



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU UTLAGGNINGSSKRIFT

82056

C (11) Patentansökan för ett nytt läkemedel
Patentansökan nr 501/04, 501/46

(51) Kv.1k.5 - Int.c1.5

C 07D 501/04, 501/46

(21) Patentihakemus - Patentansökning	841765
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	03.05.84
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	03.05.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	08.11.84
(44) Nähtävöksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28.09.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
	07.05.83 DE 3316797 P

(71) Hakija - Sökande

1. Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt am Main, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Kirrstetter, Reiner, Am Flachsland 56, Kelkheim (Taunus), BRD, (DE)
2. Dürckheimer, Walter, Im Lerchenfeld 45, Hattersheim am Main, BRD, (DE)
3. Lattrell, Rudolf, Heuhohlweg 6 H, Königstein/Taunus, BRD, (DE)
4. Schwab, Wilfried, Am Flachsland 18, Kelkheim, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

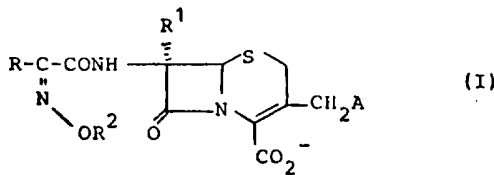
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

**Menetelmä 7-/(2-aminotiazolyli- ja tiadiatzolyyli)-2-oximinoasetamido/-3-
/pyridiiniometyyli)cef-3-emi-4-karboksyylaattijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av 7-/(2-aminotiazolyl- och
tiadiazolyl)-2-oximinoacetamido/-3-/pyridiniometyl)cef-3-em-4-karboxylatderivat**

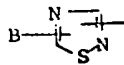
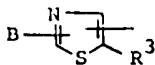
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on menetelmä kefeemiyhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I,



jossa R on ryhmä, jolla on kaava (a) tai (b)

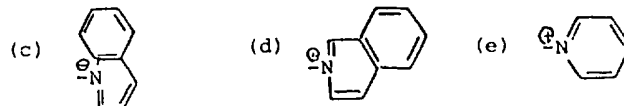


joissa R³ on vety tai halogeeni ja B on mahdollisesti substituoitu aminoryhmä; R¹ on vety tai metoksi; R² on vety, mahdollisesti substituoitu C₁-C₆-alkyyli tai C₂-C₆-alkenyli, C₂-C₆-alkynyyli, C₃-C₇-sykloalkyyli, C₃-C₇-sykloalkyyli-C₁-C₆-alkyyli, C₄-C₇-sykloalkenyli, ryhmä

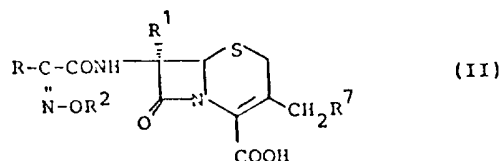
(CH₂)_n-(C^{R⁴})_m-R⁶, jossa m ja n ovat 0 tai 1; R⁴ ja R⁵

tarchoittavat vetyä, aryyliä tai mahdollisesti substituoitua C₁-C₄-alkyyliiryhmää tai muodostavat yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, metyleeni- tai mahdollisesti substituoidun C₃-C₇-sykloalkylideeniryhmän; R⁶ on COOH-; CN- tai mahdollisesti

CONH₂-ryhmä; A on fenantridiumryhmä tai mahdollisesti substituoitu ryhmä, jolla on kaava c, d tai e,



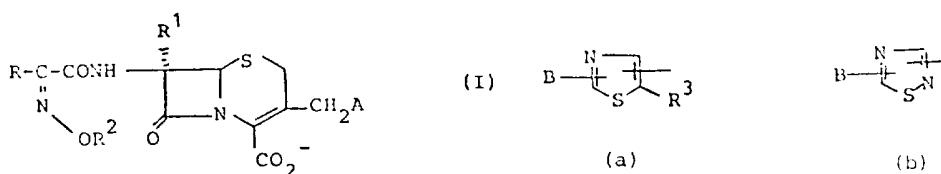
jolle menetelmälle on tunnusomaista, että yhdiste, jolla on yleinen kaava II,



tai sen suola, jossa kaavassa R, R¹ ja R² tarkoittavat samaa kuin edellä ja R⁷ tarkoittaa kaavan I ryhmiä A vastaavan emäksen kanssa vaihdettavissa olevaa ryhmää, saatetaan reagoimaan tämän emäksen kanssa ja tri-C₁-C₄-alkyylijodisilaanin läsnäollessa ja lohkaistaan mahdollisesti läsnäoleva suojaryhmä ja tarvittaessa muutetaan saatu tuote happoadditiosuolaksi.

Uppfinningen hänför sig till ett förfarande för framställning av kefem-föreningar med den allmänna formeln (I), vari R är en grupp med formeln (a) eller (b), vari R³ är väte eller halogen och B är en eventuell substituerad aminogrupp; R¹ är väte eller metoxi; R² är väte, eventuellt substituerad C₁-C₆-alkyl eller C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₃-C₇-cykloalkyl, C₃-C₇-cykloalkyl-C₁-C₆-alkyl eller C₄-C₇-cykloalkenyl, gruppen (CH₂)_n-(C_m)_m-R⁶, vari m och n är 0 eller 1;

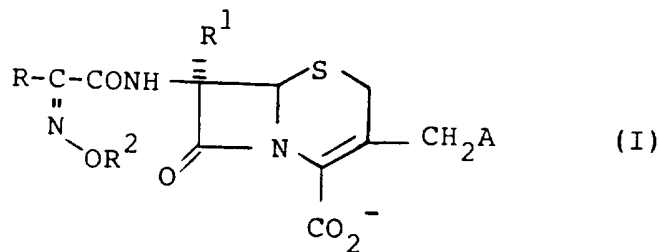
R⁴ och R⁵ betecknar aryl eller en eventuellt substituerad alkylgrupp eller tillsammans med kolatomen, vid vilken de är bundna, bildar de en metylen- eller en eventuellt substituerad C₃-C₇-cykloalkylidengrupp; R⁶ är COOH-; en CN- eller en eventuellt substituerad CONH₂-grupp, och A är en fenantridiumgrupp eller en eventuellt substituerad grupp med formeln (c), (d) eller (e); varvid förfarandet karakteriseras av att man omsätter en förening med den allmänna formeln (II); eller dess salt, varvid R, R¹ och R² har ovan angivna betydelse och R⁷ betyder en med den resten A i formeln (I) motsvarande basen utbytbar grupp, med denna bas och i närvaro av tri-C₁-C₄-alkyljodsilan, och avspjälker en eventuellt föreliggande skyddsgrupp och, ifall behövt, överför den erhållna produkten i ett syraadditionssalt.



