



(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145060 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

- (21) Ansøgning nr. 4404/76 (51) Int.Cl.³ C 07 F 9/65
(22) Indleveringsdag 30. sep. 1976
(24) Løbedag 30. sep. 1976
(41) Alm. tilgængelig 7. apr. 1977
(44) Fremlagt 16. aug. 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 6. okt. 1975, 619634, US 26. apr. 1976, 680423, US

(71) Ansøger PFIZER INC., New York, US.

(72) Opfinder Wayne Ernest Barth, US.

(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Hofman-Bang & Boutard.

- (54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 6-acylamino-2,2-dimethyl-3-phosphonopenam-forbindelser eller salte deraf.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 6-acylamino-2,2-dimethyl-3-phosphonopenam-forbindelser med den i krav 1's indledning angivne formel I eller ikke-toxiske salte deraf. Forbindelserne med den almene formel I og deres ikke-toxiske salte er nyttige som antibakterielle midler.

Til trods for det store antal penam-derivater, som er blevet foreslået til brug som antibakterielle midler, er der stadig behov for nye midler. Det store flertal af penam-forbindelser, som er angivet i den kendte teknik, har en carboxylsyregruppe (eller et

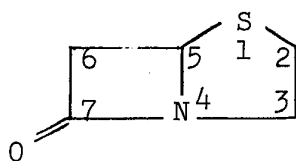
salt deraf) knyttet til 3-positionen. Imidlertid kendes også penam-forbindelser med andre derivater af carboxylsyregruppen ved 3-positionen. Penam-3-carboxylsyre-estere er for eksempel blevet angivet af Kirchner et al., Journal of Organic Chemistry, 14, 388 (1949); Carpenter, Journal of the American Chemical Society, 70, 2964 (1948); Johnson, Journal of the American Chemical Society, 75, 3636 (1953); Barnden et al., Journal of the Chemical Society (London), 3733 (1953) og Jansen and Russell, Journal of the Chemical Society (London), 2127 (1965); og penam-3-carboxamider er for eksempel blevet rapporteret af Holysz and Stavely, Journal of the American Chemical Society, 72, 4760 (1950) og Huang et al., Antimicrobiel Agents and Chemotherapy, 493 (1963). Peron et al. (Journal of Medicinal Chemistry, 7, 483 [1964]) fremstillede flere 6-(substitueret-amino)-2,2-dimethyl-penam-3-carboxylsyreazider, som derpå blev omdannet til de tilsvarende 3-isocyanater og 3-benzylcarbamater. Peron et al. (loc. cit.) rapporterede også visse 3-(hydroxymethyl)penam-derivater. Dehydratisering af det simple amid af benzylpenicillin giver det tilsvarende nitril (Khokhlov et al., Doklady Akad., Sci. Nauk S.S.S.R., 135, 875 [1960]).

3-(5-Tetrazolyl)penamer er angivet i belgisk patentskrift nr. 821 163.

Phosphorylerede penicillan- og cephalosporansyrer, fremstillet ved omsætning af de tilsvarende henholdsvis 3- eller 4-carboxylsyrer med et phosphorhalogenid, er rapporteret i U.S.A.-patentskrift nr. 3 875 152. α -(Phosphono)- og α -(phosphonoalkyl)-cephalosporiner, hvori den phosphorholdige gruppe er inkorporeret i 7-acylsidekæden, er genstand for U.S.A.-patentskrift nr. 3 870 713.

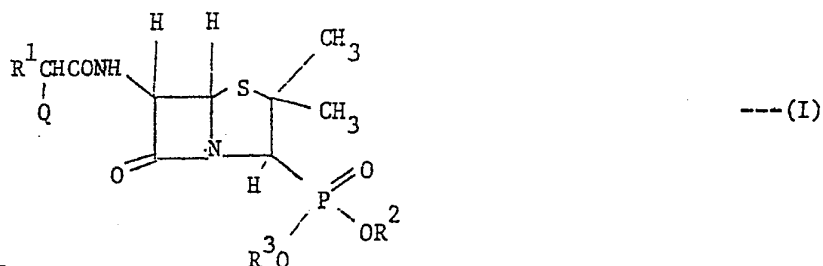
Det vesttyske patentskrift nr. 2 364 735 angiver cephalosporiner hvori phosphono-, sulfo- eller sulfonamidogrupper er knyttet til 4-positionen af cephem-kernen ved totalsyntese.

Af nemhedsgrunde er de her beskrevne forbindelser identificeret som derivater af penam. Betegnelsen "penam" er blevet defineret i J. Am. Chem. Soc., 75, 3293 (1953) som angivende strukturen:



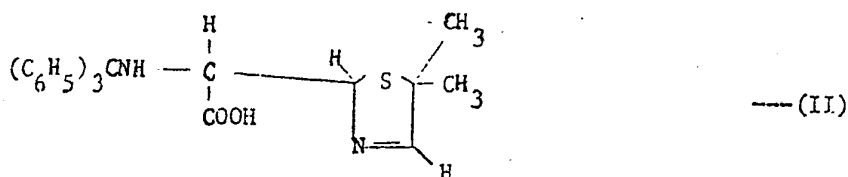
Under anvendelse af denne terminologi betegnes det velkendte antibiotikum penicillin G som 6-(2-phenylacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carboxylsyre. Hydrogenmethylphosphonatet analogt med penicillin G (formel (Ib) nedenfor, hvori R^1 er phenyl, og Q er hydrogen) betegnes som 6-(2-phenylacetamido)-2,2-dimethyl-3-(O-methylphosphono)penam. Det tilsvarende dimethylphosphonat betegnes som 6-(2-phenylacetamido)-2,2-dimethyl-3-(O,O-dimethylphosphono)penam, og den tilsvarende dibasiske phosphonsyre betegnes som 6-(2-phenylacetamido)-2,2-dimethyl-3-phosphonopenam.

Ifølge opfindelsen fremstilles hidtil ukendte penam-3-phosphonater med den almene formel:

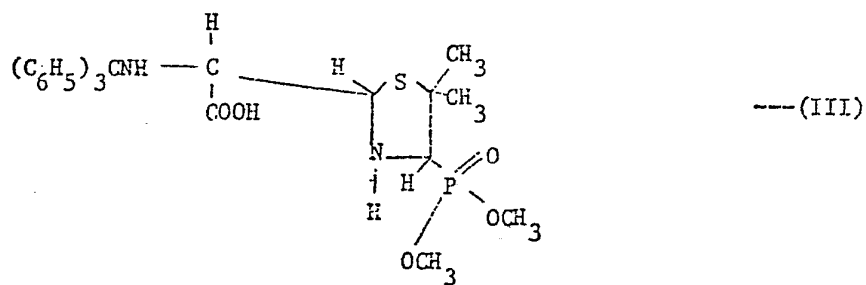


hvori R^2 og R^3 er ens eller forskellige og hver for sig betyder hydrogen eller methyl, R^1 betyder phenyl eller phenoxy, og Q betyder hydrogen eller, når R^1 er phenyl, kan være amino, eller ikke-toxiske salte deraf, ved en analogifremgangsmåde, som er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

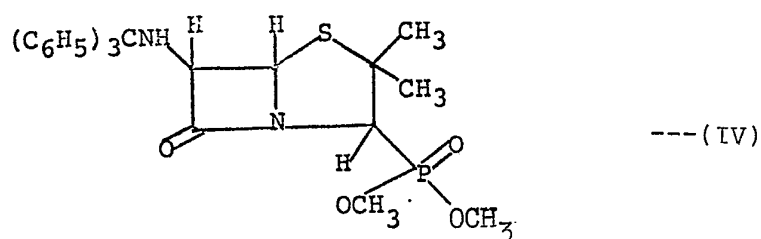
Udgangsforbindelserne for fremgangsmåden ifølge opfindelsen med formelen V er hidtil ukendte mellemprodukter og i fremstillingen af de nævnte udgangsforbindelser indgår også en række hidtil ukendte mellemprodukter, nemlig 6-triphenylmethylamino-2,2-dimethyl-3-acetoxypenam, 6-triphenylmethylamino-2,2-dimethyl-3-hydroxypenam, en forbindelse med formelen:



og salte deraf, en forbindelse med formelen:

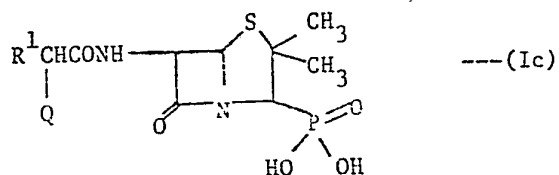


og salte deraf og en forbindelse med formelen:

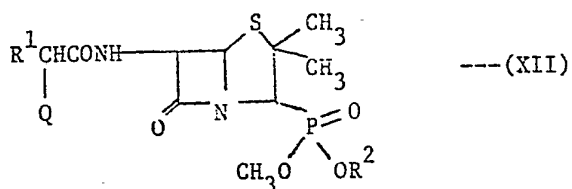


og salte deraf.

Ved et særligt trin af fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles forbindelser med formelen



hvor R^1 og Q har den ovennævnte betydning, ved at en i et tidligere trin dannet forbindelse med formelen:



hvor R^2 er hydrogen eller methyl, og R^1 og Q har den ovennævnte betydning, eller et salt deraf omsættes med lithiiodid og et silyleringsmiddel i nærvær af et molært overskud af en tertiær amin, og den dannede forbindelse behandles med vand.

