

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 810505 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 810505

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D501/04
C07D501/24

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 19.02.1981

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 19.02.1981

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 21.08.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

20.02.1980 US 122,950

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street, Indianapolis, Ind. 46206, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bonjouklian, Rosanne, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä 3-jodimetyylikefalosporiinien valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av 3-jodmetylkefalosporiner.

Menetelmä 3-jodimetyylikefalosporiinien valmistamiseksi

Tämä keksintö tarjoaa menetelmän, jossa 3-alka-
noyylioksimetyylillä ja 3-karbamoyylioksimetyylillä
5 substituoidut kefalosporiinisuolet ja esterit ja niiden
sulfoksidit saatetaan reagoimaan aproottisessa liuotti-
messa vedettömissä olosuhteissa tri(C_1-C_3)alkyyilisilyyli-
jodidin kanssa, jolloin vastaavaa 3-jodimetyylikefalos-
poriinia muodostuu suurin saannoin. Menetelmässä tapah-
10 tuu tiettyjen bentsyyli- ja substituoitu-bentsyylikarbok-
syylihappojen esterisuojarahmissa, joita voidaan käyttää,
esim. p-metoksibentsyyli- ja difenyylimetyyliestereissä,
lohkeaminen, jolloin muodostuu 3-jodimetyylikefalospo-
riinin tri(C_1-C_3)alkyyilisilyyliesteri. Muut esteriryhmät
15 säilyvät muuttumattomina menetelmän olosuhteissa. Kun
kefalosporiinilähtöaineet ovat sulfoksideina, ne pelkis-
tyvät 3-jodimetyylituotteen sulfidiksi.

3-jodimetyyli kefalosporiinit ovat välituotteita,
joita voidaan käyttää tunnettujen 3-substituoitu-metyyli-
20 kefalosporiiniantibioottien valmistuksessa.

Kefalosporiiniyhdisteitä, jotka ovat substituoitu-
ja 3-asemassa, jodimetyyliryhmällä, on kuvattu aikai-
semmin. Esimerkiksi Eardley et al., US-patentti
3 658 799, esittää 3-jodimetyylikefalosporiinien valmis-
25 tuksen 3-bromimetyyli- tai 3-kloorimetyylikefalosporii-
nien reaktiolla alkalimetallijodidin kanssa. Julkaisussa
S. Karady et al., Tetrahedron Letters, Nro 30, pp. 2625-
2628, 1974, kuvataan 3-jodimetyyli-2-kefeemiyhdisteiden
valmistus saattamalla 3-asetoksimetyyli- tai 3-karbamoyy-
30 lioksimetyyli-2-kefeemi reagoimaan jodivetyhapon kanssa
polaarittomassa liuottimessa. US-patentissa 4 042 585
esitetään 3-jodimetyylikefalosporiinien valmistus 3-ekso-
metyleenikefaamin tai sen sulfoksidin reaktiolla positii-
visen jodausaineen ja C_1-C_7 -alkoholin alkalimetallisuolan
35 tai bisyklisen amidiiniemäksen kanssa.

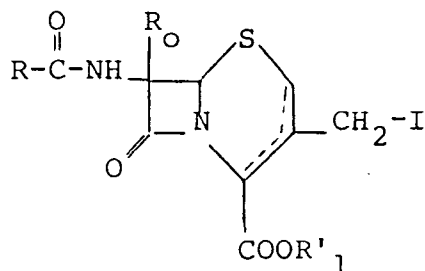
3-jodimetyylikefalosporiinit tunnetaan käyttökel-

poisina välituotteina 3-substituoitu-metyylikefalosporiinien valmistuksessa, esimerkiksi niin kuin on esitetty US-patentissa 3 658 799. Vaikkakin yllä kuvattuja menetelmiä 3-jodimetyylikefalosporiinien valmistamiseksi
 5 voidaan käyttää menestyksekkäästi, ovat kefalosporiinien parissa työskentelevät kemistit kauan toivoneet menetelmää näiden jodimetyylivälituotteiden valmistamiseksi suuremmin saannoin.

Tämä keksintö koskee menetelmää 3-jodimetyylikefalosporiinien valmistamiseksi. Erityisesti se koskee menetelmää 3-asemassa jodimetyylillä substituoitujen kefalosporiinien valmistamiseksi 3-asetoksimetyyli- ja 3-karbamoyylioksimetyylisubstituoiduista kefalosporiineista ja trialkyyilisilyylijodidista.

Trimetyylisilyylijodidin tiedetään dealkyloivan karboksyylihappojen yksinkertaista alkyyliestereitä, M.A. Jung et al., J. Amer. Chem. Soc. 99, 968 (1977), Ho ja Olah., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75 (1978). Jodin ja fenyyli(trimetyylisilaanin seoksen on esitetty
 20 olevan tehokas samankaltaisten esterien de-esterifioinnissa, Ho ja Olah, Synthesis, 417 (1977). Eetterit ja asetaalit samoin kuin alkyyliesterit dealkyloidaan trimetyylisilyylijodidilla, joka on valmistettu kloorimetyylisilaanista ja natriumjodidista, Morita et al., J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1978, pp. 874-875. Samaa reagenssia
 25 on käytetty dialkyyli- ja difenyylisulfoksidien pelkistämiseen, Olah et al., Synthesis, 583 (1977) ja Olah et al., Synthesis, 61 (1979).

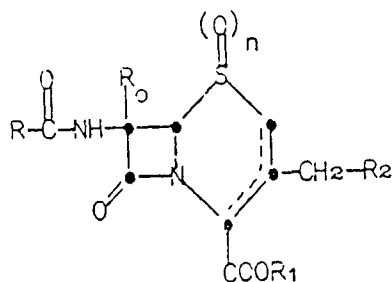
Yksityiskohtaisemmin tämä keksintö tarjoaa menetelmän kaavan



mukaisten 3-jodimetyylikefalosporiinin valmistamiseksi, jossa menetelmässä saatetaan aproottisessa liuottimessa olennaisesti vedettömissä olosuhteissa noin 0°C:n ja noin 35°C:n välisessä lämpötilassa kaavan:

5

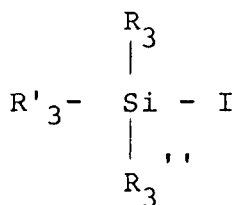
10



15

mukainen 3-alkanoyylioksimetyyli- tai 3-karbamoyylioksimetyylikefalosporiini reagoimaan kaavan:

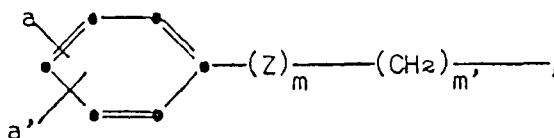
20



25

mukaisen trialkyylisilyylijodiin kanssa, jolloin yllä olevissa kaavoissa R on vety, C₁-C₄-alkyyli, syaanime-tyyli, halogeenimetyyli tai ryhmä, jonka kaava on:

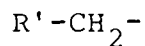
30



jossa a ja a' toisistaan riippumatta ovat vety, karboksi, karboksime-tyyli, suojattu aminome-tyyli tai halogeeni,

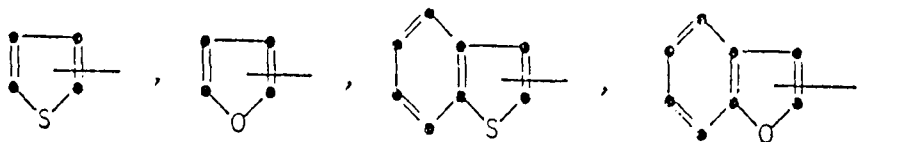
C_1-C_3 -alkyyli tai C_1-C_3 -alkoksi; Z on 0 tai S; m ja m' ovat 0 tai 1; ja kun m on 1, m' on 1;

tai R on kaavan

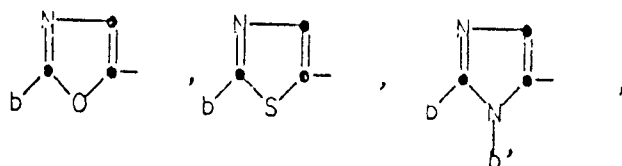


5 mukainen heteroaryylimetyyliryhmä, jossa R' on

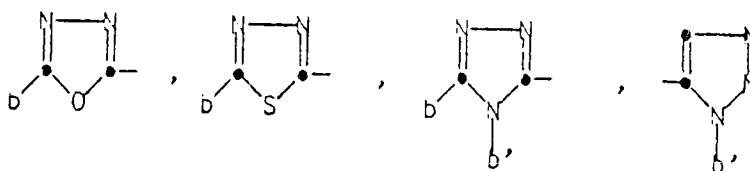
10



15



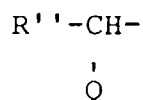
20



25

joissa b on H, C_1-C_3 -alkyyli tai suojattu NH_2 ja b' on H tai C_1-C_3 -alkyyli;
tai R on α -substituoitu arylimetyyli- tai hetero-
aryylimetyyliryhmä, jonka kaava on:

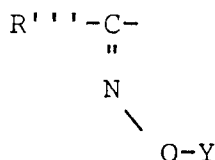
30



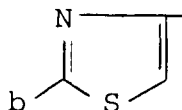
35 jossa R'' on tienyyli, furyyli, sykloheksenyyli, 1,4-sykloheksadienyyli, fenyyli tai substituoitu fenyyli,

jonka substituenttina on C_1-C_3 -alkyyli, C_1-C_3 -alkoksi, halogeeni tai hydroksi, ja Q on suojattu hydroksi, suojattu amino tai suojattu karboksi; tai R on α -oksiaminoryhmä, jonka kaava on:

5



10 jossa R''' tarkoittaa samaa kuin R'' edellä tai ryhmää, jonka kaava on:



15

jossa b on H, C_1-C_3 -alkyyli tai suojattu NH_2 ; Y on vety, C_1-C_4 -alkyyli, C_1-C_4 -halogeenialkyyli, C_2-C_4 -alkenylyli, bentsyyli, C_2-C_4 -alkanoyyli, fenyylisulfonyyli tai

20 C_1-C_4 -alkyyლისulfonyyli,

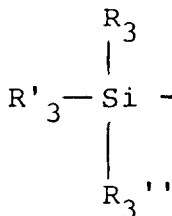
R_O on vety tai metoksi;

R_1 on C_1-C_4 -alkyyli, 2,2,2-trikloorietyyli, jodimetyyli, difenyylimetyyli, bentsyyli, substituoitu bentsyyli, jonka substituenttina on metyyli, metoksi tai

25 nitro; tai

R_1 on trialkyyლისილური ryhmä, jonka kaava on:

30



jossa R_3 , R_3' ja R_3'' ovat toisistaan riippumatta

35 C_1-C_3 -alkyyli; tai

R_1 on natrium tai kalium;

R'_1 tarkoittaa samaa kuin R_1 edellyttäen, että

kun R_1 on natrium, kalium, difenyyylimetyyli tai p-metoksibentsyyli, R'_1 on



10 R_2 on C_1-C_4 -alkanoyylioksi- tai karbamoyylioksi-ryhmä, jonka kaava on:

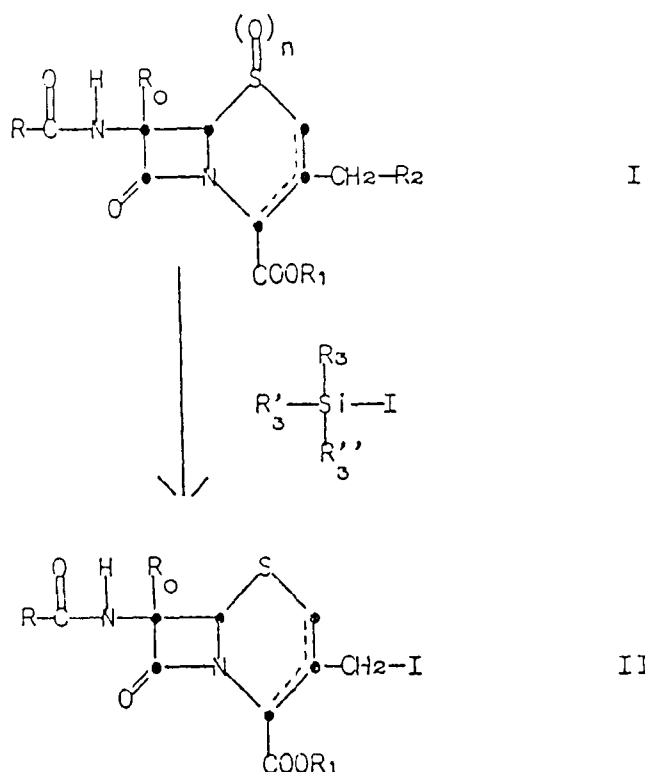


jossa R_2' ja R_2'' ovat toisistaan riippumatta vety tai C_1-C_3 -alkyyli, ja n on 0 tai 1 sillä rajoituksella, että kun n on 1 on katkoviivalla esitetty kaksoissidos 3-asemassa.