Menetelmä 7-[(2-aminotiatsolyyli- ja tiadiatsolyyli)-2-
oksiminoasetamido]-3-[pyridiiniometyyli)kef-3-eemi-4-kar-
boksylaattijohdannaisten valmistamiseksi

5 Keksinnön kohteena on menetelmä 7-[(2-aminotiat-
solyyli- ja tiadiatsolyyli)-2-oksiminoasetamido]-3-[pyri-
diiniometyyli)kef-3-eemi-4-karboksylaattijohdannaisten
valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I

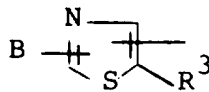
10



15

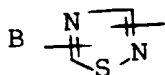
jossa R merkitsee tiatsolyyliryhmää

20



tai 1,2,4-tiadiatsolyyliryhmää

25



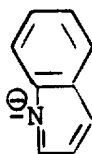
joissa R³ merkitsee vetyä tai halogeenia ja B merkitsee
mahdollisesti substituotua aminoryhmää,

30

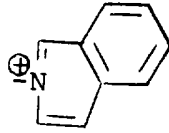
ja jossa R¹ merkitsee vetyä, R² merkitsee alempaa alkyylia
tai karboksi-alempaa alkyylia,

A merkitsee kinoliniumryhmää

35

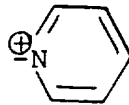


tai isokinoliniumryhmää



5

joista kumpikin voi olla substituoitu yhdellä metyyllillä, tai fenantridiniumryhmää tai pyridiniumryhmää



10

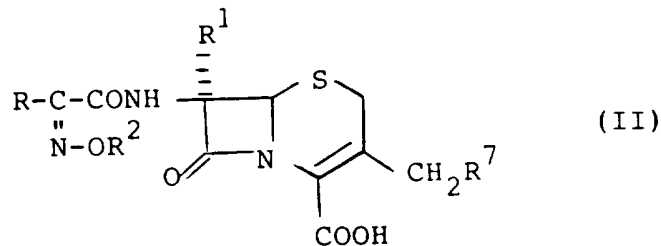
joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella samalla tai erilaisella alemmalla alkyyllillä, jossa voi olla substituenttina sulfo- tai metoksiryhmä, jolloin 2 orto-asemissa olevaa alkyyliiryhmää myös voi olla liittyneenä tri- tai tetrametyleenirenkaaksi, jonka yksi rengas-C-atomi myös voi olla korvattu happi- tai rikkiatomilla ja joka voi vielä lisäksi sisältää yhden kaksoissidoksen, metoksilla, halogeenilla, fenyyllillä, ja/tai karbamoyyllillä, ja jossa ryhmä R^2O on syn-asemassa.

15

20

Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan I mukais- ten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että yhdiste, jolla on yleinen kaava II

25



30

tai sen suola, joissa R, R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin kaavan I yhteydessä on esitetty ja R^7 merkitsee asetoksi-ryhmää, saatetaan reagoimaan aproottisessa liuottimessa lämpötilassa 10 - 80°C kaavan I ryhmää A vastaavan emäk-

35

sen kanssa ja tri-C_{1,4}-alkyylijodisilaanin läsnäollessa, jolloin emästä lisätään stökiometrisessä määrässä tai kaksikymmenkertaiseen ylimäärään asti ja

5 (a) lohkaistaan mahdollisesti läsnäoleva suojarahmä ja (b) tarvittaessa muutetaan saatu tuote fysiologisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Erityisen edullinen on trimetyylijodisilaanin käyttö.

10 Lähtöaineina käytettävät yhdisteet ovat kirjallisuudesta tai niitä voidaan valmistaa kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä (vrt. esim. DE-OS 27 16 707, DE-OS 31 18 732, saksalaiset patenttihakemukset P 32 07 840, P 32 47 613, P 32 47 614).

15 Julkaisusta EP 64 740 sekä patenttihakemuksesta P 32 07 840.4 on tunnettua, että yleisen kaavan I mukaisilla yhdisteillä, joissa R tarkoittaa 2-aminotiatsol-4-yyliiryhmää, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävillä suo-
20 loilla on erinomaiset bakteerien vastaiset ominaisuudet sekä gram-positiivisia että gram-negatiivisia bakteerisia pieneliöitä vastaan. Näitä yhdisteitä voidaan valmistaa esimerkiksi yleisen kaavan II mukaisista yhdisteistä suoralla reaktiolla vastaavien emästen kanssa edullisesti vedessä tai käyttäen liuottimina vesipitoisia seoksia. Edelleen kirjallisuudessa on kuvattu (EP 60 144), että 3-
25 jodimetyylikefalosporiinijohdannaiset, esim. yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa I, jossa A on J, reagoivat pyridiinien kanssa vastaaviksi pyridiniumyhdisteiksi. Sellaisia jodialkyyliyhdisteitä voidaan yleensä valmistaa estereistä, esim. asetaateista trimetyylijodisilaanin
30 kanssa (J.Amer.Chem.Soc. 99 (1977) 968; Angew. Chemie 91, (1979) 648) reaktio jonka myöhemmin on otettu käyttöön kefalosporiineilla (vrt. EP 34 924, US 4 266 049, Tetrahedron Letters 1981, 3915, EP 70 706 (Esimerkki 5)).

35 Julkaisussa EP 60 144 kuvatulla kaksivaiheisella menetelmällä muutetaan esim. kaavaa II vastaavat asetaatit

(R' = OCOCH₃) ensin 3-jodimetyyliyhdisteiksi, eristetään nämä ja saatetaan sitten reagoimaan haluttujen pyridiiniemästen kanssa. Lopputuotteiden eristämiseksi on tarpeen kromatografinen puhdistus. Puhtaan lopputuotteen maksimisaanto on alle 10 % teoreettisesta.

Yllättäen havaittiin nyt, että keksinnön mukaisella menetelmällä kaavan I mukaisten lopputuotteiden saannot suurenevrat ratkaisevasti jopa yli kymmenkertaisiksi, kun nukleofiilinen vaihtoreaktio saatetaan tapahtumaan siten, että alusta lähtien on läsnä ylimäärin vastaavia, kaavan I ryhmän A perustana olevia emäksiä, ja tri-C₁₋₄-alkyylijodisilaani, edullisesti trimetyylijodisilaani lisätään reaktioseokseen emäksen lisäämisen jälkeen.

Menetelmä suoritetaan siten, että yhdisteen II liuokseen tai suspensioon sopivassa liuottimessa lisätään ryhmää A vastaava emäs ja sen jälkeen trimetyylijodisilaaania. Trimetyylijodisilaanin sijasta voidaan käyttää esimerkiksi myös jodin ja heksametyylidisilaanin reaktioseosta, joka on saatu saattamalla nämä ensin noin 60°C:n ja 120°C:n välisissä lämpötiloissa reagoimaan kirjallisuudesta tunnetulla tavalla, jolloin muodostuu trimetyylijodisilaaania. Trimetyylijodisilaanin sijasta voidaan käyttää samoin hyvin tuloksin myös trietyylijodisilaaania, joka valmistetaan kirjallisuudesta tunnetulla tavalla.