Forbindelser med formlen (I), hvor R^2 og R^3 begge er methyl, betegnes i denne beskrivelse også som forbindelser med formlen (Ia); forbindelser med formlen (I), hvor R^2 er H, og R^3 er methyl, betegnes også som forbindelser med formlen (Ib); og forbindelser med formlen (I), hvor R^2 og R^3 begge er hydrogen, betegnes også som forbindelser med formlen (Ic).

Forbindelserne med formlen (Ia) er af værdi både til fremstilling af de ovennævnte forbindelser med formlerne (Ib) og (Ic) og ved at være i stand til at tjene som forstadier for de monobasiske fosfonater med formlen (Ib) og de tilsvarende dibasiske fosfonater (Ic) i egnede biologiske systemer, som frembringer hydrolyse af fosfonatestergrupperne. Egnede biologiske systemer er sådanne, som har enzymer, der er i stand til at hydrolysere phosphorholdige estergrupper, såsom de enzymer, der er til stede i mange bakterier og dyr, herunder mennesker.

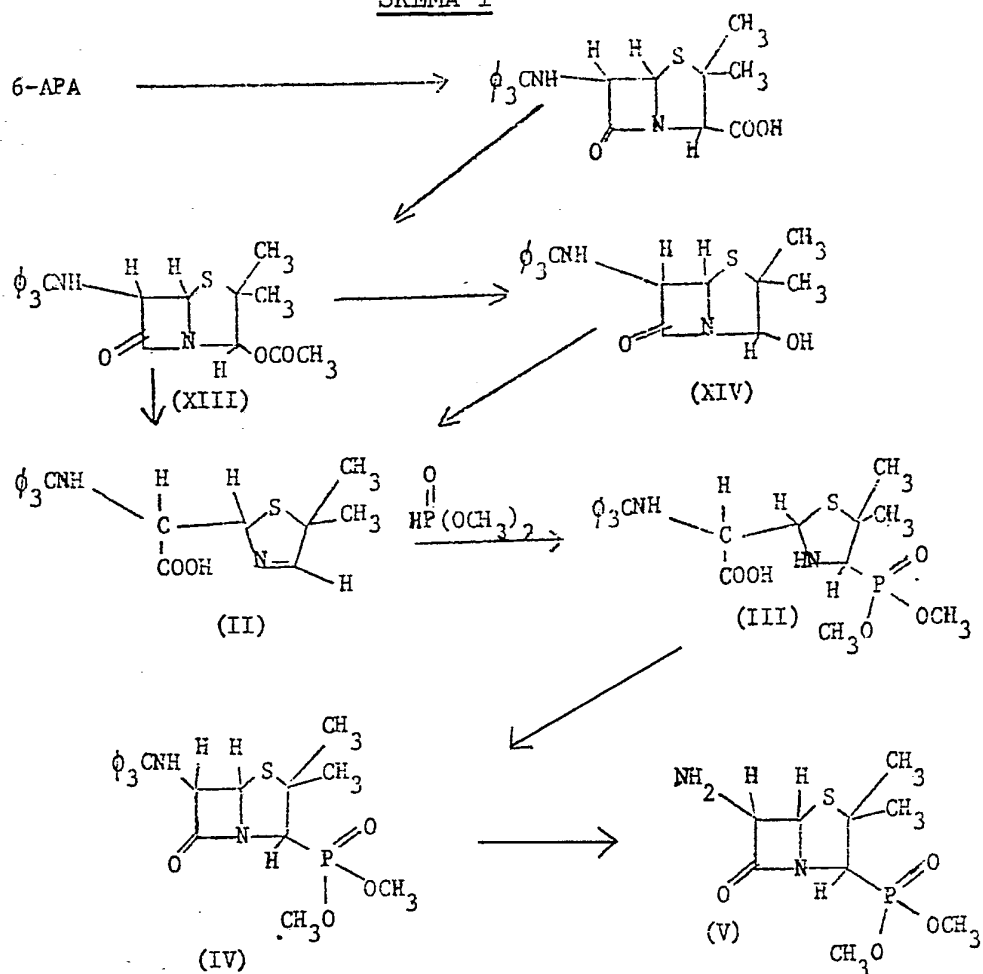
Når forbindelserne med formlen (Ia) anvendes til fremstilling af forbindelser med formlerne (Ib) og (Ic), er andre salte af forbindelserne med formlen (Ia) end dem, som er farmaceutisk acceptable, såvel som solvater, såsom hydraterne, af forbindelser med formlen (Ia) nyttige.

Som det vil indses af en fagmand, kan acylgruppen $R^1\text{CHCO}-$ indeholde et asymmetrisk center, og kan da eksistere i én af to former, de såkaldte D- og L-former. Begge former skal betragtes som omfattet af formlen (I).

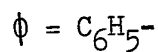
Udgangsforbindelserne for fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan fremstilles under anvendelse af den velkendte 6-aminopenicillinsyre (6-APA) som udgangsmateriale. De følgende reaktionsskemaer belyser denne fremstilling af udgangsforbindelserne samt fremgangsmåden ifølge opfindelsen. I reaktionsskema I er reaktions-

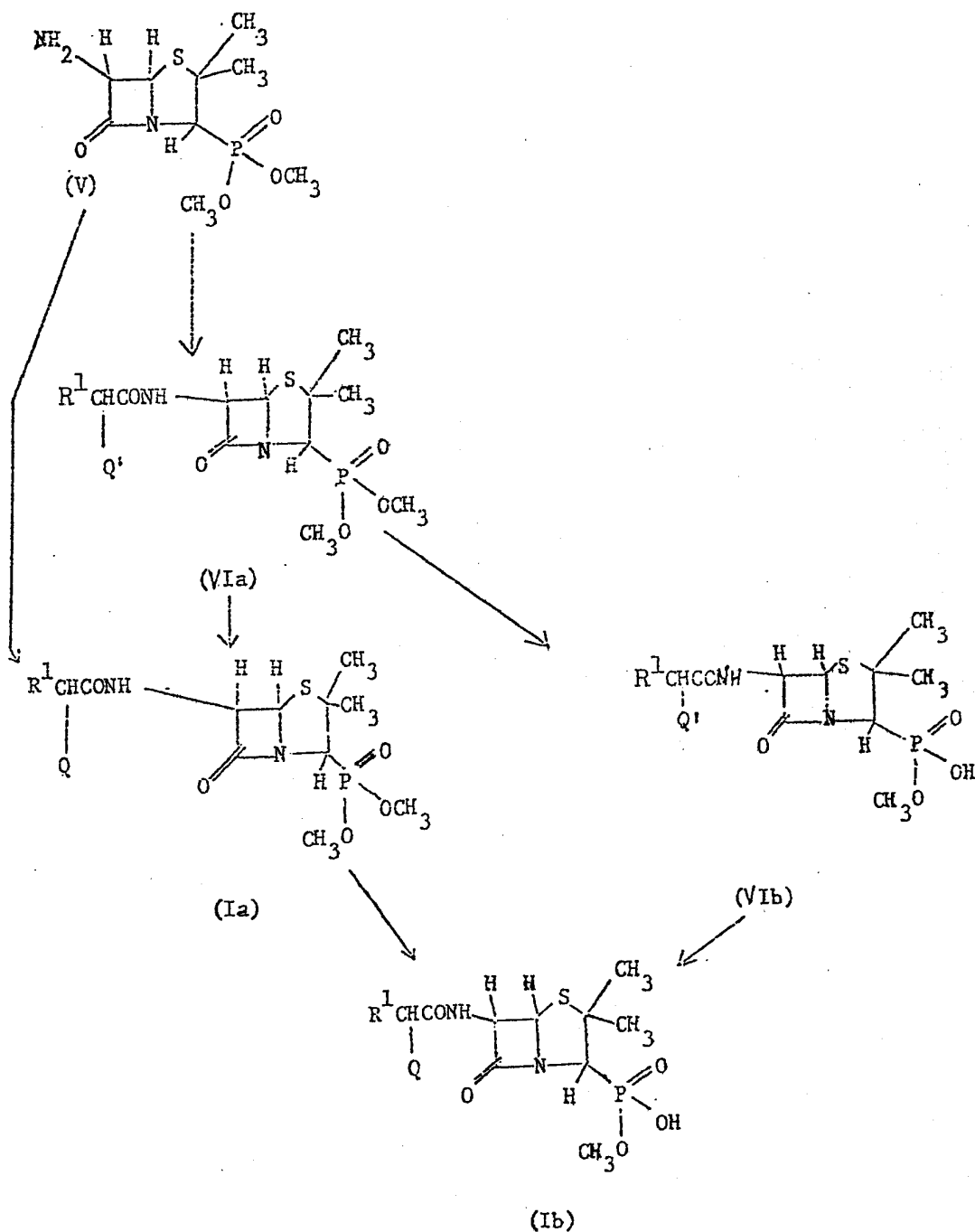
følgen til dannelse af udgangsforbindelserne (V) skitseret på almen måde. Reaktionsfølgerne, som fører til forbindelser med formlerne (Ia), (Ib) og (Ic) ud fra forbindelsen (V), er afbildet i reaktionsskema II.