20

Keksinnön mukaisen menetelmän mukaan kefalosporiiniyhdiste, joka on esitetty seuraavalla kaavalla I saatetaan reagoimaan trialkyylisilyylijodidin kanssa aproottisessa liuottimessa, jolloin muodostuu rakenne-

25 kaavan II mukainen 3-jodimetyylikefalosporiini.



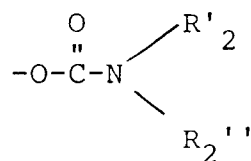
jossa katkoviivat tarkoittavat kaksoissidosta 2- tai 3-asemassa, n on 0 tai 1, ja kun n on 1, kaksoissidos on 3-asemassa;

R tarkoittaa karboksyylihappotähdettä, joka muodostaa asyyliaminoryhmän 7-asemassa, ja se voi olla mikä tahansa tunnettujen kefalosporiiniyhdisteiden 7-asyyli-ryhmistä, jotka ovat pysyviä tämän keksinnön mukaisen menetelmän olosuhteissa.

Symboli R_0 tarkoittaa vetyä tai metoksia.

Symboli R_1 yllä olevassa kaavassa tarkoittaa natriumia tai kaliumia tai esteriryhmää, esimerkiksi C_1 - C_4 -alkyyliä, halogeenialkyyliä, tri(C_1 - C_3 -alkyyli)silyyliä tai aryyli-, diaryyli- tai substituoitu aryyli- tai diaryyli-

Symboli R_2 ylläolevassa kaavassa I tarkoittaa formyylisiryhmää, C_2-C_4 -alkanoyylioksiryhmää tai seuraavan rakennekaavan mukaista karbamoyylioksiryhmää:



5

jossa R'_2 ja R_2'' tarkoittavat toisistaan riippumatta vetyä tai C_1 - C_4 -alkyyliä.

Yllä esitetyssä reaktiokaaviossa trialkyylisilyylijodidin kaavassa R_3 , R'_3 ja R_3'' tarkoittavat toisistaan riippumatta metyyliä, etyyliä tai n-propyyliä.

Kaavan II mukaisten 3-jodimetyylikefalosporiiniyhdisteiden valmistus tapahtuu aproottisessa liuottimessa vedettömissä olosuhteissa noin 0°C :n ja 35°C :n välisessä lämpötilassa ja edullisesti välillä noin 20°C - noin 25°C .

Aproottiset liuottimet, joita menetelmässä voidaan käyttää, käsittävät klooratut hiilivetyliuottimet kuten kloroformi, metyleenikloridi, 1,2-dikloorietaani, 1,1,2-trikloorietaani, tetrakloorietaani ja niiden kaltaiset klooratut hiilivetyliuottimet, orgaaniset nitriilit esimerkiksi asetonitriili ja propionitriili, nitroalkaanit kuten nitrometaani ja nitroetaani ja sulfonit esimerkiksi sulfolaani. Tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetyt liuottimet voivat olla mitä tahansa kefalosporiini-
lähtöaineelle sopivia liuottimia, jotka eivät reagoi silyylijodidin kanssa. Yllä mainitut liuottimet ovat kefalosporiinialalla yleisesti käytettyjä liuottimia ja niitä voidaan käyttää tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä.

Yllä esitetyssä kaavassa I n tarkoittaa lukua 0 tai 1, mikä ilmoittaa, että kefalosporiinilähtöaine voi olla joko sulfidina tai sulfoksidina. Kuten on esitetty edellä olevassa reaktiokaaviossa, kun $n = 1$ lähtöaineen sulfoksidiryhmä pelkistyy tuottaen 3-jodimetyylikefalosporiinin pelkistyneenä sulfidimuotona, joka on esitetty

kaavalla II (kun $n = 0$).

Kefalosporiinilähtöaineen (kaava I) dihydrotiatsiinirenkään 2-, 3- ja 4-asemien väliset katkoviivasidosviivat ilmaisevat, että kaksoissidos voi sijaita 2-asemassa tai 3-asemassa. Kun lähtöaineena käytetään kefalosporiinisulfoksidia ($n = 1$), sijaitsee kaksoissidos kefeemirengasrakenteessa kuitenkin 3,4-asemassa. Kun lähtöaine on sulfidina ($n = 0$), kaksoissidos voi olla joko 2,3-asemassa tai 3,4-asemassa. Tämän mukaisesti, käytettäessä kaavan I mukaista 2-kefeemiyhdistettä tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä muodostuu kaavan 2 mukainen 3-jodimetyyli-2-kefeemiyhdiste. Kun 3-kefeemiyhdistettä käytetään lähtöaineena joko sulfidina tai sulfoksidina, on kaavan II mukainen tuote 3-jodimetyyli-3-kefeemi sulfidimuotona.

Koska trialkyyylisilyylijodidi on hyvin reaktiivinen veden kanssa toteutetaan tämän keksinnön mukainen menetelmä olennaisesti vedettömissä olosuhteissa. Siten on edullista kuivata liuottimet ennen käyttöä ja trialkyyylisilyylijodidi pidetään ennen käyttöä suojassa kosteudelta.

Menetelmässä tapahtuvan reaktion stökiometrian mukaan yksi mooli trialkyyylisilyylijodidia reagoi yhden moolin kanssa kaavan I mukaista kefalosporiiniyhdistettä tuottaen kaavan II mukaisen 3-jodimetyylikefalosporiinin. Trialkyyylisilyylijodidi voi kuitenkin myös pelkistää kefalosporiinisulfoksidit vastaaviksi sulfideiksi erillään sen tehtävästä jodausaineena. Tämän mukaisesti jos kaavan I mukainen kefalosporiinilähtöaine on sulfoksidina tarvitaan lisäksi yksi ekvivalentti trialkyyylisilyylijodidia. Edelleen kefalosporiiniyhdisteiden jotkut esterit lohkeavat helposti trialkyyylisilyylijodidin vaikutuksesta ja muodostavat menetelmän vedettömissä olosuhteissa vastaavan trialkyyylisilyyliesterin. Vastaavasti tarvitaan menetelmässä yksi trialkyyylisilyylijodidiekvivalentti jo-

kaista sellaista reaktiivista esteriä kohti, mikäli lähtöaineessa on tällaisia, ynnä yksi ekvivalentti jodausreaktioon, jolla muodostetaan 3-jodimetyyli-ryhmä. Edullisesti käytetään moolista trialkyylisilyylijodidilymää-
 5 rää parhaimpien saantojen saamiseksi menetelmässä.

Kun kefalosporiinilähtöaine (kaava I) on natrium- tai kaliumsuolana (R_1 = natrium tai kalium) on ymmärrettävää, että karboksylaattianioni ja natrium- tai kaliumkationi muodostavat suolan. Sellaiset suolat reagoivat
 10 menetelmän vedettömissä olosuhteissa trialkyylisilyylijodidin kanssa muodostaen ensiksi trialkyylisilyyliesterin ja natrium- tai kaliumjodidia. Toinen trialkyylisilyylijodidin mooliekvivalentti reagoi sitten 3-alkanoyylioksimetyyli- tai 3-karbamoyylioksimetyylisubstituentin kanssa muodostaen vastaavan 3-jodimetyylitrialkyylisilyyli-
 15 esterin. Vastaavasti kuin silyylijodidin kanssa ensisijaisesti reagoivien esteriryhmien ollessa kyseessä käytetään vähintään kaksi moolia trialkyylisilyylijodidia muuttamaan kaavan I mukainen kefalosporiinin natrium- tai
 20 kaliumsuola 3-jodimetyylitrialkyylisilyyliesteriksi menetelmän olosuhteissa.

Esimerkiksi natrium-7-fenoksiasetamido-3-asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti suspendoidaan kuivaan metyleenikloridiin ja suspensiota kuumennetaan kiehumis-
 25 ja paluujäähdytyslämpötilassa typpikehässä. Lämpimään suspensioon lisätään propyleeniä ja kaksi ekvivalenttia trimetyylisilyylijodidia. Reaktioseosta sekoitetaan noin kahdeksan tunnin ajan ja haihdutetaan sitten kuiviin. Raakaa trimetyylisilyyli-7-fenoksiasetamido-3-jodimetyyli-
 30 3-kefeemi-4-karboksylaattia voidaan sitten käyttää reaktiossa halutun heterosyklisen tiolin kanssa 3-heterosyklitiometyylillä substituoidun kefalosporiinin saamiseksi.

Kuten edellä on huomautettu jotkut molekyylissä
 35 olevat esterit, joita yleisesti käytetään kefalosporiineis-

sa karboksyylihapporyhmien suojaukseen, reagoivat trialkyylisilyylijodidin kanssa niin että niissä tapahtuu lohkeaminen. Sellaisia reaktiivisia esteriryhmiä kuuluu aryyylimetyyli- ja substituoitu-aryylimetyyliesteri-

5 ryhmiin. Jotkut näistä esteriryhmistä kuitenkin ovat pysyviä riippuen substituenttiryhmästä. Esimerkiksi bentsyyliesteriryhmät, joiden fenyylirengas on substituoitu nitroryhmällä, esimerkiksi p-nitrobentsyyliesteri-

10 ryhmä, ovat lohkeamisen suhteen pysyviä menetelmän olosuhteissa. Bentsyyliestereillä, jotka ovat substituoituja elektroneja luovuttavilla ryhmillä, voi kuitenkin tapahtua lohkeaminen elektroneja luovuttavan ryhmän vahvuudesta riippuen. Esimerkiksi p-metoksibentsyyliesteriryhmä lohkeaa helposti menetelmän olosuhteissa kun taas p-metyy-

15 libentsyyliesteriryhmä lohkeaa hitaammin. Difenyyli-metyyliesteriryhmä samoin lohkeaa helposti menetelmässä. Tällaisten esteriryhmien aktiivisuus trialkyylisilyyli-

20 jodidiin nähden vaihtelee suuresti. Tietyillä reaktiivisilla estereillä kuten p-metoksibentsyyli- ja difenyylimetyyliesterillä tapahtuu lohkeaminen paljon suuremmalla nopeudella kuin mitä on 3-aseman jodautumisnopeus. Toisilla estereillä, kuten metyyli-

25 substituoidulla bentsyyliestereillä, esimerkiksi 4-metyyllibentsyyli- ja 2,4-dimetyyllibentsyyliestereillä lohkeaminen tapahtuu hitaammin vaikkakin tämä nopeus kilpailee 3-aseman jodautumisnopeuden kanssa.