Reaktio saatetaan tapahtumaan noin -5°C:n ja +100°C:n välisissä lämpötiloissa, edullisesti +10 - +80°C:ssa.

Sopivia inerttejä aprotonisia liuottimia ovat esim. klooratut hiilivedyt kuten metyleenikloridi, kloroformi, dikloorietaani, hiilitetrakloridi, tai alemmat alkyylinitriilit kuten asetonitriili tai propionitriili, tai frigeeni tai tolueni; varsinkin metyleenikloridi on edullinen liuotin.

Ryhmää A vastaavaa emästä käytetään vähintään stökiometrisestä määrästä kaksikymmenkertaiseen ylimäärään

saakka, edullisesti käytetään sellaisia määriä, että vapautuva vetyjodidimäärä sitoutuu ja lisäksi on vielä 1 mooli, edullisesti 2-5 moolia emästä käytettävissä substituutioon.

5 Koska vaihdettavan ryhmän R⁷ lisäksi myös lähtöaineyhdisteessä II olevat muut funktionaaliset ryhmät kuten amino-, karboksi- tai amidiryhmät reagoivat trimetyylijodisilaanin kanssa, lisätään viime mainittua vähintään nelinkertaisesta noin kaksikymmenkertaiseen, edullisesti
10 viisinkertaisesta kymmenkertaiseen ylimäärä.

Menetelmä kaavan I mukaisten kefalosporiinien muodostamiseksi voidaan toteuttaa myös siten, että seos, jonka muodostavat ryhmää A vastaava emäs ja trimetyylijodisilaani, lisätään yhdisteen II suspensioon sopivassa
15 liuotuksessa kuten esim. metyleenikloridissa tai myös päinvastoin, ja sen jälkeen tapahtuu reaktio. Eräs muu vaihtoehto on, että sen jälkeen kun reaktiokomponentit on saatettu yhteen yllä kuvatuilla tavoilla reaktio saatetaan tapahtumaan suljetussa systeemissä kuten esim. autoklaavissa
20 10°C:n ja 100°C:n välisissä lämpötiloissa. Kun suljettu systeemi on jäädytetty 0-20°C:een ja ilma on päästetty pois, työskennellään edelleen tavanomaiseen tapaan.

Yhdisteen II karboksyyli- ja N-aminoryhmät voidaan myös esisilyloida lisäämällä silylointiainetta kuten esim.
25 bis-trimetyylisilyyliasetamidia, bis-trimetyylisilyylitrifluoriasetamidia, trimetyylikloorisilaania, heksametyylidisilatsaania, bis-trimetyylisilyylivirtsa-ainetta joko ilman emästä tai emäksen, edullisesti halutun, ryhmää A vastaavan emäksen ollessa läsnä edellä kuvattuina määrinä.
30 Sen jälkeen lisätään trimetyylijodisilaania vähintään stökiometrinen määrä tai myös ylimäärin, edullisesti kaksinkertaisesta kymmenkertaiseen ylimäärään.

Jos kaavan I ryhmää A vastaavassa emäksessä on funktionaalisia ryhmiä kuten esim. hydroksiryhmiä ja senkaltaisia, on edullista esisilyloida nämä yllä mainitulla
35

silylointiaineella ja käyttää sitten reaktioon.

Kaavan I mukaiset reaktiotuotteet voidaan esimerkiksi lisäämällä vettä tai vesipitoisia mineraalihappoja, esim. laimeaa HCl, HBr, HJ tai H₂SO₄ eristää vesipitoisesta faasista tavanomaiseen tapaan, esim. jäädytyskuivaamalla vesifaasi, kromatografoimalla ja niiden kaltaisilla menetelmillä. Edullisesti saostetaan polaarit reaktiotuotteet reaktioliuoksesta niukkaliukoisina suoloina lisäämällä vesipitoisia mineraalihappoja kuten esim. HCl, HBr, HJ tai H₂SO₄ liuotettuina alkoholeihin kuten esim. metanoliin, etanoliin, propanoliin, isopropanoliin, butanoliin, isobutanoliin tai asetoniin tai niiden seoksiin. Nämä muutetaan sitten kirjallisuudesta tunnetuilla menetelmillä, esim. patenttihakemuksen P 32 48 828.7 mukaisesti fysiologisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuoloksi.

Seuraavat suoritusesimerkit keksinnön mukaisesti valmistettavista yhdisteistä valaisevat keksintöä edelleen mutta eivät rajoita sitä näihin esimerkkeihin.

Esimerkki 1

7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-iminoasetamido]-3-[(2,3-syklopenteno-1-pyridiinio)metyyli]kef-3-eemi-4-karboksylaatin dihydrojodidi

Vaihtoehto a:

Seokseen, jonka muodostavat 45,5 g (0,1 mol) 7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-iminoasetamido]kefalosporaanihappoa ja 900 ml metyleenidikloridia, lisätään 100 ml (0,85 mol) 2,3-syklopentenopyridiiniä ja sen jälkeen 140 g (100 mg, 0,7 mol) trimetyylijodisilaania. Puna-
ruskeaksi värjäytynyttä liuosta palautusjäähdytetään 2 tunnin ajan, jäähdytetään sitten -15°C:seen ja käsitellään ravistellen liuoksen kanssa, jossa on 60 g kaliumjodidia 250 ml:ssa 2 n HCl. Muodostuu sakka, joka jätetään jäähdytteen kahdeksi tunniksi ravistellen silloin tällöin ja pidetään sen jälkeen jääkaapissa yli yön. Imusuodatetaan, keltaista sakkaa sekoitetaan kolmesti dekantterilasissa

kulloinkin 100 ml:n kanssa jäävettä ja imusuodatetaan joka kerran jälkeen. Kosteaa sakkaa viedään sitten sekoittaen 500 ml:aan asetonia, imusuodatetaan ja pestään kolmella 100 ml:n asetonierällä. Kun on kuivattu tyhjässä H₂SO₄:n

5 päällä saadaan 54,5 g (69 % teoreettisesta) vaaleankeltaisia kiteitä, joiden hajoamispiste on 179-181°C.

$C_{22}H_{22}N_6O_5S_2 \times 2H_2O$ (788,43)

Lask.: C 33,51 H 3,32 J 32,19 N 10,66 S 8,13 H₂O 2,3 %

Saatu: C 33,6 H 3,6 J 31,3 N 10,7 S 7,1 H₂O 2,5 %

10 (IR (KBr): 1785 cm⁻¹ (laktaami-CO)

¹H-NMR (CF₃CO₂D): δ = 2,30 - 2,85 (m, 2H, syklopenteeni-H);

3,10 - 4,05 (m, 6H, 4 syklopenteeni-H ja SCH₂); 4,41

(s, 3H, CCH₃); 5,25 - 6,23 (m, 4H, CH₂Py ja 2 laktaami-H);

8,11 (s, 1H, tiatsoli); 7,65 - 8,70 ppm (m, 3H, Py).