SKEMA I



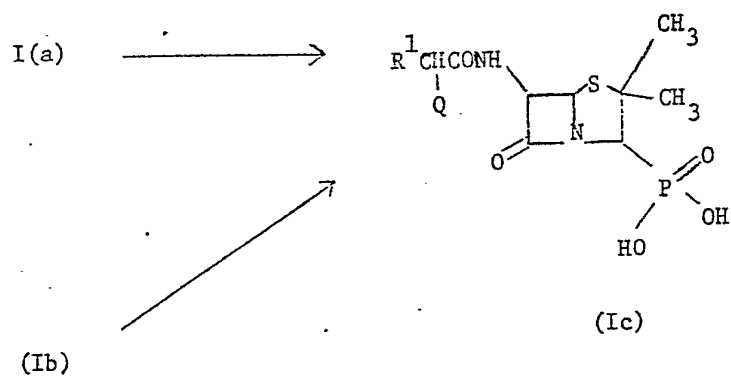
Note:



SKEMA II

Note:

 $\phi = C_6H_5$

SKEMA II (forts.)

Syntesen som belyst ovenfor starter med det velkendte mellemprodukt 6-aminopenicillansyre (6-APA). 6-APA omdannes til 6-triphenylmethylaminopenicillansyre ved velkendte metoder, såsom ved omsætning med chlortriphenylmethan. 6-Triphenylmethylgruppen i 6-triphenylmethylaminopenicillansyre tjener som 6-aminobeskyttende gruppe i de efterfølgende reaktionstrin, som skitseret ovenfor, og fjernes ved det passende trin for at tillade acylering af 6-amino-penam-3-phosphonaterne som også anført ovenfor.

6-Triphenylmethylaminopenicillansyre har nu vist sig at undergå en hidtil ukendt reaktion i nærvær af blytetraacetat til dannelselse af det hidtil ukendte mellemprodukt 6-triphenylmethylamino-2,2-dimethyl-3-acetoxypenam (XIII). Den hidtil ukendte reaktion med blytetraacetat gennemføres i et reaktionsinert organisk opløsningsmiddel, eventuelt i nærvær af en tertiær amin, såsom pyridin, og ved en temperatur i området fra omkring -30 til omkring 80°C. Eksempler på reaktionsinerte opløsningsmidler, som kan anvendes til gennemførelse af denne hidtil ukendte fremgangsmåde, er N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, benzen, toluen, xylene, acetone, methylethylketon, methylisobutylketon, ethylacetat, butylacetat, chloroform og dichlormethan. Foretrukne reaktionsinerte opløsningsmidler for den hidtil ukendte blytetraacetatreaktion er N,N-dimethylformamid og benzen.

Selv om det er fordelagtigt at udføre de nævnte blytetraacetatreaktioner under vandfrie betingelser, er streng udelukkelse af fugtighed ikke nødvendig, da små mængder tilstedeværende vand vil blive forbrugt af blytetraacetat-reagenset. Det foretrækkes også at gennemføre reaktionen i nærvær af en inert atmosfære, såsom nitrogen, argon eller helium; men anvendelsen af en sådan inert atmosfære er ikke en nødvendig betingelse. Almindeligvis anvendes blytetraacetat-reagenset i overskud i forhold til den teoretisk nødvendige mængde for at fjerne eventuelt vand, som kan være tilbage i reaktionsblandingen eller dannes som biprodukt, og for at sikre væsentlig fuldførelse af reaktionen. 3-Acetoxypenam-produkterne fra den hidtil ukendte blytetraacetatreaktion isoleres ved standardmetoder, som er velkendte for fagfolk. For eksempel kan reaktionsblandingen filtreres for at fjerne

uopløseligt materiale, og filtratet vaskes med en vandig opløsning af et neutraliseringsmiddel, såsom natriumhydrogencarbonat. Overskud af neutraliseringsmiddel fjernes ved vaskning med vand, og det organiske lag tørres, og opløsningsmidlet fjernes ved inddampning. Det resulterende rå produkt kan derpå renses yderligere ved søjlekromatografi eller andre kendte metoder.

Det således opnåede mellemprodukt, 6-triphenylmethylamino-2,2-dimethyl-3-acetoxypenam (XIII), kan direkte omdannes til α -triphenylmethylamino-5,5-dimethyl-3-thiazolin-2-eddikesyre (II) eller et salt deraf ved omsætning med omkring to ækvivalenter alkali, såsom natriumhydroxid eller kaliumhydroxid i et vandigt medium. Dette trin gennemføres fortrinsvis under alkaliske hydrolysebetingelser ved en temperatur i området fra omkring 0 til omkring 100°C. Det er også fordelagtigt, men ikke nødvendigt, at anvende et organisk hjælpeopløsningsmiddel ved denne fremgangsmåde. Hjælpeopløsningsmidler, som kan anvendes, er sådanne, der er blandbare med vand og vil tjene til at opløse udgangs-penamforbindelsen (XIII). Typiske eksempler på hjælpeopløsningsmidler, der kan anvendes er acetone, lavere alkanoler, såsom methanol og ethanol, 2-methoxyethanol og 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran, dioxan og acetonitril. Reaktionen har vist sig at skride frem igennem det hidtil ukendte mellemprodukt 6-triphenylmethylamino-2,2-dimethyl-3-hydroxypenam (XIV) til dannelse af mellemproduktet (II).

Alternativt kan mellemproduktet (XIV) selvfølgelig isoleres og derpå omsættes yderligere til dannelse af forbindelsen (II).

Isoleringen af det ønskede mellemprodukt, α -triphenylmethylamino-5,5-dimethyl-3-thiazolin-2-eddikesyre gennemføres let ved metoder, som er velkendte for fagfolk. Hvis for eksempel reaktionen gennemføres i et vandigt medium indeholdende hjælpeopløsningsmidlet tetrahydrofuran, fjernes hjælpeopløsningsmidlet ved inddampning, og det vandige koncentrat vaskes med ether for at fjerne ikke-sure biprodukter. Det vandige lag afkøles, og det dannede bundfald skilles fra og vaskes grundigt til opnåelse af carboxylsyresaltet. Dette kan opløses i vand, gøres surt til udfældning af den ønskede syre (II), som derpå kan isoleres ved filtrering.

Det næste trin i syntesen er fremstillingen af det hidtil ukendte mellemprodukt α -triphenylamino-5,5-dimethyl-4-(0,0-dimethylphosphono)thiazolidin-2-eddikesyre (III) eller et salt deraf ved til-

sætning af den kommercielt tilgængelige forbindelse dimethylphosphit til den ovenfor beskrevne 3-thiazolin (II) eller et salt deraf. Reaktionen til dannelsen af forbindelsen (III) kan gennemføres i nærvær af et reaktionsinert opløsningsmiddel, eller der kan anvendes et overskud af dimethylphosphit-reagenset som opløsningsmiddel. Anvendelsen af overskud af dimethylphosphit er ønskelig, selv hvis der anvendes et reaktionsinert opløsningsmiddel, for at fremkalde fuldførelse af reaktionen med det mere værdifulde mellemprodukt (II). Det foretrækkes at udføre denne fremgangsmåde til dannelsen af det hidtil ukendte mellemprodukt (III) ved en temperatur i området fra omkring 25 til omkring 80°C. Reaktionsinerte opløsningsmidler, som kan anvendes, inkluderer dichlormethan, chloroform, ethylether, tetrahydrofuran, benzen, toluen og ethylacetat. Isolering af mellemproduktet (III) udføres let ved standardmetoder, som er velkendte inden for teknikken.

Det ovenfor beskrevne mellemprodukt (III) anvendes til opnåelse af det hidtil ukendte mellemprodukt (IV), 6-triphenyl-methylamino-2,2-dimethyl-3-(0,0-dimethylphosphono)penam. Denne reaktion har vist sig at finde sted ved omsætning af mellemproduktet (III) eller et salt deraf i nærvær af et egnet cycliseringsmiddel. Ved "egnet cycliseringsmiddel" skal forstås ethvert af de kendte cycliseringsmidler, som vil reagere med mellemproduktet (III) eller et salt deraf til dannelsen af mellemproduktet (IV).

Eksempler på egnede cycliseringsmidler er 1,3-disubstituerede carbodiimider, såsom 1,3-diisopropylcarbodiimid, 1,3-dicyclohexylcarbodiimid og 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid, alkoxyacetylen, såsom methoxyacetylen og ethoxyacetylen, N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinolin, dialkylchlorophosphonater med 1-4 carbonatomer i hver alkylid, trichloracetonitril og trifluoracetonitril. Foretrukne cycliseringsmidler er 1,3-diisopropylcarbodiimid, 1,3-dicyclohexylcarbodiimid og 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-hydrochlorid. Særlig foretrukket er 1,3-diisopropylcarbodiimid.

Ringslutningsreaktionen gennemføres almindeligvis i nærvær af et reaktionsinert opløsningsmiddel, såsom dichlormethan, chloroform, 1,2-dichlorethan, benzen, toluen, acetonitril, tetrahydrofuran, diethylether, ethylenglycol-dimethylether, diethylenglycol-dimethylether, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, acetone,

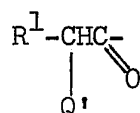
methylethylketon, methyilisobutylketon og vand. Reaktionen finder sted i større eller mindre udstrækning over et bredt temperaturområde, dvs. fra omkring -50°C til temperaturer på 80°C eller endog højere. Når man overvejer det optimale temperaturområde for udførelsen af dette reaktionstrin, må man tage i betragtning, at reaktionen vil foregå hurtigere ved den højere ende af det ovennævnte temperaturområde, men at højere temperaturer samtidig har tendens til at favorisere uønskede bireaktioner. Af disse grunde foretrækkes temperaturområdet fra omkring 0 til omkring 40°C til lukning af β -lactamringen og opnåelse af mellemproduktet (IV).