Sen vaikutuksen valaisemiseksi, mikä orto- ja para-suuntaavilla substituenttiryhmillä on aryylimetyyliesterien lohkeamiseen keksinnön mukaisessa menetelmässä,

30 esitetään seuraavassa taulukossa I arvot jotka saatiin ydinmagneettisella resonanssianalyysillä reaktiotuotteista, jotka muodostuivat kun 7-(2-tienyyliasetamido)-3-asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksyylihapon isomeeriset orto-, para- ja meta-metyyllibentsyyliesterit saatettiin

35 reagoimaan kahden ekvivalentin kanssa trimetyylisilyylijodidia 20°C :ssa joko metyleenikloridissa tai deuterokloroformissa käytettäessä mukana propeenä jodivedyn poistajana.

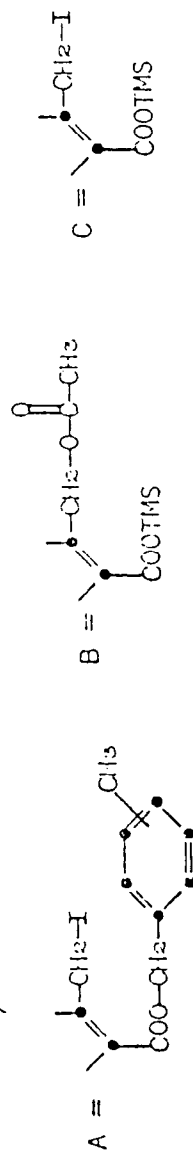
Taulukko I
Isomeeristen metyylibentsyyliesterien TMSI¹-lohkeaminen

Isomeeri	Aika (min) ²	Tuotteiden ³ suhde		
		A	B	C
orto	15 min	2	1	0
	30 min.	1	0	3
para	15 min.	2	1	0
	30 min.	1	0	4
meta	15 min.	1	0	0
	180 min.	0	0	1

1/ trimetyylisilyylijodidi

2/ suhteet määritetty ajan funktiona NMR-analyysillä

3/ tuotteet A, B ja C ovat seuraavilla osakaavoilla esitetyt:



joissa TMS = trimetyylisilyyli.

Kuten yllä olevassa taulukossa on esitetty, sekä orto- että parametyylisubstituoituilla bentsyylieste-
reillä tapahtuu lohkeaminen 15 minuutissa kilpailevana
reaktiona 3-aseman jodautumiselle. Meta-isomeeri on
5 kuitenkin lohkeamiseen nähden pysyvä ja tuottaa 3-jodi-
metyyliesterin 15 minuutissa. 3-jodimetyyli-m-metyyli-
bentsyyliesteri vaati 3 tunnin ajan lohkeamisreaktion
tapahtumiseen ja tuotteen C muodostumiseen.

Käytetyissä reaktio-olosuhteissa p-metoksibentsyy-
10 liesteri ja difenyyli-metyyliesteri lohkeavat helposti
antaen tuotteen C kuten on kuvattu taulukossa I. Toiset
pysyvämmät esterit kuten bentsyyliesteri ja t-butyyl-
esteri tarvitsevat pitempiä reaktioaikoja lohkeamisen
tapahtumiseen. Esimerkiksi bentsyyliesterin de-esteröintiin
15 taulukossa I kuvatuissa olosuhteissa tarvitaan noin 18
- noin 20 tuntia tuotteen C saamiseksi. t-butyyl-
esteri lohkeaa samoissa olosuhteissa noin 2 - noin 3 tunnissa
antaen tuotteen C. Tämän keksinnön mukaisen menetelmän
olosuhteissa p-nitrobentsyyliesteri on käytännöllisesti
20 katsoen reagoimaton.

Kaavan I esittämä kefalosporiinilähtöaine voi olla
silyyliesteri, esimerkiksi trialkyylisilyyliesteri. Ke-
falosporiiniyhdisteiden silyyliesterit ovat hyvin tun-
nettuja. Yleensä niitä valmistetaan saattamalla kefalos-
25 poriinihappo reagoimaan vedettömissä olosuhteissa aproot-
tisessa liuottimessa silylointireagenssin kuten trimetyy-
lisilyyliasetamidin (MSA), bis-trimetyylisilyyliasetami-
din tai heksa-alkyylidisilatsaanin kuten heksametyylidi-
silatsaanin kanssa. Vaihtoehtoisesti voidaan kefalosporii-
30 nihapon natriumsuola saattaa reagoimaan trialkyylisilyyli-
kloridin kanssa trialkyylisilyyliesterin saamiseksi.
Tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetyt lähtö-
aineet, joissa kaavan I R_1 on tri(C_1 - C_4 -alkyyli)silyyli-
ryhmä, valmistetaan silylointireagenssien avulla seuraten
35 yllä kuvattuja tunnettuja menetelmiä.

Menetelmässä käytetty kefalospiiriinilähtöaine voidaan esteröidä tavanomaisella esteriryhmällä, jota alalla yleisesti käytetään C_4 -karboksyylihapporyhmän suojaamiseen reaktioiden aikana ottamatta huomioon sen pysyvyyttä trialkyylisilyylijodidin suhteen. Mikäli esteriryhmän lohkeaminen on kilpailevana reaktiona 3-ase-

5 massa olevan alkanoyylioksi- tai karbamoyylioksiryhmän R_2 lohkeamiselle, seuraa esterin lohkeamisesta trialkyylisilyyliesterin muodostuminen trialkyylisilyylijodidin

10 vaikutuksesta. Näin muodostuneella trialkyylisilyyliesterillä on sama suojavaikutus kuin lähtöaineen alkuperäisellä esteriryhmällä. 3-jodimetyylikefalosporiinit (kaava II) ovat välituotteita valmistettaessa 3-substituoitu metyylikefalosporiineja kuten 3-heterosykli-tio-

15 metyyliisubstituoituja kefalosporiineja. 3-jodimetyylituotteen trialkyylisilyyliesterit, mikäli näitä muodostuu esterien lohjetessa menetelmässä, saatetaan reagoimaan heterosyklisten tiolien kanssa 3-heterosyklitiometyyli-

20 substituoidun kefalospiiriinin trialkyylisilyyliesterin muodostamiseksi. Silyyliesteri hydrolysoidaan sitten halutun tuotteen aikaansaamiseksi vapaana happona. Esimerkiksi difenyyylimetyyli- 7β -(2-tienyyliasetamido)-3-asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti saatetaan reagoimaan metyleenikloridissa kahden trimetyylisilyyli-

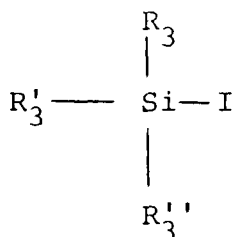
25 jodidiekvivalentin kanssa $25^\circ C$:ssa, jolloin saadaan trimetyylisilyyli- 7β -(2-tienyyliasetamido)-3-jodimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti liuoksessa yhdessä sivutuotteiden, difenyylijodidin ja trimetyyliasetamidi-

30 taatin kanssa. 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tioli, dimetyyli-formamidi ja jodivedyn poistaja, esim. alkeeni tai alkyleenioksidi kuten propeeni tai propyleenioksidi lisätään reaktioliuokseen ja 3-jodimetyylikefalospiiriinin (menetelmän tuote) nukleofiilisen korvautumisreaktion tiolin kanssa annetaan tapahtua huoneen lämmössä. Tuote, 7β -(2-tienyyliasetamido)-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli-

35 tiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappo saadaan trime-

tyylisilyyliesteriryhmän hydrolysoitumisen jälkeen.

Kuten on esitetty yllä olevassa reaktiokaaviossa, on tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetyllä trialkyylisilyylijodidilla seuraava rakennekaava.



jossa R_3 , R'_3 ja R'_3' ovat toisistaan riippumatta C_1 - C_3 -alkyyli. Esimerkkejä ylläolevan kaavan mukaisista trialkyylisilyylijodideista ovat trimetyylisilyylijodidi, trietyylisilyylijodidi, tri-n-propyylisilyylijodidi, metyyli-dietyylisilyylijodidi, dimetyyli-etyylisilyylijodidi, metyyli-etyyli-n-propyylisilyylijodidi ja niiden tyypiset C_1 - C_3 -alkyylijodidit. Tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettäviä trialkyylisilyylijodideja valmistetaan tavanomaisin menetelmin ja ne ovat hyvin reaktiivisia aineita. Ne reagoivat helposti aktiivista vetyä sisältävien yhdisteiden kanssa muodostaen näiden silyylijohtannaisia. Ensisijainen tämän keksinnön trialkyylisilyylijodidi on trimetyylisilyylijodidi TMSI. Ylemmät alkyylisilyylijodidit, esimerkiksi trietyylisilyylijodidi, eivät ole yhtä reaktiivisia tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä ja vaativat siten pitempiä reaktioaikoja haluttuun tuotesaantoon pääsemiseksi.

Tämän keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan edullisesti jodivedyn poistajan läsnäollessa. Edullisia jodivedyn poistajia ovat alkeenit, dieenit ja alkyleenioksidit ja ensisijaisesti pienimolekyyliset alkeenit, jotka reaktiossa jodivedyn kanssa muodostavat haihtuvia alkyyljodideja. Jodivedyn poistaja toimii poistaen jodivedyn, joka on läsnä reaktiossa esimerkiksi sen vuoksi, että reaktioväliaineessa on pieni mooliyhdistelmä trimetyy-

lisilyylijodidia tai vähäisiä määriä reagenssia. Jodivedyn poistamisen ansiosta saadaan puhtaampi reaktiotuote vaikkakin reaktio menee myös ilman jodivedyn poistajaa. Edullisia jodivedyn poistajia tässä keksinnössä
 5 ovat moolimassaltaan pienet olefiinit kuten eteeni, propeeni, buteeni, amyleeni ja niiden kaltaiset olefiinit; dieenit, esimerkiksi butadieeni, pentadieeni, syklopentadieeni, sykloheksadieeni ja niiden kaltaiset. Edullisia alkyleenioksideja ovat propyleenioksidi ja butyleenioksidi. Alempien alkyylijodidien suuremman haihtu-
 10 vuuden vuoksi erityisen edullisia olefiineja käytettäväksi tässä keksinnössä ovat eteeni ja propeeni. Eteeni on suositeltava jodivedyn poistaja käytettäväksi suuren mittakaavan tuotantolaitteistossa, jossa on mahdollista
 15 helposti käyttää painetta reaktioastiassa. Vaihtoehtoisesti voidaan eteenikaasuvirta johtaa reaktioseoksen läpi jodivedyn poistajan määrän pitämiseksi sopivalla tasolla menetelmän aikana.

Kuten edellä on esitetty, voi kaavan I mukainen
 20 lähtöaine olla substituoitu 7-asemassa tunnettujen kefalosporiiniyhdisteiden 7-asyyliaminosubstituenteilla.