15 Vaihtoehto b:

58,5 g (82 ml, 0,4 mol) heksametyylidisilaania kuumennetaan 70-75°C:seen ja siihen lisätään annoksittain

88,8 g (0,7 mol) jodia 20 minuutin kuluessa. Jodilisäyksen jälkeen palautusjäähdytetään 30 minuutin ajan, jäähdytetään 10°C:seen ja laimennetaan 900 ml:lla metyleenidikloridia. Sen jälkeen lisätään 100 ml (0,85 mol) 2,3-syklopentenopyridiiniä ja sen jälkeen 45,5 g (0,1 mol) 7-[2-

20 (2-aminotiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-iminoasetamido]kefalosporaanihappoa. Seosta kuumennetaan 2 tuntia palautus-

25 jäähdyttären ja sen jälkeen hydrolysoidaan KJ/2 n HCl:llä kuten edellä. Muodostunut sakka eristetään vaihtoehdossa a kuvatulla tavalla. Saanto 57,5 g (73 % teoreettisesta) vaaleankeltaista dihydrojodidisuolaa. Yhdiste on kaikilta ominaisuuksiltaan edellä kuvatun kanssa identtinen.

30 Vaihtoehto c:

Liuokseen, jonka muodostaa 4,6 g (36 mmol) jodia 35 ml:ssa metyleenidikloridia, lisätään 3,2 ml (20 mmol) trietyylisilaania ja liuosta kuumennetaan 30 minuuttia palautusjäähdyttären. Se jäähdytetään ja lisätään 1,45 ml (12

35 mmol) 2,3-syklopentenopyridiiniä ja sitten 0,91 g (2 mmol)

7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksiiminoasetamido]-kefalosporaanihappoa. Punaruskeaksi värjäytynyttä liuosta kuumennetaan 2 tuntia palautusjäähdyttäen, jäähdytetään -20°C:seen ja hydrolysoidaan lisäämällä 2 g kaliumjodidia liuotettuna 10 ml:aan 2n HCl. Seosta sekoitetaan 4 tuntia jäähauteella, jätetään yöksi jääkaappiin, erotetaan sakka imusuodattamalla ja pestään kolmesti jäävedellä, jota käytetään kulloinkin 5 ml, sekä kolmella 10 ml:n asetonierällä. Kuivaamisen jälkeen saadaan 1,1 g (70 % teoreettisesta) vaaleankeltaisia kiteitä.

Yhdiste on kaikilta ominaisuuksiltaan vaihtoehtos-
sa a kuvatun kanssa identtinen.

Esimerkki 2

3-[2,3-syklopenteno-1-pyridiinio)metyyli]-7-[2-syn-metoksi-imino-2-(2-fenyyliaasetamidotiatsol-4-yyli)-asetamido]kef-3-eemi-4-karboksylaatin hydrojodidi 0,86 g:sta (1,5 mmol) 7-[2-syn-metoksi-imino-2-(2-fenyyliaasetamidotiatsol-4-yyli)asetamido]kefalosporaanihappoa, 1,1 ml:sta (9 mmol) 2,3-syklopentenopyridiiniä ja 1,1 ml:sta (7,5 ml:sta (7,5 mmol) trimetyylijodisilaania 35 ml:ssa metyleenidikloridia analogisesti esimerkin la kanssa. Kun seosta on hydrolysoitu 40 ml:lla 2n HCl 5°C:ssa erotetaan muodostunut keltainen sakka imusuodatuksella, pestään pienellä määrällä jäävettä ja kuivataan P₂O₅:llä.

Saanto 1,0 g (88 % teoreettisesta) vaaleankeltaista kiinteää ainetta.

IR (KBr): 1785 cm⁻¹ (laktaami-CO)

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1,8-2,4 (m, 2H, syklopenteeni-H);

2,8-3,5 (m, 6H, 4 syklopenteeni-H ja SCH₂); 3,72 (s, 2H, CH₂-CO); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 5,17 (d, 1H, laktaami-H); 5,48 (leveä s, 2H, (CH₂Py); 5,85 (q, 1H, laktaami-H); 7,27 (s, 5H, C₆H₅); 7,5-8,8 (m, 4H, Py ja tiatsoli); 9,67 (d, 1H, NH); 12,70 ppm (s, 1H, NH).

Esimerkki 3

3-[(2,3-syklopenteno-1-pyridiinio)metyyli]-7-
[2-syn-metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-
yyli)asetamido]kef-3-eemi-4-karboksylaatin hydro-
jodidi

1,16 g:sta (1,5 mmol) 7-[2-syn-metoksi-imino-2-(2-
trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido]kefalosporaanihap-
poa, 1,1 ml:sta (9 mmol) 2,3-syklopentenopyridiiniä ja 1,1
ml:sta (7,5 mmol) trimetyylijodisilaania 35 ml:ssa mety-
leenidikloridia analogisesti esimerkin la kanssa. Kun
seosta on hydrolysoitu 40 ml:lla 2n HCl 5°C:ssa poistetaan
metyleenidikloridi kiertohaihduttimessa tyhjässä, dekan-
toidaan vesifaasi eroon öljymäisestä jäännöksestä ja hier-
retään jäännöstä 2 tuntia 40 ml:n kanssa vettä 0-5°C:ssa.
Muodostunut sakka erotetaan imusuodatuksella, pestään jää-
vedellä ja kuivataan P₂O₅:n päällä.

Saanto 1,24 g (93 % teoreettisesta) keltaista kiin-
teää ainetta.

IR (KBr): 1785 cm⁻¹ (laktaami-CO)

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1,8-2,4 (m, 2H, syklopenteeni-H) ;
2,9-3,5 (m, 6H, 4 syklopenteeni-H ja SCH₂); 3,80 (s, 3H,
OCH₃); 5,16 (d, 1H, laktaami-H); 5,50 (leveä s, 2H, CH₂
Py); 5,74 (q, 1H, laktaami-H); 6,70 (s, 1H, tiatsoli);
7,30 (s, 15H, C₆H₅); 7,7-8,8 (m, 3H, Py); 9,0 (leveä s, 1H,
NH); 9,58 ppm (d, 1H, NH).