Til fremstilling af 6-amino-2,2-dimethyl-6-(0,0-dimethylphosphono)-penam (V) fjernes den 6-aminobeskyttende triphenylmethylgruppe ved behandling af forbindelsen med formlen (IV) med syre, og en lang række sure reagenser og betingelser, der kendes inden for teknikken til fjernelse af triphenylmethylgruppen, kan anvendes ved denne fremgangsmåde. For eksempel er det muligt at anvende en sulfonsyre, en vandfri hydrogenhalogenidsyre, såsom hydrogenchlorid eller hydrogenbromid, eller en alkansyre, såsom eddikesyre, propionsyre, chloreddikesyre og trifluoredikesyre. Reaktionen udføres normalt ved at opløse udgangsmaterialet i et passende opløsningsmiddel og tilsætte omkring 2 molære ækvivalenter af det sure reagens ved omkring stuetemperatur. Reaktionen er fuldført inden for omkring 1 time, og produktet er tilstede i reaktionsmediet i form af syre-additionssaltet svarende til det anvendte sure reagens. Der må vælges et opløsningsmiddel, som vil opløse udgangspenamen, hvor eksempler på opløsningsmidler, som kan anvendes, er: ethere, såsom diethylether, tetrahydrofuran, dioxan og 1,2-dimethoxyethan, chlorerede carbonhydrider, såsom chloroform, methylenchlorid og 1,2-dichlorethan, lavere alifatiske ketoner, såsom acetone, methylethylketon og methyilisobutylketon, estere, såsom ethylacetat, butylacetat, carbonhydrider, såsom hexan, cyclohexan og benzen, og lavere alkanoler, såsom methanol, ethanol og butanol. Selv om det er almindeligt at anvende omkring to molære ækvivalenter syre ved denne fremgangsmåde, er kun et molært ækvivalent nødvendigt, når enten reaktionen udføres i nærvær af et molært ækvivalent vand, eller syren indføres som et monohydrat. Imidlertid vil det indses af en fagmand, at produktet fra denne reaktion ikke må udsættes for et overskud af syre i længere tidsrum, da der i dette tilfælde er fare for at ødelægge β -lactamsystemet. En særlig hensigtsmæssig arbejdsmåde for denne fremgangsmåde er at udvælge et syre-opløsningsmiddel-system, hvori udgangsmaterialet er opløseligt, men hvorfra det

under reaktionen dannede syreadditionssalt udfældes, efterhånden som det dannes. Det kan så udvindes ved filtrering ved reaktionens afslutning. Når der anvendes kombinationen af p-toluensulfonsyre i acetone, udfældes p-toluensulfonatsaltet af produktet ofte.

Den nævnte forbindelse med formlen (V) eller salte deraf kan derpå acyleres ved enhver af de metoder, som kendes inden for teknikken til acylering af 6-APA, carboxylsyresaltet deraf eller de funktionelle derivater, såsom esterne, deraf. Acyleringen udføres ved at omsætte forbindelsen (V) med et egnet organisk acyleringsmiddel i et passende opløsningsmiddelsystem til opnåelse af forbindelser med formlerne (Ia) eller (VIa) som vist ovenfor i skema II.

Ethvert acyleringsmiddel, som indfører gruppen



i 6-aminogruppen af forbindelsen (V), er egnet til dette formål. I den nævnte gruppe har R^1 den tidligere angivne betydning og Q' betyder hydrogen eller kan, når R^1 er phenyl, være amino eller beskyttet amino.

En sådan klasse af egnede organiske acyleringsmidler, som almindeligt anvendes, er syrehalogeniderne, såsom syrechloriderne. Ved en typisk acyleringsprocedure sættes tilnærmelsesvis et molært ækvivalent af et syrechlorid til en opløsning af forbindelsen med formlen (V) eller et salt deraf, opløst i et opløsningsmiddel, såsom et chloreret carbonhydrid, f.eks. chloroform eller methylenchlorid, en ether, f.eks. tetrahydrofuran eller 1,2-dimethoxyethan, en ester, f.eks. ethylacetat eller butylacetat, en lavere alifatisk keton, f.eks. acetone eller methylethylketon, eller et tertiært amid, f.eks. N,N-dimethylformamid eller N-methylpyrrolidon, ved en temperatur i området fra omkring -40 til omkring 30°C , og fortrinsvis fra omkring -10 til omkring 10°C , eventuelt i nærvær af et syrebindende middel, f.eks. triethylamin, pyridin eller natriumhydrogencarbonat. Reaktionen er fuldført inden for et kort tidsrum, dvs. tilnærmelsesvis en time, og produktet isoleres ved velkendt teknik under fuld hensyntagen til den følsomme

natur af produktets penamdel. For eksempel inddampes reaktionsblandingen til tørhed, og der tilsættes et med vand ublandbart organisk opløsningsmiddel og vand. I de tilfælde, hvor produktet udfældes, frasepareres det. Hvis produktet ikke udfældes, indstilles den vandige fases pH-værdi til en passende værdi, og fasen indeholdende produktet inddampes. Det således opnåede rå produkt kan om ønskes renses yderligere. En alternativ procedure, som er nyttig til acylering af en forbindelse med formlen (V) med syrehalogenider, involverer anvendelsen af et vandigt opløsningssystem. Ved denne procedure, som minder om Schotten-Baumann-proceduren, sættes syrehalogenidet til en opløsning af udgangsmaterialet i vand eller en blanding af vand og et andet inert opløsningsmiddel ved stuetemperatur eller lidt under, idet opløsningsmidlets pH-værdi holdes inden for området fra omkring 6,0 til omkring 9,0 før, under og efter tilsætningen. Ved reaktionens afslutning kan produktet ofte bringes til at udfældes ved indstilling af pH-værdien. Alternativt kan det ekstraheres i et med vand ublandbart opløsningsmiddel, som derpå inddampes til tørhed.

En anden sådan klasse af egnede organiske acyleringsmidler, som finder anvendelse, er de blandede anhydrider, såsom dem, der dannes ved omsætning af carboxylsyren indeholdende den ønskede 6-acylgruppe eller et salt deraf med et lavere-alkylchlorformiat eller pivaloylchlorid. I det førstnævnte tilfælde behandles for eksempel et carboxylsyresalt af den passende carboxylsyre med omkring et molært ækvivalent af et lavere-alkylchlorformiat i et reaktionsinert aprotisk organisk opløsningsmiddel ved en temperatur i området fra omkring -20 til omkring 20°C , og fortrinsvis ved omkring 0°C . Passende salte for denne fremgangsmåde er alkali-metalsalte, såsom natrium- og kaliumsalte, og tertiære aminsalte, såsom triethylamin, tributylamin, N-ethylpiperidin, N,N-dimethylanilin, N-methylmorpholin og pyridinsalte; og passende opløsningsmidler er for eksempel chloroform, methylenchlorid, acetonitril, acetone, tetrahydrofuran, dioxan og N,N-dimethylformamid. Det således dannede blandede carboxylsyre-kulsyre-anhydrid anvendes sædvanligvis in situ til at acylere forbindelsen med formlen (V). Dette gennemføres normalt ved blanding af opløsninger af det i forvejen dannede blandede anhydrid og forbindelsen med formlen (V). Acyleringen gennemføres normalt ved en temperatur i området fra omkring -30 til omkring 20°C , og fortrinsvis ved omkring -10°C , og er sædvanligvis udført inden for nogle timer. I de fleste tilfælde bringes det blandede anhydrid

og forbindelsen med formelen (V) i kontakt i et molforhold på i hovedsagen 1:1. Produktet isoleres sædvanligvis ved inddampning af reaktionsblandingen til tørhed og efterfølgende tilsætning af et med vand ublandbart organisk opløsningsmiddel og vand. Ved omhyggelig indstilling af pH-værdien udfældes produktet sommetider. I andre tilfælde adskilles faserne, når den produktholdige fase inddampes til tørhed. Det således opnåede rå produkt kan om ønsket renses yderligere.

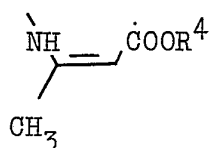
Endnu en variation, som er egnet til acylering af forbindelser med formelen (V), består i at bringe forbindelsen med formelen (V) i kontakt med den passende carboxylsyre i nærvær af visse midler, der kendes inden for teknikken til dannelsen af peptidbindinger. Sådanne midler inkluderer carbodiimider, f.eks. dicyclohexylcarbodiimid og 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid, alkoxyacetylen, f.eks. methoxyacetylen og ethoxyacetylen, og N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinolin. Reaktionen gennemføres i et passende opløsningsmiddel, dvs. et, som vil tjene til at opløse reaktanterne og ikke indvirker skadeligt på udgangsmaterialerne eller produktet, f.eks. acetonitril, N,N-dimethylformamid og N-methylpyrrolidon.

Ved fremstillingen af forbindelser med formelen (Ia), hvori Q er amino, beskyttes den nævnte aminogruppe i udgangscarboxylsyren fortrinsvis før gennemførelsen af acyleringen. En særlig værdifuld acyleringsprocedure består i at anvende syrechlorid-hydrochloridet af syreforstadiet. Syrechlorid-hydrochloriderne fremstilles, og acyleringen gennemføres ved de metoder, som er beskrevet i USA-patentskrift nr. 3 140 288 til fremstilling af 2-amino-2-phenylacetylchlorid-hydrochlorid og den efterfølgende acylering af 6-aminopenicillansyre.