Menetelmässä käytettyjen lähtöaineiden (kaava I)
 7-asyyliaminosivuketju,
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{RC} - \text{NH} - \end{array}$$

25 voi olla mikä tahansa suuresta joukosta asyyliaminoryhmiä, jotka esiintyvät tunnetuissa kefalosporiiniyhdisteissä. Esimerkiksi R kaavassa I voi olla alkyyli, jossa on 1-6 hiiliatomia, halogeenialkyyli, syaaniaalkyyli, aryyli-ryhmä, esim. fenyyli tai substituoitu fenyyli kuten nitrofenyyli,
 30 li, metyyli-phenyyli, hydroksifenyyli, halogeenifenyyli, aminofenyyli, alempi-alkoksifenyyli, joissa fenyyli on substituoitu yhdestä kolmeen sellaisella substituentti-ryhmällä; tai aryyllillä, esim. fenyyllillä substituoitu metyyli-ryhmä tai heteroaryylimetyyli-ryhmä.

35 Edullisesti ryhmä R on substituoitu metyyli-ryhmä kuten bentsyyli, α -hydroksibentsyyli, α -aminobentsyyli,

α -karboksibentsyyli, 3- tai 4-hydroksi- α -aminobentsyyli, 3- tai 4-hydroksi- α -karboksibentsyyli, fenoksimetyyli, 2-tienyyylimetyyli, 2-furyylimetyyli, 2-amino-
tiatsolyylimetyyli, 2-aminotiatsolyyli- α -metoksi-imino-
5 metyyli ja 1-tetratsolyylimetyyli.

Symboli R_0 kaavassa I tarkoittaa vetyä tai metoksia.

Symboli R_1 kaavassa I tarkoittaa karboksyylihapon esterisuojarahmää tai natrium- tai kaliumkationia. Lukui-
10 sia esteriryhmiä käytetään yleisesti kefalosporiineissa C_4 -karboksyylihapporyhmän samoin kuin muidenkin kefalosporiinimolekyylissä muualla, esimerkiksi 7-aseman sivuketjussa, olevien karboksyylihapporyhmien suojaamiseen. Karboksiryhmä voi olla liittyneenä fenyyliasetyylisivuketjun
15 fenyyliiryhmään tai fenyyliasetyylisivuketjun α -asemaan. Yleisesti käytettyjä esteriryhmiä ovat esimerkiksi t-butyyli; metoksimetyyli; halogeenialkyyli kuten jodimetyyli, 2,2,2-trikloorietyyli ja 2,2,2-tribromietyyli; bentsyyli- ja substituoitu-bentsyyliesterit, esi-
20 merkiksi p-metoksibentsyyli, p-nitrobentsyyli, metyyli-bentsyyli, 3,5-di-t-butyyli-4-hydroksibentsyyli; difenyyylimetyyli- ja substituoidut difenyyylimetyyliryhmät kuten 4-metoksidifenyyylimetyyli, 4,4'-dimetoksidifenyyylimetyyli ja 4-hydroksidifenyyylimetyyli; ja silyyliryhmät kuten
25 trialkyylisilyyli, esimerkiksi trimetyylisilyyli. Näille esteriryhmille on ominaista, että ne ovat pysymättömiä hydrolysoitaessa happamissa tai emäksisissä olosuhteissa tai pelkistävissä lohkaisuolosuhteissa kuten juuri vapautuvan vedyn läsnäollessa tai katalyyttisessä hydrogeno-
30 lyysissä.

Symboli R_2 kaavassa I tarkoittaa formyylioksia tai C_2 - C_4 -alkanoyylioksia, esimerkiksi asetoksia, propionyylioksia tai butyryylioksia, tai karbamoyylioksi- tai substituoitua karbamoyylioksiryhmää kuten metyylikarbamo-
35 yylioksia, dimetyylikarbamoxylioksia, dietyylikarbamoxy-

lioksia, metyylietyylikarbamoyylioksia, n-butylikarbamoyylioksia ja niiden kaltaisia mono- tai disubstituoituja karbamoyylioksiryhmiä.

Nämä 7-asyyliaminoryhmät ovat pysyviä tämän
 5 keksinnön mukaisen menetelmän olosuhteissa. Jotkut funktionaaliset ryhmät, joita yleisesti on liittynään kefalosporiinien 7-asyyliaminosubstituenttiin, voivat kuitenkin osallistua jodausreaktioon, koska ne ovat reaktiivisia trialkyylisilyyllireagenssiin nähden. Esimerkiksi
 10 lähtöaineen sivuketjussa olevat hydroksi-, amino- tai karboksyylihapporyhmät voidaan suojata ennen käyttöä menetelmässä.

Aminon suojaryhmistä huomattakoon, että yleisesti käytetyt suojaryhmät, jotka muodostavat uretaaneja, reagoivat trialkyylisilyyllijodidien kanssa muodostaen suo-
 15 jaamattoman aminoryhmän, joka puolestaan voi reagoida jodausreagenssin kanssa aiheuttaen haitallisia sivutuotteita. Siten suojaryhmät, jotka muodostavat uretaaneja, eivät ole suositeltavia käytettäväksi lähtöaineiden amino-
 20 suojaryhminä. Suojaryhmiä kuten t-butylioksikarbonyyli, bentsyylioksikarbonyyli, p-nitrobentsyylioksikarbonyyli tai trikloorietoksikarbonyyli, jotka muodostavat aminosubstituenttien kanssa uretaaneja, ei suositella käytettäväksi. Toisen tyyppiset aminon suojaryhmät ovat kuitenkin käyttökelpoisia tämän keksinnön mukaisessa mene-
 25 telmässä, kun halutaan suojaryhmän säilyvän muuttumattomana valmistettaessa 3-jodimetyylisubstituoitua kefalosporiinia ja käytettäessä tätä sen jälkeen välituotteena. Edullisia suojaryhmiä, joita voidaan käyttää minkä tahansa vapaan aminoryhmän suojaamiseen, ovat trityyliryhmä,
 30 trialkyylisilyylliryhmät ja β -dikarbonyyliyhdisteiden kanssa muodostuvat enamiinit.

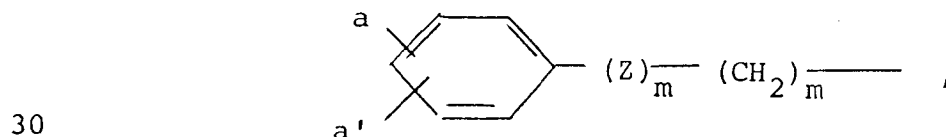
Molekyylissä olevien vapaiden hydroksiryhmien suojaryhminä käyttökelpoisiin ryhmiin kuuluu trityyliryhmä,
 35 C_1 - C_4 -alkanoyyliesterit ja trialkyylisilyylieetterijohdannaiset.

Mitkä tahansa vapaat karboksyylihapporyhmät, esimerkiksi 7-asetamidosisivuketjun α -asemassa oleva, voidaan suojata estereinä, joita käytetään kefalosporiini-

5 (R₁, kaava I) suojaukseen. Esimerkiksi sivuketjussa oleva karboksiryhmä, so. α -karboksifenyyliasetamido, voidaan suojata silyyliesterinä, bentsyyliesterinä, t-butyylies-

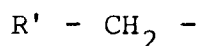
10 Vaikkakin on toivottavaa, että kaikki lähtöainees-
sa olevat hydroksi- ja karboksiryhmät on suojattu kun
3-jodimetyylisubstituoitua tuotetta on tarkoitus käyttää
seuraavissa reaktioissa, voidaan hydroksi- ja karboksiryh-
mät suojata menetelmän vedettömissä olosuhteissa etukä-
15 teen trialkyylisilyyliettereinä ja vastaavasti -esterei-
nä. Kuten on asianlaita C₄-karboksiryhmän kohdalla voi
myös muualla lähtöaineessa oleva esteröity karboksiryhmä
(joka on trialkyylisilyylijodidi-reaktiivinen esteri)
de-esteröityä tämän keksinnön mukaisen menetelmän aikana,
20 jolloin trialkyylisilyyliesteri muodostuu in situ. Siten
karboksiryhmä on suojattu vaikkakaan ei alkuperäisellä
suojarahmällä.

Edullinen ryhmä tämän keksinnön mukaisessa mene-
telmässä käytettäviä lähtöaineita on esitetty yllä ole-
25 valla kaavalla I, jossa R on vety, C₁-C₄-alkyyli, syaani-
metyyli, halogeenimetyyli tai ryhmä, jonka kaava on:

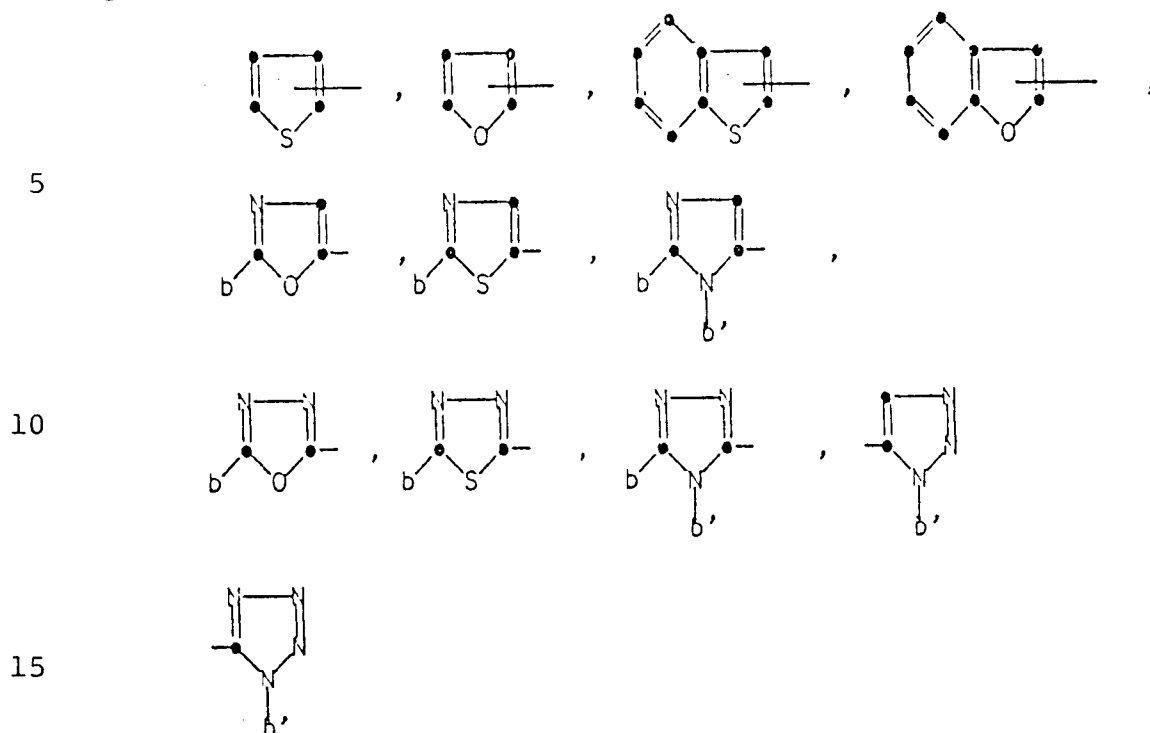


jossa a ja a' ovat toisistaan riippumatta vety, karboksi,
karboksिमetyyli, suojattu aminometyyli tai halogeeni,
C₁-C₃-alkyyli tai C₁-C₃-alkoksi; Z on O tai S; m ja m'
35 ovat 0 tai 1; ja kun m on 1, m' on 1; tai