Esimerkki 4

7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-imino-
asetamido]-3-(1-pyridiinimetyyli)kef-3-eemi-4-kar-
boksylaatin dihydrojodidi

4,55 g:sta (10 mmol) 7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-
2-syn-metoksi-imino-asetamido]kefalosporaanihappoa, 6,8
ml:sta (8,5 mmol) pyridiiniä ja 10 ml:sta (70 mmol) tri-
metyylijodisilaania 100 ml:ssa metyleenidikloridia ana-
logisesti esimerkin la kanssa. Jäähdyttämisen jälkeen pu-
naruskea liuos hydrolysoidaan liuoksella, jonka muodostaa

10 g KJ:a 50 ml:ssa 2n HCl, sekoitetaan seosta 4 tuntia jäähauteessa ja jätetään yöksi jääkaappiin. Sakka suodetaan ja pestään neljästi pienellä määrällä jäävettä. Kun on kuivattu P₂O₅:n päällä saadaan 4,5 g (61 % teoreettises-

5 ta) otsikkoyhdistettä keltaisena kiinteänä aineena.

IR (KBr): 1783 cm⁻¹ (laktaami-CO)

¹H-NMR (CF₃CO₂D): δ = 3,53 ja 3,95 (AD, J = 19Hz, 2H, SCH₂); 4,40 (s, OCH₃); 5,2-6,4 (m, 4H, CH₂Py ja 2 laktaami-H); 7,9-9,3 ppm (m, 6H, Py ja tiatsoli).

10

Esimerkki 5

7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-iminoasetamido]-3-(5-fenantridiniometyyli)kef-3-eemi-4-karboksylaatin dihydrojodidi

15 Seosta, jonka muodostavat 0,91 g (2 mmol) 7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-iminoasetamido]kefalosporaanihappoa, 2,87 g (16 mmol) fenantridiinia ja 2 ml (14 mmol) trimetyylijodisilaania 20 ml:ssa metyleenidikloridia, kuumennetaan palautusjäähdyttäen 2 tuntia.

20 Seos jäähdytetään, fenantridiinihydrojodidin muodostama keltainen kiteinen sakka erotetaan imusuodatuksella ja suodos haihdutetaan tyhjiössä. Tällöin muodostuu sakka, joka erotetaan imusuodatuksella ja pestään peräkkäin metyleenidikloridilla, vedellä ja eetterillä. Kun on kuvattu P₂O₅:llä saadaan 930 mg (81 % teoreettisesta) otsikkoyhdistettä vaaleankeltaisina kiteinä.

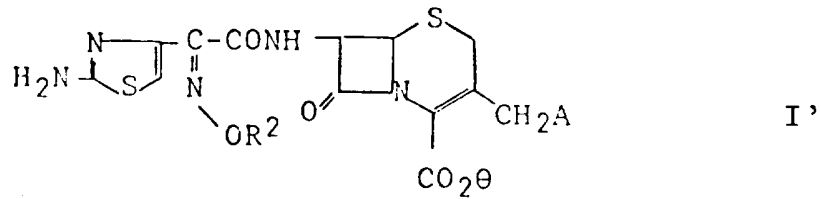
25

IR/KBr: 1785 cm⁻¹ (laktaami-CO)

30 ¹H-NMR (CF₃CO₂D): δ = 3,47 ja 3,73 (AB, J = 18 Hz, 2H, SCH₂); 4,48 (s, 3H, OCH₃); 5,25 ja 6,40 (AB, J = 7Hz, 2H, CH₂-fenantridiini); 5,40 ja 6,03 (AB, J = 5Hz, 2H, 2-laktaami-H); 7,90-8,70 (m, 7H, fenantridiini ja tiatsoli); 8,80-9,30 (m, 2H, 1-H ja 10-H fenantridiinistä); 9,88 ppm (s, 1H, 6-H fenantridiinistä).

35 Analogisesti esimerkin 1 vaihtoehdon a kanssa saadaan seuraavassa esitetyt yhdisteet vapaina emäksinä, jotka vastaavat yleistä kaavaa I',

5



10

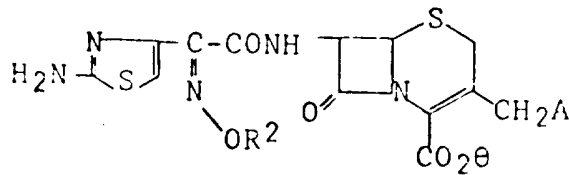
Reaktioliuoksen hydrolyysin jälkeen saadut raaka-
hydrojodidisuolat saatetaan liuokseen lisäämällä natrium-
bikarbonaattia ja kromatografoidaan piigeeelillä (Merck
0,063-0,2 mm) asetoni/vesi-seoksella (3:1). Tuotefrak-
tioiden jäädytyskuivauksen jälkeen saadaan esimerkkien
6-20 yhdisteet amorfisina.

Taulukko 1

15

Yhdisteet:

20



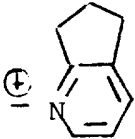
25

Esi- merkki	R ²	A	Saanto %, teoreettisesta
6	C ₂ H ₅		20

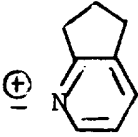
30

¹H-NMR (CF₃CO₂D): δ (ppm):

1,43 (t, J = 7Hz, 3H, CH₂CH₃); 2,2-2,8 (m, 2 syklopentee-
ni-H); 3,05-3,95 (m, 6H, 4 syklopenteeni-H ja SCH₂); 4,51
35 (q, J = 7H, 2H, CH₂CH₃); 5,05-6,26 (m, 4H, CH₂Py ja 2 lak-
taami-H); 7,42 (s, 1H, tiatsoli); 7,5-8,7 (m, 3H, Py).

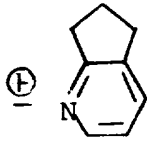
Esi- merkki	R ²	A	Saanto %, teoreettisesta
5 7	C ₃ H ₇		46

10 1,08 (t, J = 6Hz, 3H, CH₃); 1,6-2,8 (m, 4H, CH₂ ja 2 syklo-
lopenteeni-H); 3,1-4,2 (m, 6H, 4 syklopenteeni-H ja SCH₂);
4,53 (t, J = 6Hz, OCH₂); 5,1-6,3 (m, 4H, CH₂Py ja 2 lak-
taami-H); 7,42 (s, 1H, tiatsoli); 7,4-8,5 ppm (m, 3H, Py).

Esi- merkki	R ²	A	Saanto %, teoreettisesta
15 8 20	CH(CH ₃) ₂		37

¹-NMR, CF₃CO₂D: δ (ppm):

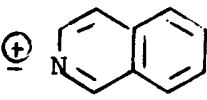
25 1,47 ja 1,57 (d, J = 6Hz, 6H, 2 CH₃); 2,1-2,8 (m, 2H,
syklopenteeni-H); 3,0-4,2- (m, 6H, 4 syklopenteeni-H ja
SCH₂); 4,8 (m, 1H, CH); 5,1-6,4 (m, 4H, CH₂Py ja 2-lak-
taami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,5-8,6 ppm (m, 3H,
pPy).