En anden fremgangsmåde ved fremstilling af forbindelserne med formelen (Ia), hvori Q er amino, er at beskytte den nævnte aminogruppe i udgangs-carboxylsyren før aktiveringen af syrens carboxygruppe. Efter at aminogruppen er beskyttet, aktiveres carboxygruppen, og acyleringen gennemføres ved en af de ovenfor beskrevne metoder til opnåelse af et mellemprodukt med formelen (VIa) eller et salt deraf. Ved yderligere omsætning af forbindelsen med formelen (VIa) indeholdende den beskyttede aminogruppe fremstilles forbindelser med formelen (Ia). Forbindelser med formelen (Ia) giver ved yderligere omsætning under egnede hydrolyse- eller deal-

kyleringsbetingelser som beskrevet nedenfor, de tilsvarende forbindelser med formlen (Ib). Forbindelser med formlerne (Ia) og (Ib) kan på deres side omdannes til de tilsvarende 3-phosphonopener med formlen (Ic) ved metoder, som også er beskrevet nedenfor.

En lang række beskyttende grupper, som kendes inden for teknikken til beskyttelse af aminogrunder under peptidsyntese, kan anvendes til beskyttelse af de ovennævnte aminogrunder. Se for eksempel Schroder and Lubke, "The Peptides", Academic Press, New York, N.Y., Volume I, 1965, side 3-51 og "Peptides", edited by Zervas, Pergamon Press, New York, N.Y., 1966, side 3-118. Eksempler på aminobeskyttende grupper, som kan indføres, er benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, p-toluensulfonyl, trityl, benzyl, dibenzyl, benzylsulfonyl, trifluoracetyl, chloracetyl, formyl, o-nitrophenylsulfonyl, o-nitrophenoxycetyl, og enamino, dannet ved omsætning af udgangs-aminosyren med en β -dicarbonyl-forbindelse. Grupper, som har vist sig at være særlig egnede, er benzyloxycarbonylgruppen, hvis anvendelse er angivet af Doyle et al., J. Chem. Soc., 1440 (1962), og enamino dannet ved omsætning af udgangs-aminosyren med en β -dicarbonylforbindelse som angivet af Dane and Dockner, Angewandte Chemie (International Edition in English), 3, 439 (1964) og i Chemische Berichte, 98, 789 (1965). Eksempler på nyttige β -dicarbonylforbindelser er esterne og amiderne af acetoeddikesyre. Fortrukne aminobeskyttende grupper er dem, der opnås med methyl- og ethylesterne af acetoeddikesyre, som let reagerer med aminogrunderne til dannelse af enaminogrunder med formlen



hvor R^4 er methyl eller ethyl. Aminosyrer, hvor aminogruppen er beskyttet med den ovenstående enamindel, kan let aktiveres som beskrevet ovenfor til dannelse af egnede acyleringsmidler, som reagerer med forbindelser med formlen (V) eller salte deraf til dannelse af forbindelser med formel (VIa). Den beskyttende gruppe fjernes derpå under milde hydrolytiske betingelser til dannelse af forbindelser med formlen (Ia).

Det vil indses af en fagmand, at ikke alle de ovenfor omtalte egnede organiske acyleringsmidler er lige effektive eller hensigtsmæssige i alle tilfælde til acylering af en forbindelse med formlen (V). Den relative effektivitet af en bestemt variation vil afhænge af et antal faktorer, som for eksempel den nøjagtige struktur af forbindelsen med formlen (V), tilgængeligheden af udgangsmaterialerne, produktionens målestok og især strukturen og reaktiviteten af den acylgruppe, som indføres. I praksis vil en fagmand udvælge den mest passende variant i hvert tilfælde under fuld hensyntagen til de relevante faktorer.

Penamforbindelser med formlen (Ia) og (VIa), som indeholder 3-(O,O-dimethylphosphono)gruppen, har vist sig at kunne reagere til dannelsen af de tilsvarende 3-(O-methylphosphono)-penamer med formlerne henholdsvis (Ib) og (VIb).

Metoder, som kan anvendes til fremstilling af de ønskede 3-(O-methylphosphono)penamer, inkluderer velkendte hydrolysemetoder og forskellige dealkyleringsprocedurer, såsom dem, hvorved der anvendes halogenidsalte af alkalimetall, f.eks. natriumchlorid, lithiumbromid, kaliumbromid, natriumiodid og lithiumiodid. Særlig nyttigt er lithiumiodid-reagenset (se Fieser et al., "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., New York, Vol. I, 1967, side 615 ff. og deri givne referencer) og reaktionerne med trimethylhalogensilaner, såsom trimethylchlorsilan og trimethylbromsilan, efterfulgt af hydrolyse af de resulterende silylphosphonater som beskrevet af Rabinowitz, Journal of Organic Chemistry, 28, 2975 (1963); Baer et al., Canadian Journal of Chemistry, 51, 104 (1973) og Paulsen et al., Chemische Berichte, 108, 1732 (1975).

Trimethylhalogensilan-hydrolyseproceduren er inden for teknikken kendt for at give de tilsvarende phosphonsyreforbindelser, og den har ikke været rapporteret at give for eksempel O-methylphosphono-forbindelser. Således vil den forventes at favorisere 3-(phosphono)penamerne. Denne procedure kan også anvendes til at omdanne 3-(O-methylphosphono)penamer eller deres salte til de tilsvarende 3-(phosphono)penamer eller deres salte.

Anvendelsen af lithiumiodid-reagenset foretrækkes til omdannelse af forbindelser med formlerne (Ia) og (VIa) og salte deraf til de tilsvarende 3-(O-methylphosphono)penamer med formlerne henholdsvis (Ib) og (VIb) og saltene deraf. Reaktionen med det foretrukne lithiumiodid-reagens gennemføres under vandfrie betingelser i nærvær af et organisk opløsningsmiddel. Opløsningsmidler, som kan anvendes, inkluderer for eksempel pyridin, picolinerne, såsom 2-methylpyridin, lutidinerne, såsom 2,6-dimethylpyridin, collidinerne, såsom 2,4,6-trimethylpyridin, N,N-dimethylformamid og lignende. Foretrukket som opløsningsmiddel for denne reaktion er pyridin. Reaktionen kan gennemføres med tilfredsstillende resultater ved temperaturer i området fra omkring -30 til omkring 100°C.

Ved gennemførelsen af den ovenstående reaktion foretrækkes et stort overskud af lithiumiodid-reagenset, og anvendelsen af 4 mol lithiumiodid pr. mol 3-(O,0-dimethylphosphono)penam giver særlig gode resultater. Efter at reaktionen har fået lov at skride frem i det væsentlige til fuldførelse, kan det ønskede produkt isoleres ved forskellige procedurer, som vil være nærliggende for fagfolk, f.eks. fjernelse af hovedparten af reaktionsopløsningsmidlet ved inddampning under formindsket tryk, hvorefter remanensen kan opdeles mellem vand og et med vand ublandbart opløsningsmiddel, såsom ether. Opløsningsmiddelfasen smides væk, og udvaskningen med opløsningsmiddel gentages om nødvendigt til fjernelse af de sidste spor af reaktionsopløsningsmidlet, f.eks. pyridin. Den vandige fase gøres derpå sur til udfældning af den ønskede 3-(O-methylphosphono)penam, som kan renses yderligere.

Lithiumiodid-reagenset kan også anvendes til at fremstille 3-(phosphono)penamer (Ic) ud fra de tilsvarende 3-(O-methylphosphono)penamer (Ib), dvs. (XII, R^2 = hydrogen). Ved gennemførelsen af denne reaktion kan det sure hydrogenatom i udgangs-3-(O-methylphosphono)penamen beskyttes ved omsætning med et silyleringsmiddel i nærvær af en tertiær amin, og den resulterende 3-(O-trimethylsilyl-O-methylphosphono)penam underkastes den ovenfor beskrevne reaktion med lithiumiodid til dannelse af et mellemprodukt 3-(O-trimethylsilylphosphono)penam. Det sidstnævnte mellemprodukt kan derpå hydrolyseres til fjernelse af silylgruppen og dannelse af 3-phosphonopenamen med formlen (Ic). Alternativt kan de sidstnævnte

forbindelser på lignende måde fremstilles ved omsætning af 3-(0,0-dimethylphosphono)penamerne med formlen (Ia), dvs. (XII, R^2 = methyl), med lithiiodid og et silyleringsmiddel i nærvær af en tertiær amin og efterfølgende behandling med vand.

