporin C, Cephalosporin C_6 og Cephalosporin- C_A -forbindelser som har den generelle formel

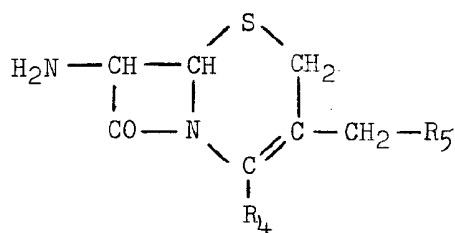


122750

hvor R_1 og R_2 hver betegner et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-10, fortrinnsvis 1-6, karbonatomer, en eventuelt med nitrogrupper, halogenatomer eller alkyl- eller alkoksygrupper, som inneholder høyst 6 karbonatomer, substituert fenylgruppe eller en gruppe med formelen $R_3 - O -$, hvor R_3 betegner en alkylgruppe med 1-10, fortrinnsvis 1-6, karbonatomer eller en eventuelt med nitrogrupper, halogenatomer eller alkyl- eller alkoksygrupper, som inneholder høyst 6 karbonatomer, substituert fenylgruppe, R_4 en karboksylsyregruppe, og R_5 betegner $CH_3CO - O$ eller en svak, tertiær, heterocyklisk base bundet til CH_2 -gruppen via et nitrogenatom eller R_4 og R_5 betegner sammen en laktonring, eller et salt derav. Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er karakteristisk ved at man med et reaksjonsdyktig derivat av en syre med den generelle formel



hvor R_1 og R_2 har den ovenfor anførte betydning, acylerer en forbindelse med den generelle formel



hvor R_4 og R_5 har den ovenfor angitte betydning eller et natrium-, kalium- eller ammoniumsalt derav, og om ønsket overfører den dannede forbindelse i et salt derav.

Forbindelser som på grunn av sin antibiotiske aktivitet er meget verdifulle er slike hvor R_1 betegner en fenylgruppe, og R_2 betegner hydrogen. Særlig gode antibiotiske egenskaper har dessuten de forbindelser hvor R_1 betegner en fenoksygruppe og

R_2 betegner hydrogen.

Som eksempler på andre forbindelser som har gode antibiotiske egenskaper kan nevnes N-propionyl-, isobutyl-, heksanoyl-, p-nitrofenylacetyl- og p-nitrofenoksyacetylderivatene.

Som acyleringsmidler kan som tidligere nevnt anvendes funksjonelle derivater av syren $R_1R_2CHCOOH$, f.eks. et syrehalogenid. Natrium-, kalium- og ammoniumsalter av derivatene kan fremstilles ut fra acyleringsproduktene ved behandling med henholdsvis natrium- eller kaliumhydroksyd og ammoniakkvann.

De forbindelser som skal acyleres kan om ønsket fremstilles in situ i reaksjonsblandingen ved syrehydrolyse av Cephalosporin C, Cephalosporin C_C eller av en Cephalosporin- C_A -forbindelse. Etter syrehydrolysen og før acyleringen er det fordelaktig å pufre oppløsningen til en pH-verdi på ca. 6-7. Reaksjonsblandingen kan før acyleringen konsentreres ved hjelp av en anionbytterharpiks, f.eks. "Dowex-1X8", i acetatform, og ved eluering med et egnet elueringsmiddel, f.eks. en ca. 0,5-1N-eddiksyre.

Følgende eksempler belyser fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen.

EKSEMPEL 1

Fremstilling av benzylcephalosporin

300 ml aceton inneholdende 3 ml fenylacetylklorid ble tilsatt til en avkjølt vandig oppløsning av 7-aminocephalosporansyre, og pH som hadde falt, ble justert til 7. Etter henstand i 1 time og etter at temperaturen er steget til romtemperatur ble acetonen fjernet ved destillasjon i vakuum. Volumet av det vandige residuum var nå 325 ml og pH 5,9. Dette ble ekstrahert med 2 x 150 ml benzen for å fjerne noe av acetonen som ikke var blitt destillert av og pH ble derpå justert til 3,3 med siruplignende fosforsyre, og oppløsningen ble ekstrahert 2 ytterligere ganger med 2 x 150 ml benzen. Ved denne pH ble overskuddet av

122750

6

fenyleddiksyre ekstrahert, men ikke benzylcephalosporinen. For å fullføre denne ekstraksjon ble pH for oppløsningen, som hadde steget til 3,8, senket til 3,3 og ekstraksjonen fortsatt med 3 x 150 ml benzen. pH ble nå senket til 2,5 med fosforsyre og oppløsningen ekstrahert med 3 x 150 ml etylacetat. De for-
ente ekstrakter ble vasket med 2 x 30 ml vann, etter tørking over vannfritt natriumsulfat fordampet i vakuum til 2 - 3 ml. Tilsetning av 10-15 volum av 60-80°C's petroleter forårsaket bunnfall av et gult fast stoff (97 mg) som ble sentrifugert av, vasket flere ganger med petroleter 40-60°C og derpå tørket i en vakuumdesikkator. Det ble derpå gjenoppløst i etylacetat (2 ml) og 10-15 volum eter ble tilsatt. Dette forårsaket bunnfall av en liten mengde fast stoff som ble tatt ut.

Ved fordampning av eter/etylacetatblandingen ble 72 mg fast stoff utvunnet. Dette faste stoff ble derpå blandet med vann (20 ml), i hvilket det ikke var særlig oppløselig og titrert med n/10 natriumhydroksydoppløsning til pH 6. Omrøring må være kraftig under titreringen. En liten mengde av uoppløselig materiale ble fjernet ved filtrering og den vandige oppløsning frysetørket, og gir et noe klebrig fast stoff. Dette ble oppløst i minst mulig mengde aceton:vann 9:1 (~ 1 ml) og bunnfelt ved tilsetning av vannfri aceton. Et flokkulent bunnfall av fine farge-
løse nåler ble dannet (31,2 mg). Ytterligere rensning ble utført ved å gjenoppløse i vandig aceton og bunnfelling med vannfri aceton.

Fysikalske egenskaper av det krystallinske natriumsalt av benzylcephalosporin.

Ved oppvarming ble natriumsaltet mørkt og spaltet ved 160°C, $[\alpha]_D^{28} = +122^\circ$, (c=1,2 i vann).

U.V. i vann.

λ maks. = 259 m μ , $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 190$.

λ min. = 234 m μ , $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 138,5$

I.R.

Det infrarøde spektrum ble tatt i "nujol"-suspensjon, som er vist på tegningen.

Papirkromatografi

Anvendt oppløsningssystem butanol:etanol:vann (4:1:5). Toppfasen fra denne blanding ble overført på Whatman nr. 1 papir puffert til pH 6.

R_F 0,65 - 0,67

Elektroforese

Vandrer mot anoden med tilnærmet samme hastighet som penicillin G i kollidinacetatpuffer ved pH 7,0.

Aktiviteten for 7-fenylacetamidocephalosporansyre (benzyl-cephalosporin) mot en rekke bakterier er blitt undersøkt under bruk av rørfortynningsteknikken. Organismene ble dyrket i en næringssuppe, bortsett fra hvor annet er angitt, og rørene inneholdende 2 ml medium ble inokulert med 0,1 ml av en 1/100 fortynning av en over natt næringskultur og inkubert ved 37°C i 48 timer. Resultatene er uttrykt som minimum hemningskonsentrasjon i $\mu\text{g/ml}$.

Organisme	Stamme	Medium	Minimum hemningskonsentrasjon i $\mu\text{g/ml}$
Staph.aureus	1	Næringssuppe	0,28
	2	"	0,07
	3	"	0,28
	4	"	0,14
	5	"	0,38
	6	"	0,38
	7x	"	1,14
	8x	"	0,57
	9	"	0,57
	10	"	1,14
	11	"	0,28
	12	"	1,14
	13	"	0,57
	14	"	2,28
	15	"	0,28

122750

8

Organisme	Stamme	Medium	Minimum hemnings- konsentrasjon i µg/ml
Staph. aureus	16x	Næringssuppe	0,56
	17	"	0,28
	18x	"	1,14
	19x	"	0,57
	20	"	0,75
	21x	"	3,0
	22x	"	3,0
	23	"	3,0
Micrococcus flavus	1	Næringssuppe	0,56
Sarcina lutea		"	2,2
Streptococcus haemolyticus	2	Hjerne hjerte- infusjon	0,14
	3	+ 10% serum	0,28
	4	"	0,14
Streptococcus agalactiae	-	Hjerne hjerte- infusjon + 10% serum	0,14
Streptococcus dysgalactiae	-	"	0,07
Corynebacterium pyogenes	-	Næringssuppe + 10% serum	0,07
Corynebacterium coryzae	-	" "	0,14
Bacillus subtilis	-	Næringssuppe	0,07
Bacillus megatherium	-	"	0,56
Neisseria catarrhalis	1	" + 10% serum	0,28
"	2	" + 10% "	0,28
Haemophilus pertussis	1	Bordet Gengou agar + 10% fåreblod	> 15
	2	"	> 15
	3	"	> 15
Escherichia coli	1	Næringssuppe	61
Aerobacter aerogenes	2	"	> 122
Klebsiella pneumoniae	-	"	15
Salmonella typhi	-	"	7,5
" typhimurium	-	"	61
" meloagidis	-	"	122
" heidelberg	-	"	> 122
Shigella flexneri	-	"	> 122
Proteus vulgaris	-	"	> 122
Vibrio cholerae	-	"	1,5
Saccharomyces cerevisiae	-	Næringssuppe + 2% glukose	> 122
Leptospira pomona	-	Korthof + 10% serum	20
Leptospira ictero haemorrhagiae	-	"	10

Stammer av *Staphylococcus aureus* merket med x er motstandsdyktige mot mere enn 200 µg/ml benzylpenicillin.

EKSEMPEL 2

Fremstilling av 7-fenylacetamidocephalosporansyre

Cephalosporin C-natriumsalt ble behandlet med fortynnet salt-syre ved romtemperatur på den allerede beskrevne måte. Den resulterende oppløsning inneholdende 7-amino-cephalosporansyre og andre produkter fra mild syrehydrolyse av cephalosporin C ble nøytralisert og puffret ved pH 7,0 med natriumbikarbonat-oppløsning i en atmosfære av CO₂. Fenylacetylklorid (1,2 ekvivalenter basert på mengden cephalosporin C anvendt) i aceton ble langsomt tilsatt til den nøytrale oppløsning som var blitt kjølt til 0° og blandet med tilstrekkelig aceton for å gi en endelig acetonkonsentrasjon på 50% etter tilsetningen av fenylacetylkloridoppløsningen. Etter en time ble pH for blandingen justert til 5,0 (glasselektrode) og aceton ble fjernet i vakuum. pH ble derpå senket til 2,0 og 7-fenylacetamidecephalosporansyre sammen med N-fenacetyl-cephalosporin C₆ og N-fenylacetylcephalosporin C ble ekstrahert i butylacetat. Butylacetatet ble skilt fra og tilbakeekstrahert med vann som var bragt til pH 5,0 ved tilsetning av alkali. Det vandige ekstrakt ble frysetørket. Når en del av produktet (150 µg) ble kromatografert på papir i n-butanol-etanol-vann (4:1:5 volum) ble det funnet å inneholde tre komponenter aktive mot *Staph. aureus*. Den største aktive komponent var 7-fenylacetamidocephalosporansyre. De andre aktive komponenter var N-fenylacetylcephalosporin C₆ og N-fenylacetylcephalosporin C, hvilke begge var blitt ekstrahert bare delvis av butylacetatet.

7-fenylacetamidocephalosporansyren ble skilt fra de andre aktive komponenter i den rå blanding (17 enheter pr. mg mot *Staph. aureus*) ved kromatografi på en Grycksbo papirrullekolonne (LKB-produkter-Sverige), og ved motstrømsfordeling.

Eluering fra papirkolonnen ble utført med n-butanol mettet med

vann. I et forutgående eksperiment var natriumsaltet av 7-fenylacetamidocephalosporansyre oppnådd fra papirkolonnen som et pulver som har en aktivitet på 167 enheter/mg. Dette materiale var klart ikke rent.

Preliminær motstrømsfordeling ble utført i to oppløsnings-systemer. Det første system besto av like mengder butylacetat og 1% eddiksyre (oppløsningsmiddel I) og det annet av n-butanol og 0,05 M natriumfosfatpuffer, pH 6,0 (oppløsningsmiddel II). Etter åtte overførsler i oppløsningsmiddel I (10 ml topplag og 20 ml bunnlag) nådde konsentrasjonen for 7-fenylacetamidocephalosporansyre et maksimum mellom rørene 6 og 7 mens de andre aktive komponenter ble funnet i rør 0 og 1. Materiale utvunnet fra rør 5, 6 og 7 viste tilnærmet 50 enheter/mg. Papirkromatografi av dette materiale i n-butanol-vann-etanol (4:1:5 volum) viste at 7-fenylacetamidocephalosporansyre var den eneste tilstedeværende aktive substans.

Etter åtte overførsler i oppløsningsmiddel II (20 ml i hvert lag), viste natrium-fenylacetamidocephalosporanetet en topp mellom rør 3 og 4, men hovedmengden av resten av det aktive materiale var forblitt i røret 0.

7-fenylacetamidocephalosporansyre beveget seg mot anoden med nesten samme hastighet som penicillin G når utsatt for elektroforese på papir i kollidinacetatpuffer, pH 7,0. Ved inkubasjon med vandig pyridin ved 37° ble fenylacetamido-cephalosporansyre delvis omdannet til et aktivt derivat av cephalosporin C_A-(pyridin) type. Dette derivat oppførte seg som et nøytralt stoff når utsatt for elektroforese ved pH 7,0.

7-fenylacetamidocephalosporansyre (ca. 10 µg) ble ikke nevneverdig inaktivert av en oppløsning av penicillinase som inneholdt 10 ganger den mengde enzym som viser seg fullstendig å inaktivere 50 µg penicillin G under lignende betingelser.

EKSEMPEL 3

Fremstilling av fenylacetylderivatet av cephalosporin C_A -
(pyridin) kjernen fra cephalosporin C_A (pyridin).

Cephalosporin C_A (pyridin) holdes i 0,1 n- eller n-HCl ved romtemperatur i 3 eller flere dager. Når produktene av denne reaksjon analyseres ved elektroforese på papir i pyridinacetatpuffer (pH 4,0) og papiret bringes i kontakt med agarplater podet med Staph.aureus viser en eneste aktiv sone på grunn av uforandret cephalosporin C_A (pyridin) seg ved den anvendte konsentrasjon. Cephalosporin C_A (pyridin) oppfører seg som om det ikke hadde noen nettoladning ved pH 4,0. Når duplikatpappremser blir besprøytet med 1M-pyridin i 50% vandig aceton og 0,125% fenylacetylklorid i tørr aceton, viser en ytterligere aktiv sone seg på de podede plater på grunn av fenylacetyleringsproduktet av cephalosporin C_A -(pyridin)kjernen. En forbindelse med samme egenskaper ble dannet ved inkubasjon av cephalosporin C-kjerne med 2M-pyridinacetat pH 7 i 16 timer og påfølgende fenylacetylering.

EKSEMPEL 4

Fremstilling av fenylacetylderivatet av cephalosporin C_C -
kjernen fra cephalosporin C_C

Cephalosporin C (50 mg) ble holdt i n- eller 0,5 n-HCl (1,33) ved 20° i 2 eller 3 dager. Under disse betingelser hadde 7-aminocephalosporansyre, som var tilstede i denne n-HCl-oppløsning etter 24 timer, forsvunnet etter tre dager. Etter fire dager viste den aktive sone seg ved fenylacetylering av cephalosporin C_C -kjernen å være tett opp til maksimal verdi, men bare spor av cephalosporin C_C var tilbake.

Cephalosporin C_C -kjernen ble også dannet når cephalosporin C ble holdt i kontakt med en like stor vektmengde våt Dowex 50 x 8 ($-H^+$) ionutvekslerharpiks i 15-48 timer ved 20°. Duplikatremser av ionogrammer fremstilt i pyridinacetatpuffer, pH 4,5, ble besprøytet med fenylacetylklorid og kontaktet med en

pröveorganisme. Dette viste tilstedeværelsen av fenylacetyl-derivatet av Cephalosporin C₆-kjernen.

EKSEMPEL 5

(a) Acylering av 7-aminocephalosporansyre på papir.

Prøver (hver 200 µg) av et rått preparat av cephalosporin C-kjernen ble utsatt for elektroforese på papir i 2 timer ved 14 volt/cm i pyridinacetatpuffer, pH 4,5. Remser av papir langs hvilke hver prøve hadde vandret ble derpå tatt ut og hver remse ble besprøytet først med 1M pyridin i 50% vol/vol aceton, og derpå med en oppløsning av et bestemt syreklorid (0,1 ml) i aceton (8 ml). Papirremsene ble anbragt på plater podet med Staph.aureus og bioautografer fremstilt på den måte som er beskrevet i eksempel 3. Hemningssonene var på samme avstand fra originalen (1,6 cm mot anoden) i hvert tilfelle, og deres stillinger tilsvarte vandringsen av Cephalosporin C-kjernen. På denne måte ble fenylacetyl-, fenoksyacetyl-, n-propionyl-, acetyl- og isobutyrylderivater av cephalosporin C-kjernen fremstilt. Sonene fremkalt av fenylacetyl- og fenoksyacetylderivatene av kjernen var ca. 3,5 cm i diameter. Sonen fremkalt av propionylderivatet var ca. 2 cm i diameter. Sonene fremkalt av acetyl- og isobutyrylderivatene var bestemte, men meget små.

(b) Acylering av 7-aminocephalosporansyre i oppløsning.

En prøve (4 mg) rå cephalosporin C-kjerne ble oppløst i 50 µl av en oppløsning fremstilt ved å tilsette 1 ml pyridin til 5 ml vann. Til prøver (10 µl) av kjerneoppløsningen ble tilsatt 10 µl av en oppløsning av et spesielt syreklorid i aceton. (Syrekloridoppløsningene ble fremstilt ved å tilsette 0,68 ml fenoksyacetylklorid, 0,62 ml fenylacetylklorid, 0,56 ml benzoylklorid og 0,37 ml n-propionylklorid til 10 ml aceton). Blandingene ble holdt i 15 minutter ved romtemperatur, fortynnet hvis nødvendig og 5 µl prøver derpå anbragt på papir for elektroforese eller kromatografi.

Papirkromatogrammene ble utført ved romtemperatur i etylacetat

mettet med vandig natriumacetatpuffer (0,1 M med hensyn til natrium), pH 5,4. Papiret ble forbehandlet ved å dyppe det i pufferen, tørke av og henge det i en luftström ved romtemperatur og derpå brukt såsnart det var tørt. Ved dette system nådde opplösningssmidelfronten bunnen av papiret i løpet av ca. 3 timer, men kromatogrammet ble tillatt å fortsette å løpe i 18 timer.

Aktivitetene for acylderivatene ble målt mot *Staphylococcus aureus*. Aktiviteten av fenoksyacetylderivatet ble funnet å være lignende aktiviteten for fenylacetylderivatet, aktiviteten for n-propionylderivatet å være betraktelig mindre og benzoyl-isobutyryl- og acetylderivatene å ha en bestemt men liten aktivitet.

Alle disse derivater ble funnet å vandre en lignende distanse mot anoden når de ble utsatt for elektroforese på papir ved pH 4,5 og deres stilling viste seg ved å utføre bioautografer. Distansen var lignende den som opptrådte ved Cephalosporin C og ved benzylpenicillin.

Fenylacetyl-, fenoksyacetyl- og n-propionylderivatene av Cephalosporin C-kjernen kunne skilles fra hverandre ved papirkromatografi i etylacetat-natriumacetatpuffersystemet beskrevet av Hale, Miller og Kelly (Nature 1953, 172, 545). Tabell 1 viser R_F -verdiene for de forskjellige derivater i forhold til den for benzylpenicillin (fenylacetylderivatet av 6-aminopenicillansyre). De relative R_F -verdier er angitt ved symbolet $R_{\text{fenylacetyl-6-APA}}$.

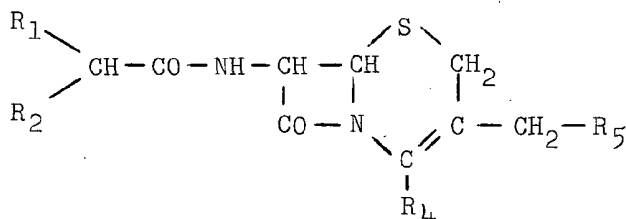
TABELL 1

<u>Derivat</u>	<u>$R_{\text{Fenylacetyl-6-APA}}$</u>
n-propionyl-7 ACA	0,18
Fenylacetyl-7-ACA	0,46
Fenoksyacetyl-7 ACA	0,51
n-propionyl-6 APA (etylpenicillin)	0,43
Fenylacetyl-6 APA (benzylpenicillin)	1,00
Fenoksyacetyl-6 APA (fenoksymetylpenicillin)	1,07
α -fenoksypropionyl-6 APA (α -fenoksyetylpenicillin)	1,20

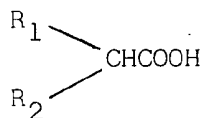
N-acylderivatene av 7-aminocephalosporans; reagerte med vandig pyridin, i området pH 7, under dannelselse av aktive forbindelser av C_A-typen (III). Disse C_A-forbindelser oppførte seg som om de ikke hadde noen nettoladning ved elektroforese på papir ved pH 4,5 eller pH 7,0, mens N-acylderivatene selv vandret mot anoden.

P a t e n t k r a v

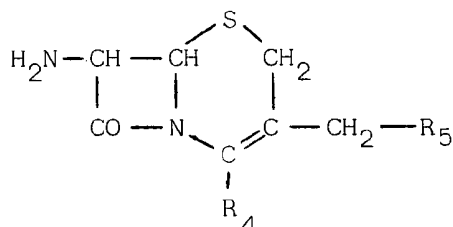
1. Fremgangsmåte for fremstilling av N-acylderivater av kjernene av Cephalosporin C, Cephalosporin C_c eller Cephalosporin-C_A-forbindelser som har den generelle formel



hvor R₁ og R₂ hver betegner et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-10, fortrinnsvis 1-6, karbonatomer, en eventuelt med nitrogrupper, halogenatomer eller alkyl- eller alkoksygrupper, som inneholder høyst 6 karbonatomer, substituert fenylgruppe eller en gruppe med formelen R₃-O-, hvor R₃ betegner en alkylgruppe med 1-10, fortrinnsvis 1-6, karbonatomer eller en eventuelt med nitrogrupper, halogenatomer eller alkyl- eller alkoksygrupper, som inneholder høyst 6 karbonatomer, substituert fenylgruppe, R₄ en karboksylsyregruppe, og R₅ betegner CH₃CO-O eller en svak, tertiær, heterocyklisk base bundet til CH₂-gruppen via et nitrogenatom, eller R₄ og R₅ betegner sammen en laktonring, eller et salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t man med et reaksjonsdyktig derivat av en syre med den generelle formel



hvor R_1 og R_2 har den ovenfor angitte betydning, acylerer en forbindelse med den generelle formel



hvor R_4 og R_5 har den ovenfor angitte betydning, eller et natrium-, kalium- eller ammoniumsalt derav, og, om ønsket, overfører den dannede forbindelse til et salt.

2. Fremgangsmåte etter krav 1, karakterisert ved at man som utgangsmateriale anvender en forbindelse hvor R_1 betegner en fenylgruppe og R_2 betegner hydrogen.

3. Fremgangsmåte etter krav 1, karakterisert ved at man som utgangsmateriale anvender en forbindelse hvor R_1 betegner en fenoksygruppe og R_2 betegner hydrogen.

Anførte publikasjoner: -

122750