Esi- merkki	R ²	A	Saanto %, teoreettisesta
30 9 35	CH ₃		36

¹H-NMR, CF₃CO₂D: δ (ppm):

3,40 ja 3,80 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH₂); 4,21 (s, 3H, OCH₃);
5,30-6,50 (m, 4H, 3-CH₂ ja 2 laktaami-H, kummallakin 1 d
kohdilla 5,41 ja 6,10, J = 5Hz, C₆ vast. C₇-H); 7,42 (s,
1H, tiatsoli); 7,95-8,65 (m, 5H, kinoliini-H); 8,95-9,40
5 ppm (m, 2H, kinoliini-H).

10

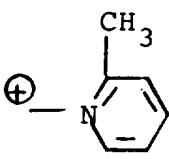
Esi- merkki	R ²	A	Saanto %, teoreettisesta
10	CH ₃		36

15

¹H-NMR, CF₃CO₂D: δ (ppm):

3,45 ja 3,93 (AB, J = 18Hz, 2H, SCH₂); 4,21 (s, 3H, OCH₃);
5,25-6,50 (m, 4H, 3-CH₂ ja 2 laktaami-H); 7,41 (s, 1H,
tiatsoli); 7,95-8,80 (m, 6H, isokinoliini-H); 9,79 ppm
20 (bs, 1H, isokinoliini-H).

25

Esi- merkki	R ²	A	Saanto %, teoreettisesta
11	CH ₃		33


30

¹H-NMR, CF₃CO₂D: δ (ppm):

2,98 (s, 3H, PyCH₃); 3,52 ja 3,71 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH₂);
4,24 (s, 3H, OCH₃); 5,35-6,12 (m, 4H, CH₂Py ja 2 laktaami-
H); 7,37 (s, 1H, tiatsoli); 7,79-8,76 (m, 4H, Py).

35

5

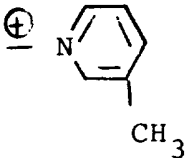
Esi- merkki	R ²	A	Saanto, % teoreettisesta
12	CH ₃		42

10

¹H-NMR, CF₃CO₂D: δ (ppm):

2,80 (s, 3H, PyCH₃); 3,45 ja 3,85 (AB, J = 19Hz, 2H, CH₂);
 4,25 (s, 3H, OCH₃); 5,15-6,35 (m, 4H, CH₂Py ja 2 laktaami-
 H); 7,42 (s, 1H, tiatsoli); 7,86 ja 8,74 (kummallekin o, J
 = 6Hz, 4 Py-H).

15

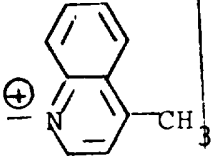
Esi- merkki	R ²	A	Saanto, % teoreettisesta
13	CH ₃		67

20

¹H-NMR, CF₃CO₂D: δ (ppm):

2,60 (s, 3H, PyCH₃); 3,63 ja 3,86 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH₂);
 4,24 (s, 3H, OCH₃); 5,15-6,55 (m, 4H, CH₂Py ja 2 laktaami-
 H); 7,42 (s, 1H, tiatsoli); 7,75-9,05 (m, 4H, Py)

30

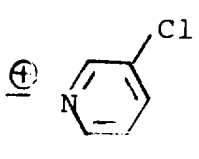
Esi- merkki	R ²	A	Saanto, % teoreettisesta
14	CH ₃		19

35

¹H-NMR, CF₃CO₂D: δ (ppm):

3,15 (s, 3H, CH₃), 3,3 ja 3,7 (AB, 2H, SCH₂); 4,25 (s, 3H, OCH₃); 5,1-6,7 (m, 4H, CH₂Py ja 2 laktaami-H); 7,4 (s, 1H; tiatsoli); 7,8-9,2 (m, 6H, lepidiini).

5

Esi- merkki	R ²	A	Saanto, % teoreettisesta
15	CH ₃		26

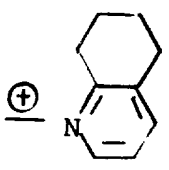
10

15

¹H-NMR, CF₃CO₂D: δ (ppm):

3,50 ja 3,85 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH₂); 4,23 (s, 3H, OCH₃); 5,10-6,42 m, 4H, CH₂Py ja 2 laktaami-H); 7,40 (s, 1H, tiatsoli); 7,90-9,15 (m, 4H, Py).

20

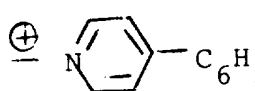
Esi- merkki	R ²	A	Saanto, % teoreettisesta
16	CH ₃		68

25

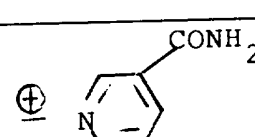
¹H-NMR, CF₃CO₂D: δ (ppm)::

1,7-2,4 (m, 4H, syklohekseeni-H); 2,7-3,5 (m, 4H, syklohekseeni-H); 3,50 ja 3,70 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH₂); 4,25 (s, 3H, OCH₃); 5,38 (d, J = 5Hz, C₆-H); 5,55 ja 5,80 (AB, 2H, CH₂Py); 6,08 (d, J = 5Hz, C₇-H); 7,39 (s, 1H, tiatsoli); 7,65-8,58 (m, 3H, Py).

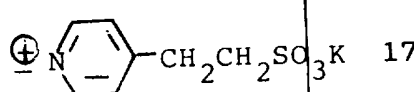
35

Esi- merkki	R ²	A	Saanto, % teoreettisesta
5 17	CH ₃		55

10 ¹H-NMR, CF₃CO₂D: δ (ppm):
 3,55 ja 3,83 (AB, J = 19Hz, 2H, SCH₂); 4,20 (s, 3H, OCH₃);
 5,20-6,26 (m, 4H, CH₂Py ja 2 laktaami-H); 7,35 (s, 1H,
 tiatsoli); 7,51-7,89 (m, 5H, C₆H₅); 8,26 ja 8,91 (AA'BB',
 J = 7Hz, 4H, Py).

Esi- merkki	R ²	A	Saanto, % teoreettisesta
15 20 18	CH ₃		50

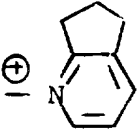
25 ¹H-NMR, CF₃CO₂D: δ (ppm):
 3,60 ja 3,83 (AB, J = 18Hz, 2H, SCH₂); 4,22 (s, 3H, OCH₃);
 5,33-6,38 (m, 4H, CH₂Py ja 2 laktaami-H); 7,36 (s, 1H,
 tiatsoli); 8,12-9,60 (m, 4H, Py).

Esi- merkki	R ²	A	Saanto, % teoreettisesta
30 35 19	CH ₃		17

¹H-NMR, CF₃CO₂D: δ (ppm):

3,4-3,9 (m, 6H, SCH₂ ja CH₂CH₂); 4,25 (s, 3H, OCH₃); 5,1-6,25 (m, 4H, CH₂Py ja 2 laktaami-H); 7,38 (s, 1H, tiatsoli); 8,12 ja 8,79 (AA'BB', J = 6Hz, 4H, Py).