Ved den foretrukne metode til fremstilling af forbindelser med formlen (Ic) behandles således forbindelser med formlen (XII), hvori R^2 er hydrogen eller methyl, med lithiiodid og et silyleringsmiddel i nærvær af en tertiær amin, der tjener som syrebindende middel, og efterfølgende behandling med vand. Betegnelsen "tertiær amin" bruges om enhver af de velkendte forbindelser, såsom triethylamin, N-ethylpiperidin, N-methylmorpholin, N-ethylpyrrolidin, N,N-dimethylanilin, pyridin, picolinerne, lutidin, quinolin og isoquinolin, der kendes inden for teknikken som værende i stand til at danne aminsalte. Foretrukne tertiære aminer er dem, der også kan tjene som opløsningsmiddel for reaktionen. En særlig foretrukken tertiær amin er pyridin af økonomi- og effektivitetsgrunde. Ved betegnelsen "silyleringsmiddel" forstås ethvert af de velkendte midler, såsom de, der er omtalt i "Silylation of Organic Compounds", Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois, og i U.S.A.-patentskrift nr. 3 499 909, der er i stand til at reagere under vandfrie betingelser med carboxyl- og sulfonsyregrupper til dannelselse af silylester og med primære og sekundære aminer til dannelselse af silylerede aminer; og sådanne silylester og silylerede aminer er i stand til at gendanne de nævnte carboxylsyre og sulfonsyre og de nævnte aminer ved behandling med vand. Eksempler på sådanne silyleringsmidler er trialkylhalogensilanerne, såsom trimethylchlorsilan, triethylchlorsilan, tri-n-propylbromsilan, tri-n-butylchlorsilan, methyldiethylchlorsilan og dimethylethylchlorsilan, samt hexamethyldisilazan, dimethyldichlorsilan, brommethyldimethylchlorsilan, phenyldimethylbromsilan, benzylmethylethylchlorsilan, phenylethylmethylchlorsilan, triphenylchlorsilan, triphenylfluorsilan, tri-o-tolylchlorsilan, tri-p-dimethylaminophenylchlorsilan, N-ethyltriethylsilylamin, hexaethyldisilazan, tetramethyldiethyldisilazan, tetramethyldiphenyldisilazan, hexaphenyldisilazan og hexa-p-tolyl-disilazan og blandinger af disse. Den samme virkning frembringes af hexaalkylcyclotrisilazaner eller octaalkylcyclotetrasilazaner.

Andre egnede silyleringsmidler er silylamider og silylureider,

såsom et trialkylsilylacetamid og et bis-trialkylsilylacetamid som angivet i USA-patentskrift nr. 3 499 909. Imidlertid foretrækkes de lavere-trialkylchlorsilaner, og især foretrækkes trimethylchlorsilan på grund af dets lettilgængelighed, effektivitet og billighed.

Ved udførelsen af denne fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formlen (Ic) foretrækkes et stort overskud af både lithiumiodid og det nævnte silyleringsmiddel i forhold til udgangsmaterialet med formlen (XII), og 4-8 mol lithiumiodid og 3-8 mol af det nævnte silyleringsmiddel giver særlig gode resultater. Mængden af tertiær amin, såsom pyridin, skal være i overskud i forhold til silyleringsmidlet, og fra omkring 4 til omkring 20 mol eller mere pr. mol af forbindelsen (XII) foretrækkes. Selv om reaktionen kan gennemføres over et bredt temperaturområde til dannelse af forbindelser med formlen (Ic), foretrækkes temperaturer i området fra omkring -30°C til omkring 100°C .

Hver af de ovenstående reaktioner under anvendelse af lithiumiodid-reagens når almindeligvis i det væsentlige fuldførelse ved stuetemperatur inden for nogle få timer. Selvfølgelig vil der kræves mere tid, når der anvendes en temperatur i den lavere ende af det foretrukne temperaturområde, og der vil kræves mindre tid ved den øvre ende af det nævnte temperaturområde. For eksempel kan reaktionen ved -30°C kræve nogle få dage, medens reaktionen ved 100°C almindeligvis vil være fuldført inden for nogle få minutter.

Ved de ovennævnte reaktioner, der involverer lithiumiodid og et silyleringsmiddel i nærvær af en tertiær amin, opnås forbindelserne med formlen (Ic) ved efterfølgende behandling af reaktionsblandingen med vand. Denne behandling med vand kræver almindeligvis kun nogle få minutters udsættelse for et molært overskud af vand, og der opnås lige gode resultater, hvad enten det nævnte vand er surt, alkalisk eller neutralt. Det er sædvanligvis tilstrækkeligt for eksempel at udsætte reaktionsblandingen for vand under den førnævnte opdeling af remanensen mellem vand og et med vand ublandbart opløsningsmiddel, såsom chloroform, methylenchlorid og ethylacetat.

Forbindelserne med formlen (Ic) kan isoleres enten i form af den frie 3-phosphonopenam eller i form af et salt, såsom natrium-, kalium- eller calciumsaltet. Alternativt kan produktet i de tilfælde, hvor Q-substituenten i forbindelsen med formlen (Ic) er en aminogruppe, isoleres i form af et syreadditionssalt, såsom hydrochloridsaltet eller hydrobromidsaltet, eller som en zwitterion ved udfældning ved det isoelektriske punkt.

Data for magnetisk kerneresonans (^1H -nmr) viser at stereokemien af de overvejende isomere af forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen er den samme som i de naturligt forekommende penicilliner, såsom det velkendte penicillin G, se for eksempel Manhas and Bose, "Synthesis of Penicillin, Cephalosporin C and Analogs", Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1969, side 26-35, og deri givne referencer. Imidlertid er alle isomere af de nævnte forbindelser omfattet af formlen (I).

Et karakteristisk træk ved de fleste forbindelser med formlen (I) er deres evne til at danne salte. På grund af den sure natur af forbindelserne med formlerne (Ib) og (Ic) har de evnen til at danne salte med basiske midler. Saltene kan fremstilles ved standardteknik, såsom ved at bringe de sure og basiske komponenter i kontakt, sædvanligvis i et molforhold på 1:1, i et vandigt, ikke-vandigt eller delvis vandigt medium, alt efter behov. Det udvindes derpå ved filtrering, ved udfældning med et ikke-opløsningsmiddel efterfulgt af filtrering, ved afdampning af opløsningsmidlet, eller i tilfælde af vandige opløsninger ved lyophilisering, alt efter behov. Basiske midler, som passende kan anvendes til saltdannelsen, tilhører både de organiske og de uorganiske typer, og de inkluderer ammoniak, organiske aminer, alkalimetahydroxider, -carbonater, -hydrogencarbonater, -hydrider og -alkoxider såvel som jordalkalimetahydroxider, -carbonater, -hydrider og -alkoxider. Repræsentative eksempler på sådanne baser er primære aminer, såsom n-propylamin, n-butylamin, anilin, cyclohexylamin, benzylamin, p-toluidin og octylamin, sekundære aminer, såsom diethylamin, N-methylanilin, morpholin, pyrrolidin

og piperidin, tertiære aminer, såsom triethylamin, N,N-dimethylanilin, N-ethylpiperidin, N-methylmorpholin og 1,5-diazabicyclo-[4,3,0]non-5-en, hydroxider, såsom natriumhydroxid, kaliumhydroxid, ammoniumhydroxid og bariumhydroxid, alkoxider, såsom natriumethoxid og kaliumethoxid, hydrider, såsom calciumhydrid og natriumhydrid, carbonater, såsom kaliumcarbonat og natriumcarbonat, hydrogencarbonater, såsom natriumhydrogencarbonat og kaliumhydrogencarbonat; natrium-2-ethylhexanoat og kalium-2-ethylhexanoat.

De forbindelser med formlen (I), som indeholder en aminogruppe, har evnen til at danne syreadditionssalte. Eksempler på syreadditionssalte, som er af særlig værdi, er: hydrochlorider, hydrobromider, phosphater, perchlorater, citrater, tartrater, pamoater, glutarater, benzoater, sulfater, lactater og arensulfonater.

Andre salte kan komme på tale ved isolering og rensning af den enkelte forbindelse, ændring af opløselighedsegenskaberne for en enkelt forbindelse og til gensidig omdannelse af farmaceutisk acceptable salte og deres ikke-saltformer.

Forbindelserne med formlen (I) og de farmaceutisk acceptable salte deraf er aktive over for en række forskellige bakterier, især Gram-positive, såsom Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus equis og Streptococcus zoobacter.

Den antibakterielle virkning in vitro bestemmes under aerobe betingelser på følgende måde:

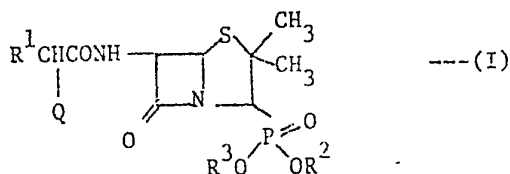
Passende successive dobbelt-fortyndinger af forbindelserne blandes med smeltet hjerne-hjerte-infusionsagar i sterile Petri-skåle og får lov til at størkne.

Bakteriecellerne (tilnærmelsesvis 10^5 - 10^6 celler) anbringes ovenpå agarpladen med et Steers-apparat til gentagne podninger. Pladerne inkuberes ved 37°C under anaerobe betingelser opnået med en forseglelig beholder forhandlet under navnet "GasPak" (BBL, Cockeysville, Ind.). Den mindste inhiberende koncentration (MIC) tages som den laveste koncentration af midlet, som fuldstændigt inhiberer bakterievækst.

In vitro-aktiviteterne af natriumsaltene af 6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethyl-3-(0-methylphosphono)penam og 6-(2-phenoxyacetamido)-2,2-dimethyl-3-phosphonopenam over for de ovennævnte Streptococcus- og Staphylococcus-arter er sammenfattet i tabel I.