R on heteroaryylimetyyliryhmä, jolla on kaava

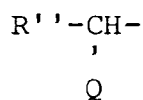


jossa R' on



jossa b on H, C₁-C₃-alkyyli tai suojattu NH₂ ja b' on H tai C₁-C₃-alkyyli, tai

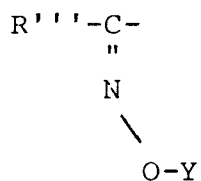
R on α -substituoitu aryyylimetyyli- tai hetero-
aryyylimetyyliryhmä, jonka kaava on



jossa R'' on tienyyli, furyyli, sykloheksenyyli, 1,4-sykloheksadienyyli, fenyli tai substituoitu fenyli, jonka substituenttina on C₁-C₃-alkyyli, C₁-C₃-alkoksi, halogeeni tai hydroksi, ja

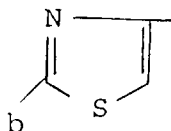
Q on suojattu hydroksi, suojattu amino tai suojattu karboksi; tai

R on α -oksiaminoryhmä, jonka kaava on



35

jossa R''' on yllä määriteltä ryhmä R'' tai ryhmä, jonka kaava on



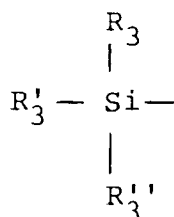
5

jossa b on H, C₁-C₃-alkyyli tai suojattu NH₂;

Y on vety, C₁-C₄-alkyyli, C₁-C₄-halogeenialkyyli,
10 C₂-C₄-alkenylyli, bentsyyli, C₂-C₄-alkanoyyli, fenyyli-
sulfonyyli tai C₁-C₄-alkyylisulfonyyli;

R_O on vety tai metoksi;

R₁ on C₁-C₄-alkyyli, 2,2,2-trikloorietyyli, jodi-
metyyli, difenyyylimetyyli, bentsyyli, metyyllillä, me-
15 toksilla tai nitrolla substituoitu bentsyyli tai R₁ on
trialkyyylisilyyliryhmä, jonka kaava on



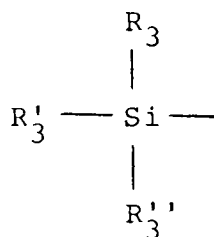
20

jossa R₃, R'₃ ja R'''₃ ovat toisistaan riippumatta
C₁-C₃-alkyyli, tai R₁ on natrium tai kalium;

25 symbolilla R₁ on samat merkitykset kuin symbolilla
R₁ edellyttäen, että kun

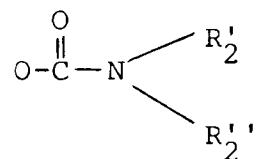
R₁ on difenyyylimetyyli tai p-metoksibentsyyli,

R'₁ on



30

35 R₂ on C₁-C₄-alkanoyylioksi tai karbamoyylioksi-
ryhmä, jonka kaava on

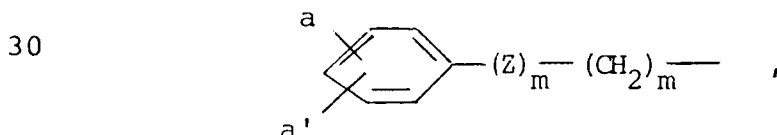


5 jossa R_2' ja R_2'' toisistaan riippumatta ovat vety tai C_1 - C_3 -alkyyli ja

n on 0 tai 1; sillä rajoituksella, että kun n on 1, katkoviivalla esitetty kaksoissidos on 3-asemassa.

Yllä esitettyssä määrittelyssä termi C_1 - C_4 -alkyyli
10 tarkoittaa metyyliä, etyyliä, n -propyyli, iso-propyyliä, n -butyyliä, iso-butyyliä, sek.-butyyliä ja t -butyyliä; halogeeni tarkoittaa fluoria, klooria, bromia ja jodia; C_1 - C_3 -alkoksi tarkoittaa metoksia, etoksia, n -propoksia ja iso-propoksia; suojattu hydroksi tarkoittaa hydroksi-
15 ryhmää, jonka vety on korvattu trityyliryhmällä, C_1 - C_4 -alkanoyylillä tai tri(C_1 - C_3 -alkyyli)silyylillä; suojattu amino tarkoittaa aminoryhmää, joka on substituoitu trityylillä, metyyliasetoasetaatin tai etyyliasetoasetaatin kanssa muodostetulla enamiiniryhmällä tai
20 tri(C_1 - C_3 -alkyyli)silyylillä; suojattu karboksi tarkoittaa esteröityä karboksiryhmää, jonka esteriosa on C_1 - C_4 -alkyyli, bentsyyli, metyylibentsyyli, p -metoksibentsyyli, p -nitrobentsyyli, difenylimetyyli, jodimetyyli, 2,2,2-trikloorietyyli tai tri(C_1 - C_3 -alkyyli)silyyli.

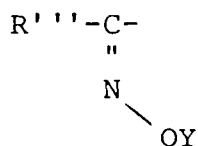
25 Ryhmiä, joita on merkitty symbolilla R yllä esitettyissä edullisissa lähtöaineissa, havainnollistavat, kun R on C_1 - C_4 -alkyyli, metyyli, etyyli; halogeenialkyyli on bromimetyyli, kloorimetyyli; ja kun R on



R voi olla esimerkiksi fenyyli, bentsyyli, p -hydroksibentsyyli, p -klooribentsyyli, 3,4-dimetoksibentsyyli, 2-metyylibentsyyli, 3-metyylibentsyyli, fenoksi-

35

- metyyli, p-kloorifenoksimetyyli, fenyylimerkaptometyyli, 3,4-dikloorifenyylimerkaptometyyli, 4-fluorifenyylimerkaptometyyli tai 3,5-dikloorifenyylimerkaptometyyli; ja kun R on R'-CH₂-, R on esimerkiksi 2-tienyyylimetyyli, 3-tienyyylimetyyli, 2-furyylimetyyli, bentsotien-2-yyli-
- 5 metyyli, bentsofur-2-yylimetyyli, 1,3-oksatsol-5-yyli-
- metyyli, 2-metyyli-1,3-oksatsol-5-yylimetyyli, 1,3-tiat-
- sol-5-yylimetyyli, 2-amino-1,3-tiatsol-4-yylimetyyli,
- 1,2,dimetyyli-imidatsol-5-yylimetyyli, 2-aminoimidatsol-
- 10 5-yylimetyyli, 2-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yylimetyyli,
- 2-etyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yylimetyyli, 1,3,4-tiadiatsol-
- 5-yylimetyyli, 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yylimetyyli,
- 1,2-dimetyyli-1,3,4-triatsol-5-yylimetyyli, 1-metyyli-1,3,4-
- triatsol-5-yylimetyyli, 1,2,3-triatsol-5-yylimetyyli,
- 15 1-metyyli-1,2,3-triatsol-5-yylimetyyli, 1-metyyli-tetrat-
- sol-5-yylimetyyli tai 1-isopropyylitetratsol-5-yylimetyyli;
- ja kun R on R''-CH(Q)- ja Q on amino, R voi olla esimer-
- kiksi α -aminobentsyyli, α -amino-4-hydroksibentsyyli,
- α -amino-3-hydroksibentsyyli, α -amino-4-metoksibentsyyli,
- 20 α -amino-2-tienyyylimetyyli, α -amino-3-tienyyylimetyyli,
- α -amino-1,4-sykloheksadienyyylimetyyli, joissa amino-
- ryhmä on substituoitu amino-suojaryhmällä, ja kun Q on
- hydroksi R voi olla α -hydroksibentsyyli, α -hydroksi-2-
- tienyyylimetyyli, α -hydroksi-2-furyylimetyyli tai α -hydrok-
- 25 sisykloheksenyyylimetyyli, joissa hydroksiryhmä mahdolli-
- sesti on suojattu; ja kun Q on karboksi R voi olla esimer-
- kiksi α -karboksibentsyyli, α -karboksi-4-hydroksibentsyy-
- li, α -karboksi-3-hydroksibentsyyli ja α -karboksi-4-metoksi-
- bentsyyli, joissa karboksiryhmä on suojattu. Esimerkkejä
- 30 kaavan ryhmästä R silloin kun R on kaavan



- 35 mukainen α -oksi-iminoryhmä, ovat α -metoksi-iminobentsyy-

li, α -metoksi-imino-2-furyylimetyyli, α -metoksi-imino-2-tienyylimetyyli, α -metoksi-imino-2-aminotiatsol-4-ylimetyyli, α -asetoksi-imino-bentsyyli, α -klooriasetoksi-imino-2-furyylimetyyli, α -metaanisulfonyylioksi-
 5 iminobentsyyli, α -fenyylisulfonyylioksi-imino-2-furyylimetyyli, α -asetoksi-imino-2-aminotiatsol-4-ylimetyyli, α -klooriasetoksi-imino-2-aminotiatsol-4-ylimetyyli, α -metoksi-imino-2-trityyliaminotiatsol-4-ylimetyyli, α -trimetyylisilyylioksi-imino-2-furyylimetyyli, α -metaa-
 10 nisulfonyylioksi-imino-2-aminotiatsol-4-ylimetyyli sekä niiden amino-suojatut johdannaiset niissä tapauksissa kun vapaa aminoryhmä on läsnä.

Esimerkkejä ryhmistä R_2 ovat asetoksi, propionoksi, butyryylioksi, karbamoyylioksi, N-metyylikarbamoyylioksi ja N,N-dimetyylikarbamoyylioksi.
 15

Edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa n on 0, R_2 on asetoksi tai karbamoyylioksi ja kefalosporiineilla on kaksoissidos 3-asemassa (3-kefeemi). Edullinen esteriryhmä on p-nitrobentsyyliesteriryhmä.
 20 Toinen suositeltava esteriryhmä on trimetyylisilyyli-ryhmä.

Edelleen edullinen ryhmä tämän keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettuja 3-jodimetyylikefalosporiineja, joilla on kaava II, ovat p-nitrobentsyyli-7-
 25 fenyyliasetamido-3-jodimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti, bentsyyli-7-fenyyliasetamido-3-jodimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti, p-nitrobentsyyli-7-fenoksiasetamido-3-jodimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti, p-nitrobentsyyli-7-(2-tienyyliasetamido)-3-jodimetyyli-3-kefeemi-4-kar-
 30 boksylaatti, p-nitrobentsyyli-7-metoksi-7-(2-tienyyliasetamido)-3-jodimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti, trimetyylisilyyli-7-(1-tetratsolasetamido)-3-jodimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti, bentsyyli-7-(α -hydroksi- α -fenyyliasetamido)-3-jodimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti,
 35 trimetyylisilyyli-7-[syn-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yy-

li)-2-metoksi-iminoasetamido-7-3-jodimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti, p-nitrobentsyyli-7- $\sqrt{\text{syn-2-(2-tri-metyylisilyyliaminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido-7-3-jodimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti}}$ ja
 5 bentsyyli-7-metoksi-7-fenyyliasetamido-3-jodimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti.

Edullinen ryhmä kaavan I mukaisia menetelmässä käytettäviä lähtöaineita ovat p-nitrobentsyyli-6-fenoksi-asetamido-3-asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti,
 10 bentsyyli-7-(2-tienyyliasetamido)-3-asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti, p-nitrobentsyyli-7-metoksi-7-(2-tienyyliasetamido)-3-karbamoyylioksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti, p-nitrobentsyyli-7-(2-tienyyliasetamido)-3-asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti,
 15 bentsyyli-7-metoksi-7-fenyyliasetamido-3-asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti, trimetyylisilyyli-7-fenoksi-asetamido-3-asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti, p-nitrobentsyyli-7-fenyyliasetamido-3-karbamoyylioksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti, t-butyli-7-(2-tienyyliasetamido)-3-asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti,
 20 metyyli-7-metoksi-7-(2-tienyyliasetamido)-3-asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti, trimetyylisilyyli-7- $\sqrt{\text{syn-2-(trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido-7-3-asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti}}$ ja difenyylimetyyli-7-fenyyliasetamido-3-asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti.
 25

Kaavan I mukaisilla lähtöaineilla ja kaavan II mukaisilla 3-jodimetyylikefalosporiinituotteilla on tavallinen kefalosporiinikonfiguraatio. 7-aseman sivuketjulla on β -konfiguraatio ja vedyllä tai metoksiryhmällä R_O 7-asemassa on α -konfiguraatio. Yhdisteissä, joissa on oksiminoryhmä sivuketjun α -asemassa, oksiminoryhmä voi olla joko syn- tai anti-muotona ja on edullisesti syn-muotona.

35 Seuraavat esimerkit valaisevat lisää tämän kek-

sinnön mukaista menetelmää. Esimerkeissä ydinmagneettiset resonanssispektrit (NMR) määritettiin Varian Associates T-60 spektrometrillä käyttäen tetrametyylisilaania vertailuaineena. Kemialliset siirtymät ilmoitetaan delta-arvoina yksikköinä ppm ja liitäntävakiot (J) ilmoitetaan jaksoina sekunnissa (cps). Signaalit identifioidaan seuraavasti: s = singletti, d = dubletti, q = kvartettti ja m = multipletti.

Infrapunaspektrit (IR) määritettiin käyttäen Beckman Acculab 3 - spektrometriä.

Massaspektrit määritettiin käyttäen Varian MAT 731-spektrometriä.

Kaikki reaktiot, joissa käytettiin trimetyylisilyylijodidia, suoritettiin tyypikehässä liekillä kuiva-
tuissa astioissa.

Esimerkki 1

p-nitrobentsyyli-7 β -fenoksiasetamido-3-jodimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti.

Liuokseen, jossa oli 241 mg p-nitrobentsyyli-7 β -fenoksiasetamido-3-asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaattia 3 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin nopeasti 0,14 ml trimetyylisilyylijodidia ja seosta sekoitettiin noin 1 tunti huoneenlämmössä. Reaktion kulkua seurataan ohutkerroskromatografialla.

Syvän oranssi reaktioseos siirrettiin erotussuppi-
loon, laimennettiin lisäämällä metyleenikloridia ja pes-
tiin peräkkäin jääkylmillä 10-prosenttisella natriumtio-
sulfaatin, 10-prosenttisella natriumbikarbonaatin ja
kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella. Reaktioseos
kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin
ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa kylmässä
vesihauteessa. Tuote, p-nitrobentsyyli-7 β -fenoksiasetami-
do-3-jodimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti, saatiin kul-
lanvärisenä kiinteänä aineena 92 %:n saannoin (0,25 g).

Tuotteen infrapunaspektrissä, joka määritettiin

deuterokloroformissa, oli seuraavat absorptiomaksimit: 1771, 1715 ja 1678 cm^{-1} .

Tuotteen ydinmagneettisessa resonanssispektrissä, joka määritettiin deuterokloroformissa, oli seuraavat signaalit: 5,88 (q = 6Hz ja 10 Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 5,40 (s, esteri- CH_2 , 2H), 5,05 (d, J=6Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 4,55 (s, fenoksi- CH_2 , 2H), 4,40 (s, CH_2I , 2H), 3,65 (ABq, J=19 Hz, $\text{C}_2\text{-H}$).

Tuotteen kenttädesorptiomassaspektri osoitti seuraavat massajonit: $(\text{M}+\text{L})^+ = 610$, $(\text{M}-127)^+ = 482$.

Esimerkki 2

Bentsyyli-7 β -fenyyliasetamido-3-jodimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti.

Seuraten menetelmää ja olosuhteita, jotka on kuvattu esimerkissä 1, saatettiin 812 mg bentsyyli-7 β -fenyyliasetamido-3-asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaattia reagoimaan 0,53 ml:n kanssa trimetyylisilyylijo-didia 10 ml:ssa metyleenikloridia 20°C:ssa. 3-jodimetyyli-bentsyyliesteri saatiin kalpean oranssina kiinteänä aineena 96 %:n saannoin (0,9 g).

Yllä mainitun tuotteen infrapunaspektrissä, joka määritettiin deuterokloroformissa, oli seuraavat absorptiomaksimit: 1775, 1715, 1670 cm^{-1} .

Yllä mainitun tuotteen ydinmagneettisessa resonanssispektrissä, joka määritettiin deuterokloroformissa, oli seuraavat signaalit: 7,2 - 7,4 (aromaattinen, 10H), 4,60 (d, J=9 Hz, NH), 5,68 (q, J=5Hz ja 9Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 5,21 (s, esteri- CH_2 , 2H), 4,85 (d, J=5Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 4,32 (s, CH_2I , 2H), 3,55 (s, amidi- CH_2 , 2H) ja 3,5 (ABq, J=19Hz, $\text{C}_2\text{-H}$, 2H).

Yllä mainitun tuotteen kenttädesorptiomassaspektri osoitti seuraavat jonit: $(\text{M}+1)^+ = 549$, $(\text{M}-127)^+ = 421$.

Esimerkki 3

Bentsyyli-7 α -metoksi-7 β -fenyyliasetamido-3-jodimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti.

Seuraten toimenpiteitä ja olosuhteita, jotka on kuvattu esimerkissä 1, saatettiin 330 mg bentsyyli-7 α -metoksi-7 β -fenyyliasetamido-3-asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaattia liuotettuna 4 ml:aan metyleenikloridia

reagoimaan 0,2 ml:n kanssa trimetyylisilyylijodidia noin 20°C:ssa 1 tunnin kuluessa. 3-jodimetyyli-
 esteri eristettiin kyllänsä kiinteänä aineena
 95 %:n saannoin (0,36 g).

5 Yllä mainitun tuotteen infrapunaspektrissä, joka
 määritettiin deuterokloroformissa, oli seuraavat ab-
 sorptiomaksimit: 1770, 1717, 1680 cm^{-1} .

Yllä mainitun tuotteen NMR-spektrissä, joka mää-
 ritettiin deuterokloroformissa, oli seuraavat signaalit:
 10 7,1-7,4 (aromaattinen, 10H) 6,58 (s, NH, 1H), 5,27
 (s, esteri- CH_2), 2H), 5,0 (s, C_6 -H), 4,32 (s, CH_2I , 2H),
 3,66 (s, amidi- CH_2 , 2H), 3,39 (s, OCH_3), 3,4 (peittynyt
 leveä multiplatti, C_2 -H).

Yllä mainitun tuotteen kenttädesorptiomassaspektri
 15 antoi seuraavat massajonit: $M^+=578$, $(M-127)^+=451$.

Esimerkki 4

t-butylyli-7 β -(2-tienyyliasetamido)-3-jodimetyyli-
 2-kefeemi-4-karboksylaatti.

Seuraten esimerkissä 1 kuvattuja toimenpiteitä
 20 ja reaktio-olosuhteita saatettiin 313 mg t-butylyli-7 β -
 (2-tienyyliasetamido)-3-asetoksimetyyli-2-kefeemi-4-
 karboksylaattia liuotettuna 4 ml:aan metyleenikloridia
 reagoimaan 0,188 ml:n kanssa trimetyylisilyylijodidia
 20°C:ssa. 3-jodimetyyli-2-kefeemiesteri saatiin 61 %:n
 25 saannoin (0,22 g).

Yllä mainitun tuotteen infrapunaspektri, joka
 määritettiin deuterokloroformissa, antoi seuraavat ab-
 sorptiomaksimit: 1770, 1728 ja 1665 cm^{-1} .

Yllä mainitun tuotteen NMR-spektrissä, joka määri-
 30 tettiin deuterokloroformissa, oli seuraavat signaalit:
 6,9-7,2 (tienyyli-H, 3H), 6,47 (leveä s, C_2 -H), 5,59
 (q, J=4Hz ja 9Hz, C_7 -H), 5,21 (d, J=4Hz, C_6 -H), 5,17 (s,
 C_4 -H), 4,19 (ABq, J=10Hz, CH_2I), 3,81 (s, amidi- CH_2) ja
 1,5 (s, CH_3 , 9H).

Yllä mainitun tuotteen kenttädesorptiomassa-spektri antoi seuraavat massajonit: $(M+1)^+ = 521$, $(M-127)^+ = 393$.

Esimerkki 5

5 Metyyli-7 α -metoksi-7 β -(2-tienyyliasetamido)-3-jodimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti.

Liukseen, jossa oli 30 mg (0,068 mmol) metyyli-7 α -metoksi-7 β -(2-tienyyliasetamido)-3-karbamoyylioksi-metyyli-3-kefeemi-4-karboksylaattia 1 ml:ssa deuterokloroformia NMR-putkessa, lisättiin nopeasti 0,01 ml (0,075 mmol) trimetyylisilyylijodidia. 5 minuutissa 10 20°C:ssa reaktio oli mennyt loppuun, mikä havaittiin reaktioseoksen NMR-spektristä.

Putken sisältö laimennettiin kloroformilla ja liuos 15 siirrettiin erotussuppiloon. Liuos pestiin peräkkäin jääkylmillä 10-prosenttisella natriumtiosulfaatin, 10-prosenttisella natriumbikarbonaatin ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella. Liuos kuivattiin vedetömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin 20 kuiviin alennetussa paineessa. 3-jodimetyyliesteri saatiin 90 %:n saannoin (0,033 g) kalpean kullanvärisenä kiinteänä aineena. Yllä mainitun tuotteen infrapuna-spektrissä, joka määritettiin kloroformissa, oli seuraavat absorptiomaksimit: 1762, 1718 ja 1685 cm⁻¹.

25 Yllä mainitun tuotteen NMR-spektri, joka määritettiin deuterokloroformissa, antoi seuraavat signaalit: 6,9-7,3 (tiofeeni=CH), 5,02 (s, C₆-H), 4,38 (leveä, s, CH₂I), 3,82 (s, sivuketju-CH₂), 3,80 (s, esteri-CH₃), ja 3,41 (leveä s, C₂-H ja OCH₃).

Esimerkki 6

30 7 β -(2-tienyyliasetamido)-3-(1-metyyli-1H-tetrasol-5-yyliotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappo trimetyylisilyyli-7 β -(2-tienyyliasetamido)-3-jodimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatin kautta.

35 Suspensioon, jossa oli 0,836 g (2 mmol) natrium-

7β -(2-tienyyliasetamido)-3-asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaattia (natriumkefalotiini) 40 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia ja joka pidettiin typpikehässä palautusjäähdytyslämpötilassa, lisättiin 0,7 ml (5,5 mmol) klooritrimetyylisilaania. C₄-karboksiryhmän annettiin silyloitua 18 tunnin ajan ja saatu keltainen suspensio jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Suspensio haihdutettiin sitten tilavuudeltaan puoleen alennetussa paineessa ja lisättiin nopeasti 0,56 ml (4 mmol) trimetyylisilyylijo-
 10 didia. Suspension väri muuttui vähitellen syvän oranssiksi tunnin kuluessa huoneen lämpötilassa. 1,5 tunnin kuluttua oranssiin suspensioon lisättiin 3 ml kuivaa dimetyyliformamidia ja 1 ml propyleenioksidia ja niiden jälkeen 0,4 g (3,4 mmol) 1-metyylitetratsoli-5-tiolia. Tetratsoli-
 15 tiolin ja 3-jodimetyyli johdannaisen välisen reaktion annettiin tapahtua huoneen lämmössä tunnin ajan, minkä jälkeen 20 ml metyleenikloridia ja 20 ml kylmää laimeaa suolahappoa (pH 2) lisättiin mustaan reaktioliuokseen. Seosta sekoitettiin kivaasti 20 minuutin ajan, suodatet-
 20 tiin ja orgaaninen kerros erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin useita kertoja kylmällä suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja suodatettiin. Väkevöimällä orgaaninen kerros saatiin trimetyylisilyyli- 7β -(2-tienyyliasetamido)-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-3-kefeemi-
 25 4-karboksylaatti, jossa oli epäpuhtautena vähän dimetyyliformamidia ja 2-jodi-1-trimetyylisilyylipropanolia.

Tuotteen trimetyylisilyliesteriryhmä poistettiin seuraavasti. Tuote liuotettiin noin 200 ml:aan kloroformia ja liuokseen lisättiin jään ja natriumbikarbonaatin
 30 kyllästetyn vesiliuoksen seosta vähitellen kahden tunnin kuluessa kunnes pH pysyi noin arvossa 7,9-8,0. Vesifaasi erotettiin ja tehtiin varovasti happameksi pH-arvoon 3,2 laimealla suolahapolla etyyliasetaatin läsnäollessa. Vesifaasi pestiin useita kertoja etyyliasetaatilla ja pesu-
 35 liuokset yhdistettiin orgaaniseen kerrokseen. Yhdistetyt

orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Tuote, 7 β -(2-tienyyliasetamido)-3-(1-metyyli-1H-tetrasol-5-yyliotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappo vapaa-

5 na happona suodatettiin väkevöidystä liuoksesta. Saatiin 0,70 g (77 %:n saanto) tuotetta, joka oli identtinen autenttisen näytteen kanssa.

Tuotteen NMR-spektri, joka määritettiin käyttäen CDCl₃, d₆-DMSO, tilavuussuhde 4:1, antoi seuraavat signaalit:

10 7,2 ja 6,96 (2m, 3H), 5,7 (ABq, 1H), 5,0 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,96 (s, 3H) ja 3,75 (m, 4H) delta.

Tuotteesta piioksidilla määritetty kromatogrammi käytettäessä etyyliasetatti-etikkahappoa tilavuussuhteessa 4:1 antoi R_f arvoksi 0,45.

15 Esimerkki 7

Metyyli-7 β -[syn-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido]-3-jodimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti.

NMR-putkeen pantiin 0,75 ml deuterokloroformia ja 0,071 g (0,1 mmol) metyyli-7 β -[syn-2-(2-trityyliami-

20 notiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido]-3-asetoksi-metyyli-3-kefeemi-4-karboksylaattia. Propeenikaasua kuplitettiin varovasti liuokseen ja sen jälkeen lisättiin 0,032 ml (0,22 mmol) trityylisilyylijodidia. Reaktiota

25 seurattiin NMR-analyysillä ja se oli mennyt loppuun noin 3,5 tunnissa.

Reaktioseos laimennettiin kylmällä metyleenikloridilla, siirrettiin erotussuppiloon, pestiin peräkkäin natriumbisulfiitin kylmällä laimealla vesiliuoksella, natriumbikarbonaatin kylmällä laimealla vesiliuoksella ja

30 kylmällä suolavedellä. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla, kuivaamisen jälkeen suodatettiin ja väkevöitiin tyhjöissä. Tuote suodatettiin väkevöidystä seoksesta käytännöllisesti katsoen puhtaana. Saatiin

35 0,059 g (76 % saanto).

NMR-spektri (CDCl_3): 6,66 (d, 1H, amidi-NH),
6,48 (s, 1H), 5,92 (ABq, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,35
(leveä s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,83 (s, 3H) ja 3,60
(ABq, 2H), delta.

5 IR-spektri (metyleenikloridi): 1780 cm^{-1} ,
 1730 cm^{-1} , 1690 cm^{-1} (leveä) ja 1672 cm^{-1} .

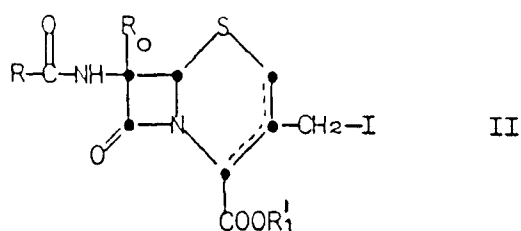
Kenttädesorptiomassaspektri: $M^+ = 779$, $(M-1)^+ = 778$,
 $(M-127)^+ = 652$ ja $(M-128)^+ = 651$.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan:

5

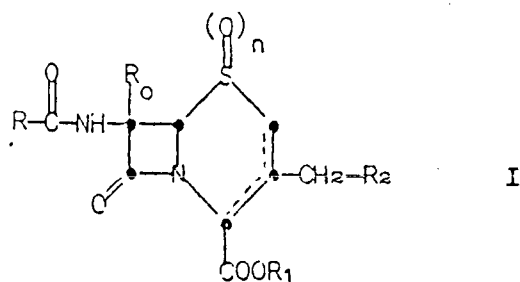
10



15

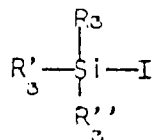
mukaisen 3-jodimetyylikefalosporiinin valmistamiseksi,
 t u n n e t t u siitä, että aproottisessa liuottimessa,
 olennaisesti vedettömissä olosuhteissa lämpötilavälillä
 noin 0°C:sta noin 35°C:een kaavan

20



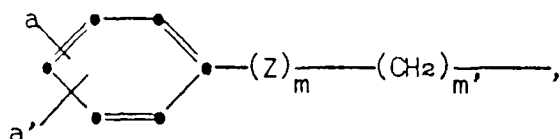
25

mukainen 3-alkanoyylioksimetyyli- tai 3-karbamoyylioksime-
 tyylikefalosporiini saatetaan reagoimaan kaavan:



30

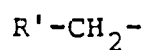
mukaisen trialkyylisilyylijodidin kanssa, jolloin yllä
 olevissa kaavoissa R on vety, C₁-C₄-alkyyli, syanimetyyli,
 halogeenimetyyli tai ryhmä, jonka kaava on:



- 5 jossa a ja a' ovat toisistaan riippumatta vety, karboksi, karboksimetyyli, suojattu aminometyyli tai halogeeni, C₁-C₃-alkyyli tai C₁-C₃-alkoksi; Z on O tai S; m ja m' ovat 0 tai 1; ja kun m on 1, m' on 1; tai

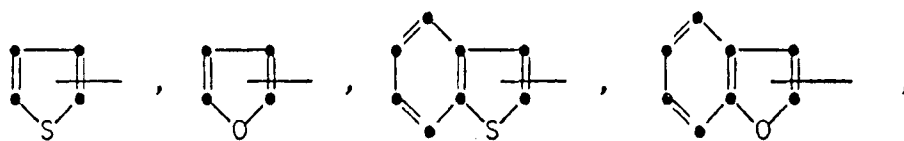
R on heteroaryylimetyyliryhmä, jonka kaava on

10

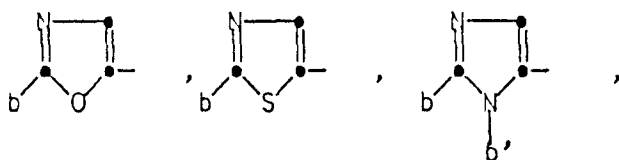


jossa R' on

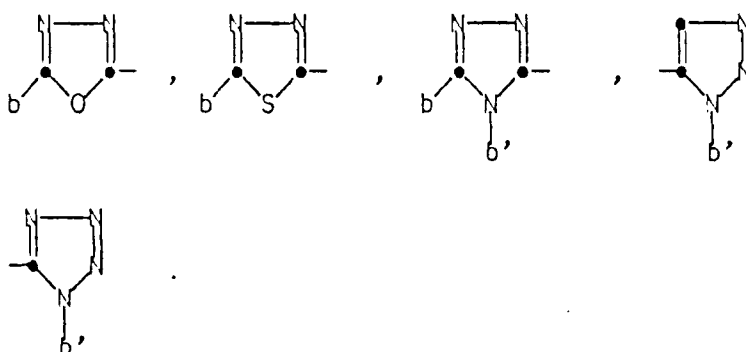
15



20



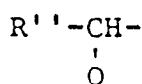
25



joissa b on H, C₁-C₃-alkyyli tai suojattu NH₂; ja b' on H tai C₁-C₃-alkyyli; tai

R on α-substituoitu aryyylimetyyli- tai hetero-aryylimetyyliryhmä, jonka kaava on:

5

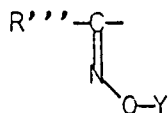


10

jossa R'' on tienyyli, furyyli, sykloheksenyyli, 1,4-sykloheksadienyyli, fenyyli tai substituoitu fenyyli substituentteina C₁-C₃-alkyyli, C₁-C₃-alkoksi, halogeeni tai hydroksi, ja Q on suojattu hydroksi, suojattu amino tai suojattu karboksi; tai

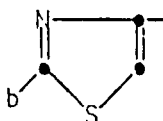
15

R on α-oksiminoryhmä, jonka kaava on



20

jossa R''' on sama kuin yllä määriteltä R'' tai ryhmä, jonka kaava on



25

jossa b on H, C₁-C₃-alkyyli tai suojattu NH₂;

Y on vety, C₁-C₄-alkyyli, C₁-C₄-halogeenialkyyli, C₂-C₄-alkenyyli, bentsyyli, C₂-C₄-alkanoyyli, fenyyლისulfonyyli tai C₁-C₄-alkyyლისulfonyyli;

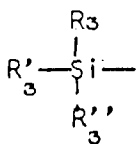
30

R₀ on vety tai metoksi;

R₁ on C₁-C₄-alkyyli, 2,2,2-trikloorietyyli, jodimetyyli, difenylimetyyli, bentsyyli, substituoitu bentsyyli substituentteina metyyli, metoksi tai nitro;

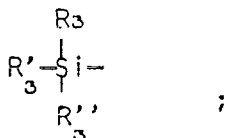
35

10

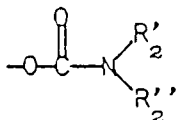


15

20



25



30

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että trialkyylisilyylijodidi
on trimetyylisilyylijodidi.

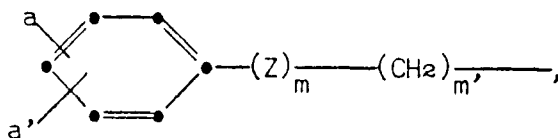
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että reaktio saatetaan tapahtu-
maan jodivetyä sitovan aineen läsnäollessa.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä,
5 t u n n e t t u siitä, että jodivetyä sitova aine
on propyleenioksidi tai propeeni.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R on kaavan:

10

15



mukainen ryhmä.

6. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä,
20 t u n n e t t u siitä, että R_2 on C_1 - C_4 -alkanoyylioksi.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että yhdiste, joka saatetaan
reagoimaan on p-nitrobentsyyli-7 β -fenoksiasetamido-3-
asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti tai bentsyyli-
25 7 β -fenyyliasetamido-3-asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karbok-
sylaatti tai bentsyyli-7 α -metoksi-7 β -fenyyliasetamido-3-
asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä; t u n -
n e t t u siitä, että R on kaavan R' - CH_2 -mukainen ryhmä.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä,
30 t u n n e t t u siitä, että yhdiste, joka saatetaan rea-
goimaan on t-butyli-7 β -(2-tienyyliasetamido)-3-asetoksi-
metyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti tai trimetyylisilyyli-
7 β -(2-tienyyliasetamido)-3-asetoksimetyyli-3-kefeemi-4-
35 karboksylaatti.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R on



11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että yhdiste, joka saatetaan
10 reagoimaan on metyyli-7 β -[syn-2-(2-trityyliaminotiatsol-
4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido]-3-asetoksimetyyli-3-ke-
feemi-4-karboksylaatti.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R on kaavan R'-CH₂- mukainen
15 ryhmä ja R₂ on karbamoyylioksi-ryhmä.

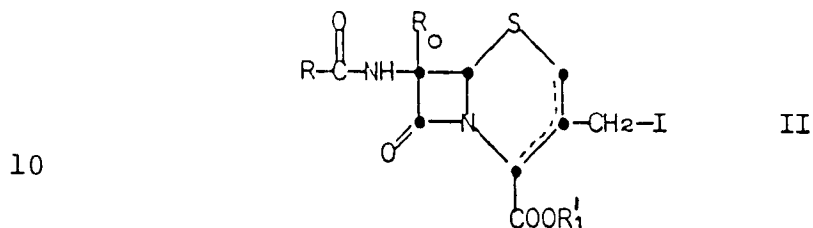
13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että yhdiste, joka saatetaan rea-
goimaan on metyyli-7 α -metoksi-7 β -(2-tienyyliasetamido)-3-
karbamoyylioksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti.

20 14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä
3-jodimetyylikefalosporiinin trimetyylisilyyliesterin
valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 3-alkanoyy-
lioksimetyyli- tai 3-karbamoyylioksimetyylikefalosporiinin
R₁ on difenyylimetyyli, p-metoksibentsyyli, natrium tai
25 kalium ja saatetaan reagoimaan vähintään kahden moolin
kanssa trimetyylisilyylijodidia moolia kohti sanottua
esteriä tai sanottua suolaa.

Patentkrav:

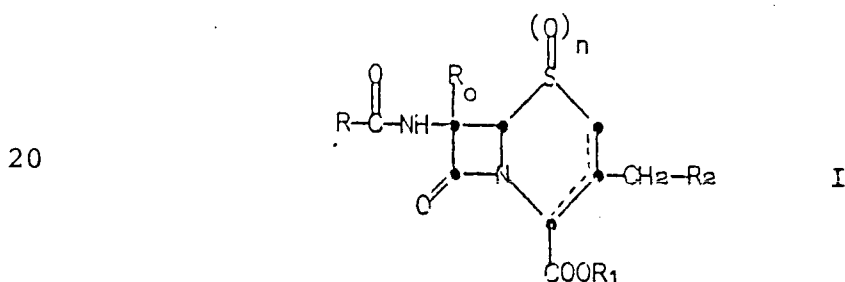
1. Förfarande för framställning av ett 3-jodmetyl-kefalosporin med formeln:

5



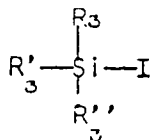
k ä n n e t e c k n a t därav, att man i ett aprotiskt lösningsmedel under väsentligen vattenfria förhållanden och vid en temperatur mellan ca. 0°C och ca. 35°C reagerar ett 3-alkanoyloximetyl- eller 3-karbamoyloximetyl-kefalosporin med formeln:

15



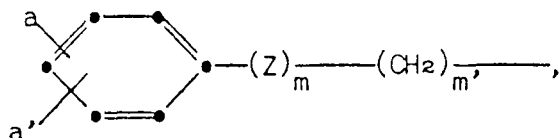
med en trialkylsilyljodid med formeln

25

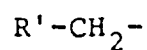


varvid i ovanstående formler R är väte, C₁-C₄-alkyl, cyanometyl, halometyl eller en grupp med formeln

30

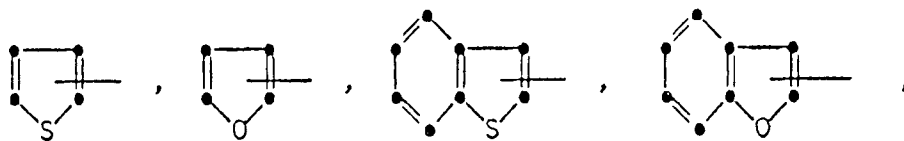


- 5 vari a och a' oberoende av varandra är väte, karboxi, karboximetyl, skyddad aminometyl eller halogen, C₁-C₃-alkyl, eller C₁-C₃-alkoxi; Z är O eller S; m och m' är 0 eller 1; och då m är 1 måste m' vara 1; eller R är en heteroarylmetylgrupp med formeln:
- 10

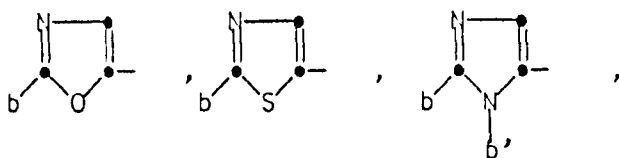


vari R' är

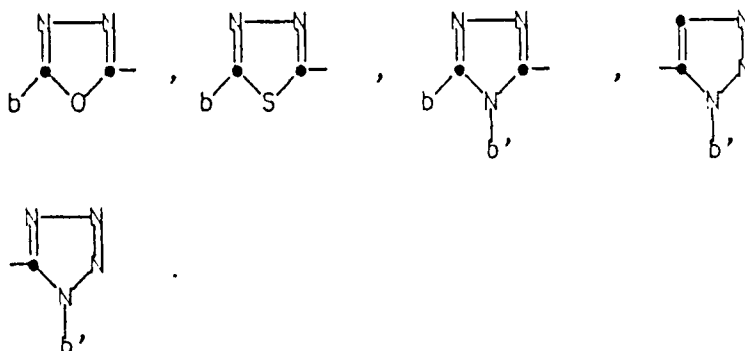
15



20

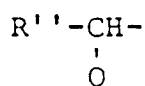


25



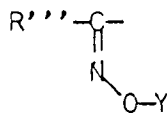
vari b är H, C₁-C₃-alkyl eller skyddad NH₂; och b' är H eller C₁-C₃-alkyl; eller R är en α-substituerad arylmetyl- eller heteroarylmetylgrupp med formeln:

5



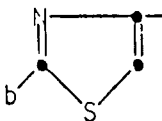
- 10 vari R'' är tienyl, furyl, cyklohexenyl, 1,4-cyklohexadienyl, fenyl eller substituerad fenyl, som substituerats med C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxi, halogen eller hydroxi och Q är skyddad-hydroxi, skyddad-amino eller skyddad-karboxi; eller R är en α-oximinogrupp med formeln:

15



20

vari R''' är R'' såsom ovan definierats eller en grupp med formeln:



25

vari b är H, C₁-C₃-alkyl eller skyddad NH₂;

Y är väte, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₂-C₄-alkenyl, bensyl, C₂-C₄-alkanoyl, fenylsulfonyl eller C₁-C₄-alkylsulfonyl;

30

R_O är väte eller metoxi;

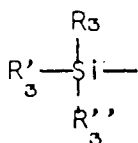
R₁ är C₁-C₄-alkyl, 2,2,2-trikloretyl, jodmetyl, difenylmetyl, bensyl, substituerad bensyl, varvid substituenten är metyl, metoxi eller nitro; eller

eller

R_1 är en trialkylsilylgrupp med formeln:

5

10



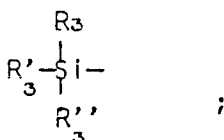
vari R_3 , R'_3 och R''_3 oberoende av varandra är C_1 - C_3 -alkyl; eller

15

R_1 är natrium eller kalium;

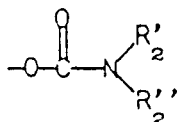
R'_1 har samma betydelse som R_1 , som villkor att då R_1 är natrium, kalium, difenylmetyl eller p-metoxibensyl R'_1 är

20



R_2 är C_1 - C_4 -alkanoyloxi eller en karbamoyloxigrupp med formeln:

25



30

vari R'_2 och R''_2 är oberoende av varandra väte eller C_1 - C_3 -alkyl; och

n är 0 eller 1;

med den begränsningen att då n är 1, ligger dubbelbindningen som betecknas av de streckade bindningslinjerna i 3-ställning.

35

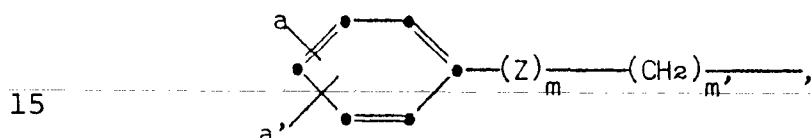
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att trialkylsilyljodiden är trimetylsilyljodid.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att reaktionen utföres i närvaro
av en vätejodidacceptor.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e -
5 t e c k n a t därav, att vätejodidacceptorn är propylen-
oxid eller propen.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R är en grupp med formeln:

10



6. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e -
20 t e c k n a t därav, att R_2 är C_1 - C_4 -alkanoyloxi.

7. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att föreningen som reageras är
p-nitrobensyl-7 β -fenoxiacetamido-3-acetoximetyl-3-kefem-
4-karboxilat, eller bensyl-7 β -fenylacetamido-3-acetoxi-
25 metyl-3-kefem-4-karboxilat, eller bensyl-7 α -metoxi-7 β -
fenylacetamido-3-acetoximetyl-3-kefem-4-karboxilat.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R är en grupp med formeln
 $R'-CH_2-$.

30 9. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att föreningen som reageras är
t-butyl-7 β -(2-tienylacetamido)-3-acetoximetyl-3-kefem-4-
karboxilat, eller trimetylsilyl-7 β -(2-tienylacetamido)-
3-acetoximetyl-3-kefem-4-karboxilat.

10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R är



11. Förfarande enligt patentkravet 10, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att föreningen som reageras är
10 metyl-7 β -[syn-2-(2-tritulamino-tiazol-4-yl)-2-metoxiimino-
acetamido]-3-acetoximetyl-3-kefem-4-karboxilat.

12. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R är en grupp med formeln
 $R'-CH_2-$ och R_2 är en karbamoyloxigrupp.

15 13. Förfarande enligt patentkravet 12, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att föreningen som reageras är
metyl-7 α -metoxi-7 β -(2 tienylacetamido)-3-karbamoyloximetyl-
3-kefem-4-karboxilat.

14. Förfarande enligt patentkravet 1 för fram-
ställning av en 3-jodmetyl-kefalosporin-trimetylsilylester,
k ä n n e t e c k n a t därav, att 3-alkanoyloximetyl
eller 3-karbamoyloximetyl-kefalosporin, vari R_1 är
difenylmetyl, p-metoxibensyl, natrium eller kalium, rea-
geras med åtminstone 2 mol av trimetylsilyljodid per mol
av nämnda ester eller nämnda salt.