5

Esi- merkki	R ²	A	Saanto, % teoreettisesta
20	CH ₂ COOH		15

10

15 ¹H-NMR, CF₃CO₂D: δ (ppm):

2,3-2,8 (m, 2H, syklopenteeni-H); 3,1-4,0 (m, 6H, 4 syklopenteeni-H ja SCH₂); 5,09 (s, 2H, OCH₂); 5,1-6,25 (m, 4H, CH₂Py ja 2 laktaami-H); 7,43 (s, 1H, tiatsoli); 7,65-8,65 (m, 3H, Py).

20

Esimerkki 21

7-[2-(2-amino-5-klooritiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-iminoasetamido]-3-[2,3-syklopenteno-1-pyridiinio)metyyli]kef-3-eemi-4-karboksylaatti

25

Saatu analogisesti esimerkin la kanssa 7-[2-(2-amino-5-klooritiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-iminoasetamido]kefalosporaanihaposta ja 2,3-syklopentenopyridiinistä 66 %:n saannoin.

¹H-NMR (CF₃CO₂D): δ = 2,2-2,8, syklopenteeni-H);

30

3,1-4,2 (m, 6H, 4 syklopenteeni-H ja SCH₂); 4,21 (s, 3H, OCH₃); 5,2-6,2 (m, 4H, CH₂Py ja 2 laktaami-H); 7,6-8,6 (m, 3H, Py).

35

Esimerkki 22

7-[2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-2-syn-metoksi-iminoasetamio]-3-[(2,3-syklopenteno-1-pyridiinio)metyyli]kef-3-eemi-4-karboksylaatti

5 Seosta, jonka muodostavat 46 mg (0,1 mmol) 7-[2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-2-syn-metoksi-iminoasetamido]kefalosporaanihappoa, 0,1 ml (0,85 mmol) 2,3-syklopentenopyridiiniä, 0,1 ml (0,7 mmol) trimetyylijodisilaa-

10 nia ja 1,5 ml metyleenidikloridia, keitetään 1,5 tuntia palautusjäähdyttären. Liuotin poistetaan tyhjössä, jäännökseen lisätään 1,5 ml jäävettä ja liuos kromatografoidaan Lobar-B-valmispylvään (Fa. Merck, Darmstadt, Art. 10401) läpi asetoniv/vesi-seoksella (2:1). Tuotefraktiot haihdutetaan ja jäädytyskuivataan.

15 Saanto: 32 g (61,6 % teoreettisesta) väritöntä amorfista tuotetta.

IR (KBr): 1770 cm^{-1} (laktaami-CO)

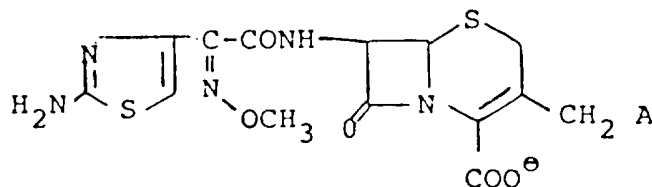
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ = 2,25-2,85 (m, 2H, syklopenteeni-H); 3,1-4,05 (m, 6H, 4 syklopenteeni-H ja SCH_2); 4,30 (s, 3H, OCH₃); 5,2-6,2 (m, 4H, CH₂Py ja 2 laktaami-H); 7,66-8,0 (m, 1Py-H); 8,16-8,7 ppm (m, 2H, Py).

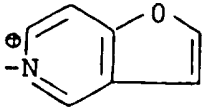
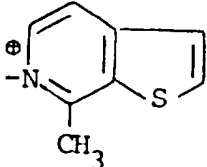
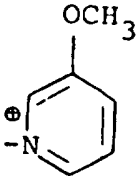
20

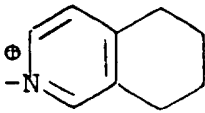
Analogisesti esimerkin 1 vaihtoehton a kanssa saadaan seuraavassa esitetyt yhdisteet vapaina emäksinä.

Taulukko 2:

25 Yhdisteet:

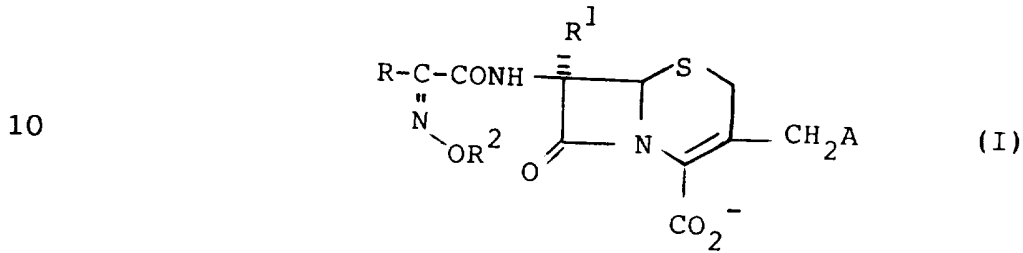


Esimerkki	A	Saanto % teor.	¹ H-NMR(CF ₃ CO ₂ D) : δ (ppm)
23		52	<p>3,45 ja 3,85 (AB, J=19 Hz, 2H, SCH₂), 4,20 (s, 3H, OCH₃); 5,2-6,4 (m, 4H, CH₂N ja 2 laktaamiH, kummallakin d kohdilla 5,39 ja 6,08 J=5 Hz) 7,30 (m, 1H); 7,40 (s, 1H, tiatsoli); 8,0-8,3 (m, 2H); 8,7-9,0 (m, 1H); 9,43 (bs, 1H / ,Py)</p>
24		43	<p>3,28 (s, 3H, CH₃); 3,45 ja 3,72 (AB, J= 19 Hz, 2H, SCH₂); 4,23 (s, 3H, OCH₃); 5,25-6,4 (m, 4H, CH₂N ja 2 laktaami-H, kummallakin d kohd. 5,40 ja 6,08, J=5Hz); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,6-8,7 (m, 4H /Py)</p>
25		82	<p>3,48 ja 3,81 (AB, J=19Hz, 2 H, SCH₂); 4,10 ja 4,23 (kulloinkin s, 6H, 2x OCH₃) 5,15-6,40 (m 4H, CH₂N ja 2 laktaami-H); 7,40 (s, 1H, tiatsoli); 7,9-8,8 (m, 4H, Py)</p>

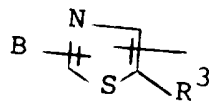
Esimerkki	A	Saanto % teor.	$^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}) : \delta$ (ppm)
26		42	<p>1,8-2,3 (m, 4H, syklohekseeni-H); 2,7-3,7 (m, 6H, SCH₂ ja syklohekseeni-H) 4,22 (s, 3H, OCH₃); 5,1-6,4 (m, 4H, CH₂N ja 2-laktaami-H); 7,41 (s, 1H, tiatsoli); 7,6-8,7 (m, 3H, Py)</p>

Patenttivaatimukset

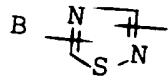
1. Menetelmä 7-[(2-aminotiatsolyyli- ja tiadiat-
solyyli)-2-oksiminoasetamido]-3-[pyridiiniometyyli)kef-3-
5 eemi-4-karboksylaattijohdannaisten valmistamiseksi, joilla
on yleinen kaava I



15 jossa R merkitsee tiatsolyyliryhmää



20 tai 1,2,4-tiadiatsolyyliryhmää



25 joissa R³ merkitsee vetyä tai halogeenia ja B merkitsee
mahdollisesti substituoitua aminoryhmää,
ja jossa R¹ merkitsee vetyä, R² merkitsee alempaa alkyyliä
tai karboksi-alempaa alkyyliä,
A merkitsee kinoliniumryhmää

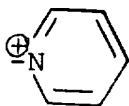


tai isokinoliniumryhmää



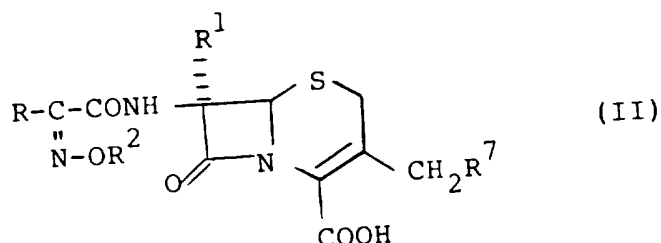
joista kumpikin voi olla substituoitu yhdellä metyyllillä,
tai fenantridiniumryhmää tai pyridiniumryhmää

5



joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella samalla
tai erilaisella alemmalla alkyylillä, jossa voi olla subs-
tituenttina sulfo- tai metoksiryhmä, jolloin 2 orto-ase-
missa olevaa alkyyliryhmää myös voi olla liittyneenä tri-
tai tetrametyleenirenkaaksi, jonka yksi rengas-C-atomi
myös voi olla korvattu happi- tai rikkiatomilla ja joka
voi vielä lisäksi sisältää yhden kaksoissidoksen, metok-
silla, halogeenilla, fenyyllillä, ja/tai karbamoyyllillä, ja
jossa ryhmä R²O on syn-asemassa; t u n n e t t u siitä,
että yhdiste, jolla on yleinen kaava II

20



25

tai sen suola, joissa R, R¹ ja R² merkitsevät samaa kuin
kaavan I yhteydessä on esitetty ja R⁷ merkitsee asetok-
siryhmää, saatetaan reagoimaan aproottisessa liuottimessa
lämpötilassa 10 - 80°C kaavan I ryhmää A vastaavan emäk-
sen kanssa ja tri-C₁₋₄-alkyylijodisilaanin läsnäollessa,
jolloin emästä lisätään stökiometrisessä määrässä tai kak-
sikymmenkertaiseen ylimäärään asti ja

30

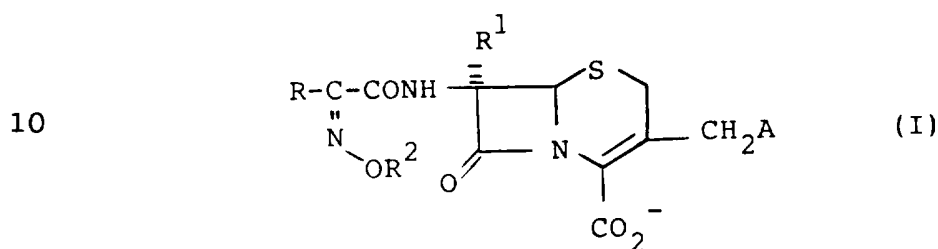
(a) lohkaistaan mahdollisesti läsnäoleva suojaryhmä ja (b)
tarvittaessa muutetaan saatu tuote fysiologisesti hyväk-
syttäväksi happoadditiosuolaksi.

35

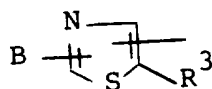
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että tri-C₁₋₄-alkyylijodisilaani on
trimetyyljodisilaani.

Patentkrav

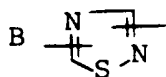
1. Förfarande för framställning av 7-[(2-amino-
 5 tiazolyl- och tiadiazolyl)-2-oximinoacetamido]-3-[pyri-
 diniometyl)cef-3-em-4-karboxylatderivat med den allmänna
 formeln I



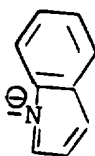
15 i vilken R är en tiazolylgrupp



eller en 1,2,4-tiadiazolylgrupp

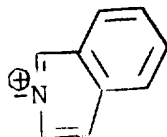


30 i vilka R³ anger väte eller halogen och N är en eventuellt
 substituerad aminogrupp och i vilken R¹ anger väte, R² an-
 ger en lägre alkyl eller en karboxi-lägre alkyl, A är en
 kinoliniumgrupp



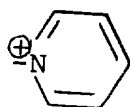
eller en isokinoliniumgrupp

5



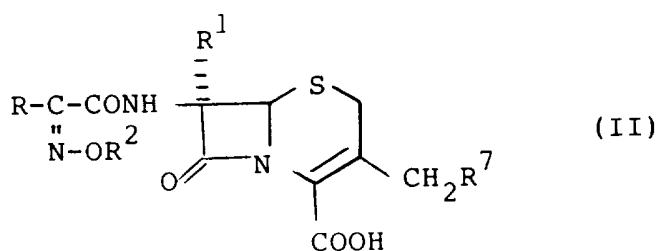
varvid vardera kan ha en metylsubstituent, en fenantridiniumgrupp eller en pyridiniumgrupp

10



som kan ha en eller två likadana eller olika substituentter, vilka är lägre alkyl, som kan vara substituerad med en sulfo- eller metoxigrupp, varvid 2 i ortoställning stående alkylgruppen även kan vara förenade till en tri- eller tetrametylring, i vilken en ring-C-atom även kan vara ersatt av en syre- eller svavelatom och vilken ytterligare kan innehålla en dubbelbindning, metoxi, halogen, fenyl och/eller karbamoyl, och i vilken gruppen R^2O står i syn-ställning, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med den allmänna formeln II

25



30

eller ett salt av denna, i vilka R , R^1 och R^2 har de för formeln I angivna betydelserna, och R^7 anger en acetoxigrupp, i ett aprotiskt lösningsmedel vid en temperatur av 10-80°C bringas att reagera med en bas som motsvarar den i formeln I definierade grupp A i närvaro av tri- C_{1-4} -alkyljodsilan, varvid basen tillsätts i en stökiometrisk

35

mängd eller i ett upp till 20-faldigt överskott och
(a) en eventuellt föreliggande skyddsgrupp avspjälks och
(b) vid behov överförs den erhållna produkten i ett fysiologiskt godtagbart syraadditionssalt.

5 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att tri-C₁₋₄-alkyljodsilanet är trimetyljodsilan.