TABEL I

IN VITRO ANTIBAKTERIELLE DATA
MIC ($\mu\text{g/ml}$) af forbindelser med formlen (I)



Prøvning nr.	R ¹	Q	R ²	R ³	Staph. aureus		Strep. pyogenes	Strep. equi.	Strep. zoo.
					01A005	01A006	02C203	02F001	02H001
1	C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	H	200	200	>200	200	>200
2	C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	H	200	200	200	200	>200
3	C ₆ H ₅ O	H	CH ₃	H	200	200	3,1	---	>200
1	C ₆ H ₅ O	H	H	H	200	200	>200	>200	>200
2	C ₆ H ₅ O	H	H	H	>200	>200	100	100	100
3	C ₆ H ₅ O	H	H	H	200	200	50	---	200

De følgende eksempler tjener til nærmere at belyse opfindelsen. Undtagen hvor andet er anført, er infrarøde (IR) spektre målt som kaliumbromidskiver (KBr-skiver), og diagnostiske absorptionsbånd er rapporteret i bølgetal (cm^{-1}). Magnetiske kerneresonansspektre (^1H -nmr) er målt ved 60 MHz på opløsninger i deuteriochloroform (CDCl_3), perdeuterodimethylsulfoxid (DMSO-d_6) eller deuteriumoxid (D_2O), og maksimumspositioner er udtrykt i dele pr. million (ppm) nedad fra tetramethylsilan eller natrium-2,2-dimethyl-2-silapentan-5-sulfonat. Der anvendes følgende forkortelser for maksimumsformer: s = singlet; d = dublet; t = triplet; q = kvartet; m = multiplet.

EKSEMPEL 1

6-Amino-2,2-dimethyl-3-(0,0-dimethylphosphono)penam (udgangsmateriale)

Til en omrørt opslæmning af 487 mg (0,001 mol) 6-triphenylmethyl-amino-2,2-dimethyl-3-(0,0-dimethylphosphono)penam i 10 ml tør acetone sættes 190 mg (0,001 mol) p-toluensulfonsyre-mono-hydrat ved 25°C . De faste stoffer opløses langsomt til dannelsen af en klar opløsning. Efter omrøring ved 25°C i 15 minutter begynder produktet at udfældes. Omrøringen fortsættes i yderligere 45 minutter, efter at produktet begynder at vise sig. Den første udfældede mængde frafiltreres, vaskes med acetone og tørres til opnåelse af den ovenstående forbindelse som p-toluensulfonatet.

^1H -nmr (DMSO-d_6) ppm (δ): 1,65 (s, 3, CH_3), 1,70 (s, 3, CH_3), 2,32 (s, 3, CH_3), 3,77 (d, $J = 11,6$, OCH_3), 4,11 (d, $J = 11,1$, C-3), 5,1 (m, 1) og 5,45 (d, $J = 4,1$) - C-5 og C-6-protoner, 7,3 (q, 4, aromatiske protoner). Udbyttet er 83% af det teoretiske; smp.: $149-151^\circ\text{C}$.

Til en opløsning af 338 mg (0,75 millimol) af p-toluensulfonatet i 10 ml chloroform sættes et lige så stort volumen vand. pH-værdien blev indstillet til 7,5, og efter grundig blanding blev lagene adskilt. Det organiske lag blev tørret over natriumsulfat og koncentreret til et tørt skum, hvorved der blev opnået 163 mg (78%) af den frie base.

6-(2-Phenylacetamido)-2,2-dimethyl-3-(0,0-dimethylphosphono)penam

Den ovenfor fremstillede 6-amino-2,2-dimethyl-3-(0,0-dimethylphosphono)penam blev opløst i 5 ml dichlormethan, og opløsningen, afkølet i et is/methanol-bad, tilsættes 0,1 ml triethylamin efterfulgt af dråbevis tilsætning af en opløsning af 90 mg (0,58 millimol) phenylacetylchlorid i 5 ml opløsningsmiddel. Blandingen blev omrørt i 10 minutter, efter at tilsætningen var fuldført, hvorefter kølebadet blev fjernet, og omrøringen fortsattes i 20 minutter. Reaktionsblandingen blev derpå vasket successivt med vand, vand indstillet til pH 3,0, og mættet saltopløsning. Det organiske lag blev tørret over vandfrit natriumsulfat og koncentreret til tørhed, hvorved der blev opnået 200 mg af den ovenstående forbindelse som et fast skum. $^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,53 (s, 3, CH_3), 1,73 (s, 3, CH_3), 3,60 (s, 2, $-\text{CH}_2-$), 3,83 (d, J = 11,6, OCH_3), 3,88 (d, J = 11,5, 1, C-3), 5,35 (d, J=4,1, C-5), 5,65 (m, 1, C-6), 7,32 (s, 5, C_6H_5-). IR (film) cm^{-1} : 1785 (β -lactam), 1665 (amid), 1240 ($-\text{P}=\text{O}$), 1040 (POCH_3).

EKSEMPEL 2

6-(2-Phenoxyacetamido)-2,2-dimethyl-3-(0,0-dimethylphosphono)penam

Til en opløsning af 0,681 g (1,5 millimol) 6-amino-2,2-dimethyl-3-(0,0-dimethylphosphono)penam-p-toluensulfonat i 50 ml dichlormethan ved 0°C sættes 0,44 ml (4 millimol) N-methylmorpholin. Til denne opløsning sættes dråbevis i løbet af 10 minutter en opløsning af 0,21 ml (1,5 millimol) phenoxyacetylchlorid i 10 ml opløsningsmiddel. Blandingen blev derpå omrørt i to timer, vasket med vand ved pH 6,0, vand ved pH 3,0 og endelig med vand ved pH 8,5. Det organiske lag blev tørret over vandfrit magnesiumsulfat og inddampet til tørhed, hvorved der blev opnået 0,65 g af den ovenstående forbindelse som et lysebrunt pulver. $^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) ppm (δ):

1,67 (s,3,CH₃), 1,80 (s,3,CH₃), 3,87 (d,J=11,6,OCH₃), 3,97 (d,J=12,1,C-3), 4,55 (s,2-CH₂-), 5,43 (d,J=4,1,C-5), 5,78 (m,1,C-6), 7,13 (m,5,C₆H₅).

EKSEMPEL 3

6-(D-2-Amino-2-phenylacetamido)-2,2-dimethyl-3-(0,0-dimethylphosphono)-penam

Til en omrørt opløsning af 2,38 ml (2,71 g; 0,025 mol) ethylchlorformiat i 60 ml acetone sættes 2,5 ml af en 3% opløsning af N-methylmorpholin i acetone. Den resulterende opløsning afkøles til -40°C, og derpå tilsættes 7,52 g (0,028 mol) natrium-D-2-(1-methoxycarbonyl-1-propen-2-ylamino)-2-phenylacetat. Temperaturen indstilles til -20°C, og omrøringen fortsættes i 30 minutter. Opløsningen afkøles igen til -40°C, og der tilsættes en iskold opløsning, fremstillet ved at suspendere 7,0 g (0,025 mol) 6-amino-2,2-dimethyl-3-(0,0-dimethylphosphono)penam i 25 ml vand og derpå indstille pH-værdien til 7,0. Den resulterende opløsning omrøres i 30 minutter uden yderligere afkøling, og derpå fjernes acetonen ved inddampning under formindsket tryk. Til den vandige remanens sættes et lige så stort volumen tetrahydrofuran, og derpå, ved 5°C, indstilles pH-værdien til 1,5 med fortyndet saltsyre. Blandingen holdes ved denne temperatur og pH-værdi i 30 minutter, og derpå fjernes tetrahydrofuranet ved inddampning under formindsket tryk. Den vandige remanens vaskes en gang med ethylacetat og en gang med ether; vaskeopløsningerne smides væk. Den resterende vandige fases pH-værdi hæves til 4,5, og produktet isoleres ved "Sephadex[®] LH-20"-chromatografi. Den ovenstående forbindelse blev opnået i 65% udbytte. ¹H-nmr (CDCl₃) ppm (): 1,67 (s,3,CH₃), 1,80 (s,3,CH₃), 3,85 (d,J=10,5,6,OCH₃), 3,97 (d,j=12,1,C-3), 4,58 (s,1,CH-NH₂), 5,41 (d,J=4,1,C-5), 5,68 (m,1,C-6), 7,38 (s,5,C₆H₅). IR (film) cm⁻¹: 1785 (β-lactam), 1235 (P=O), 1035 (P-OCH₃).

Natrium-D-2-(1-methoxycarbonyl-1-propen-2-ylamino)-2-phenylacetatet fremstilles ud fra methylacetoacetat og D-2-amino-2-phenyl-eddikesyre ved en procedure analog med den, som er anvendt af Long et al. [Journal of the Chemical Society (London), Part C, 1920 (1971)] til fremstilling af den tilsvarende p-hydroxyphenylforbindelse.

EKSEMPEL 46-(2-Phenylacetamido)-2,2-dimethyl-3-(O-methylphosphono)penam-
natriumsalt

6-(2-Phenylacetamido)-2,2-dimethyl-3-(O,O-dimethylphosphono)penam (171 mg, 0,43 millimol) blev opløst i 2 ml tørt pyridin, og der tilsattes vandfrit lithiiodid (230 mg; 1,72 millimol). Den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 4 timer, hvorpå pyridinet blev afdampet under formindsket tryk, og der tilsattes 3 ml ethylacetat. Blandingen blev omrørt og derpå inddampet til tørhed for anden gang. Remanensen blev opdelt mellem vand ved pH 8,0 og ethylether. Den vandige fase blev vasket igen med ether og derpå indstillet til pH 2,8 og ekstraheret tre gange med ethylacetat. Ekstrakterne blev smidt væk, og den vandige fase indstillet til pH 6,5 ved tilsætning af fortyndet natriumhydroxidopløsning. Den ovenstående forbindelse blev opnået ved lyophilisering. ^1H -nmr af natriumsalt (D_2O) ppm (δ): 1,57 (s,3, CH_3), 1,73 (s,3, CH_3), 3,70 (d,J=10,5; 3,0 CH_3), 3,73 (s,2, CH_2), 3,98 (d,J=12,1,C-3), 5,50 (m,2,C-5 og C-6), 7,38 (s,5, C_6H_5). IR (KBr) cm^{-1} : 1770 (β -lactam), 1190 (P=O), 1035 (P- OCH_3).

