



FI000093015B

(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGGNINGSSKRIFT** 93015  
C (45) Patentti myönnetty  
Patent meddelat 10 02 1995

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5  
C 07D 501/34  
(21) Patentihakemus - Patentansökning 901520  
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 27.03.90  
(24) Alkupäivä - Löpdag 27.03.90  
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 30.09.90  
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. -  
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.10.94  
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet  
29.03.89 DE 3910093 P

(71) Hakija - Sökande

1. Hoechst Aktiengesellschaft, 6230 Frankfurt am Main 80, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Friedhelm, Adam, Rheingaustrasse 46, 6238 Hofheim am Taunus, BRD, (DE)
2. Dürckheimer, Walter, Im Lerchenfeld 45, 6234 Hattersheim am Main, BRD, (DE)
3. Fischer, Gerd, Johannesallee 6, 6230 Frankfurt am Main 80, BRD, (DE)
4. Mencke, Burkhard, Hauptstrasse 2, 5409 Holzappel, BRD, (DE)
5. Seibert, Gerhard, Gläserweg 21, 6100 Darmstadt, BRD, (DE)
6. Isert, Dieter, Hamburger Strasse 1, 6236 Eschborn, BRD, (DE)
7. Klesel, Norbert, Borngasse 50, 6238 Hofheim am Taunus, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

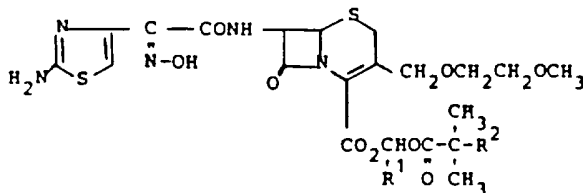
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kefeemikarbonyylihapoesterien valmistamiseksi  
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara cefemkarboxylsyraestrar

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 72978 (C 07D 501/34), FI C 73440 (C 07D 501/34)

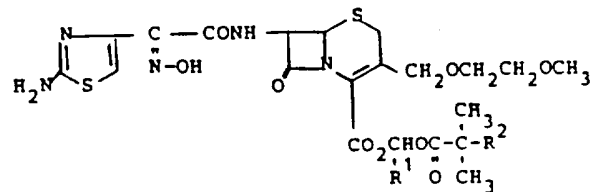
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää kefalosporiini-  
johdannainsten valmistamiseksi, joilla on  
kaava I



jossa R<sup>1</sup> on vety tai metyyli ja R<sup>2</sup> on me-  
tyyli tai etyyli. Kaavan I mukaiset yhdis-  
teet ovat käyttökelpoisia bakteeri-infek-  
tioiden torjunnassa.

Uppfinningen avser ett förfarande för  
framställning av cefalosporinderivat med  
formeln I,



vari R<sup>1</sup> är väte eller metyl och R<sup>2</sup> är metyl  
eller etyl. Föreningarna med formeln I är  
användbara vid bekämpning av bakterie-  
infektioner.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kefeemikarbo-  
nyylihappoesterien valmistamiseksi

5 Keksintö koskee menetelmää uusien kefalosporiini-  
johdannaisten, jotka soveltuvat erityisesti annettaviksi  
suun kautta, valmistamiseksi.

10 Vaikkakin on kehitetty monia kliinisesti huomatta-  
via laajan bakteerien vastaisen spektrin omaavia kefalo-  
sporiineja, useimmat niistä soveltuvat vain parenteraali-  
sesti annettaviksi, koska ne suun kautta annon jälkeen  
imeytyvät vain riittämättömästi, mikäli lainkaan. Useissa  
tapauksissa on kuitenkin toivottavaa antaa potilaalle  
erittäin tehokkaita antibiootteja suun kautta annettavassa  
muodossa.

15 Toistaiseksi tunnetut kefalosporiiniantibiootit  
eivät täytä kaikkia sellaiselle lääkkeelle asetettavia  
vaatimuksia, joita ovat suuri bakteerien vastainen aktii-  
visuus gram-positiivisten (erityisesti stafylokokkien) ja  
gram-negatiivisten kiihokkeiden suhteen ja samanaikaisesti  
20 hyvä imeytyminen maha-suoli-seudussa.

Muutamissa tapauksissa on onnistuttu lisäämään  
erään kefalosporiinin imeytymistä maha-suolistoseudussa  
esteröimällä 4-karboksyyliryhmä. Koska kefalosporiinieste-  
reillä yleensä sinänsä ei ole mitään antibioottista tehok-  
: 25 kuutta, esterikomponentit on valittava siten, että esterit  
imeytymisen jälkeen kehon omien entsyymien, kuten esteraa-  
sien, vaikutuksesta lohkeavat jälleen nopeasti ja täydellisesti  
vapaan karboksyyliryhmän omaavaksi kefalosporiini-  
niksi.

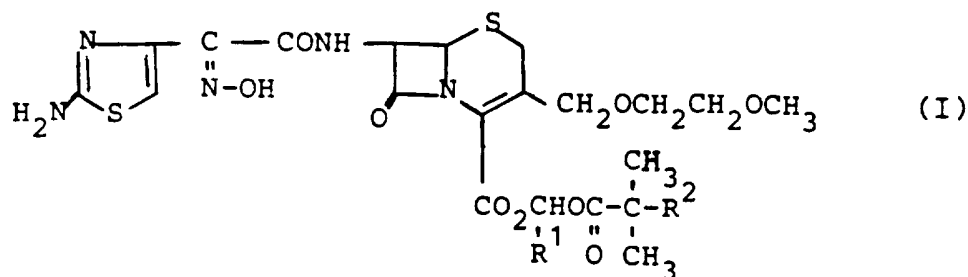
30 Kefalosporiinien imeytymisen määrä suolistossa on  
ratkaisevasti riippuvainen kefalosporiinin ja kulloisten-  
kin esterikomponenttien kemiallisesta rakenteesta. Jo pie-  
net rakenteelliset vaihtelut kefalosporiiniperusrungossa  
tai esterikomponenteissa voivat vaikuttaa imeytymiseen.  
35 Sopivien komponenttien löytäminen on puhtaasti kokemuspe-  
räistä.

Siten esimerkiksi happamen substituentin liittämisen aminotiatsolyylikefalosporiinien 7B-sivuketjuun, kuten esim. Cefixime'ssä, johtaa suolessa imeytyvän yhdisteen muodostumiseen, kun taas yhdisteet, joissa on neutraaleja sivuketjuja, kuten esim. Cefuroxim'issa, imeytyvät suolessa vain esilääke-esterien muodossa. Annos-vaikutus-suh-  
 5 teellisuus ei tällöin usein ole lineaarinen ja saavutetut terapeuttiset seerumikuvat eivät ole tyydyttäviä. Muita aminotiatsolyylikefalosporiini-sarjan estereitä mainitaan  
 10 esimerkiksi EP 34 536:ssa.

Erilaisten eläinlajien yhteydessä järjestelmällisesti suoritettujen in vivo -tutkimusten avulla löysimme nyt kapea-alaisen ryhmän suun kautta annettavissa olevia  
 15 kef-3-em-4-karboksyylihappoestereitä, joiden kemiallinen stabiilisuus on riittävä ja jotka tasapainoisen lipoidi- ja vesiliukoisuuden vuoksi imeytyvät nopeasti ja terapeu-  
 tisesti huomioonotettavassa määrässä maha-suoli-seudussa.

Keksinnön kohteena ovat siten kefeemikarboksyylihappoesterit, joiden yleiskaava I on

20



25

jossa

30  $R^1$  = vety tai metyyli,  
 $R^2$  = metyyli tai etyyli

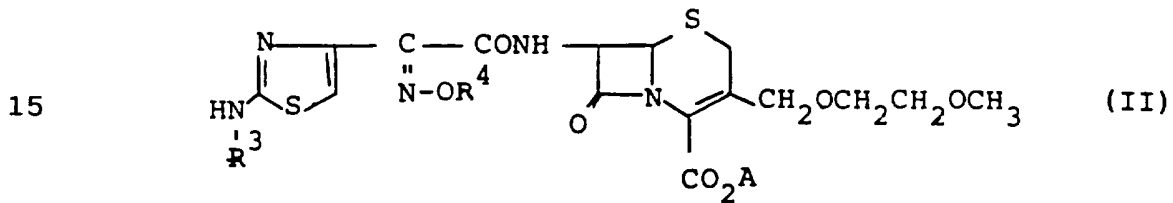
ja jossa HO-ryhmä on syn-asemassa, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat.

Fysiologisesti hyväksyttävinä happoadditiosuoloina tulevat kysymykseen kefalosporiini-antibioottien osalta  
 35 tunnetut suolat, kuten esim. hydrokloridi, sulfaatti, maleinaatti, sitraatti, asetaatti tai formiaatti. Niiden

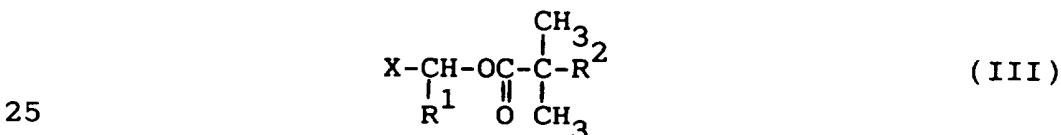
valmistus tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla yhdistämällä komponentit vesipitoisessa tai orgaanisessa liuottimessa tai sopivassa liuotinseoksessa.

Yleiskaavan I mukaisissa yhdisteissä on, kuten  $R^1 =$   
 5  $CH_3$ , esteriosassa kiertokeskus. Käytettäessä yleiskaavan III mukaisia raseemisia yhdisteitä yleiskaavan I mukaiset kefeemikarboksyylihappoesterit ovat kahden diastereomeerin seoksena, jotka tunnetuin menetelmin ovat erotettavissa molemmiksi yksittäiskomponenteiksi.

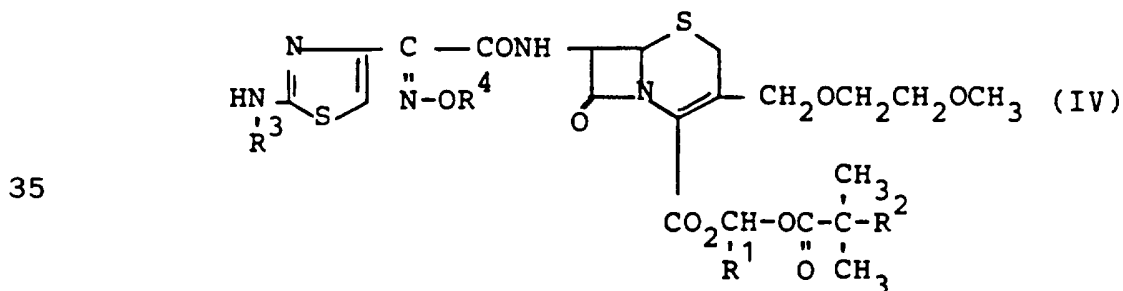
10 Keksinnölle on tunnusomaista, että  
 a) kaavan II mukainen yhdiste



20 jossa  $R^3$  merkitsee aminosuolaryhmää,  $R^4$  helposti lohkaistavissa olevaa ryhmää ja A kationia, annetaan reagoida yleiskaavan III mukaisen yhdisteen kanssa

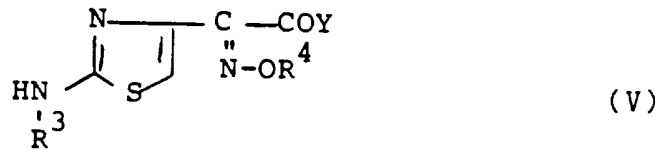


30 jossa  $R^1$ :llä ja  $R^2$ :lla on edellä mainittu merkitys ja X merkitsee poistuvaa ryhmää, yleiskaavan IV mukaiseksi esteriksi



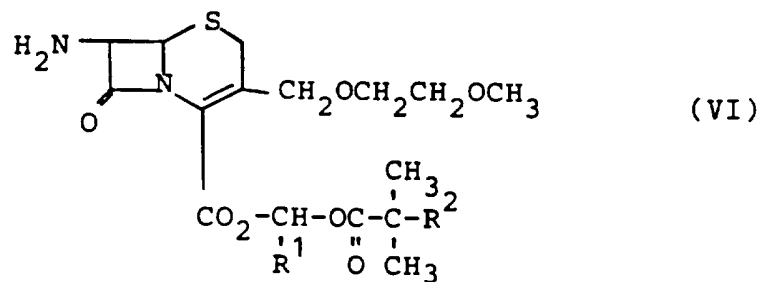
ja ryhmät  $R^3$  ja  $R^4$  poistetaan tunnetulla tavalla, tai  
 b) yleiskaavan V mukainen yhdiste

5



10 jossa  $R^3$ :lla ja  $R^4$ :llä on edellä mainittu merkitys ja Y merkitsee aktivoivaa ryhmää, annetaan reagoida yleiskaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa

15



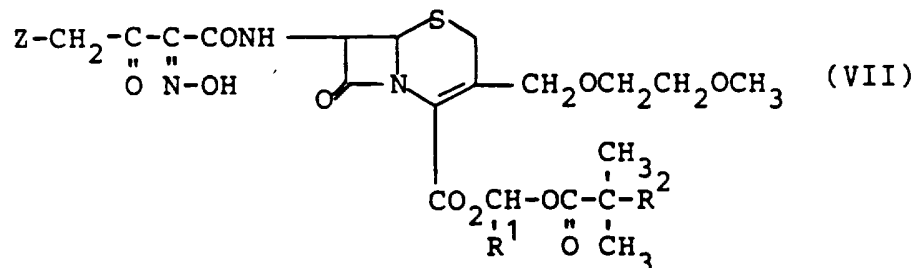
20

jossa  $R^1$ :llä ja  $R^2$ :lla on edellä mainittu merkitys tai tämän yhdisteen suolan kanssa, yleiskaavan IV mukaiseksi yhdisteeksi ja ryhmät  $R^3$  ja  $R^4$  lohkaistaan tunnetulla tavalla, tai

25

c) yleiskaavan VII mukainen yhdiste

30



35

jossa Z merkitsee halogeenia ja  $R^1$ :llä ja  $R^2$ :lla on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida tioureaan kanssa yleiskaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, ja - haluttaessa -

saadut yhdisteet muutetaan fysiologisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Kaavoissa II, IV ja V  $R^3$  merkitsee peptidi- ja kefalosporiinikemian puitteissa tunnettua aminosuojaryhmää, ensisijaisesti formyyliä, klooriasetyyliä, bromiasetyyliä, triklooriasetyyliä, bentsyylioksikarbonyyliä, tert.-butoksikarbonyyliä tai trityyliä ja  $R^4$  myöskin peptidi- ja kefalosporiinikemian puitteissa tunnettua helposti lohkaistavaa ryhmää, ensisijaisesti bentshydriyliä, trityyliä, tetrahydropyranyyliä tai 1-metoksi-1-metyylietyyliä. Erityisen ensisijainen  $R^3$ :n vastine on trityyli,  $R^4$ :n vastine trityyli ja 1-metoksi-1-metyylietyyli.

Kaavassa III X merkitsee esteröintien yhteydessä yleisesti tunnettua poistuvaa ryhmää, kuten esimerkiksi klooria, bromia, jodia, fenyyliisulfonyylioksia, p-tolueenisulfonyylioksia tai metyyliisulfonyylioksia, ensisijaisesti klooria, bromia tai jodia, erityisesti jodia.

Emäksinä, jotka ovat yleiskaavassa II olevan kationin A perustana, mainittakoon esim. natriumvetykarbonaattia, kaliumvetykarbonaatti, natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, mahdollisesti substituoidut, alkyloidut amiiniemäkset, kuten esim. trimetyyliamiini, trietyyliamiini, di-isopropyyliamiini, etyylidi-isopropyyliamiini, N,N-dimetyylianiini, N,N-dimetyylibentsyyliamiini, 1,5-diatsabisyklo[4,3,0]non-5-eeni (DBN), 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeni (DBU), pyridiini, pikoliini tai 2,6-dimetyylipyridiini. Ensisijaisia emäksiä ovat natrium- tai kaliumvetykarbonaatti, natrium- tai kaliumkarbonaatti, trietyyliamiini, N,N-dimetyylianiini, DBN tai DBU.

Antamalla vapaiden karboksyylihappojen reagoida näiden emästen kanssa saadaan yleiskaavan II mukaisia suoloja, jossa A merkitsee kationia, kuten esimerkiksi natrium- tai kalium-, mutta myöskin magnesium- tai kalsium- tai mahdollisesti substituoitua alkyloitua ammoniumionia, kuten esimerkiksi ammoniumia, trimetyyliammoniumia, trietyyliammoniumia, tetrabutyyliammoniumia, di-isopropyyli-

ammoniumia, etyyliidi-isopropyliammoniumia, diatsabisyklo-  
[0,3,4]noneniumia tai diatsabisyklo[0,4,5]undekeeniumia.  
Ensisijaisia A:n merkityksiä ovat natrium, kalium, tri-  
etyyliammonium, N,N-dimetyylianiilinium, sekä DBN- tai DBU-  
5 ioni.

Kaavan VII mukaisissa yhdisteissä Z merkitsee halo-  
geeniatomia, ensisijaisesti bromia tai klooria.

Kaavan II mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan III  
mukaisten yhdisteiden kanssa voidaan suorittaa orgaanises-  
10 sa liuottimessa noin -20 - noin +50 °C:ssa, ensisijaisesti  
välillä noin 0 °C - huoneen lämpötila. Liuottimina voivat  
olla esimerkiksi ketonit, kuten esimerkiksi asetoni tai  
metyylietyyliketoni, N,N-dimetyyliformamidi (DMF), N,N-  
dimetyyliasetamidi (DMA), N-metyylipyrrolidoni tai dime-  
15 tyylisulfoksidi (DMSO). Ensisijaisia ovat DMF, DMA, N-me-  
tyylipyrrolidoni ja DMSO. Erityisen ensisijainen on DMF.

Ryhmiä R<sup>3</sup> ja R<sup>4</sup> lohkaista saaduista kaavan IV mukai-  
sista yhdisteistä tapahtuu peptidi- ja kefalosporiinike-  
mian yhteydessä sinänsä tunnetulla tavalla, esim. trifluo-  
20 rietikkahapon, laimean suolahapon, ensisijaisesti muura-  
haishapon kanssa lisäämällä hiukan vettä.

Annettaessa kaavan V mukaisen yhdisteen reagoida  
kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa, Y esittää karboksyy-  
liryhmää aktivoivaa ryhmää, kuten peptidi- ja kefalospo-  
riinikemian vastaavien reaktioiden yhteydessä on tunnet-  
25 tua, esimerkiksi halogenidia, ensisijaisesti kloridia,  
aktivoivaa esteriryhmää, esimerkiksi 1-hydroksibentsotri-  
atsolin tai anhydridiseoksen, esimerkiksi bentseenisulfo-  
nihapon tai tolueenisulfonihapon kanssa. Karboksyyliiryhmän  
30 aktivointi on myös mahdollista kirjallisuuden tuntemalla  
tavalla lisäämällä kondensointiainetta, kuten esim. karbo-  
di-imidiä.

Yleiskaavan VI mukaista yhdistettä voidaan käyttää  
sellaisenaan tai suolan muodossa, esimerkiksi tosylaatina,  
35 hydrokloridin tai hydrojodidin muodossa, jolloin kiteisten

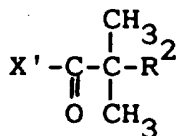
suolojen käyttö tuotteiden puhtauden huomioiden, voi olla edullista.

5 Kaavan V mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan VI mukaisten yhdisteiden kanssa voi tapahtua orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi metyleenikloridissa, kloroformissa, asetonissa, metyylietyyliketonissa, dimetyyli-formamidissa, dimetyyliasetamidissa tai vedessä, tai myös näiden liuottimien seoksissa.

10 Asylointireaktio voidaan suorittaa tarkoituksenmu- kaisesti noin -50 °C:n - noin +50 °C:n lämpötiloissa, en- sisijaisesti -40 °C:ssa - +30 °C:ssa, haluttaessa emäksen, kuten esimerkiksi trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnäol- lessa. Emäslisäyksen tarkoituksena on sitoa kondensointi- reaktiossa vapautuneet happamet aineosat.

15 Yleiskaavan VII mukaisten yhdisteiden renkaansulku tioureaan kanssa voidaan suorittaa tunnetuin menetelmin, joita on selostettu esimerkiksi EP-PS 134 420:ssä. Se on- nistuu esim. luistavasti noin 0 - 30 °C:n lämpötiloissa, ensisijaisesti noin 5 °C:ssa orgaanisissa liuottimissa, 20 ensisijaisesti aproottisissa polaarisisä liuottimissa, kuten esim. dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa, asetonitriilissä tai asetonissa.

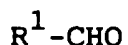
25 Kaavan III mukaisia lähtöyhdisteitä voidaan valmis- taa tunnetulla tavalla antamalla yhdisteiden, joiden yleiskaava on



30

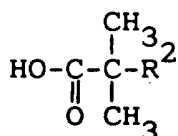
jossa R<sup>2</sup>:lla on edellä mainittu merkitys ja X' merkitsee poistuvaa ryhmää, reagoida aldehydien kanssa, joiden kaava on

35



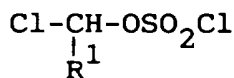
jossa R<sup>1</sup>:llä on edellä mainittu merkitys. X':n ensisijainen merkitys on bromi tai kloori. Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti orgaanisessa liuottimessa, kuten halogenoidussa hiilivedyssä, esimerkiksi metyleenikloridissa tai kloroformissa, katalyytin, kuten esimerkiksi sinkkikloridin tai aluminiumkloridin läsnäollessa, tarkoituksenmukaisen lämpötilan ollessa välillä -10 °C - +10 °C.

Kaavan III mukaisia lähtöyhdisteitä, joissa X merkitsee klooria, voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa antamalla karboksyylihapon, jonka kaavan on



15

jossa R<sup>2</sup>:lla on edellä mainittu merkitys, reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on



20

jossa R<sup>1</sup>:llä on edellä mainittu merkitys ja jonka valmistusta selostetaan julkaisussa Synthetic Communications 14, s. 857, emäksen kuten esimerkiksi natriumkarbonaatin, natriumvetykarbonaatin tai kaliumvetykarbonaatin, ensisijaisesti natriumvetykarbonaatin läsnäollessa. Reaktio suoritetaan ensisijaisesti 0 °C:ssa - huoneen lämpötilassa kaksifaasisessa seoksessa, ensisijaisesti veden ja klooratun hiilivedyn, kuten esimerkiksi metyleenikloridin tai kloroformin muodostamassa seoksessa, faasinsiirtokatalyytin, kuten esimerkiksi tetrabutyyliammoniumvetysulfaatin läsnäollessa.

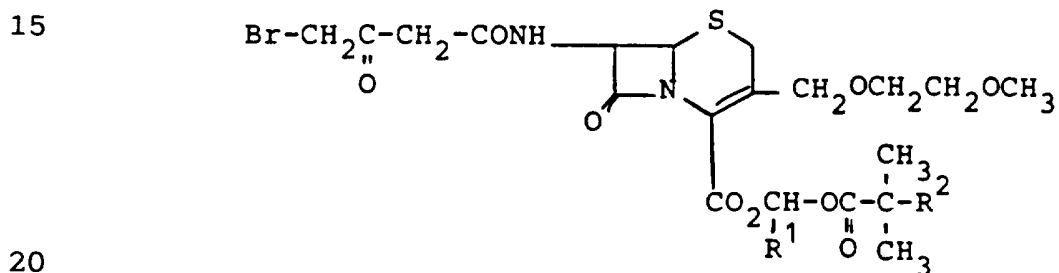
Kaavan III mukaisia lähtöyhdisteitä voidaan valmistaa myös suorittamalla halogeenin vaihto. Siten saadaan esimerkiksi kaavan III mukaista yhdistettä, jossa X merkitsee jodia, antamalla vastaavan kaavan III mukaisen yh-

35

disteen, jossa X merkitsee klooria tai bromia, reagoita jodisuolan, kuten esimerkiksi natriumjodidin kanssa.

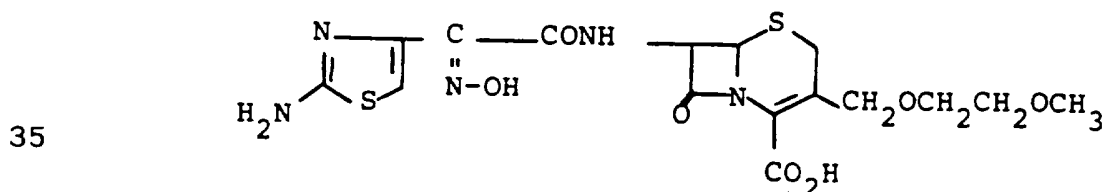
Yleiskaavan V mukaisten lähtöyhdisteiden valmistus, joissa on aktivoitu karboksyyli-ryhmä, tapahtuu kirjalli-  
5 suuden tuntemalla tavalla, kaavan VI mukaisiin yhdistei-  
siin johtava esteröinti samalla tavalla, kuten on selos-  
tettu yleiskaavan IV mukaisten esterien valmistamiseksi.

Yleiskaavan VII mukaisia yhdisteitä voidaan valmis-  
taa tunnetuin menetelmin. Siten esimerkiksi (vrt. EP-PS  
10 134 420) diketeenin voidaan antaa reagoita bromin kanssa,  
ja saadun välituotteen sitten yleiskaavan VI mukaisen yh-  
disteen kanssa, jolloin saadaan esituotetta, jonka kaava  
on



joka sen jälkeen muutetaan nitrosoimalla (vrt. myös EP-PS  
134 420:een) yleiskaavan VII mukaiseksi yhdisteeksi.

Yleiskaavan I mukaisilla kef-3-em-karboksyylihapo-  
estereillä on joukko fysiokemiallisia ja biologisia omi-  
25 naisuuksia, jotka tekevät ne arvokkaiksi suun kautta an-  
nettaviksi kefalosporiini-antibiooteiksi. Ne ovat stabiili-  
leja, värittömiä ja juokseviin orgaanisiin liuottimiin  
hyvin liukenevia yhdisteitä, jotka imeytyvät suolessa,  
lohkeavat seerumissa nopeasti antibioottisesti aktiivisek-  
30 si kefalosporiinijohdannaisiksi, jonka kaava on



ja soveltuvat sen vuoksi erinomaisesti bakteeri-infektio-sairauksien, kuten esimerkiksi hengitysteiden tai virtsa- ja sukuelinseudun infektion hoitamiseen.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan suun kautta  
5 tavallisten farmaseuttisten valmisteiden muodossa, kuten esim. kapsleina, tabletteina, jauheina, siirappeina tai suspensioina. Annos riippuu potilaan iästä, oireista ja kehon painosta samoin kuin hoidon kestosta. Se on kuitenkin yleensä välillä noin 0,2 g ja 5 g päivässä, ensisijaisesti välillä noin 0,5 ja noin 3 g päivässä. Yhdisteitä  
10 annetaan ensisijaisesti jauhettuina annoksia, esimerkiksi 2 - 4 kertaa päivittäin, jolloin yksittäinen annos voi sisältää esimerkiksi vaikutusainetta 50 mg:sta 500 mg:aan.

Suun kautta annettavat valmisteet voivat sisältää  
15 tavallisia kantajia ja/tai laimentimia. Siten esimerkiksi kapsleissa tai tableteissa tulevat kysymykseen sideaineet, kuten esim. gelatiinit, sorbitoli, polyvinyyli pyrrolidoni tai karboksimeetyyliselluloosa, laimentimet, kuten esim. laktoosi, sokeri, tärkkelys, kalsiumfosfaatti tai  
20 polyetyleeniglykoli, liukuaineet, kuten esim. talkki tai magnesiumstearaatti, nestemäisissä valmisteissa esim. vesi- tai öljysuspensiot, siirapit ja näiden kaltaiset tunnetut valmistemuodot.

Seuraavat esimerkit selventävät edelleen keksintöä  
25 sitä kuitenkin rajoittamatta.

**Suoritus-esimerkkejä**

7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-hydroksi-imino-asetamido]-3-(2-metoksietoksimetyyli)-3-kefeemi-4-  
30 karboksyylihappo- $\alpha$ -(2,2-dimetyylipropanoyylioksi)-etyyliesteri

**Menetelmävaihtoehto a)**

**Vaihe 1**

7-[2-(2-trityyliamonotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-trityylioksi-iminoasetamido]-3-(2-metoksietoksimetyyli)-3-kefeemi-4-  
35 karboksyylihappo- $\alpha$ -(2,2-dimetyylipropanoyylioksi)-etyyliesteri

Liukukseen, jossa oli 14 g (14,8 mmoolia) 7-[2-(2-trityyliaminoitiatsol-4-yyli)-2-(Z)-trityylioksiminoaset-amido]-3-(2-metoksietoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappoa 300 ml:ssa vedetöntä dimetyylliformamidia, lisättiin  
 5 1,07 g (7,7 mmoolia) kaliumkarbonaattia ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa suolan liukenemiseen asti. Sen jälkeen jäähdytettiin jäähauhteessa ja lisättiin 4,4 g  $\alpha$ -2,2-dimetyyllipropionihappojodietyyliesteriä. Sekoitettiin vielä 2 tuntia 0 °C:ssa, liuotin imettiin pois vakuuissa ja  
 10 jäännös jaettiin etikkaesteriin ja veteen liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaattilla, liuos haihdutettiin kuiviin ja kiinteä jäännös kromatografioitiin (SiO<sub>2</sub>; tolueeni/EE = 10 + 1). Saatiin 5 g puhdasta otsikon yhdistettä molempien diastereomeerien seoksena.

15 <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO):  $\delta$  = 1,12 ja 1,13 (9H, s, -C(CH<sub>3</sub>)), 1,46 (3H, dd, CH(CH<sub>3</sub>)), 3,23 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,4 - 3,61 (6H, m, S-CH<sub>2</sub> ja O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 4,2 (2H, d, 3-CH<sub>2</sub>), 5,18 (1H, 2dd, 6-H), 5,83 (1H, dt, 7-H), 6,65 (1H, d, tiatsoli-H), 6,9 (1H, dq, J = 6Hz, CH(CH<sub>3</sub>)), 7,1 (2H, leveä s, NH<sub>2</sub>), 9,45 (1H, dd, J = 6Hz, NH), 11,27 (1H, s, oksiimi-H).  
 20

Jatkokäsittely tapahtui vaiheen 2 mukaisesti (katso alla).

#### Menetelmävaihtoehto b)

##### Esivaihe

25 2-(2-trityyliaminoitiatsol-4-yyli)-2-(Z)-(1-metyyli-1-metoksi)etoksi-iminoetikkahappo-p-tolueenisulfonihappoanhydridi

30 Suspensioon, jossa oli 6 g (10 mmoolia) 2-(2-trityyliaminoitiatsol-4-yyli)-2-(Z)-(1-metyyli-1-metoksi)etoksi-iminoetikkahappo-trietyyliammoniumsuolaa 30 ml:ssa asetonua, lisättiin 2,1 g (11 mmoolia) p-tolueenisulfonihappokloridia ja sekoitettiin 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen lisättiin 40 ml dietyylieetteriä, jäähdytettiin -10 °C:seen ja sen jälkeen suodatettiin imua  
 35 käyttäen. Tuote pestiin sen jälkeen vielä kolme kertaa

20 ml:n erillä eetteriä ja kuivattiin. Saatiin 10 g tuotetta, joka oli otsikon yhdisteen ja trietyyliaminohydrokloridin seosta ja jatkokäsiteltiin enempää puhdistamatta.

Vaihe 1

5 7-[2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-(1-metyyli-1-metoksi)etoksi-iminoasetamido]-3-(2-metoksietoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappo- $\alpha$ -(2,2-dimetyylipropanoyylioksi)etyyliesteri

2 g (7 mmoolia) 7-amino-3-(2-metoksietoksimetyyli)-kef-3-em-4-karboksyylihappoa suspendoitiin 20 ml:aan metyleenikloridia ja 0 °C:ssa lisättiin 0,7 ml (4,9 mmoolia) 1,8-diatsabisyklo-(5,4,0)-undek-7-eeniä (DBU). Tähän liuokseen lisättiin 1,8 g (7 mmoolia)  $\alpha$ -2,2-dimetyylipropanihappojodietyyliesteriä ja sekoitettiin 30 minuuttia 15 0 °C:ssa. Sen jälkeen lisättiin 3,3 g (3,5 mmoolia) esivaiheessa saatua anhydridiseosta ja liuosta sekoitettiin sen jälkeen 30 minuuttia huoneen lämpötilassa.

Reaktion päätyttyä liuotin imettiin pois vakuuissa ja jäännös jaettiin etikkaesteriin ja veteen liukeneviin 20 osiin. Orgaaninen faasi pestiin kerran 5-prosenttisella natriumvetykarbonaattiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin imettiin pois vakuuissa. Jäännös kromatografioitiin (SiO<sub>2</sub>; tolueeni/etikkaesteri = 3:1). Saatiin 2,5 g (40 %) haluttua yhdistettä, jonka enempää luonnehtimatta annettiin reagoida seuraavassa vaiheessa. 25

Vaihe 2

7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-hydroksi-iminoasetamido]-3-(2-metoksietoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappo- $\alpha$ -(2,2-dimetyylipropanoyylioksi)etyyliesteri

30 2,5 g (2,8 mmoolia) vaiheessa 1 saatua yhdistettä liuotettiin 32 ml:aan muurahaishappoa ja sen jälkeen lisättiin 8 ml vettä. Tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa syntynyt trifenylikarboneyli imettiin pois ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Tämän jälkeen 35 raakatuote liuotettiin etikkaesteriin, uutettiin kerran kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, orgaaninen

faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Saatiin 1 g (61 %) tuotetta, joka liuotettiin 5 ml:aan etikkaesteriä ja tiputettiin 50 ml:aan di-isopropyylieetteriä. Sen jälkeen saatiin 735 mg haluttua otsikon yhdistettä molempien diastereomeerien seoksena, joka oli kaikilta ominaisuuksiltaan identtinen menetelmävaihtoehdon a) mukaisesti saadun tuotteen kanssa.

Samalla tavalla kuin suoritusesimerkissä 1 menetelmävaihtoehtojen a) tai b) mukaisesti saatiin seuraavia yhdisteitä:

7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-hydroksi-iminoasetamido]-3-(2-metoksietoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboxyylihappo-2,2-dimetyylipropanoyylioksimetyyliesteri

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 1,15 (9H, s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,23 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3,32 - 3,65 (6H, m, SCH<sub>2</sub> ja -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 4,21 (2H, s, CH<sub>2</sub>OR), 5,2 (1H, d, J = 6 Hz, 6-H), 5,77 - 5,9 (3H, m, 7-H ja O-CH<sub>2</sub>-OCO-), 6,67 (1H, s, tiatsoli-H), 7,1 (2H, leveä s, NH<sub>2</sub>), 9,46 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 11,3 (1H, leveä s, oksiimi-H).

7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-hydroksi-iminoasetamido]-3-(2-metoksietoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboxyylihappo-2,2-dimetyylibutanoyylioksimetyyliesteri

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 0,78 (3H, t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,14 (6H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,55 (2H, q, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,2 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,4 - 3,6 (6H, m, S-CH<sub>2</sub> ja -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,21 (2H, d, 3-CH<sub>2</sub>), 5,22 (1H, dd, J = 6 Hz, 6-H), 5,8 (3H, m, 7-H ja -OCH<sub>2</sub>OCO-), 6,66 (1H, d, tiatsoli-H), 7,1 (2H, leveä s, NH<sub>2</sub>), 9,45 (1H, d, J = 7,5 Hz, NH), 11,3 (1H, leveä s, oksiimi-H).

7-[2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-hydroksi-iminoasetamido]-3-(2-metoksietoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboxyylihappo-α-(2,2-dimetyylibutanoyylioksi)etyyliesteri

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm): 0,77 (3H, t, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,12 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 1,50 (5H, dq, CH(CH<sub>3</sub>) ja CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,22 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,4 - 3,6 (6H, m, S-CH<sub>2</sub> ja -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,2 (2H, d, 3-CH<sub>2</sub>), 5,18 (1H, dd, 6-H), 5,81

(1H, dt, 7-H), 6,65 (1H, d, tiatsoli-H), 6,9 (1H, dq, J = 6 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)), 7,1 (2H, leveä s, NH<sub>2</sub>), 9,45 (1H, dd, J = 6 Hz, NH), 11,3 (1h, s, oksiimi-H).

Menetelmävaihtoehto c)

5

Esivaihe 1

7-amino-3-(2-metoksietoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappo- $\alpha$ -(2,2-dimetyylipropanoyylioksi)etyyliesteri  
2,9 g (10 mmoolia) 7-amino-3-(2-metoksietoksimetyyli)-kef-3-em-4-karboksyylihappoa suspendoitiin 35 ml:aan metyleenikloridia ja 0 °C:ssa lisättiin 1,3 ml (8,5 mmoolia) 1,8-diatsabisyklo-(5,4,0)-undek-7-eeniä (DBU). 15 minuutin jatkosekoittamisen jälkeen lisättiin jäällä jäähdyttämällä 2,6 g (10 mmoolia)  $\alpha$ -2,2-dimetyylipropionihappo-jodietyyliesteriä ja sen jälkeen sekoitettiin tunnin ajan 0 °C:ssa. Sen jälkeen saostunut sakka suodatettiin erilleen ja liuosta käytettiin enempää eristämättä seuraavassa vaiheessa.

15

Esivaihe 2

7-(bromiasetyyliasetamido)-3-(2-metoksietoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappo- $\alpha$ -(2,2-dimetyylipropanoyylioksi)etyyliesteri

20

Liuokseen, jossa oli 0,75 ml (10 mmoolia diketeeniä 50 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin tiputtamalla -40 °C:ssa 0,5 ml (10 mmoolia) bromia ja sen jälkeen sekoitettiin 20 minuuttia. Tämän jälkeen lisättiin tiputtamalla tässä lämpötilassa esivaiheen 1 liuos ja jatkokäsiteltiin 45 minuuttia. Sen jälkeen haihdutettiin kuiviin, saostunut tumma jäännös liuotettiin 20 ml:aan etikkaesteriä ja suodatettiin vähäisen silikageelikerroksen läpi (sykloheksaani/etikkaesteri = 1 + 1). Liuottimen imemällä poistamisen jälkeen saatiin 5,2 g tuotetta, jota jatkokäsiteltiin enempää puhdistamatta esivaiheessa 3.

25

30

DC: RF = 0,7 (SiO<sub>2</sub>; tolueeni/etikkaesteri = 2 + 1).

Esivaihe 3

7-(2-bromiasetyyli-2-hydroksi-iminoasetamido)-3-(2-metoksietoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksylihappo- $\alpha$ -(2,2-dimetyylipropanooylioksi)etyyliesteri

5 Liuos, jossa oli 5,2 g esivaiheessa 2 saatua yhdistettä 50 ml:ssa metyleenikloridia ja 18 ml jäätikkää, jäähdytettiin -10 °C:seen ja lisättiin 840 mg (12,3 mmoolia) natriumnitriittiä 8 ml:ssa vettä. Seoksen oltua 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, lisättiin 750 mg (12,6 mmoolia) ureaa ja edelleen 30 minuutin kuluttua 45 ml vettä. Sen jälkeen faasit erotettiin, orgaaninen faasi pestiin kolme kertaa vedellä ja kerran kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuot-

10 timen pois imemisen jälkeen saatiin 2,7 g (esivaiheesta 1 laskien 44 %) haluttua otsikon yhdistettä.

DC: Rf = 0,6 (SiO<sub>2</sub>; tolueeni/etikkaesteri = 2 + 1).

7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-hydroksi-iminoasetamido]-3-(2-metoksietoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksylihappo- $\alpha$ -(2,2-dimetyylipropanooylioksi)etyyliesteri

20 Liuokseen, jossa oli 2,7 g (4,4 mmoolia) esivaiheessa 3 saatua yhdistettä 30 ml:ssa dimetyyliasetamidia, lisättiin 15 °C:ssa 500 mg tioureaa. 1,5 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa lisättiin 100 ml 3-prosenttista natriumvetykarbonaattiliuosta, muodostunut sakka suodatettiin erilleen ja tämä liuotettiin 100 ml:aan etikkaesteriä. Tämän jälkeen orgaaninen liuos pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja liuotin imettiin pois vakuumissa. Jäännös liuotettiin 10 ml:aan etikkaesteriä ja liuos tiputettiin 75 ml:aan diisopropyylieetteriä. Tuote suodatettiin erilleen, kuivattiin.

25 Siten saatiin 1,75 g (67 %) haluttua otsikon yhdistettä molempien diastereomeerien seoksena, joka ominaisuuksiltaan on identtinen menetelmävaihtoehtojen a) ja b) mukaisesti saadun yhdisteen kanssa.

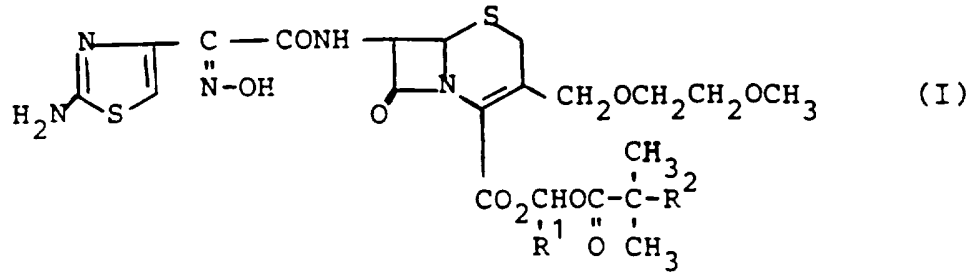
30

## Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten yleis-  
kaavan I mukaisten kefeemikarboksyylihappoesterien valmis-  
tamiseksi

5

10



jossa

15

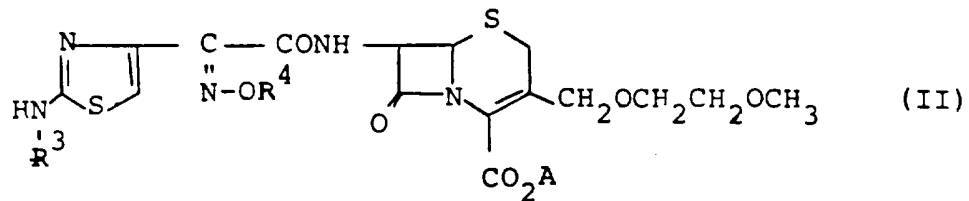
R<sup>1</sup> = vety tai metyyli,R<sup>2</sup> = metyyli tai etyyli

ja jossa HO-ryhmä on syn-asemassa, t u n n e t t u  
siitä, että

a) kaavan II mukaisen yhdisteen

20

25



jossa R<sup>3</sup> merkitsee aminosuolaryhmää, R<sup>4</sup> helposti lohkaista-  
vissa olevaa ryhmää ja A kationia, annetaan reagoida  
yleiskaavan III mukaisen yhdisteen kanssa

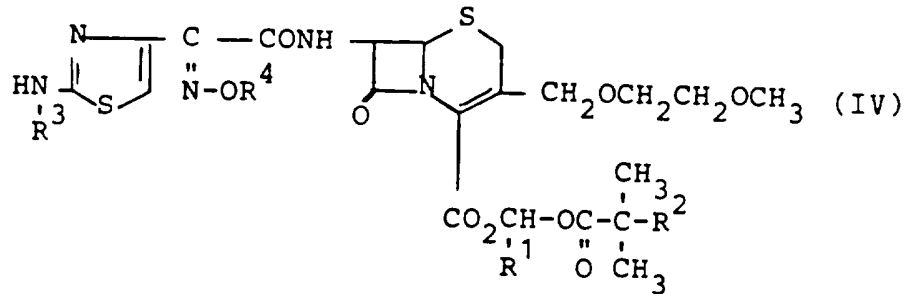
30



35 jossa R<sup>1</sup>:llä ja R<sup>2</sup>:lla on edellä mainittu merkitys ja X

merkitsee poistuvaa ryhmää, yleiskaavan IV mukaiseksi esteriksi

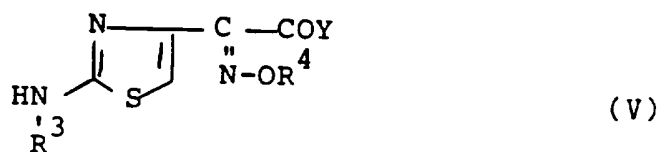
5



10

ja ryhmät R<sup>3</sup> ja R<sup>4</sup> poistetaan tunnetulla tavalla, tai  
b) yleiskaavan V mukaisen yhdisteen

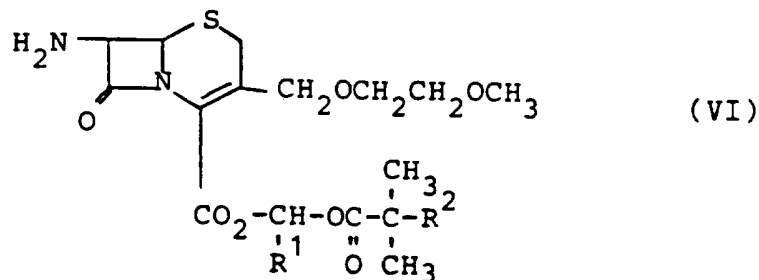
15



20

jossa R<sup>3</sup>:lla ja R<sup>4</sup>:llä on edellä mainittu merkitys ja Y merkitsee aktivoivaa ryhmää, annetaan reagoida yleiskaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa

25

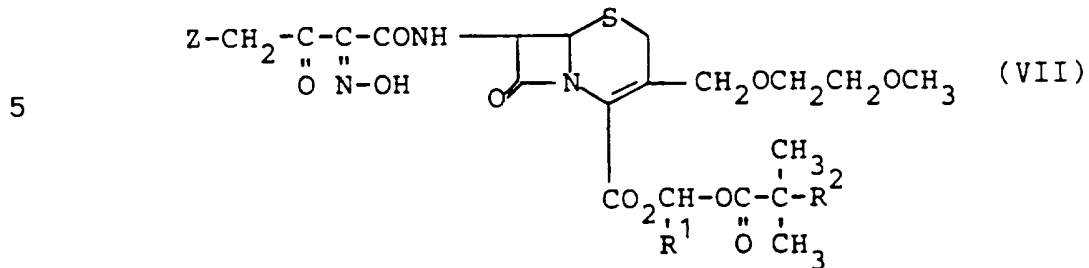


30

35

jossa R<sup>1</sup>:llä ja R<sup>2</sup>:lla on edellä mainittu merkitys, tai tämän yhdisteen suolan kanssa, yleiskaavan IV mukaiseksi yhdisteeksi, ja ryhmät R<sup>3</sup> ja R<sup>4</sup> lohkaistaan tunnetulla tavalla, tai

c) yleiskaavan VII mukaisen yhdisteen

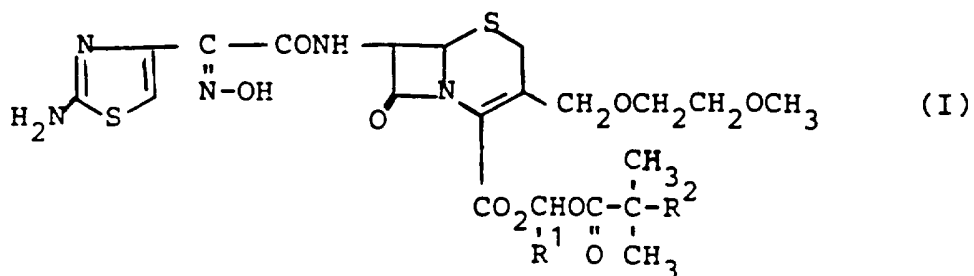


10 jossa Z merkitsee halogeenia ja R<sup>1</sup>:llä ja R<sup>2</sup>:lla on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida tioureaan kanssa yleiskaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, ja - haluttaessa - saadut yhdisteet muutetaan fysiologisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

## Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara kefemkarboxylsyraestrar med den allmänna formeln

5 I



10

vari

15

$R^1$  = väte eller metyl,

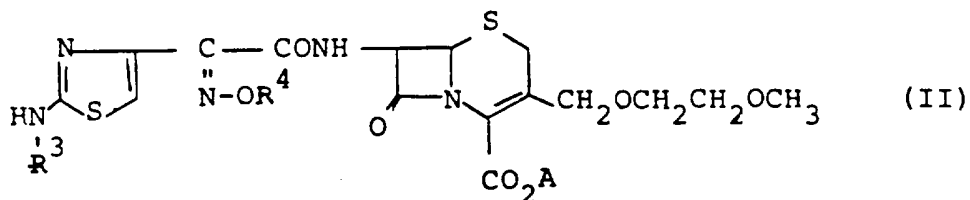
$R^2$  = metyl eller etyl

och vari HO-gruppen är i syn-ställning,

k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln II

20



25

vari  $R^3$  betecknar en aminosaltgrupp,  $R^4$  en lätt avspjälkbar grupp och A en katjon, bringas att reagera med en förening med den allmänna formeln III

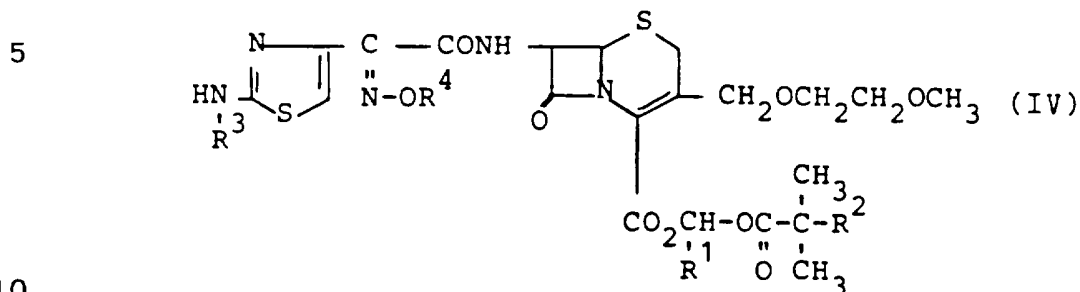
30



35

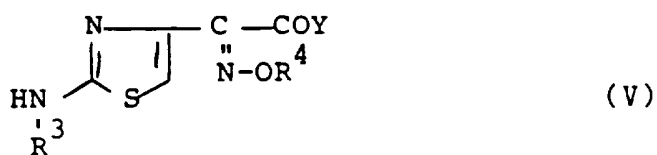
vari  $R^1$  och  $R^2$  har de ovan angivna betydelserna och X be-

tecknar en avgående grupp, till en ester med den allmänna formeln IV



och grupperna R<sup>3</sup> och R<sup>4</sup> avlägsnas på känt sätt, eller  
b) en förening med den allmänna formeln V

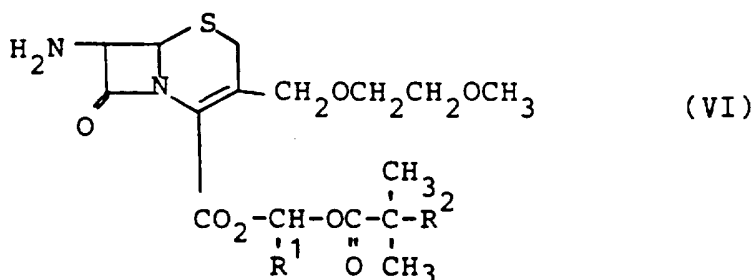
15



20

vari R<sup>3</sup> och R<sup>4</sup> har de ovan angivna betydelserna och Y be-  
tecknar en aktiverande grupp, bringas att reagera med en  
förening med den allmänna formeln VI

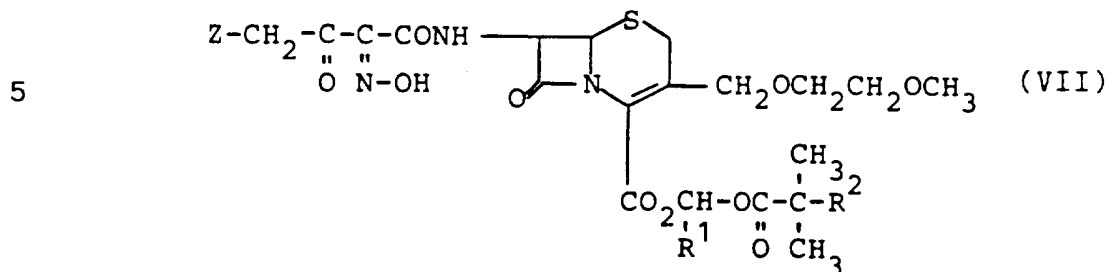
25



30

vari R<sup>1</sup> och R<sup>2</sup> har de ovan angivna betydelserna, eller med  
ett salt av denna förening, till en förening med den all-  
männa formeln IV, och grupperna R<sup>3</sup> och R<sup>4</sup> avspjälkes på  
känt sätt, eller

c) en förening med den allmänna formeln VII



10 vari Z betecknar halogen och  $R^1$  och  $R^2$  har de ovan angivna betydelserna, bringas att reagera med tiourea till en förening med den allmänna formeln I, och - om så önskas - omvandlas de erhållna föreningarna till fysiologiskt godtagbara syraadditionssalter.