EKSEMPEL 56-(2-Phenoxyacetamido)-2,2-dimethyl-3-(O-methylphosphono)penam-
natriumsalt

6-(2-Phenoxyacetamido)-2,2-dimethyl-3-(O,O-dimethylphosphono)-penam (0,65 g, 1,57 millimol), 6 ml pyridin og lithiiodid (0,84 g, 6,29 millimol) blev omsat ifølge proceduren fra eksempel 4. Den resulterende 3-(O-methylphosphono)penam blev omdannet til natriumsaltet ved behandling med en ethylacetatopløsning af syren med natrium-2-ethylhexanoat (udbytte 45%). ^1H -nmr (D_2O) ppm (δ): 1,55 (s,3, CH_3), 1,80 (s,3, CH_3), 3,73 (d,J=10,3, OCH_3), 3,97 (d,J=11,1,C-3), 4,48 (s,2, CH_2), 5,57 (m,2,C-5 og C-6), 6,93 (m,5, C_6H_5).

EKSEMPEL 66-(2-Amino-2-phenylacetamido)-2,2-dimethyl-3-(O-methylphosphono)penam

Til en opløsning af 300 mg (0,726 millimol) 6-(2-amino-2-phenyl-

acetamido)-2,2-dimethyl-3-(0,0-dimethylphosphono)penam i 2,8 ml tørt pyridin sættes 388 mg (2,9 millimol) vandfrit lithiumiodid. Den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur natten over. Pyridinet blev afdampet i vakuum ved omkring 35°C. Der tilsattes to 5 ml portioner chloroform, som blev afdestilleret for at fjerne de sidste spor af pyridin. Remanensen blev omrørt med 5 ml vand indstillet til pH 3,0 og ekstraheret tre gange med 10 ml portioner chloroform, medens den vandige fase holdtes ved pH 3,0. Den vandige fase blev derpå indstillet til pH 6,0 og dialyseret i 20 minutter, idet vandet blev skiftet med 5 minutters intervaller. Det dialyserede vandige lag blev indstillet til pH 6,5, lyophiliseret og endelig tørret over phosphorpentoxid til opnåelse af 0,294 g af den ovenstående forbindelse. En 240 mg portion af prøven blev yderligere rensat ved at sendes igennem et 20 ml lag af "Sephadex[®] LH-20" under eluering med vand. Fraktionerne (10 ml hver) 3-6 indeholdende det ønskede produkt blev kombineret og lyophiliseret. En portion blev omdannet til natriumsaltet til brug ved nmr-bestemmelse. ¹H-nmr (D₂O) ppm (δ): 1,37 (s, 3, CH₃), 1,60 (s, 3, CH₃), 3,58 (d, J=10,3, OCH₃), 3,80 (d, J=1,1, C-3), 5,07 (s, 1, CHNH₂), 5,38 (m, 2, C-5 og C-6), 7,43 (s, 5, C₆H₅).

EKSEMPEL 7

6-(2-Phenoxyacetamido)-2,2-dimethyl-3-phosphonopenam-natriumsalt

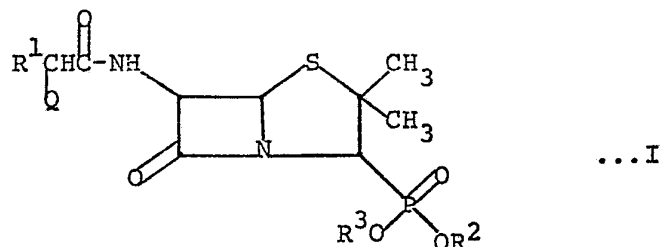
833 mg (2,0 millimol) 6-(2-Phenoxyacetamido)-2,2-dimethyl-3-(0,0-dimethylphosphono)penam blev opløst i 8 ml tørt pyridin, og der tilsattes 1,07 g (8,0 millimol) vandfrit lithiumiodid. Blandingen blev omrørt i fem minutter, hvorpå der tilsattes 1,53 ml (12 millimol) trimethylchlorsilan, og reaktionsblandingen blev omrørt under nitrogen ved 45°C i 4,25 timer. Efter opbevaring natten over ved -70°C blev reaktionsblandingen opvarmet til 40°C, og pyridinet afdampet i vakuum. Remanensen blev optaget i vand, indstillet til pH 8,0 og ekstraheret tre gange med chloroform. Det vandige lag blev derpå indstillet til pH 1,5 og ekstraheret tre gange med ethylacetat, den organiske fase blev tørret over natriumsulfat og sat til en opløsning af 3 millimol natrium-2-ethylhexanoat i ethylacetat. Blandingen blev omrørt i 15 minutter og fik derpå lov at stå i 15 minutter. Der udskiltes en olie, som blev vasket to gange med ethylacetat og derpå udrevet i det

samme opløsningsmiddel til fremkaldelse af størkning. Det faste stof blev frafiltreret, vasket med en blanding af ethylacetat og ethylether og derpå tørret i vakuum, hvorved der blev opnået 0,287 g af den ovenstående forbindelse. IR (KBr) cm^{-1} : 1754 (β -lactam), 1240 (P=O).

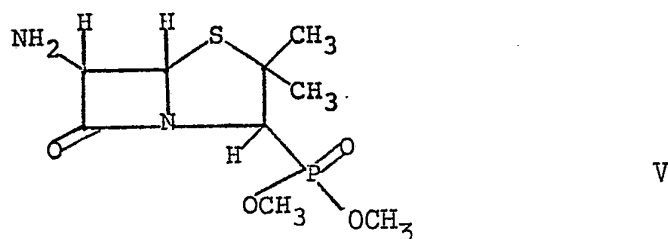
En prøve blev gjort sur til pH 1,5, ekstraheret med ethylacetat, tørret over vandfrit natriumsulfat og inddampet til tørhed til opnåelse af den frie syre. ^1H -nmr (CDCl_3) ppm (δ): 1,57 (s,3, CH_3), 1,75 (s,3, CH_3), 4,08 (d, $J=14,1$, C-3), 4,53 (s,2, CH_2), 5,60 (m,2,C-5 og C-6), 7,13 (m,5, C_6H_5). IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1778 (β -lactam).

P a t e n t k r a v :

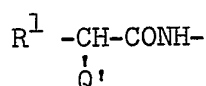
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 6-acylamino-2,2-dimethyl-3-phosphonopenam-forbindelser med den almene formel:



hvor R^2 og R^3 er ens eller forskellige og hver for sig betyder hydrogen eller methyl, R^1 betyder phenyl eller phenoxy, og Q betyder hydrogen eller, når R^1 er phenyl, kan være amino, eller ikke-toxiske salte deraf, kendt ved, at NH_2 -gruppen i en forbindelse med formlen



eller et salt deraf acyleres til dannelse af en acylaminogruppe med formlen



hvor R^1 har den ovenstående betydning, og Q' betyder hydrogen eller, når R^1 er phenyl, kan være amino eller beskyttet amino, hvorpå om nødvendigt

(a) beskyttelsesgruppen fjernes fra en eventuel beskyttet aminogruppe Q' , og

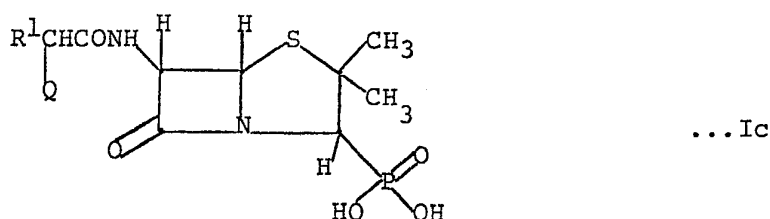
(b) $\begin{array}{c} O \\ || \\ -P-OCH_3 \\ | \\ OCH_3 \end{array}$ gruppen omdannes til den ønskede $\begin{array}{c} O \\ || \\ -P-OR^2 \\ | \\ OR^3 \end{array}$ gruppe

i vilkårlig rækkefølge, idet der skal være mindst én methoxygruppe bundet til phosphoratomet, når en eventuel beskyttet aminogruppe

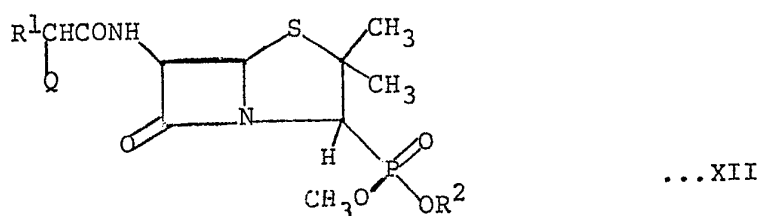
Q' omdannes til amino, hvorefter om ønsket

(c) forbindelsen (I) omdannes til et ikke-toxisk salt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af forbindelser med formlen



hvor R^1 og Q har den i krav 1 angivne betydning, eller ikke-toxiske salte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at omdannelsen i trin (b) består i, at en dannet forbindelse med formlen:



hvor R^2 er hydrogen eller methyl, og R^1 og Q har den ovennævnte betydning, eller et salt deraf omsættes med lithiumiodid og et silyleringsmiddel i nærvær af et molært overskud af en tertiær amin, og det dannede produkt behandles med vand.

Fremdragne publikationer:
