



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 69309

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 01 1986

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 501/04, 501/36

(21) Patentihakemus — Patentansökning	780716
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	03.03.78
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	03.03.78
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	08.09.78
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.09.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 07.03.77
27.12.77 USA(US) 775018, 862871

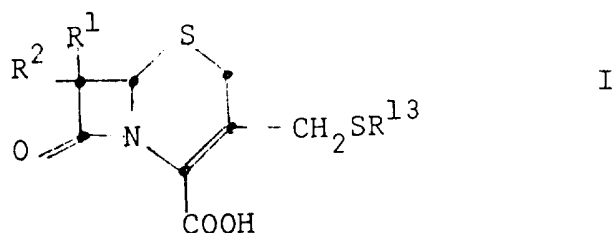
**(71) Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street, Indianapolis,
Indiana 46206, USA(US)**

(72) Lowell Deloss Hatfield, Bargersville, Indiana, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

**(54) Menetelmä 3-tiometyylikefalosporaanihappojohdannaisten valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av 3-tiometyylkefalosporansyraderivat**

Keksinnön kohteena on menetelmä 3-tiometyylikefalosporaanihappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I,



jossa R^{13} on amidino, bentsoyyli, fenyyli, alempi alkyylitai substituoimaton tai alempi alkyylit-, hydroksi-, N-metyyliasetamidit-, fenyylibentsyyli- tai karboksimeetyylisubstituoitu 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on 1-4 heteroatomia, jotka voivat olla jonakin seuraavista yhdistelmistä

a) 1 tyyppi ja 1 happi tai rikki

b) 2 tyyppiä ja 0 tai 1 happea tai rikkiä

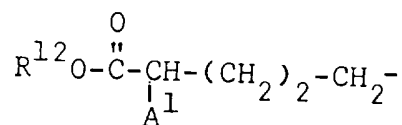
69309

c) 3 typpeä

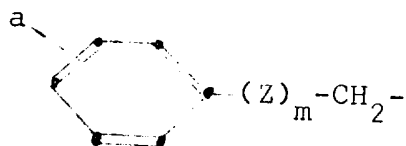
d) 4 typpeä,

tai R^{13} on bentsotiatsolyyli, R^1 on vety tai metoksi,

R^2 on amino tai ryhmä, jonka kaava on $R^3-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-$, jossa R^3 on alempi alkyyli, $-CH_2-$ (alempi kloorialkyyli), alempi syanoalkyyli, tert.-butoksi, suojattu 4-amino-4-karboksibutyyli-ryhmä, jonka kaava on



jossa A^1 on suojattu aminoryhmä ja R^{12} on vety, ryhmä, jonka kaava on



jossa a on vety, halogeeni, hydroksi tai ryhmä A^1CH_2- , jossa A^1 on suojattu aminoryhmä kuten edellä, Z on happi tai rikki ja m on 0 tai 1, ryhmä, jonka kaava on



jossa a^1 on vety tai hydroksi, ja Q on hydroksi, formyyliseksi, suojattu aminoryhmä, asyloitu aminoryhmä, jonka kaava on

$-\overset{\overset{O}{\parallel}}{NH}-C-T$, jossa T on amino, 1,3-dimetyyliureido, 4-etyyli-2,3-diokso-1-piperatsinyyli, tai R^3 on tienyyli- tai tetratsolyylimetyyli.

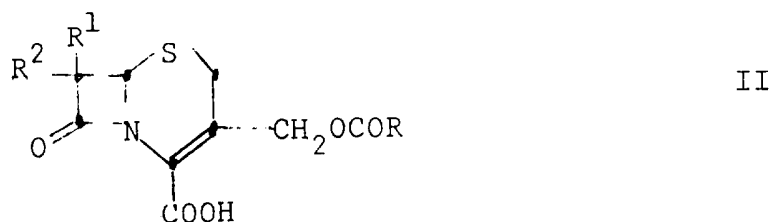
Keksinnön mukaisella menetelmällä voidaan korvata kefalosporaanihapon asetoksiryhmä rikkinukleofiilillä käytännöllisesti katsoen vedettömissä olosuhteissa.

Kefalosporiinin asetoksiryhmän korvaaminen rikkinukleofiilillä on tunnettu (US-patenttijulkaisusta 3 278 531). US-patentti-

julkaisussa 3 278 531 ja myös muissa julkaisuissa, esimerkiksi J.D. Cocker, J.Chem. Soc. (1965), 5015, todetaan, että reaktio tapahtuu vain vesipitoisessa väliaineessa. Käytännön korvausreaktioissa on käytetty kefalosporaanihapon suolaa vesiliuoksessa ja rikkinukleofiilia tai sen suolaa pH:n ollessa välillä 5-8. Suuri osa kefalosporiiniytymistä tuhoutuu tavallisesti, kun käytetään vesipitoisen reaktioväliaineen, korotetun lämpötilan ($35-70^{\circ}\text{C}$) ja neutraalin ja emäksisen välillä vaihtelevan pH-arvon yhdistelmää ja tällä tavoin valmistettujen tuotteiden puhdistaminen on usein monimutkaista. Suoritettaessa kefalosporaanihappojen korvausreaktio vedessä alhaisemmassa pH:ssa (pH 2-3), on tapahtunut huomattavaa laktoninmuodostusta, ja tämä sivureaktio on omiaan suuresti alentamaan halutun tuotteen saantoa.

Nyt on havaittu, että kefalosporaanihappojen asetoksiryhmän (sekä muiden 3-asyylioksiyhmien) korvaus rikkinukleofiilillä voidaan suorittaa orgaanisessa liuottimessa käytännöllisesti katsoen vedettömissä olosuhteissa. Näissä olosuhteissa laktoninmuodostus ei vaikeuta reaktiota, saannot ovat yleensä suurempia ja tuotteet helpommin eristettävissä. Eräät tuotteet saostuvat itsestään reaktioseoksesta. Tämän menetelmän uskotaan olevan luonteeltaan yleinen ja soveltuvan käytännöllisesti katsoen mihin tahansa rikkinukleofiiliin ja mihin tahansa kefalosporaanihappoon.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että kaavan II mukainen yhdiste



jossa R^1 merkitsee samaa kuin edellä, $R^{2'}$ merkitsee samaa kuin R^2 tai formyyliminoryhmää, ja R on alempi alkyyli tai C_4-C_6 -sykloalkyyli, saatetaan reagoimaan käytännöllisesti katsoen vedettömissä olosuhteissa kaavan III mukaisen rikkinukleofiilin kanssa

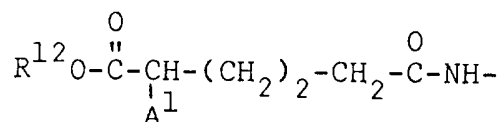


jossa R^{13} on edellä määriteltä ja R^{14} on vety tai substituentin R^{13} ollessa amidino, yleisen kaavan III mukainen yhdiste on tiourea.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut tuotteet ovat bakteerienvastaisia aineita ja monet niistä ovat välituotteita muiden kefalosporiinien valmistuksessa, jotka myös ovat bakteerinvastaisia aineita, ks. esim. US-patenttijulkaisu 3 932 393.

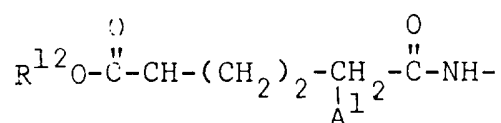
Edellä mainituissa määritelmässä termi "alkyyli" tarkoittaa sekä suora- että haaraketjuisia alkyyli-ryhmiä. Ryhmän R^3 määritelmässä "alempi alkyyli" on esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, sek-butyli, amyli, isoamyli, heksyyli, 2,3-dimetylibutyli tms. Termi " $-\text{CH}_2$ -(alempi kloorialkyyli)" tarkoittaa sellaisia ryhmiä kuin kloorietyli, 2-kloorietyli, 2-klooripropyyli ja 4-klooributyli. Termi "alempi syanoalkyyli" tarkoittaa sellaisia ryhmiä kuin syanometyli, 2-syanoetyli, 3-syanopropyyli ja 2-syanopropyyli.

Sekä kaavan II mukaisessa 3-(asyylioksimetyyli)kefalosporiinissa että rikkinukleofiilissa ovat aminoryhmät mieluummin substituoituja. Aminoryhmien suojaus tapahtuu tunnetulla tavalla, ks. Protective Groups In Organic Chemistry, ed. J.T.W. McOmie (Plenum Press, London and New York, 1973). Yleensä aminoryhmän suojaus edellyttää suojaryhmän poistamismahdollisuutta, mutta tämä ei ole tarpeen esimerkiksi seuraavan kaavan mukaisen 7-asyliamidoryhmän tapauksessa



sillä koko ryhmä poistetaan kefalosporiinista. Sopivia tämän ryhmän suojaryhmiä ovat mm. C_2 - C_4 -alkanoyyli, C_3 - C_4 -kloori- tai fluori-alkanoyyli, bentsoyyli tai substituoitu bentsoyyli. Termi " C_2 - C_4 -alkanoyyli" tarkoittaa sellaisia ryhmiä kuin asetyyli, propionyyli, butyryyli tms. Termi " C_3 - C_4 -kloori- tai fluorialkanoyyli" tarkoittaa sellaisia ryhmiä kuin 3-klooripropionyyli, 3-fluoripropionyyli tms. Termi "substituoitu bentsoyyli" tarkoittaa mm. sellaisia halogeenilla substituoituja ryhmiä kuin 4-klooribentsoyyli, 4-bromibentsoyyli ja 2,4-diklooribentsoyyli. Näitä

ryhmiä voidaan myös käyttää sellaisten aminoryhmien suojaamiseen, jotka sijaitsevat muissa paikoissa 3-(asyylioksimetyyli)kefalosporiinissa ja rikkinukleofiilissa. Jos kuitenkin halutaan palauttaa vapaa aminoryhmä, suojaryhmä pitäisi olla helposti poistettavissa, ks. McOmie. Helposti poistettavia sopivia suojaryhmiä ovat bentsyylioksikarbonyyli, p-nitrobentsyylioksikarbonyyli, 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, tert.-butoksikarbonyyli, p-metoksibentsyylioksikarbonyyli ja difenyylietoksikarbonyyli. Seuraavan kaavan aminoryhmä



voidaan myös suojata BE-patenttijulkaisussa 771 694 kuvatulla tavalla.

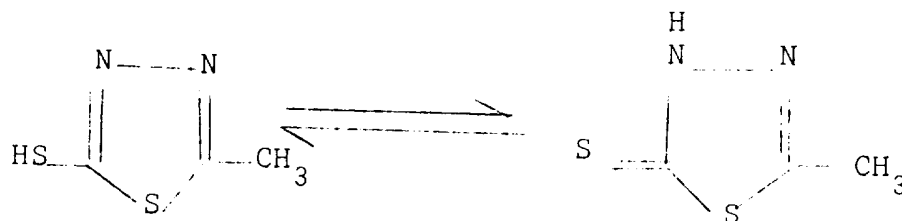
Tässä selostuksessa käytetyt termit "halogeeni" ja "halo" tarkoittavat kumpikin fluoria, klooria, bromia tai jodia. Termi "alempi alkoksi" tarkoittaa metoksia, etoksia, isopropoksia, n-butoksia tms. Termi "alkalimetalli" tarkoittaa mieluummin natriumia, kaliumia tai litiumia.

Monet tämän keksinnön menetelmässä lähtöaineina käytetyt kefalosporaanihapot ovat tunnettuja yhdisteitä, jotka kaikki voidaan valmistaa alaan perehtyneiden tuntemilla menetelmillä. Lähdeteoksena voidaan mainita "Cephalosporins And Penicillins, Chemistry and Biology", ed. Edwin H. Flynn. (Academic Press, New York, 1972). Myös US-patenttijulkaisu 3 914 157 ja ZA-patenttijulkaisu 71/3229 voidaan mainita tässä yhteydessä.

Sopivia mainitun kaavan mukaisia viisijäsenisiä heteroaro-maattisia renkaita ovat mm. seuraavat: pyrroli, oksatsoli, isoksatsoli, tiatsoli, isotiatsoli, pyratsoli, imidatsoli, 1,2,3-oksadiatsoli, 1,2,4-oksadiatsoli, 1,2,5-oksadiatsoli, 1,3,4-oksadiatsoli, 1,2,3-tiadiatsoli, 1,2,4-tiadiatsoli, 1,2,5-tiadiatsoli, 1,3,4-tiadiatsoli, 1,2,3-triatsoli, 1,2,4-triatsoli, oksatriatsoli ja tetratsoli.

Sopivia kuusijäsenisiä renkaita ovat mm. seuraavat: pyridiini, pyridatsiini, pyrimidiini, pyratsiini, 1,2,3-triatsiini, 1,2,4-triatsiini, 1,3,5-triatsiini, 1,2,3,4-tetratsiini ja 1,2,4,5-tetratsiini.

Eräät kaavan III mukaiset heteroaryylitiolit, alkyylitiolit ja fenyylitiolit esiintyvät oikeastaan tioneina tai tiolin ja tionin tautomeerisina seoksina. Esimerkiksi yhdiste 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-5-tioli esiintyy seuraavana tautomeerina:



Reaktio etenee kuitenkin rikkinukleofiiliteyden mukaisesti huolimatta siitä, että reagoiva aine tioli- vai tionimuodossa. Niinpä tämän keksinnön mukaisella menetelmällä voidaan suorittaa reaktio käyttämällä reagenssina tiona tai tioli-tionitautomeeria.

Heteroaryylitioli voi olla substituoimaton tai siinä voi olla yksi tai useampia substituentteja. Substituentit eivät ole reaktion kannalta kriittisiä. Hyvien tulosten saavuttamiseksi pitäisi primaaristen ja sekundaaristen aminoryhmien olla suojattuja. Kun heteroaryylitioli sisältää enemmän kuin yhden tioliryhmän, pitäisi sen ryhmän olla suojattu, jonka ei haluta ottavan osaa reaktioon. Tioliin suojausmenetelmät ovat tunnettuja, ks. McOmie edellä. Jos tällaiset ryhmät on suojattu, reaktio etee substituenttien luonteesta huolimatta.

Kovin suuria substituentteja pitäisi välttää niin, että substituenttien molekyylipainon ei tulisi olla suurempi kuin noin 500. Tavallisimpien substituoitujen heteroaromaattisten renkaiden substituenttien kokonaismolekyylipaino on vähemmän kuin noin 250.

Sopivia substituentteja ovat mm. C_1 - C_4 -alkyyli, C_2 - C_4 -alkenyylili, C_2 - C_4 -alkynyylili, C_5 - C_6 -sykloalkyyli, bentsyyli, fenetyyli, aryyli (fenyyli ja substituoitu fenyyli kuten edellä määriteltiin mukaan luettuina), halogeeni, $-CF_3$, $=O$, $-OH$, suojattu amino tai C_1 - C_4 -alkyyliamino, $-COOH$, $-COO^-$, $-CONH_2$, suojattu aminometyyli tai C_1 - C_4 -alkyyliaminometyyli, $CH_2SO_3^-$ -alkalimetalli, $-CH_2COOH$, $-CH_2COO^-$ tai $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$.

Useimmat tämän keksinnön menetelmässä käytetyistä rikkinukleofiileista ovat tunnettuja yhdisteitä ja kaikki voidaan valmis-

taa ennestään tunnetuilla menetelmillä. Heteroaryylitiolien suhteen viitataan teokseen "Heterocyclic Compounds" ed. Robert C. Elderfield (John Wiley and Sons, Inc., N.Y.) sekä erityisten heterosyklisten systeemien kohdalla teokseen "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", ed. Weissberger et al. (John Wiley and Sons, N.Y.).

Tämän keksinnön kannalta on tärkeätä, että reaktio suoritetaan orgaanisessa liuottimessa. Useat orgaaniset liuottimet ovat osoittautuneet tyydyttäväiksi, joten joku tietty liuotin sinänsä ei ole kriittinen tekijä. Seuraaviin liuotinryhmiin kuuluvat liuottimet on havaittu tyydyttäväiksi: hiillivedyt (sekä alifaattiset että aromaattiset), alkoholit, amidit, eetterit, ketonit, karboksyylihapot, karboksyylihappoesterit, halogenoidut hiillivedyt, nitroyhdisteet, nitriilit ja tioeetterit. Koska eräät nukleofiilit ovat nestemäisiä, voidaan tällaisten reagenssien ylimäärää käyttää liuottimena.

Liuottimen pitäisi olla inertti siten, että se ei osallistu kilpailevaan reaktioon kummankaan reagoivan aineen kanssa.

Tämän keksinnön sisältämässä reaktiossa käytettäväiksi sopivia liuottimia ovat mm. pentaani, syklopentaani, heksaani, heptaani, oktaani, bentseeni, tolueeni, o-, m- tai p-ksyleeni, kumeeni, mesityleeni, p-symeeni, l-penteeni, dietyylieetteri, butyylietyylieetteri, diamyylieetteri, bentsyylietyylieetteri, asetoni, metyylietyyliketoni, 2-butanoni, 3-pentanoni, metyyli-isobutyylimetoni, sykloheksanoni, etikkahappo, propionihappo, voihappo, isovoihappo, valerianahappo, metyyliasetaatti, etyyliasetaatti, propyyliasetaatti, isopropyyliasetaatti, etyylipropionaatti, butyyliasetaatti, isobutyliasetaatti, sek-butyliasetaatti, amyliasetaatti, isoamyliasetaatti, etyyli-isovaleriaatti, metyylibentsoaatti, bentsyyliasetaatti, metyylibutyraatti, dietylikarbonaatti, dimetyylimaleaatti, dietyylioksalaatti, etyleeniglykolidiasetaatti, dietyylimalonaatti, fluoribentseeni, klooribentseeni, bromibentseeni, o-, m- tai p-fluoritolueeni, o-, m- tai p-klooritolueeni, o-, m- tai p-bromitolueeni, 2-kloorietaani, 1- tai 2-klooripropaani, 1- tai 2-klooributaani, 1-kloori-2-metyylipropaani, 1-, 2- tai 3-klooripentaani, 1-kloorinaftaleeni, metyleenikloridi, kloroformi, hiilitetrakloridi, 1,1-dikloorietaani, 1,2-dikloorietaani, 1,1,1-trikloorietaani, 1,1,2-trikloorietaani, 1,1,2,2-tetrakloorietaani, o-, m- tai p-diklooribentseeni, nitrometaani, nitroetaani, 1- tai 2-nitropropaani, nitroent-

seeni, asetonitriili, propionitriili, butyronitriili, isobutyronitriili, valeronitriili, bentsonitriili, fenyyliasetonitriili ja tiofeeni.

Edullisia liuottimia ovat:

Hiilivedyt: bentseeni, tolueeni, o-, m- tai p-ksyleeni, kumeeni, mesityleeni.

Halogenoidut hiilivedyt; kloorietaani, 1- tai 2-klooripropani, 1- tai 2-klooributaani, isobutyrylikloridi, 1-, 2- tai 3-klooripentaani, metyleenikloridi, kloroformi, 1,2-dikloorietaani, hiilitetrakloridi, 1,1,1-trikloorietaani, 1,1,2-trikloorietaani, 1,1,2,2,-tetrakloorietaani, fluoribentseeni, klooribentseeni, bromibentseeni, o-, m- tai p-fluoritolueeni, o-, m- tai p-klooritolueeni, o-, m- tai p-bromitolueeni, o-, m- tai p-diklooribentseeni.

Hapot: etikkahappo, propionihappo, voihappo, isovoihappo, valeriaanahappo.

Esterit: metyyliasetaat, etyleeniglykolidiasetaatti, etyyliasetaat, propyyliasetaat, isopropyyliasetaat, butyyliasetaat, isobutyryliasetaat, sek-butyryliasetaat, pentyyliasetaat, etyylipropionaatti, metyylibutyraatti, n-butyryliformiaatti, propyleenikarbonaatti, etyleenikarbonaatti.

Nitroyhdisteet: nitrobentseeni, nitrometaani, nitroetaani, nitropropani.

Nitriilit: asetonitriili, propionitriili, butyronitriili, isobutyronitriili, valeronitriili, bentsonitriili, fenyyliasetonitriili.

Ketonit: metyyli-isobutyryliketoni, metyylietyyliketoni.

Erittäin edullisia liuottimia ovat asetonitriili, 1,2-dikloorietaani, metyleenikloridi, propionitriili, nitrometaani, nitroetaani, etikkahappo, isopropyyliasetaat, butyyliasetaat ja metyyli-isobutyryliketoni.

Kaavan II mukainen 3-(asyylioksimetyyli)kefalosporiini on määritetty hapoksi. On luultavaa, että reaktioon osallistuu happo, koska kefalosporiinisuoloat eivät yleensä liukene orgaanisiin liuotimiin. Poikkeuksena on kefalosporiinisuolojen liukenevuus karboksyylihappoihin, kuten etikkahappoon. Näin ollen tämän keksinnön sisältämä reaktio voidaan suorittaa liuottamalla 3-(asyylioksimetyy-

li)kefalosporiinisuoletta, kuten metallisuoletta, karboksyylihappona.

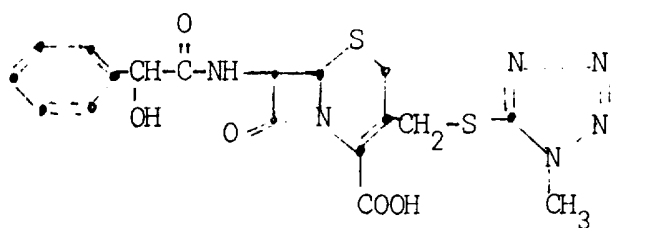
Mitä liuotinta sitten käytetäänkin, on tärkeää, että reaktio suoritetaan käytännöllisesti katsoen vedettömissä olosuhteissa. Yleisesti ottaen reaktioseoksen pitäisi sisältää alle 5 % vettä, ja mielellään alle 1 %. Vielä edullisempaa on, jos vettä on alle 0,5 %. Jos kaupallisesti saatavissa olevat reagenssit ja liuotimet eivät ole riittävän kuivia, voidaan vesi poistaa tunnetuilla menetelmillä, kuten aseotrooppisella kuivauksella tai kuivausaineilla (alumiinioksidi, silikageeli, vedetön kalsiumsulfaatti tms.).

Keksinnön mukaisen reaktion lämpötila-alue on laaja. Yleensä voidaan käyttää reaktiolämpötiloja, jotka ovat välillä 50-140°C, mutta tulosten kannalta parempi lämpötila-alue on 70-120°C. Reaktio voidaan suorittaa vieläkin korkeammassa lämpötiloissa, mutta tämän ei ole havaittu tuovan mukanaan mitään etuja. Niinpä yksinkertaisuuden vuoksi käytetään mieluiten ilmakehän painetta.

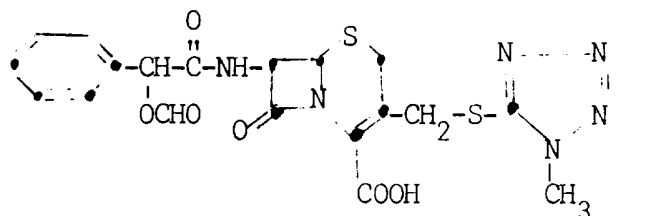
Reagoivat ainemäärät eivät ole kriittisiä tekijöitä reaktiossa. Yleensä on edullista käyttää noin 1,0-5,0 molaarista ekvivalenttia rikkinukleofiiliä 3-(asyylioksimetyyli)kefalosporiinin molaarista ekvivalenttia kohti.

Esimerkiksi seuraavat tunnetut ja tärkeät kaavan I mukaiset kefalosporiiniyhdisteet voidaan valmistaa tämän keksinnön mukaisella menetelmällä:

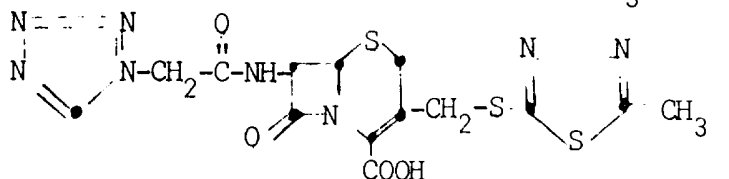
kefamandoli:



kefamandolinaftaatti:

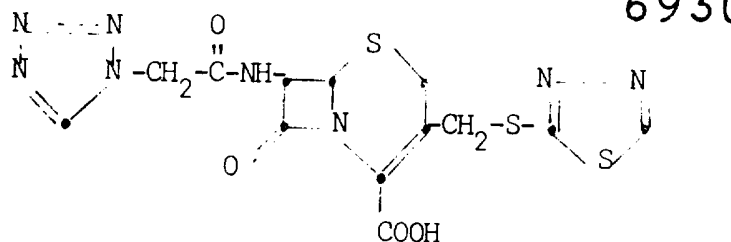


kefatsoliini:



69309

keftetsoli:



Keksintöä valaistaan seuraavilla esimerkeillä, jotka alaan perehtyneiden on helppo toistaa.

Esimerkki 1

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(tienyyli)asetamidio)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus asetonitriilissä

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,2 g, 5,5 moolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (1,0 g, 8,6 mmoolia) lisättiin 25 ml:aan asetonitriiliä kolvissa, joka oli varustettu jäähdyttimellä ja kuivausputkella, joka sisälsi vedetöntä kalsiumsulfaattia ("Drierite"). Reaktioseosta palautusjäähdytettiin samalla sekoittaen ja reaktion kulkua seurattiin ohutkerroskromatografisella analyysillä (TLC). 90 minuutin palautusjäähdytyksen jälkeen TLC antoi tulokseksi noin 2/3 kefalosporiinilähtöainetta ja 1/3 haluttua tuotetta. 3 tunnin palautusjäähdytyksen jälkeen TLC antoi tulokseksi noin 1/3 kefalosporaanihappolähtöainetta ja 2/3 tuotetta. 6 tunnin kuluttua TLC-analyysi osoitti, että reaktio oli tapahtunut käytännöllisesti katsoen täydellisesti, ja reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja annettiin seisoa yön yli. Kun liuotin poistettiin kiertoaihduttimella, saatiin jäännökseksi vaahto, joka liuotettiin 10 ml:aan etanolia. Kun lisättiin tipoittain liuos, jossa oli 1 ml disykloheksyyliamiinia 10 ml:ssa etanolia, tuote saostui disykloheksyyliamiinisuoletana, joka 15 minuutin sekoituksen jälkeen erotettiin suodattamalla. Kun erotettu sakka pestiin 15 ml:lla etanolia ja kuivattiin tyhjössä 40°C:ssa 2 tuntia, saatiin 2,50 g (saanto 76,1 %) tuotetta, sp. 184-184°C (haj.). Tuotteelle tehtiin NMR-, IR- ja TLC-analyysi, ja kaikki analyysitulokset olivat identtisiä ennestään tunnetulla menetelmällä valmistetulle tuotteelle saatujen analyysitulosten kanssa. NMR (DMSO-d₆) δ 3,52 (m, 2, 2-CH₂), 3,76 (s, 2, -CH₂CONH-), 3,92 (s, 3, tetratsolin -CH₃), 4,35 (s, 2, 3-CH₂S), 5,00 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 5,55

(q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz), 6,95 (d, 2, tiofeenin 3- ja 4-H, J=3 Hz), 7,35 (t, 1, tiofeenin 5-H, J=3 Hz) ja 8,75 (d, 1, -CH₂CONH-, J=9 Hz).

Esimerkki 2

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus asetonitriilissä

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (4,0 g, 10 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (5,8 g, 50 mmoolia) palautusjäähdytettiin 50 ml:ssa kuivaa asetonitriiliä (käsitelty vedettömällä sulfonihappohartsilla "Amberlite 15") kuivassa ilmakehässä 8 3/4 tuntia. Reaktiota seurattiin TLC-analyysillä, ja se oli tapahtunut lähes täydellisesti 8 3/4 tunnissa.

Liuotin haihdutettiin pois ja jäännös lisättiin 125 ml:aan etanolia. Kun lisättiin disykloheksyyliamiinia (6 ml) 75 ml:ssa etanolia, tuote saostui disykloheksyyliamiinisulolana. Kun sakka suodatettiin talteen, pestiin ja kuivattiin, saatiin 4,50 g (71,0 %) tuotetta. IR-, NMR- ja TLC-analyysitulokset olivat samanlaiset, kuin vesiliuoksessa tapahtuneella reaktiolla saadun näytteen analyysitulokset. NMR-spektri oli identtinen esimerkin 1 tuotteen NMR-spektrin kanssa.

Esimerkki 3

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 moolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (1,2 g, 10 mmoolia) palautusjäähdytettiin 25 ml:ssa 1,2-dikloorietaania kuivassa ilmakehässä 5,5 tuntia. Liuotin poistettiin kiertohaihduttimella, suodokseen lisättiin ensin 25 ml etanolia ja sen jälkeen tipoitain liuos, jossa oli 2 ml disykloheksyyliamiinia 25 ml:ssa etanolia. Kun reaktioseosta sekoitettiin 20 minuuttia huoneenlämpötilassa, suodatettiin, pestiin 25 ml:lla etanolia ja kuivattiin 40°C:ssa tyhjiössä, saatiin 2,34 g (73,8 %) tuotetta valkeahkona disykloheksyyliamiinisulolana. IR- ja NMR-analyysitulokset olivat samanlaiset, kuin vesiliuoksessa tapahtuneella reaktiolla saadun näytteen analyysitulokset. NMR-spektri oli myös identtinen esimerkin 1 tuot-

teen NMR-spektrin kanssa.

Esimerkki 4

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-amino-3-kefem-4-karboksyylimahapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa.

7-formamidokefalosporaanihappoa (3,0 g, 10 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (2,4 g, 20 mmoolia) palautusjäähdytettiin 50 ml:ssa 1,2-dikloorietaanissa 7 tuntia samalla sekoittaen. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja annettiin seisoa huoneenlämpötilassa yön yli. Muodostui kumimainen sakka. Tuotteesta poistettiin 7-formyyliryhmä seuraavasti:

Liuotin poistettiin kiertohaihduttimessa ja jäännös liuotettiin seokseen, jossa oli 25 ml metanolia ja 2,8 ml väkevää suolahappoa, ja saadun liuoksen annettiin seisoa yön yli huoneenlämpötilassa. Liuos laimennettiin 50 ml:lla vettä ja pH säädettiin arvosta 0,9 arvoon 3,6 lisäämällä tipoittain trietyyliamiinia. Kun vaaleanruskeat kiteet suodatettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivattiin, saatiin 2,10 g (64 %) tuotetta. Tämän tuotteen ja vesiliuoksessa valmistetun saman tuotteen NMR-spektrit olivat identtiset. NMR (D_2O , $NaHCO_3$) δ 3,65 (q, 2, 2- CH_2 , $J_{AB} = 16,5$ Hz), 4,08 (s, 3, - CH_3 tetratsolissa), 4,16 (q, 2, 3- CH_2S -, $J_{AB} = 12,5$ Hz), 5,05 (d, 1, C_6-H , $J = 5$ Hz) ja 5,45 (d, 1, C_7-H , $J = 5$ Hz).

Esimerkki 5

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylimahapon valmistus isopropyyliaasetaatissa

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (1,2 g, 10 mmoolia) palautusjäähdytettiin 25 ml:ssa isopropyyliaasetaatia ($90^\circ C$) 23 tuntia samalla sekoittaen. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. TLC-analyysi osoitti, että kefalosporaanihappolähtöainetta oli hieman jäljellä. Kun kermanvärinen sakka suodatettiin talteen, pestiin isopropyyliaasetaatilla ja kuivattiin, saatiin 1,60 g (70,8 %) tuotetta. Tuote identifioitiin NMR-analyysillä, joka myös osoitti, että kefalosporaanihappolähtöainetta oli mukana alle 1 %. NMR ($DMSO-d_6$) δ = 3,72 (s, 2, 2- CH_2), 3,80 (s, 2, - CH_2CONH -), 3,95 (s, 3, tetratsolin - CH_3), 4,30 (s, 2, 3- CH_2S -), 5,10 (d, 1, C_6-H , $J = 5$ Hz), 5,70 (q, 1, C_7-H , $J = 5$ Hz, $J = 8$ Hz), 6,92 (d, 2, tiofeenin

3- ja 4-H, $J=3$ Hz), 7,35 (t, 1, tiofeenin 5-H, $J=3$ Hz) ja 8,78 (d, 1, $-\text{CH}_2\text{CONH}$, $J=8$ Hz).

Esimerkki 6

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus propionitriilissä

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (1,2 g, 10 mmoolia) palautusjäähdytettiin 25 ml:ssa kuivaa propionitriiliä (97°C) kunnes TLC-analyysi osoitti kefalosporaanihappolähtöaineen kokonaan hävinneen (4,5 tuntia). Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja liuotin poistettiin kiertohaihduttimessa, mutta tällöin menetettiin ylikiehumisen vuoksi hieman liuosta. Jäännös liuotettiin 35 ml:aan lämmintä etanolia ja lisättiin liuos, jossa oli 2 ml disykloheksyyliamiinia 10 ml:ssa etanolia. Seosta sekoitettiin 10 minuuttia huoneenlämpötilassa, suodatettiin, pestiin etanolilla ja kuivattiin, saatiin 1,24 g (saanto 39 % lukuunottamatta kiertohaihduttimessa tapahtunutta häviötä). Tämän tuotteen ja esimerkin 1 tuotteen NMR-spektrit olivat identtiset.

Esimerkki 7

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus asetonitriilissä, lisänä 3,5-dikloorifenyylidivetyfosfaattia

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia), 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,87 g, 7,5 mmoolia) ja 3,5-dikloorifenyylidivetyfosfaattia (0,122 g, 0,5 mmoolia) kuumentettiin yön yli 25 ml:ssa kuivaa asetonitriiliä 70°C:ssa. Sen jälkeen seos haihdutettiin kiertohaihduttimessa 8-10 ml:ksi. Tuote alkoi kiteytyä. Seosta sekoitettiin 1/2 tuntia ja sen jälkeen lisättiin kiteytymisen tehostamiseksi tipoittain 1/2 tunnin aikana 25 ml isopropyliasetaatia. Kun sekoitettiin vielä 1/2 tuntia, sakka suodatettiin talteen, pestiin isopropyliasetaatilla ja kuivattiin, saatiin 0,98 g (43,4 %) tuotetta. Saadun tuotteen ja esimerkin 5 tuotteen NMR-spektrit olivat identtiset.

Esimerkki 8

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus etikkahapossa 7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,87 g, 7,5 mmoolia) lisättiin jäätikkaan (25 ml). Reaktioseos kuumennettiin 60°C:seen ja sitä pidettiin tässä lämpötilassa 1 tunti. TLC-analyysi osoitti, että tuotetta oli vain hivenen verran. Reaktioseos kuumennettiin 80°C:seen ja sitä pidettiin 5 tuntia tässä lämpötilassa. Kun reaktioseoksen annettiin seisoa yön yli, sakka suodatettiin talteen, pestiin etikkahapolla ja kuivattiin, saatiin 0,71 g (31 %) tuotetta. Tämän tuotteen ja esimerkin 5 tuotteen NMR-spektrit olivat identtiset.

Esimerkki 9

3-(((4,5-dihydro-6-hydroksi-4-metyyli-5-okso-1,2,4-triatsin-3-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus asetonitriilissä

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia) ja 4,5-dihydro-6-hydroksi-4-metyyli-5-okso-1,2,4-triatsiini-3-tiolia (1,2 g, 7,5 mmoolia) lisättiin 25 ml:aan kuivaa asetonitriiliä reaktioastiassa, joka oli upotettu 84-85°C:ssa olevaan öljyhauteeseen. Reaktioastia oli varustettu jäähdyttimellä, jossa oli kuivausputki, joka sisälsi vedetöntä kalsiumsulfaattia ("Drierite"). Reaktioseosta pidettiin tässä tilassa ja sekoitettiin hitaasti 16 tuntia magneettisekoittajalla. Tuote kiteytyi kuumasta liuoksesta. Kun reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, suodatettiin, pestiin ensin asetonitriilillä ja sitten asetonilla ja kuivattiin tyhjössä, saatiin 1,81 g (72,6 %) tuotetta. Tuote saatiin valkeahkoina kiteinä, sp. 161°C (haj.).

Suodoksesta saatiin seisotettaessa vielä toinen kide-erä. Kun tämä erä suodatettiin talteen, pestiin asetonitriilillä ja kuivattiin, saatiin 0,26 g (10 %) tuotetta. Tämän tuotteen sp. oli 161°C (haj.). Kokonaissaannoksi tuli näin 83,1 %.

Esimerkki 10

3-(((5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)tio)-metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa.

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g,

5 mmoolia) lisättiin 25 ml:aan 1,2-dikloorietaania kolvissa, joka oli varustettu magneettisekoittajalla ja jäähdyttimellä, jossa oli kuivausputki, joka sisälsi vedetöntä kalsiumsulfaattia ("Drierite"). Kolvi upotettiin 84-85°C:ssa olevaan öljyhauteeseen 8 tunniksi ja sen jälkeen sitä pidettiin jääkaapissa 2 vuorokautta.

Osa tuotteesta oli kiteytynyt, ja kun se suodatettiin talteen, pestiin 1,2-dikloorietaanilla ja kuivattiin, saatiin 1,10 g (48,7 %) tuotetta. Tuote liuotettiin 15 ml:aan asetonia ja liukenematon aine suodatettiin pois. Kun suodokseen lisättiin tipoit-
tain 75 ml ionitonta vettä, sakka suodatettiin talteen ja kuivat-
tiin, saatiin 0,61 g tuotetta, sp. >114°C (haj.).

Kun liuotin haihdutettiin suodoksesta, saatiin 0,23 g tuot-
teen ja lähtöaineen seosta.

Esimerkki 11

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-
(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus
nitrometaanissa

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g,
5 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,87 g, 7,5 mmoolia)
lisättiin 25 ml:aan kuivaa nitrometaania kolvissa ja kolvi upotet-
tiin 100-101°C:ssa olevaan öljyhauteeseen 4,5 tunniksi ja jäähdy-
tettiin sen jälkeen huoneenlämpötilaan. TLC-analyysi osoitti reak-
tion tapahtuneen täydellisesti. Liuotin poistettiin kiertohaihdut-
timessa ja jäännös liuotettiin 75 ml:aan lämmintä etyyliasetaat-
tia. Liuoksesta suodatettiin pieni määrä liukenematonta ainetta pois ja
sen jälkeen uutettiin kaksi kertaa 25 ml:lla natriumbikarbonaatin 5%
vesiliuosta. Yhdistetyt uutteen kerrostettiin 50 ml:lla etyyliase-
taattia ja pH säädettiin metaanisulfonihapon 70 % vesiliuoksella
arvoon noin 1,0. Etyyliasetaatikerros erotettiin ja vesikerros
uutettiin 25 ml:lla etyyliasetaatia. Etyyliasetaatikerrokset
yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä kalsiumsulfaatilla ja väkevöi-
tiin 25 ml:ksi kiertohaihduttimessa. Tuote kiteytyi, kun lisättiin
tipoit-
tain 50 ml dietyylieetteriä. Kun sakka suodatettiin, pestiin
dietyylieetterillä ja kuivattiin, saatiin 1,27 g (56,2 %) tuotetta
valkeahkoina kiteinä, sp. 156-159°C (haj.). Tuote identifioitiin
NMR-analyysillä.

Esimerkki 12

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus metyleenikloridissa

Seos, jossa oli 7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaani-happoa (11,9 g, 30 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (7,0 g, 60 mmoolia) 300 ml:ssa sykloheksaanistabiloitua metyleenikloridia, laitettiin 1 litran vetoiseen ja ruostumattomasta teräksestä valmistettuun autoklaaviin, joka oli varustettu lämmityslaitteella. Reaktioseosta sekoitettiin ja kuumennettiin 83-86°C:ssa kehittyneessä 290 kPa paineessa 16 tuntia. Sitten reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. TLC-analyysi osoitti, että lähtöaineesta oli muodostunut tuotetta ja kefalosporaanihappolähtöainetta oli jäljellä vain hivenen verran. Kun reaktioseoksen annettiin seistä yön yli huoneenlämpötilassa, tuote kiteytyi, ja tämän jälkeen seos väkevöitiin 200 ml:ksi. Kun kiteet suodatettiin talteen ja pestiin metyleenikloridilla, saatiin 7,37 g (54,3 %) tuotetta valkoisina kiteinä, sp. 163,5-164°C (haj.).

Kun suodos laimennettiin 100 ml:lla dietyylieetteriä, suodatettiin, pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin, saatiin toisena eränä 1,40 g (10,3 %) vaaleanruskeita kiteitä.

Kun suodos laimennettiin isopropyyliaasetaatilla, saatiin kolmantena eränä 1,18 g (8,7 %) tuotetta.

Kokonaissaannoksi tuli 73,3 %.

Esimerkki 13

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus fluoribentseenissä

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5,04 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (1,2 g, 10 mmoolia) sekoitettiin 75 ml:aan fluoribentseeniä (kp. 85,1°C) kolvissa, joka oli varustettu jäähdyttimellä ja kuivausputkella, joka sisälsi vedetöntä kalsiumsulfaattia ("Drierite"). Seosta palautusjäähdytettiin ja reaktion kulkua seurattiin TLC-analyysillä (etyyliasetatti/etikkahappo 7:1). Heterogeenisena koko ajan säilyneessä reaktioseoksessa oli reaktio tapahtunut 72 tunnissa käytännöllisesti katsoen kokonaan. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin huoneen-

lämpötilaan ja saostunut tuote suodatettiin vakuumissa 40°C:ssa 5 tuntia, saatiin 2,13 g (93,4 %) tuotetta valkeahkoina kiteinä, sp. 161-162°C (haj.). Tuote identifioitiin NMR-analyysillä.

Esimerkki 14

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus tiofeenissä

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,87 g, 7,5 mmoolia) palautusjäähdytettiin 25 ml:ssa tiofeenia 7 tuntia, jona aikana tuote kiteytyi. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, sekoitettiin 30 minuuttia niin, että kiteytyminen tapahtui täydellisesti, ja suodatettiin. Kun sakka pestiin 0,5 ml:lla tiofeenia ja kuivatettiin vakuumissa 2 tuntia, saatiin 1,82 g (80,2 %) tuotetta valkoisina kiteinä, sp. 162-163°C (haj.). TLC-analyysi osoitti, että suodos sisälsi vielä tuotetta.

Esimerkki 15

3-(((5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)tio)-metyyli)-7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus asetonitriilissä

Seosta, jossa oli 7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (0,75 g, 2 mmoolia) ja 5-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-2-tiolia (0,33 g, 2,5 mmoolia) 10 ml:ssa reagenssilaatuista asetonitriiliä, palautusjäähdytettiin 2 tuntia 40 minuuttia. Tuote kiteytyi. Kun reaktioseos jäähdytettiin jäähauteella, sakka suodatettiin talteen, pestiin 3 ml:lla asetonitriiliä ja kuivatettiin 40°C:ssa vakuumissa, saatiin 0,61 g (67 %) tuotetta. Tuote identifioitiin NMR-analyysillä: δ 2,68 (s, 3, tetratsolin -CH₃), 3,72 (s, 2, 2-CH₂), 4,40 (q, 2, 3-CH₂S-, J_{AB}=13 Hz), 5,12 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 5,38 (s, 2, -CH₂CONH-), 5,72 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz), 9,00 (s, 1, tetratsolin 5-H) ja 9,17 (d, 1, -CH₂CONH-).

Esimerkki 16

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-formyylioksi-2-fenyyliasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa

7-(2-formyylioksi-2-fenyyliasetamido)kefalosporaanihappoa (2,17 g, 5 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,87 g,

69309

7,5 mmoolia) lisättiin 25 ml:aan 1,2-dikloorietaania ja näin saatua seosta palautusjäähdytettiin 6 tuntia. TLC-analyysiä varten otettiin näytteet 3 ja 6 tunnin kuluttua. Reaktioseosta kuumennettiin vielä 1 tunti ja sen jälkeen sen annettiin jäähtyä yön ajan. Liuotin haihdutettiin pois. Kun jäännökseen lisättiin dietyylieetteriä, se muuttui ensin kumimaiseksi ja sen jälkeen kiinteäksi. Kun sakka suodatettiin talteen, pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin, saatiin 1,90 g (77,0 %) tuotetta. NMR (DMSO- d_6) δ 3,52 (s, 2, 2-CH₂), 3,88 (s, 3, tetratsolin -CH₃), 4,10 (s, 2, 3-CH₂S-), 4,92 (d, 1, C₆-H), 5,62 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz), 6,06 (s, 1, -CHCONH-), 7,26 (s, 5, fenyyli-H) ja 8,28 (s, 1, ⁰-OCH).

Esimerkki 17

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(5-karboksi-5-(2,4-diklooribentsamido)valeramido)-3-kefem-4-karboksylihapon valmistus (A) asetonitriilissä ja (B) 1,2-dikloorietaanissa

(A) Seosta, jossa oli 7-(5-karboksi-5-(2,4-diklooribentsamido)valeramido)kefalosporaanihappoa (2,9 g, 5 mmoolia), 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (1,2 g, 10 mmoolia) ja 50 ml asetonitriiliä palautusjäähdytettiin yön yli (18 tuntia). TLC-analyysi osoitti, että reaktio oli tapahtunut noin 90 %:sesti. Kun reaktioseos haihdutettiin ja jäännös sekoitettiin etyyliasetaattiin ja suodatettiin, saatiin 1,51 g (48,3 %) tuotetta.

(B) Seosta, jossa oli 7-(5-karboksi-5-(2,4-diklooribentsamido)valeramido)kefalosporaanihappoa (2,9 g, 5 mmoolia), 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (1,2 g, 10 mmoolia) ja 50 ml 1,2-dikloorietaania, palautusjäähdytettiin 5 1/2 tuntia. TLC-analyysi osoitti, että reaktio oli tapahtunut noin 90 %:sesti. Liuotin dekantoitiin reaktioseoksesta ja jäljelle jäänyt venyvä massa hierrettiin palautusjäähdytettyyn eetteriin. Kun tuote suodatettiin talteen, saatiin 2,83 g (89,3 %) ruskeita kiteitä. NMR-analyysi vahvisti tuotteen identiteetin, mutta osoitti myös eetteriä. NMR (DMSO- d_6) δ 1,78 ja 2,26 (kumpikin m, adipoyylisivuketju), 3,66 (m, 2, 2-CH₂), 3,95 (s, 3, tetratsolin -CH₃), 4,30 (m, 2, 3-CH₂S-), 5,08 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 5,68 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz), 7,50 ja 7,62 (kumpikin s, 2,4-dikloorifenyyli) ja 9,00 (m, 2, kaksi -CONH).

Esimerkki 18

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (0,99 g, 2,5 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,58 g, 5 mmoolia) lisättiin 12,5 ml:aan 1,2-dikloorietaania ja reaktioseosta palautusjäähdytettiin. Palautusjäähdytyksessä poistettiin etikkahapposivutuote siten, että 1,2-dikloorietaani palautettiin kalsiumoksidin läpi. Palautusjäähdytystä jatkettiin 5 3/4 tuntia ja sen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja suodatettiin. Kun höytyväiset neulaset pestiin 10 ml:ssa 1,2-dikloorietaania ja kuivatettiin, saatiin 0,77 g (68,1 %) tuotetta.

Kun suodos haihdutettiin, saatiin vielä 0,04 g tuotetta (3,5 %).

Tuote identifioitiin TLC-analyysillä ja päätuote NMR-analyysillä. Tämän tuotteen ja esimerkin 5 tuotteen NMR-spektrit olivat identtiset.

Esimerkki 19

3-(((5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus asetonitriilissä

Seosta, jossa oli 7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia) ja 5-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-2-tiolia (2,64 g, 20 mmoolia) 25 ml:ssa asetonitriiliä, palautusjäähdytettiin yön ajan 79°C:ssa. TLC-analyysi osoitti, että kefalosporaanihappolähtöainetta oli hivenen verran jäljellä. Reaktioseoksesta suodatettiin öljymäinen jäännös pois ja liuotin poistettiin kierto-haihduttimessa. Kun jäännös kiteytettiin asetonitriili-isopropyyli-asetaatiseoksesta (1:1), sakka suodatettiin talteen, pestiin ja kuivatettiin tyhjöissä, saatiin 1,59 g (33,9 %) tuotetta, sp. 166°C. Tuote identifioitiin IR-, UV-, NMR-, MS- ja alkuaineanalyysillä. NMR (DMSO-d₆): δ 2,68 (s, 3, tetratsolin -CH₃), 3,68 (s, 2, 2-CH₂), 3,76 (s, 2, -CH₂CONH-), 4,38 (q, 2, 3-CH₂S-, J=13 Hz), 5,10 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 5,70 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz), 6,92 (d, 2, tiofeenin 3- ja 4-H), 7,37 (t, 1, tiofeenin 5-H) ja 9,10 (d, 1, -CH₂CONH, J=9 Hz).

Esimerkki 20

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,1,2-trikloorietaanissa

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (1,2 g, 10 mmoolia) lisättiin 25 ml:aan 1,1,2-trikloorietaania ja näin saatu seos kuumennettiin 100-101°C:seen. Reaktion kulkua seurattiin TLC-analyysillä ja, kun oli sekoitettu 4 tuntia 100-101°C:ssa, TLC-analyysi ei näyttänyt merkkiäkään kefalosporaanihapolähtöaineesta. Reaktioseos jäädytettiin huoneenlämpötilaan samalla sekoittaen. Seos ympätettiin ja sekoitusta jatkettiin yön yli. Tuote kiteytyi. Liuotin haihdutettiin pois ja lisättiin 25 ml 1,2-dikloorietaania. Liuotin suodatettiin jälleen pois ja tuote pestiin ja kuivattiin vakuumissa. Näin saatiin 0,98 g 3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappoa, sp. 158°C (haj.) (43,4 %).

Esimerkki 21

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus

(A) metyylietyyliketonissa ja (B) 1,1,2-trikloorietaanissa

(A) 7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (1,2 g, 10 mmoolia) lisättiin 25 ml:aan metyylietyyliketonia ja näin saatua seosta palautusjäädytettiin 48 tuntia. TLC-analyysi osoitti, että jäljellä oli vain hieman kefalosporaanihappoa. Reaktioseos pestiin liuoksella, jossa oli 2,5 g natriumbikarbonaattia ja 50 ml vettä. Vesikerros käsiteltiin 1 g:lla hiiltä ja lisättiin 50 ml etyyliasetaattia. pH säädettiin arvoon 1,6 liuoksella, jossa oli 4 ml metaanisulfonihappoa 30 ml:ssa vettä. Etyyliasetaattikerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin kiertohaihduttimessa öljymäiseksi jäännökseksi. Tuote kiteytettiin lisäämällä tipoittain 50 ml eetteriä. Kun sakka suodatettiin talteen, pestiin ja kuivattiin tyhjössä, saatiin 0,94 g (41,6 %) tuotetta. Tämän tuotteen ja esimerkin 5 tuotteen NMR-spektrit olivat identtiset.

(B) Reaktiossa käytettiin samoja lähtöaineita samoina määrinä kuin kohdassa (A), mutta liuottimena käytettiin 50 ml 1,1,2-trikloorietyleenä. Kun reaktioseosta oli palautusjäähdytetty 16 tuntia, TLC-analyysi osoitti, ettei kefalosporaanihappolähtöainetta ollut enää jäljellä. Tuotetta saatiin 0,47 g (20,8 %), kun erotus suoritettiin kohdassa (A) kuvatulla tavalla. Tämän tuotteen ja esimerkin 5 tuotteen NMR-spektrit olivat identtiset.

Esimerkki 22

3-(((1-metyyli-1H-tetratsoli-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-fenyyliasetamido)-7-metoksi-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa

7-(2-fenyyliasetamido)-7-metoksikefalosporaanihappoa (210 mg, 0,5 mmoolia), 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (87 mg, 0,75 mmoolia) ja 15 ml 1,2-dikloorietaania sekoitettiin ja samalla palautusjäähdytettiin 6 tuntia typpi-atmosfäärissä, ja tämän ajan kuluttua TLC-analyysi osoitti, että kefalosporaanihappolähtöainetta oli vain hivenen jäljellä. Reaktioseokseen lisättiin vielä 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (29 mg, 0,25 mmoolia) ja seosta palautusjäähdytettiin vielä 3 tuntia. TLC-analyysi ei osoittanut mitään merkittävää eroa. Reaktioseos pestiin 4 kertaa kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, bikarbonaattikerros pestiin kolme kertaa etyyliasetaatilla, lisättiin tuoretta etyyliasetaatia, jäähdytettiin 0°C:seen ja pH säädettiin 20 % suolahapolla arvoon 2,2. Kerrokset erotettiin ja vesikerros pestiin etyyliasetaatilla. Kun asetaattikerrokset yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin, saatiin 199 mg (83,6 %) vaaleanvihreätä vaahtomaista jäännöstä. Tuote identifioitiin TLC- ja NMR-analyysillä. NMR (CDCl₃ + 1d asetoni-d₆) δ 3,45 (s, 3, -OCH₃), 3,55 (s, 2, 2-CH₂), 3,75 (s, 2, OCH₂CO-), 3,9 (s, 3, CH₃ tetratsolissa), 4,4 (s, 2, 3-CH₂S-), 5,15 (s, 1, C₆-H), 7,35 (s, 5, Ø), 8,0 (s, 1, -CH₂CONH-) ja ~11,2 (s, 1, J=0 Hz, -COOH).

Esimerkki 23

3-(((2-bentsotiatsolyyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (1,0 g, 2,5 mmoolia) ja 2-merkaptobentsotiatsolia (0,625 g, 3,75 mmoolia)

69309

laitettiin kolviin, ilma poistettiin typellä, lisättiin 25 ml 1,2-dikloorietaania ja reaktioseosta palautusjäähdytettiin 24 tuntia samalla sekoittaen. Kun reaktioseos jäähdytettiin ja suodatettiin, saatiin 1,1 g (88 %) valkeahkoa tuotetta, sp. 190,5-191°C (haj.). Tuotetta kuivattiin yön yli vakuuissa 40°C:ssa ja analysoitiin. Tuote identifioitiin NMR-, UV-, MS-, IR- ja alkuaineanalyysillä. NMR (DMSO-d₆) δ 3,74 (s, 2, 2-CH₂), 3,80 (s, 2, -CH₂CONH-), 4,58 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=8 Hz), 6,96, 7,43 ja 7,96 (kukin m, fenyyli- ja tienyyliarenkaat), 9,10 (d, 1, -CH₂CONH-, J=8 Hz).

Esimerkki 24

3-(((5-(N-metyyliasetamido)-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-tio)-metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa

7-(2-(2-tienyyliasetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia) ja 5-(N-metyyliasetamido)-1,3,4-tiadiatsoli-2-tiolia (1,42 g, 7,5 mmoolia) lisättiin 50 ml:aan 1,2-dikloorietaania ja reaktioseosta palautusjäähdytettiin 10 tuntia. Kun reaktioseos jäähdytettiin, suodatettiin, pestiin 1,2-dikloorietaanilla ja kuivattiin vakuuissa, saatiin 2,06 g (78,3 %) tuotetta, sp. 178-179°C. Tuote identifioitiin IR-, UV-, NMR-, MS- ja alkuaineanalyysillä. NMR (DMSO-d₆) δ 2,42 (s, 3, -COCH₃), 3,74 (m, 7, 2-CH₂, tetratsolin -CH₃ ja -CH₂CONH-), 4,35 (q, 2, 3-CH₂, 3-CH₂, J=13 Hz), 5,10 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 5,70 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz), 6,96 ja 7,36 (kukin m, 3, tiofeenin H) ja 9,10 (d, 1, -CH₂CONH-, J=9 Hz).

Esimerkki 25

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(N-tert.-butoksykarbonyyli)-2-fenyyliglysyylimino)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa

1,2-dikloorietaania (45 ml) palautusjäähdytettiin niin, että vesi-liuotinaseotrooppi poistui, ja sen jälkeen tilavuus tislattiin 30 ml:ksi ja annettiin jäähtyä. Lisättiin 7-(N-tert.-butoksykarbonyyli)-2-fenyyliglysyylimino)kefalosporaanihappoa (253 mg, 0,5 mmoolia), liuos tislattiin 15 ml:ksi ja jäähdytettiin. 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (87 mg, 0,75 mmoolia) lisättiin,

reaktioseosta palautusjäähdytettiin typpiatmosfäärissä ja reaktion kulkua seurattiin TLC-analyysillä. 16 tunnin kuluttua TLC-analyysi osoitti, että lähtöainetta oli vain hivenen jäljellä. Reaktioseos pestiin 4 kertaa kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, bikarbonaattikerrokset yhdistettiin ja pestiin kaksi kertaa etyyliasetaatilla. Pestyihin bikarbonaattikerrokseen lisättiin tuoretta etyyliasetaatia, liuos jäähdytettiin 0°C:seen ja pH säädettiin 20 % suolahapolla arvoon 2,4. Kerrokset erotettiin. Vesikerros pestiin etyyliasetaatilla. Kun etyyliasetaatikerrokset yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin, saatiin 224 mg (80 %) tuotetta valkoisena vaahdona. Tuote identifioitiin TLC- ja NMR-analyysillä. NMR-analyysi osoitti, että kefalosporaaniähtöainetta oli vähän jäljellä (< 0,10 %).

Tuote suspendoitiin 10 ml:aan dietyylieetteriä ja hierrettiin 1 tunti. Eetteri dekantoitiin pois, lisättiin 10 ml tuoretta dietyylieetteriä ja hierrettiin vielä 1 tunti. Kun eetteri dekantoiitiin ja haihdutettiin kuiviin, saatiin tuote valkoisena jauheena. Tuote analysoitiin TLC- ja NMR-menetelmällä. NMR (CDCl₃) δ 1,45 (3, 9, -COO-tert.-C₄H₉), 3,6 (s, 2, 2-CH₂), 3,95 (s, 3, CH₃ tetratsolissa), 4,3 (s, 2, 3-CH₂S-), 4,9 (d, 1, J=6 Hz, C₆-H), 5,4 (d, 1, J=8 Hz, CH-), 5,75 (q, 1, J=4 Hz, C₇-H), 6,2 (d, 1, J=8 Hz, CH-), 7,4 (s, 5, NH), 7,65 (d, 1, J=8 Hz), -CONH) ja ~9,3 (s, 1, COOH).

Esimerkki 26

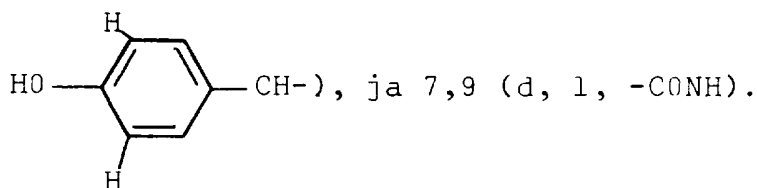
3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(N-(tert.-butoksikarbonyyli)-2-(p-hydroksifenyyli)glysyylimido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa

1,2-dikloorietaania (45 ml) palautusjäähdytettiin loukussa ja 15 ml liuotinta poistettiin. Jäljelle jäänyt 30 ml jäähdytettiin. 7-(N-(tert.-butoksikarbonyyli)-2-(p-hydroksifenyyli)glysyylimido)kefalosporaanihappoa (260,5 mg, 0,5 mmoolia) lisättiin ja liuos tislattiin 15 ml:ksi ja jäähdytettiin jälleen. Lisättiin 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (87 mg, 0,75 mmoolia), reaktioseos kuumennettiin 65-70°C:een ja reaktion kulkua seurattiin TLC-analyysillä. TLC-analyysi osoitti, että lähtöainetta ei ollut

juuri lainkaan jäljellä 3 tunnin kuluttua, ja reaktioseos käsiteltiin 4 tunnin kuluttua. Käsittely ja puhdistus tapahtuivat oleellisesti osin samoin kuin edellisessä esimerkissä. Epäpuhdasta tuotetta saatiin 189 mg (65,5 %) ja puhdistettua tuotetta 46 mg (noin 16 %). NMR (CDCl_3 + 2d asetoni d_6) δ 1,45 (s, 9, $-\text{COOtertC}_4\text{H}_9$), 3,35 (s, 2, 2-CH_2), 3,85 (s, 3, tetratsolin CH_3), 4,3 (s, 2, $3\text{-CH}_2\text{S-}$), 4,9 (d, 1, $J=6$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,3 (q, 1, $J=3$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 5,4 (s, 1, HO-CH-), 5,75 (d, 1, $J=6$ Hz, HO-CH-), 6,4 (s, 1, COOH), 6,8

NH
|

(d, 2, $J=8$ Hz,



Esimerkki 27

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-fenoksiasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus

1,2-dikloorietaanissa

1,2-dikloorietaania (60 ml) palautusjäähdytettiin lappoa käyttäen, 15 ml liuotinta poistettiin niin, että jäljelle jäi 45 ml, ja jäähdytettiin. 7-(2-fenoksiasetamido)kefalosporaanihappoa (406 mg, 1 mmoolia) lisättiin, liuos tislattiin 30 ml:ksi ja jäähdytettiin. 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (174 mg, 1,5 mmoolia) lisättiin ja reaktioseosta palautusjäähdytettiin typpi-atmosfäärissä 12 tuntia ja, kun tässä vaiheessa tehtiin TLC-analyysi 10:3 dietyyli-eetteri/ (3:1 etikkahappo/vesi), havaittiin tuotetta, ylimääräistä tiolireagenssia, hieman kefalosporaanihapporeagenssia ja tuntematonta yhdistettä. Tämän jälkeen reaktioseos käsiteltiin käytännöllisesti katsoen samalla tavalla kuin edellisissä esimerkeissä.

Esimerkit 28-31

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus fluoribentseenissä

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo valmistettiin neljällä eri reaktiolla käyttäen kussakin lähtöaineena eri kefalosporaanihappoa seuraavasti:

- 28: 3-(propionyylioksimetyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksylihappo (41 mg, 0,1 mmoolia)
- 29: 3-(2-metyylipropionyylioksimetyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksylihappo (42 mg, 0,1 mmoolia)
- 30: 3-(n-butyryylioksimetyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksylihappo (42 mg, 0,1 mmoolia)
- 31: 3-(syklobutylikarbonyylioksimetyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksylihappo (43 mg, 0,1 mmoolia).

Jokaisessa reaktiossa yhdiste suspendoitiin 10 ml:aan fluo-ribentsiiniä (kuivattu aluminosilikaattikuivausaineella "4-A Linde molecular sieve"). 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (jokaisessa reaktiossa 18 mg, 0,15 mmoolia) lisättiin ja reaktioseosta palautusjäähdytettiin 24 tuntia. Jokaisessa reaktiossa tuote saostui ja se suodatettiin talteen ja kuivattiin. TLC-analyysi etyyliasetaatti-etikkahapposeoksessa osoitti, että jokainen korvausreaktio oli tapahtunut kvantitatiivisesti. Kaikkien näiden tuotteiden ja vesiliuoksissa tapahtuneiden korvausreaktioiden tuotteiden NMR-spektrit vastasivat toisiaan.

Esimerkki 32

3-(((3-metyyli-1,2,4-oksadiatsoli-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksylihapon valmistus 1,1,2-trikloorietaanissa

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (396 mg, 1 mmoolia) suspendoitiin 40 ml:aan 1,1,2-trikloorietaania ja sen jälkeen lisättiin 3-metyyli-1,2,4-oksadiatsoli-5-tiolia (116 mg, 1 mmoolia). Reaktioseosta kuumennettiin öljyhauteella 113°C:ssa noin 3 tuntia ja sen jälkeen sen annettiin jäähtyä yön yli ja haihdutettiin öljyksi. Lisättiin etyyliasetaattia ja kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Etyyliasetaattiosa huuhdeltiin vielä kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla, vesikerrokset yhdistettiin ja uutettiin etyyliasetaatilla. Vesiosa kerrostettiin tuoreella etyyliasetaatilla, jäähdytettiin jäähauteella ja pH säädettiin 20 % suolahapolla arvoon 2,5. Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin jälleen. Etyyliasetaattikerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Kun jäännökseen lisättiin 1,1,2-trikloorietaania,

saatiin 220 mg (48 %) kiinteätä tuotetta. Tuote identifioitiin NMR-, IR- ja UV-analyysillä ja bioautogrammilla. NMR (DMSO- d_6) δ 2,35 (s, 3, oksadiatsolin CH_3), 3,7 (q, 2, $J=18$ Hz, $2-CH_2$), 3,8 (s, 2, $-CH_2CONH-$), 4,4 (q, 2, $J=14$ Hz, $3-CH_2S-$), 5,1 (d, 1, $J=5$ Hz, C_6-H), 5,6 (q, 1, $J=4$ Hz, C_7-H), 6,9, 7,3 (t, d, 3, tiofeenin H) ja 9,1 (d, 1, $J=8$ Hz, $-CH_2CONH-$).

Esimerkki 33

3-(((1-H-1,3,4-triatsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,1,2-trikloorietaanissa

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (396 mg, 1 mmoolia) suspendoitiin 30 ml:aan 1,1,2-trikloorietaania ja sen jälkeen lisättiin 1H-1,3,4-triatsoli-5-tiolia (100 mg, 1 mmoolia). Reaktioseos kuumennettiin $105^{\circ}C$:seen. 30 minuutin kuluessa tuote alkoi saostua. Kuumennusta jatkettiin 6 tuntia $100^{\circ}C$:ssa, ja sen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Kun suodatettiin ja huuhdottiin 1,1,2-trikloorietaanilla, saatiin 380 mg (87 %) tuotetta. Tuote identifioitiin IR-, NMR- ja UV-analyysillä ja bioautogrammilla. Bioautogrammi osoitti myös kefalosporaanihappolähtöaineen läsnäoloa ja pitoisuudeksi saatiin korkeapainenestekromatografialla 6,8 %. NMR (DMSO- d_6) δ 3,7 (s, 2, $2-CH_2$), 3,8 (3, 2, $-CH_2CONH-$), 4,2 (q, 2, $J=5$ Hz, $3-CH_2S-$), 5,1 (d, 1, $J=5$ Hz, C_6-H), 5,7 (q, 1, $J=4$ Hz, C_7-H), 7,0, 7,4 (t, d, 3, tiofeenin H), 8,45 (s, 3, triatsolin $>NH$) ja 9,13 (d, 1, $J=8$ Hz, $-CH_2CONH-$).

Esimerkki 34

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-fenyyliasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus kloroformissa

7-(2-fenyyliasetamido)kefalosporaanihappoa (195 mg, 0,5 mmoolia) suspendoitiin 75 ml:aan kloroformia ja sen jälkeen lisättiin 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (75 mg, 0,65 mmoolia). Reaktioseosta kuumennettiin öljyhauteella $80-85^{\circ}C$:ssa 3 tuntia ja sen jälkeen tislattiin pois 60 ml. TLC-analyysi osoitti hyvin vähän tuotetta ja sen vuoksi lisättiin 20 ml 1,2-dikloorietaania ja kuumennusta jatkettiin yön yli. Aamulla TLC-analyysi osoitti vain vähän kefalosporaanihappolähtöainetta. Kokonaisreaktioajaksi tuli 26 tuntia ja sen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Kun reaktioseos käsiteltiin käytännöllisesti katsoen

samalla tavalla kuin esimerkissä 32, saatiin 80 mg (35 %) puhdistettua tuotetta. Tuote identifioitiin NMR-, IR- ja UV-analyysillä ja bioautogrammilla. NMR (DMSO- d_6) δ 3,6 (s, 2, 2-CH₂), 3,7 (s, 2, -CH₂CONH-), 4,0 (s, 3, tetratsolin CH₃), 4,3 (s, 2, 3-CH₂S-), 5,1 (d, 1, J=5 Hz, C₆-H), 5,7 (q, 1, J=4 Hz, C₇-H), 7,3 (s, 5, $\emptyset$) ja 9,13 (s, 1, J=8 Hz, -CH₂CONH-).

Esimerkki 35

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-asetamido-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa

7-asetamidokefalosporaanihappoa (314 mg, 1 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (98 mg, 0,65 mmoolia) sekoitettiin 70 ml:aan 1,2-dikloorietaania, 50 ml tislattiin pois ja sen jälkeen reaktioseosta palautusjäähdytettiin 24 tuntia. Kun reaktioseos käsiteltiin käytännöllisesti katsoen samoin kuin esimerkissä 32, saatiin 120 mg (32 %) tuotetta. Tuote identifioitiin NMR-, IR- ja UV-analyysillä ja bioautogrammilla. NMR (DMSO- d_6) δ 1,97 (s, 3, CH₃CONH-), 3,7 (s, 2, 2-CH₂), 4,0 (s, 3, tetratsolin CH₃), 4,35 (s, 2, 3-CH₂S-), 5,1 (d, 1, J=5 Hz, C₆H), 5,7 (q, 1, J=4 Hz, C₇-H) ja 8,8 (d, 1, J=8 Hz, -CH₂CONH).

Esimerkki 36

3-(((3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (200 mg, 0,5 mmoolia) ja 3-metyyli-1,2,4-tiadiatsoli-5-tiolia (85 mg, 0,65 mmoolia) sekoitettiin 50 ml:aan 1,2-dikloorietaania ja seos kuumennettiin öljyhauteella 95°C:seen. Hauteen lämpötila pidettiin 19 tuntia 90°C:ssa. Sitten reaktioseos poistettiin hauteelta, annettiin jäähtyä ja pidettiin jääkaapissa vuorokausi. Lisättiin kolminkertainen tilavuus etyyliasetaattia ja pestiin kaksi kertaa 50 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Yhdistetyt vesipitoiset pesuliuokset uutettiin etyyliasetaatilla, kerrostettiin tuoreella etyyliasetaatilla ja jäähdytettiin jäähauteella. Seoksen pH säädettiin arvoon 2,0. Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin vielä etyyliasetaatilla. Kun yhdistetyt etyyliasetaattikerrokset pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesium-

sulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin, saatiin 252 mg vaahtoa. Kun kiteytettiin asetoni-dietyylieetteriseoksesta, saatiin 153 mg (65 %) tuotetta. Tuote identifioitiin NMR-, UV- ja IR-spektrillä ja bioautogrammilla. NMR (DMSO- d_6) δ 3,7 (s, 2, 2-CH₂), 3,8 (s, 2, -CH₂CONH), 4,5 (q, 2, J=15 Hz, 3-CH₂S-), 5,1 (d, 1, J=5 Hz, C₆-H), 5,7 (q, 1, J=4 Hz, C₇-H), 6,96, 7,38 (t, d, 3, tiofeenin H) ja 9,13 (d, 1, J=8 Hz, -CH₂CONH).

Esimerkki 37

3-(((2-pyrimidinyyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus asetonitriilissä

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia) 2-merkaptopyrimidiiniä (0,60 g, 5,5 mmoolia) sekoitettiin 25 ml:aan kuivaa asetonitriiliä ja seosta palautusjäähdytettiin yön yli (16 tuntia) samalla sekoittaen. TLC-analyysi osoitti, että reaktio oli tapahtunut täydellisesti. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja tuote suodatettiin talteen. Kun sakka pestiin 50 ml:lla asetonitriiliä ja kuivattiin tyhjässä 50°C:ssa 4 tuntia, saatiin 1,86 g (83,0 %) tuotetta valkeahkoina kiteinä, sp. 217°C (haj.). NMR-analyysi DMSO- d_6 :ssa ei osoittanut kumpaakaan lähtöainetta. Tuote identifioitiin IR-, UV- ja NMR-analyysillä. NMR (DMSO- d_6) δ 3,55 (q, 2, 2-CH₂, J=18 Hz), 3,74 (s, 2, -CH₂CONH), 4,28 (q, 2, 3-CH₂S-, J=13 Hz), 5,00 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 5,64 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz), 7,08 (m) ja 8,52 (d) (6, tiofeenin ja pyrimidiinin H) ja 9,00 (d, 1, -CH₂CONH-, J=9 Hz).

Esimerkki 38

3-(((2-pyrimidinyyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus etikkahapossa

Seosta, jossa oli 7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia), 2-merkaptopyrimidiiniä (0,6 g, 5,4 mmoolia) ja natriumasetaattia (0,41 g, 5 mmoolia) 25 ml:ssa jäätikkää, kuumennettiin 4 tuntia 85°C:ssa. Tuote kiteytyi reaktion kulessa. Kun reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja sakka suodatettiin talteen, pestiin etikkahapolla ja kuivattiin, saatiin 1,58 g (70,5 %) tuotetta valkoisina kiteinä, sp. 218°C (haj.). Tuote identifioitiin IR-, UV-, NMR- ja alkuaineanalyysillä. Tämän tuotteen ja esimerkin 37 tuotteen NMR-spektrit olivat identtiset.

Esimerkki 39

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihapon valmistus etikkahapossa

Seosta, jossa oli 7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia), 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,81 g, 7 mmoolia) ja natriumasetaattia (0,41 g, 5 mmoolia) 25 ml:ssa jää-etikkaa, kuumennettiin 75-77°C:ssa 8 tuntia. TLC-analyysi suoritettiin kerran tunnissa ja 8 tunnin kuluttua TLC-analyysi osoitti, että reaktio oli tapahtunut täydellisesti. Reaktioseos jäähdytettiin 40-45°C:seen ja etikkahappo poistettiin vakuumissa. Sitten jäännökseen lisättiin 50 ml etyyliasetaattia ja 50 ml vettä. Vesikerroksen pH säädettiin 1N rikkihapolla arvoon 1,5. Etyyliasetatikerros erotettiin, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja etyyliasetaatti poistettiin kiertohaihduuttimessa. Kevyt, öljymäinen jäännös liuotettiin 50 ml:aan etanolia ja lisättiin liuos, jossa oli 2 ml disykloheksyyliamiinia (10,2 mmoolia) 10 ml:ssa etanolia. Tuote saostui melkein välittömästi disykloheksyyliamiinisuolana, mutta sekoitusta jatkettiin vielä 15 minuuttia, ja kun tämän jälkeen sakka suodatettiin, pestiin etanolilla ja kuivattiin, saatiin 1,2 g (37,8 %) tuotetta, sp. 185-186°C. IR-, NMR- ja UV-analyysitulokset olivat identtiset aikaisemmin valmistetun saman tuotteen analyysitulosten kanssa.

Esimerkki 40

3-(((1-bentsyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia) ja 1-bentsyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (1,44 g, 7,5 mmoolia) lisättiin 25 ml:aan 1,2-dikloorietaania ja reaktioseosta kuumennettiin öljyhauteella 85°C:ssa yön yli samalla sekoittaen. TLC-analyysin mukaan ei lähtöainetta ollut jäljellä. Kun liuotin poistettiin kiertohaihduuttimessa, jäi vaahtomainen jäännös. Vaahtoon lisättiin 25 ml metanolia ja seosta kuumennettiin vesihauuteella, kunnes liukeneminen oli tapahtunut. Liuotin haihdutettiin kiertohaihduuttimessa ja tuote kiteytettiin. Kun sekoitettiin 15 minuuttia, sakka suodatettiin talteen, pestiin metanolilla ja kuivattiin vakuumissa, saatiin 1,6 g (60,6 %) tuotetta, sp. 171-171,5°C.

69309

Esimerkki 41

3-amidinotiometyyli-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus asetonitriilissä

Seosta, jossa oli 7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (3,12 g, 8 mmoolia) ja tioureaa (912 mg, 12 mmoolia) 15 ml:ssa asetonitriiliä (kuivattu aluminisilikaattikuivausaineella "4-A Linde molecular sieve"), kuumennettiin 24 tuntia 87°C:ssa samalla sekoittaen. Tunnin kuluessa reaktioseokseen alkoi syntyä sakkaa. Kun kuumennuksen loputtua sakka suodatettiin talteen kuumasta reaktioseoksesta ja kuivattiin, saatiin 2,5 g (76 %) tuotetta.

Alkuaineanalyysi: teoreettinen C 43,68 H 3,91 N 13,58

laskettu C 43,50 H 4,03 N 1,329.

Tuote identifioitiin NMR-analyysillä.

Esimerkki 42

3-bentsoyylitiometyyli-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus isopropyyliaasetaatissa

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (1,0 g, 2,5 mmoolia) ja tiobentsoehappoa (510 mg, 3,7 mmoolia) suspendoitiin 20 ml:aan vedetöntä isopropyylialkoholia ja kaikki reagoivat aineet saatiin liukenemaan, kun suspensiota palautusjäähdytettiin 31 tuntia. Kun liuotin haihdutettiin vakuumissa, saatiin jäänös, joka TLC-analyysin mukaan sisälsi tuotteen ja lähtöaineen seoksen (60:40 %).

Kun suoritettiin preparatiivinen paksukerroskromatografia silikalevyillä (eluenttina asetoni-etikkahapposeos 16:1), saatiin tuotenäyte puhdistettuna. NMR (DMSO-d₆/D₂O) δ 3,50 ABq, 2H, 2-CH₂, J=6 Hz, J=19 Hz), 3,82 (s, 2H, -CH₂CONH-), 4,20 (d, 2H, 3-CH₂S-, J=5 Hz), 5,03 (d, 1H, C₆-H, J=5 Hz), 5,69 (d, 1H, C₇-H, J=5 Hz), 6,89-8,0 (m, 8H, aromaattisia).

Esimerkki 43

3-((fenyyli)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia) ja bentseenitiolia (0,75 ml, 7,5 mmoolia) lisättiin 25 ml:aan 1,2-dikloorietaania. Kun reaktioseosta oli palautusjäähdytetty yön yli, TLC-analyysi osoitti kefalosporaanihappolähtöaineen hävinneen. Liuotin haihdutettiin kiertohaihduttimessa, jään-

nökseen lisättiin 25 ml etanolia ja kuumennettiin niin, että tapahtui osittainen liukeneminen. Liukeneminen tapahtui täydellisesti, kun lisättiin 25 ml metanolia ja kuumennettiin. Liuos suodatettiin puuvillan läpi, käsiteltiin 2,0 g:lla hiiltä ja suodatettiin suodatusapuaaineen läpi. Liuotin poistettiin kiertohaihduttimessa. Jäännökselle tehty NMR-analyysi osoitti, että jäljellä oli vielä hieman tiolilähtöainetta.

Jäännös suspendoitiin 25 ml:aan isopropyyliaasettaattia, suodatettiin ja pidettiin yön yli jääkaapissa. Tiolin poistamiseksi suodos laimennettiin 25 ml:lla etyyliasettaattia ja pestiin 25 ml:lla laimeata natriumbikarbonaattiliuosta. Etyyliasettaattikerros lisättiin 25 ml:aan vettä ja pH säädettiin rikkihapolla arvoon 1,4. Kun etyyliasettaattikerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kiertohaihduttimessa, saatiin 0,92 g (19,4 %) vaahtomaista tuotetta. NMR (DMSO- d_6) δ 3,58 (m, 2, 2-CH₂), 3,75 (s, 2, -CH₂CONH-), 4,12 (q, 2, 3-CH₂S-, J=13 Hz), 5,08 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 5,66 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz), 7,15 (m, 8, tiofeenin ja fenyylin H) ja 9,10 (d, 1, -CH₂CONH-, J=9 Hz).

Esimerkki 44

3-(((5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)tio)metyyli)-7-(2-fenyyliasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa

Seosta, jossa oli 7-(2-fenyyliasetamido)kefalosporaanihappoa (1,95 g, 5 mmoolia) ja 5-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-2-tiolia (0,99 g, 7,5 mmoolia) 25 ml:ssa 1,2-dikloorietaania, palautusjäähdytettiin 16 tuntia. TLC-analyysi osoitti, että kefalosporaaniähtöainetta oli hieman jäljellä. Tuote kiteytyi reaktion aikana. Kun reaktioseos jäähdytettiin 0-5°C:seen, sakka suodatettiin talteen, pestiin kylmällä 1,2-dikloorietaanilla ja kuivattiin vakuuissa, saatiin 1,82 g (78,8 %) tuotetta, 171-172°C. NMR (DMSO- d_6) δ 2,70 (leveä s, 2, 2-CH₂), 4,40 (q, 2, 3-CH₂S-, J=13 Hz), 5,12 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 5,72 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz), 7,28 (s, 5, fenyylin H) ja 9,08 (d, 1, -CH₂CONH-, J=9 Hz).

Esimerkki 45

3-((metyyli(tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus metyleenikloridissa

Seosta, jossa oli 7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (24 g, 60 mmoolia), 7,0 ml metaanitiolia ja 600 ml metyleenikloridia, kuumennettiin 18 tuntia astiassa 84-86°C:ssa samalla sekoittaen. Sitten reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Pieni määrä liukenematonta ainetta suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin. Jäännös sekoitettiin etyyliasetaattiin ja suodatettiin. Suodokseen lisättiin noin 150 ml vettä, sekoitettiin ja pH säädettiin 1N natriumhydroksidiliuoksella arvoon 5,5. Vesifaasi erotettiin ja väkevöitiin noin 75 ml:ksi, lisättiin 75 ml vettä ja pH säädettiin jäätikalla arvoon 3,8. Seosta josta alkoi saostua amorfista kiinteää ainetta, sekoitettiin 3 tuntia jäähauteella ja pidettiin yön yli jääkaapissa. Sitten suodokseen lisättiin 100 ml etyyliasetaattia ja pH säädettiin väkevällä suolahapolla arvoon 2,0. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerros uutettiin yhdellä 100 ml:n erällä ja yhdellä 150 ml:n erällä etyyliasetaattia. Kun orgaaniset faasit yhdistettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihdutettiin, saatiin meripihkanvärinen vaahto. Se liuotettiin 50 ml:aan etyyliasetaattia, ympättiin halutulla tuotteella ja pidettiin yön yli jääkaapissa. Kun muodostuneet kiteet suodatettiin talteen, pestiin kylmällä isopropyyliaasetaatilla ja kuivatettiin vakuuissa 50°C:ssa, saatiin 3,2 g (14 %) tuotetta, NMR δ 2,00 (s, 3, 3-CH₂SCH₃), 3,74 (m, 3-CH₂S-, 2-CH₂ ja -CH₂CONH-), 5,14 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 6,64 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz), 7,15 (m, 3, tiofeenin H) ja 9,12 (d, 1, -CH₂CONH-, J=9 Hz).

Esimerkki 46

7-(2-formyylioksi-2-fenyyliasetaamido)-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-3-kefem-4-karboksyylihapon natrium-suolan valmistus bentseenissä

Seosta, jossa oli 7-(2-formyylioksi-2-fenyyliasetaamido)-kefalosporaanihappoa (2,17 g, 4,65 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,87 g, 7,5 mmoolia) 25 ml:ssa bentseeniä, palautusjäähdytettiin 12 tuntia noin 80°C:ssa. Reaktion aikana lasiastiaan muodostui kerros pehmeätä massaa. Jäähdyessään massa kovettui

lasimaiseksi kiinteäksi aineeksi. TLC-analyysi osoitti, että massa sisälsi vain hieman tuotetta ja suurin osa oli jonkun deformyloidun tuotteen kanssa syntynyttä tuotetta. Reaktioseos haihdutettiin lisätyn asetonin kanssa vaahdoksi, joka liuotettiin 35 ml:aan kuivaa asetonia ja käsiteltiin 10 ml:lla liuosta, jossa oli 1,25 g natrium-2-etyyliheksanoaattia (7,5 mmoolia) asetonissa. Tuote kiteytyi natriumsuolana. Kun sakka suodatettiin tunnin kuluttua, pestiin 20 ml:lla asetonia ja kuivattiin, saatiin 1,38 g (58 %) tuotetta. Tuote identifioitiin TLC- ja NMR-analyysillä. (NMR (D_2O) δ 3,48 (q, 2, $-CH_2$, $J=18$ Hz), 4,00 (s, 3, tetratsolyylin $-CH_3$), 4,10 (m, 2, $3-CH_2S-$), 5,05 (d, 1, C_6-H , $J=5$ Hz), 5,70 (d, 1, C_7-H , $J=5$ Hz), 6,24 (s, 1, $-CHCONH-$), 7,50 (m, 5, fenyylin H) ja 8,33 (s, 1, $-O\overset{O}{\underset{||}{C}}H$).

Esimerkki 47

7-(2-formyylioksi-2-fenyyliasetamido)-3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-1-yyli)tio)metyyli)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus hiilitetrakloridissa.

Seosta, jossa oli 7-(2-formyylioksi-2-fenyyliasetamido)kefalosporaanihappoa (2,17 g, 4,65 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,87 g, 7,5 mmoolia) 25 ml:ssa hiilitetrakloridia, palautusjäähdytettiin (noin $77^\circ C$) 12 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja pinnalle jäänyt liuos dekantoitiin puolikiinteästä aineesta. Kiinteään aineeseen lisättiin 25 ml 1,2-dikloorietaania samalla lämmittäen. Tuote kiteytyi. Kun seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin noin 1 tunti, sakka suodatettiin talteen, pestiin 10 ml:lla 1,2-dikloorietaania ja kuivattiin tyhjässä yön yli $45^\circ C$:ssa, saatiin 1,54 g (65 %) tuotetta valkoisina kiteinä. Tuote identifioitiin NMR- ja TLC-analyysillä, ja jälkimmäinen osoitti, että deformyloitua tuotetta oli hieman läsnä. Tämän tuotteen ja esimerkin 16 tuotteen NMR-spektrit olivat identtiset.

Esimerkki 48

3-(((3-metyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa.

7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-(karbamoyylioksimetyyli)-3-kefem-4-karboksyylihappoa (100 mg, 0,25 mmoolia) suspendoitiin 25 ml:aan 1,2-dikloorietaania ja seosta sekoitettiin samalla, kun lisättiin 3-metyyli-1,2,4-oksadiatsoli-5-tiolia (35 mg, 0,30 mmoolia). Reaktioseosta kuu-

mennettiin öljyhauteella 110°C:ssa niin, että saatiin tislatuksi 5 ml ja sen mukana mahdollinen pieni vesimäärä. Öljyhauteen lämpötila laskettiin 90-95°C:seen ja reaktioseosta pidettiin tässä lämpötilassa 19 tuntia ja sen jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Liukenematon aine suodatettiin pois ja pestiin 1,2-dikloorietaanilla ja dietyylieetterillä. TLC-analyysi osoitti, että suurin osa oli reagoimatonta lähtöainetta ja tuotetta oli vain hivenen verran.

Suodos haihdutettiin ja öljymäinen jäännös erotettiin natriumkarbonaattiliuoksen ja etyyliasetaatin välille. Vesiliuos kerrotettiin tuoreella etyyliasetaatilla, jäähdytettiin jäähauteella ja pH säädettiin 20 % suolahapolla arvoon 2,5. Orgaaninen kerros erotettiin. Vesikerros uutettiin tuoreella etyyliasetaatilla, etyyliasetaattiliuokset yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin öljymäiseksi jäännökseksi. Kun kiteytettiin heksaanin ja dietyylieetterin seoksesta (1:1), saatiin 13 mg (11,5 %) tuotetta. Tuote identifioitiin NMR- ja IR-analyysillä, ja voitiin havaita, että kyseessä oli sama tuote kuin esimerkissä 32.

Esimerkki 49

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(tert.-butoksikarbonyyli)-2-fenyyliasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus nitrometaanissa.

Seosta, jossa oli 7-(2-(tert.-butoksikarbonyyli)-2-fenyyliasetamido)kefalosporaanihappoa (490 mg, 1 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (145 mg, 1,25 mmoolia) 15 ml:ssa kuivaa nitrometaania, kuumennettiin 8 tuntia 85-90°C:ssa typpi-atmosfäärissä. TLC-analyysissä löydettiin ylimääräistä tiolireagenssia ja dekarboksyloitunutta tuotetta, mutta ei kefalosporaanihappolähtöainetta. Nitrometaani haihdutettiin pois. Oranssi vaahtomainen jäännös liuotettiin 10 ml:aan kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, lisättiin 20 ml vettä ja seos pestiin perättäisesti etyyliasetaatilla kunnes pesuliuokset olivat puhtaita. Etyyliasetaattipesuliuokset yhdistettiin, lisättiin 20 ml vettä, seos jäähdytettiin 0°C:seen ja pH säädettiin 20 % suolahapolla arvoon 2,2. Kerrokset erotettiin ja vesikerros pestiin etyyliasetaatilla. Kun etyyliasetaattiliuokset yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä natriumkloridilla, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin, saatiin 455 mg (83 %) tuotetta vaahtomaisena jäännöksenä. TLC-analyysituloksena oli erinomainen osoittaminen tuotetta, hieman tiolia ja hieman dekarboksyloituja tuotetta.

455 mg (0,833 mmoolia) tuotetta liuotettiin 7 ml:aan etyyliasetaatia, ja kun litiumasetaatia (0,833 ml) lisättiin tipoittain samalla sekoittaen, syntyi ruskea sakka, joka oli litiumsuola. Kun sakka suodatettiin talteen, pestiin etyyliasetaatilla ja kuivattiin yön yli tyhjössä huoneen lämpötilassa, saatiin 368 mg (80 %) tuotetta. Tuote identifioitiin TLC-, NMR-, alkuaine-, IR- ja UV-analyysillä sekä bioautogrammilla. TLC-analyysi antoi tulokseksi hieman dekarboksyloitunutta ainetta. NMR (CDCl_3) δ 1,4 (s, 9, $-\text{COOtertC}_4\text{H}_9$), 3,6 (3, 2, 2-CH_2), 3,85 (s, 3, tetratsolin CH_3), 4,3 (s, 2, $3\text{-CH}_2\text{S-}$), 4,44 ja 4,45 (2s, 1, OCH-), 4,9 (d, 1, $J=6$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,8 (q, 1, $J=6$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 7,35 (s, 5, O), 8,2 ja 7,8 (2d, 1, $J=9$ Hz, $-\text{CONH-}$) ja 9,3 (s, 1, $-\text{COOH}$).

Esimerkki 50

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(N-((1,3-dimetyyliureido)karbonyyli)-2-fenyyliglysyliamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus nitrometaanissa.

7-(N-((1,3-dimetyyliureido)karbonyyli)-2-fenyyliglysyliamido)kefalosporaanihappoa (130 mg, 0,25 mmoolia) suspendoitiin 5 ml:aan nitrometaania ja lisättiin 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (43,5 mg, 0,375 mmoolia). Reaktioseosta sekoitettiin typpiatmosfäärissä 12 tuntia 85°C :ssa ja sen jälkeen huoneen lämpötilassa viikonlopun ajan. Kun reaktioseos sen jälkeen suodatettiin ja kiinteä aine pestiin pienellä määrällä nitrometaania ja kuivattiin vakuumiunissa 35°C :ssa, saatiin 83 mg (58 %) tuotetta. Tuote identifioitiin TLC-, NMR-, IR-, UV ja alkuaineanalyysillä ja bioautogrammilla. NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ 2,65 (d, 3, $J=4$ Hz, $-\text{CONHCH}_3$), 3,15 (s, 3, $\text{CONCH}_3\text{CO-}$), 3,6 (s, 2, 2-CH_2), 3,9 (s, 3, tetratsolin CH_3), 4,3 (s, 2, $3\text{-CH}_2\text{S-}$), 5,0 (d, 1, $J=5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,5 (d, 1, $J=7$ Hz, OCHCO), 5,7 (q, 1, $\text{C}_7\text{-H}$), 5,8 (q, 1, $-\text{CONHCH}_3$), 7,4 (s, 5, O), 9,3 (d, 1, $J=8$ Hz, OCHCONH-) ja 10 (d, 1, $J=8$ Hz, OCH-CO-).

NH
|

Esimerkki 51

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus asetonitriilissä, tetrabutyyliammoniumjodidia lisätty.

Seosta, jossa oli 7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia), 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (1,2 g, 10 mmoolia) ja tetrabutyyliammoniumjodidia (0,2 g) 25 ml:ssa kuivaa asetonitriiliä, palautusjäähdytettiin 8 tuntia. Sitten reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja liuotin poistettiin kiertohaiduttimessa. Jäännös käsiteltiin kuumalla seoksella, jossa oli 25 ml

isopropyyliasetaatia ja 5 ml asetonitriiliä, suodatettiin ja annettiin hitaasti jäähtyä. Kun sakka suodatettiin talteen, pestiin isopropyyliasetaatilla ja kuivattiin, saatiin 1,30 g (57,5 %) tuotetta kevyinä kermanvärisinä kiteinä. Tämän tuotteen ja esimerkin 5 tuotteen NMR-spektrit olivat identtiset.

Esimerkki 53

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa, tetrabutyyliammoniumjodidia lisätty

Esimerkin 52 reaktio toistettiin, mutta liuottimena käytettiin 1,2-dikloorietaania. Kun lisättiin 2 ml disykloheksyyliamiinia, saatiin 1,55 g (48,9 %) tuotetta disykloheksyyliamiinisuolana. Tämän tuotteen ja esimerkin 1 tuotteen NMR-spektrit olivat identtiset.

Esimerkki 54

3-((fenyyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa, 1-metyyli-5-(metyylitio)-1H-tetratsolia lisätty

Seosta, jossa oli 7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia), bentseenitiolia (0,75 ml, 75, mmoolia) ja 0,65 g 1-metyyli-5-(metyylitio)-1H-tetratsolia 25 ml:ssa 1,2-dikloorietaania, palautusjäähdytettiin. TLC-analyysi osoitti, että reaktio oli tapahtunut täydellisesti 14 tunnissa. Liuotin poistettiin kiertohaihduttimessa ja jäännös uutettiin useaan kertaan dietyylieetterillä. Kun liuotin poistettiin, saatiin 1,66 g (74 %) ruskeata kiinteätä tuotetta. Tämän tuotteen ja aikaisemmissa esimerkeissä valmistetun saman tuotteen IR- ja NMR-spektrit olivat identtiset.

Esimerkki 55

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyliasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus isopropanolissa

Seos, jossa oli 7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,87 g, 7,5 mmoolia) 25 ml:ssa isopropanolia laitettiin kolviin (varustettu jäähdyttimellä, jossa oli vedetöntä "Drierite"-kalsiumsulfaattia sisältävä kuivausputki). Kolvi upotettiin öljyhauteeseen, jonka lämpötila oli 84-85°C. Reaktion kulkua seurattiin TLC-analyysillä. Kun reaktioseosta oli pidetty 40 tuntia 82-83°C:ssa, vain puolet kefalosporaanihaposta oli reagoinut.

69309

Esimerkki 55

3-((2-oksatsolyylitio)metyyli)-7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus nitrometaanissa

Suspensio, jossa oli 7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)-kefalosporaanihappoa (0,38 g, 1,0 mmoolia) 2-oksatsolitoliä (0,11 g, 1,1 mmoolia) 5 ml:ssa nitrometaania, upotettiin öljyhautteeseen, jonka lämpötila oli 90-91°C. Reaktioseos pidettiin typpiatmosfäärissä. 20 minuutin kuluttua kaikki reagoiva aine oli liuennut ja 35 minuutin kuluttua tuote alkoi kiteytyä. Kun reaktioseos 6 tunnin kuluttua jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, sakka suodatettiin talteen, pestiin 7 ml:lla nitrometaania, kuivattiin ilmassa ja sen jälkeen vakuuissa 3 tuntia 40°C:ssa, saatiin 0,36 g (85,7 %) tuotetta valkeahkoina kiteinä, sp. 196°C (haj.). NMR-analyysi osoitti, että tuotteessa oli 70 % haluttua yhdistettä ja 30 % kefalosporaanihappolähtöainetta.

Kun uudelleenkiteytettiin seoksesta, jossa oli 5 ml DMSO-d₆ ja 10 ml vettä, suodatettiin ja sakka pestiin 5 ml:lla vesi-DMSO-d₆-seosta (2:1) ja kuivattiin ensin ilmassa ja sitten vakuuissa 50°C:ssa 6 tuntia, saatiin 0,26 g tuotetta. NMR-analyysi osoitti, että tuote sisälsi 87 % haluttua yhdistettä ja 13 % kefalosporaanihappolähtöainetta. Kun vielä uudelleenkiteytettiin seoksesta, jossa oli 3 ml DMSO-d₆ ja 6 ml vettä, siten, että sekoitettiin 1 tunti, saatiin 0,21 g tuotetta. NMR-analyysi (DMSO-d₆) osoitti, että kefalosporaanihappolähtöaineen määrä oli vähentynyt 5 prosenttiin, ja halutun yhdisteen arvot olivat seuraavat: δ 3,75 (s, 2, 2-CH₂), 4,34 (q, 2, 3-CH₂S-, J=14 Hz), 5,16 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 5,76 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz, J=9 Hz), 5,44 (s, 2, -CH₂CONH-), 7,28 (s, 1, oksatsolin C₄-H), 8,14 (s, 1, oksatsolin C₅-H), 9,37 (s, 1, tetratsolin H) ja 9,53 (d, 1, -CONH-, J=9 Hz).

Esimerkki 56

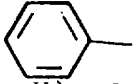
3-((2-oksatsolyylitio)metyyli)-7-(2-formyylioksi-2-fenyyli-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa

Liuosta, jossa oli 7-(2-formyylioksi-2-fenyyliasetamido)-kefalosporaanihapon metyleenikloridisolvaattia (0,52 g, 1 mmoolia) ja 2-oksatsolitoliä (0,12 g, 1,1 mmoolia) 20 ml:ssa 1,2-dikloorietaania, palautusjäähdytettiin 15 tuntia ja jäähdytettiin sen jälkeen huoneenlämpötilaan. TLC-analyysi osoitti, että reaktio oli tapahtunut täydellisesti. Reaktioseos väkevöitiin kiertohaihdutti-

69309

messä 10 ml:ksi, ja kun sen annettiin seisoa, muodostui hyytelömäisiä kiteitä. Kun kiteet suodatettiin talteen, pestiin 1,2-dikloorietaanilla ja kuivattiin, saatiin 0,12 g harmaata kiinteätä ainetta.

Kun liuotin poistettiin suodoksesta, saatiin 0,45 g vaaleankeltaista vaahtoa. Kun vaahto sekoitettiin 25 ml:aan dietyylieetteriä, suodatettiin, pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin, saatiin 0,21 g vaaleankeltaista jauhetta. Tuotteen NMR-arvot olivat 3,56 (m, 2, 2-CH₂), 4,24 (q, 2, 3-CH₂S-, J=13 Hz), 5,00 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 5,70 (q, 1, C₇-H, J=5 Hz), 6,14

(s, 1,  CH-), 7,25 (s, 1, oksatsolin C₄-H), 7,45 (m, 5, fenyylin H), 8,12 (s, 1, oksatsolin C₅-H), 8,35 (s, 1, -CHO) ja 9,40 (d, 1, -CONH-, J=9 Hz).

Esimerkki 57

3-(((4-fenyyli-2-tiatsolyyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus asetonitriilissä

Seosta, jossa oli 7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (2,0 g, 5 mmoolia) ja 4-fenyyli-2-tiatsolitiolia (1,44 g, 7,5 mmoolia) 35 ml:ssa asetonitriiliä, palautusjäähdytettiin 16 tuntia siten, että seosta suojattiin ilman kosteudelta käyttämällä vedetöntä kalsiumsulfaattia ("Drierite") sisältävää kuivausputkea. TLC-analyysi osoitti, että reaktio oli tapahtunut täydellisesti. Kun reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, sekoitettiin 2 tuntia, kiteet suodatettiin talteen, pestiin asetonitriilillä ja kuivattiin, saatiin 2,25 g (85,6 %) tuotetta, sp. 180°C (haj.). Tuote identifioitiin NMR-analyysillä.

Esimerkki 58

3-(((5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus nitrometaanissa

7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (1,92 g, 5 mmoolia) ja 5-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-2-tiolia (0,79 g, 6 mmoolia) lisättiin 25 ml:aan alumiinioksidilla käsiteltyä nitrometaania ja reaktioseos kuumennettiin öljyhauteella 95°C:seen ja

sitä sekoitettiin kaikkiaan 4 tuntia tässä lämpötilassa. TLC-analyysi osoitti reaktion tapahtuneen lukuunottamatta vähäistä jäljelle jäänyttä kefalosporaanihappolähtöainemäärää (alle 2 %). Kun reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, pestiin nitrometanilla ja kuivatettiin vakuumissa, saatiin 2,11 g (92,5 %) tuotetta, sp. 183,5°C (haj.). Tuote identifioitiin NMR-analyysillä.

Esimerkki 59

3-(((5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylimahon valmistus propionitriilissä

7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (1,92 g, 5 mmoolia) ja 5-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-2-tiolia (0,99 g, 7,5 mmoolia) lisättiin 25 ml:aan propionitriiliä (käsitelty neutraalilla alumiinioksidilla) ja seos kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan (97°C). Reaktioseosta palautusjäähdytettiin 9 tuntia samalla sekoittaen. TLC-analyysissä näkyi vain hieman kefalosporaanihappolähtöainetta. Kun reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, suodatettiin, pestiin propionitriilillä ja kuivatettiin vakuumissa, saatiin 2,04 g (89,5 %) tuotetta, sp. 186,5°C (haj.). Tuote identifioitiin NMR-analyysillä.

Esimerkki 60

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-formyylioksi-2-fenyyliasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimahon valmistus 1,2-dikloorietaanissa

7-aminokefalosporaanihappoa (7-ACA) (13,62 g, 0,05 moolia) suspendoitiin 100 ml:aan 1,2-dikloorietaania ja sen jälkeen lisättiin trimetyylisilyliasetamidia (26,25 g, 0,200 moolia). Reaktioseos kuumennettiin 40°C:seen niin, että muodostui samea liuos, joka sitten jäähdytettiin 20°C:seen. 20 minuutin aikana lisättiin tipoitain liuos, jossa oli 2-formyylioksi-2-fenyyliasetyylikloridia (10,92 g, 0,055 moolia) 25 ml:ssa 1,2-dikloorietaania, ja lämpötilan annettiin nousta 30°C:seen. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia, lisättiin 100 ml 1,2-dikloorietaania ja reaktioseos pestiin sen jälkeen kolme kertaa 100 ml:lla vettä. Vesiliuokset yhdistettiin ja pestiin kaksi kertaa 50 ml:lla 1,2-dikloorietaania ja nämä puolestaan pestiin 40 ml:lla vettä. 1,2-dikloorietaanikerrokset yhdistettiin, sekoitettiin 20 minuuttia aktiivihien kanssa (2,0 g)

("Darco G-60") ja suodatettiin piimaan läpi ("Hyflo"). Liuosta oli kaikkiaan 375 ml ja se sisälsi halutun 7-(2-formyylioksi-2-fenyyliasetamido)kefalosporaanihapon. Tämä liuos haihdutettiin 30°C:ssa 336 g:ksi, joka sisälsi arviolta 250 ml 1,2-dikloorietaania ja 22 g 7-(2-formyylioksi-2-fenyyliasetamido)kefalosporaanihappoa. Lisättiin seos, jossa oli 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (6,39 g, 55 mmoolia) 250 ml:ssa 1,2-dikloorietaania, ja reaktioseos kuumentettiin palautusjäähdytyslämpötilaan. Vesi (ilmeisesti aikaisemmista pesuista jäänyt) aseotropoitiin jäähdyttäjään, joka oli varustettu loukulla, johon vesi kerääntyi. 12 tunnin palautusjäähdytyksen jälkeen TLC-analyysi näytti lähes normaalia reaktiota. Kun reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja ympättiin, saostui 3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-formyylioksi)-2-fenyyliasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappoa. Kun sakka 2 tunnin kuluttua suodatettiin ja pestiin 63 ml:lla 1,2-dikloorietaania, saatiin 13,90 g (56,7 % 7-ACA:n mukaan laskettuna). Tuotteen TLC oli puhdas. Tämän tuotteen ja esimerkin 16 tuotteen NMR-spektrit olivat identtiset.

Esimerkki 61

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-formyylioksi-2-fenyyliasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa

7-(2-formyylioksi-2-fenyyliasetamido)kefalosporaanihappoa (2,33 g, 5 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,64 g, 5,5 mmoolia) lisättiin 25 ml:aan 1,2-dikloorietaania ja seosta palautusjäähdytettiin 12 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja sen jälkeen se kuumennettiin uudestaan palautusjäähdytyslämpötilaan ja 10 ml liuotinta tislattiin pois. Sitten lisättiin tipoittain 10 ml hiilitetrakloridia lähellä palautusjäähdytyslämpötilaa (77°C). Saadun seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan samalla, kun sekoitusta jatkettiin 1 tunti. Kun sakka suodatettiin talteen, pestiin 14 ml:lla hiilitetrakloridin 40 % 1,2-dikloorietaaniliuosta ja kuivattiin 50°C:ssä vakuumissa, saatiin 2,12 g (86,5 %) vaaleata kiinteätä ainetta. Tämän tuotteen ja esimerkin 16 tuotteen NMR-spektrit olivat identtiset.

Esimerkki 62

3-(((5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)tio)metyyli)-7-(3-klooripropionamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus nitrometaanissa.

Suspensiota, jossa oli 7-(3-klooripropionamido)kefalosporaanihappoa (1,0 g, 2,5 mmoolia) ja 5-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-2-tiolia (0,4 g, 3 mmoolia) 20 ml:ssa nitrometaania, sekoitettiin öljyhauteella 95-96°C:ssa. TLC-analyysi osoitti, että reaktio oli tapahtunut täydellisesti 3 tunnissa. Kun reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä, saatiin kevyt punainen öljy, joka kiteytyi seisoessaan huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Kun kiteet sekoitettiin etyyliasetaattiin (15 ml), suodatettiin, pestiin etyyliasetaatilla ja kuivattiin, saatiin 0,64 g (55,2 %) tuotetta. Tuote identifioitiin IR-, UV-, NMR- ja mikroanalyysillä ja titraamalla. Analyysi: $C_{16}H_{19}ClN_4O_4S_3$: laskettu C 41,51 H 4,14 N 12,10

S 20,78 Cl 7,66

löydetty C 41,70 H 4,23 N 11,84

S 20,51 Cl 7,88

Esimerkit 63-68

7-metoksi-7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)kefalosporaanihapon korvaus erilaisilla tioleilla nitrometaanissa.

7-metoksi-7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)kefalosporaanihappo saatettiin reagoimaan eri tiolien kanssa nitrometaanissa. Valmistus tapahtui oleellisilta osiltaan samoin kuin edellisessä esimerkissä, mutta tuote puhdistettiin reagoimattomasta lähtöainesta korkeapainenestekromatografisesti. Tuotteet ja identifiointitiedot olivat seuraavat:

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-metoksi-7-(2-1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo, UV_{maks} (etanoli) 273 m_u (ε 9,082).

3-(((5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)tio)metyyli)-7-metoksi-7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo, UV_{maks} (etanoli) 273 m_u (ε 12,785).

Analyysi: C₁₅H₁₆N₈O₅S₃: C 37,18 H 3,33 N 23,13 laskettu
C 36,99 H 3,31 N 22,86 löydetty.

3-(((5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)tio)metyyli)-7-metoksi-7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)-3-kefem-4-karboksyylihappo UV_{maks} (etanoli) 269 m_u (ε 8,910)

Analyysi: C₁₅H₁₆N₈O₆S₂ laskettu C 37,46 H 3,44 N 23,92
löydetty C 38,58 H 3,69 N 23,91

3-(((1-(karboksिमetyyli)-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-metoksi-7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo UV_{maks} (etanoli) 269 m_u (ε 7,669).

Analyysi: C₁₅H₁₆N₁₀O₇S₂ laskettu C 35,16 H 3,15 N 27,33
löydetty C 35,42 H 3,38 N 27,39.

3-(((4,5-dihydro-6-hydroksi-4-metyyli-5-okso-1,2,4-triatsin-3-yyli)tio)metyyli)-7-metoksi-7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo, UV_{maks} (etanoli) 274 (ε 11,967).

Analyysi: C₁₆H₁₇N₉O₇S₂ laskettu C 37,57 H 3,35 N 24,65
löydetty C 36,96 H 3,80 N 27,63

3-(((1,3,4-triatsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-metoksi-7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo

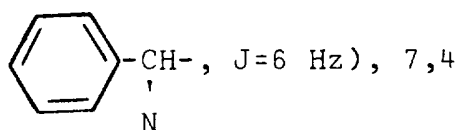
Analyysi: C₁₄H₁₅N₉O₅S₂ laskettu C 37,08 H 3,33 N 27,80
löydetty C 36,98 H 3,43 N 27,79.

Esimerkki 69

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(4-etyyli-2,3-diokso-1-piperatsinyylikarbonyyliamino)-2-fenyli-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus nitrometaanissa

7-(2-(4-etyyli-2,3-dioksopiperatsinyylikarbonyyliamino)-2-fenyliasetamido)kefalosporaanihappohydraattia (0,3 g, 0,5 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,0725 g, 0,625 mmoolia) lisättiin 6 ml:aan nitrometaania, joka oli kuivattu alumiinioksidilla, ja seosta kuumennettiin 12 tuntia 85°C:ssa typpiatmosfäärissä. Tämän jälkeen nitrometaani haihdutettiin pois ja ruskea vaahtomai-

nen jäännös liuotettiin natriumbikarbonaattiliuokseen ja pestiin kahdesti etyyliasetaatilla. Lisättiin tuoretta etyyliasetaattia, seos jäähdytettiin ja pH säädettiin arvoon 2,3. Kerrokset erotettiin ja vesikerros pestiin etyyliasetaatilla. Kun etyyliasetaattikerrokset yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin, saatiin 130 mg (40 %) tuotetta vaaleankeltaisena jauheena. NMR δ 1,2 (t, 3, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$, $J=7$ Hz), 3,65 (m, 6, $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ja piperatsinyylin H), 4,0 (s, 3, tetratsolin $-\text{CH}_3$), 4,4 (s, 2, $3-\text{CH}_2\text{S}-$), 5,1 (d, 1, C_6-H , $J=6$ Hz), 5,8 (d, 1, C_7-H , $J=8$ Hz), 6,0 (d, 1,



8m, 5, fenyyli-H), 8,4 (d, 1, $-\text{CHCONH}-$, $J=8$ Hz) ja 10,0 (d, 1, $-\text{CHCONH}-$, $J=6$ Hz).

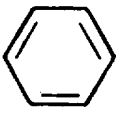
NH

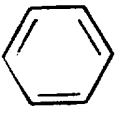
Esimerkki 70

3-(((1-karboksimeetyyli)-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(4-etyyli-2,3-diokso-1-piperatsinyylikarbonyyliamino)-2-fenyyliasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus 1,2-dikloorietaanissa

7-(2-(4-etyyli-2,3-dioksopiperatsinyylikarbonyyliamino)-2-fenyyliasetamido)kefalosporaanihappohydraattia (0,3 g, 0,5 mmoolia) liuotettiin 45 ml:aan 1,2-dikloorietaania, joka oli kuivattu alumiinioksidilla, ja liuoksesta aseotropoitiin vesi 95°C :ssa. Kun 40 ml liuotinta oli kerätty, lisättiin 10 ml nitrometaania ja 1-(karboksimeetyyli)-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,160 g, 1 mmoolia) ja reaktioseosta pidettiin 12 tuntia 90°C :ssa typpiatmosfäärissä. Kun reaktioseos sen jälkeen suodatettiin ja liuotin haihdutettiin, saatiin jäännökseksi kumi, johon lisättiin etyyliasetaattia ja kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Seos pestiin kahdesti etyyliasetaatilla, sen jälkeen lisättiin tuoretta etyyliasetaattia, seos jäähdytettiin 0°C :seen ja pH säädettiin 20 % suolahapolla arvoon 2,3. Kerrokset erotettiin ja vesikerros pestiin etyyliasetaatilla. Kun etyyliasetaattikerrokset yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä

magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, haihdutettiin ja kuivattiin huoneenlämpötilassa, saatiin 123 mg tuotetta. NMR δ 1,2 (t, 3, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$, $J=7$ Hz), 3,6 (m, 4, $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ja piperatsinyylin 5-H), 4,1 (m, 2, piperatsinyylin 4-H), 4,4 (s, 2, $3-\text{CH}_2\text{S}-$), 5,1 (d, 1, C_6-H , $J=5$ Hz), 5,3 (s, 2, tetratsolin $1-\text{CH}_2\text{COOH}$),

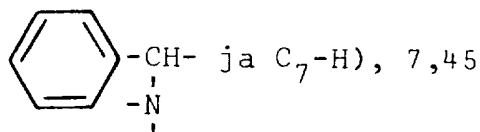
5,75 (d, 1, C_7-H , $J=6$ Hz), 5,9 (d, 1, , 7,4 (m, 5,

fenyylimin H) ja 9,9 (d, 1, , $J=7$ Hz).

Esimerkki 71

3-(((4,5-dihydro-4-metyyli-6-hydroksi-5-okso-1,2,4-triatsin-3-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(4-etyyli-2,3-diokso-1-piperatsinyyli-karbonyyliamino)-2-fenyyliaasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimahapon valmistus nitrometaanissa

7-(2-(4-etyyli-2,3-diokso-1-piperatsinyylikarbonyyliamino)-2-fenyyliaasetamido)kefalosporanihappohydraattia (0,3 g, 0,5 mmoolia) ja 4,5-dihydro-4-metyyli-6-hydroksi-5-okso-1,2,4-triatsiini-3-tioliä (0,111 g, 0,625 mmoolia) liuotettiin typpi-atmosfäärissä ja huoneenlämpötilassa 10 ml:aan nitrometaania ja reaktioseosta kuumennettiin 85°C :ssa noin 12 tuntia. Muodostui ruskea kumimainen sakka, joka heitettiin pois. Kun liuotin haihdutettiin pois hitaasti, muodostui keltainen sakka. Kun jäännös jäähdytettiin, suodatettiin ja pestiin dietyylieetterillä, saatiin kaksi erää lähes valkoista kiinteätä ainetta, jotka TLC-analyysi osoitti samaksi yhdisteeksi. Kokonaissaanto 80 mg (24 %). NMR δ 1,1 (t, 3, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$, $J=6$ Hz), 3,3 (s, 3, triatsiinin CH_3), 3,65 (m, 4, $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ja piperatsinyyli 5-H), 4,0 (m, 2, piperatsinyyli 6-H), 4,6 (s, 2, $3-\text{CH}_2\text{S}-$), 5,1 (d, 1, $J=5$ Hz), 5,75 (m, 2,



(m, 5, fenyylimin H), 9,5 (d, 1, $-\text{CHCONH}-$, $J=8$ Hz) ja 10,0

(d, 1, , $J=$ Hz).

Esimerkit 72-79

3-(((5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus eri liuottimissa.

7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)kefalosporaanihappo saatettiin reagoimaan 5-metyyli-1,3,4-tiadiatsoli-2-tiolin kanssa eri liuottimissa. Tarvittavat reaktioyksityiskohdat on esitetty yhteenvetona seuraavassa taulukossa (muilta osin menetelmä on tyypiltään samanlainen kuin edellä olevissa esimerkeissä).

69309

<u>Kefalosporaani- happomäärä</u>	<u>Tiolimäärä</u>	<u>Liuosin</u>	<u>Lämpötila</u>	<u>Aika</u>	<u>Saanto %</u>	<u>Analyysi</u>
1,91 g	0,86 g	asetonitriili (kuivattu seulalla)	Palautusjäähd.	24 tuntia	87	190°C
0,96 g	0,363 g	nitrobentseeni	85°C ja 100°C	16 tuntia 72 tuntia	83	181°C (haj.)
"	0,5 g	1,2-dikloorietaanin ja nitrometaanin seos 1:1	85°C.	14 tuntia	88	182-183°C
"	"	nitroetaani	90°C	16 tuntia	84	177°C (haj.)
3,82 g	1,98 g	propyleenikarbo- naatti	95°C	8 tuntia	68	---
1,91 g	0,99 g	etyleenikarbonaatti	95°C	6 tuntia	22	---
2,02 g*	1,0 g	etikkahappo	85°C	5 tuntia	55	---
1,92 g	0,79 g	seos, jossa oli 52,5 % nitrometaanin ja 47,5 % 2-nitro- propaanin	95°C	3 tuntia ja 89 50 minuuttia	89	---

* natriumsuolana

69309

Esimerkki 80

Litium-3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-hydroksi-2-fenyyliaasetamido)-3-kefem-4-karboksyylaatin valmistus jääetikassa

Seoksen, jossa oli 7-(2-hydroksi-2-fenyyliaasetamido)kefalosporaanihappoa (0,48 g, 1 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,5 g, 4,3 mmoolia) 15 ml:ssa jääetikkaa, annettiin reagoida 8 tuntia 84-86°C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja lisättiin jodia (0,4 g, 1,6 mmoolia) niin, että reagoimaton tioli muuttui disulfidiksi. Seosta sekoitettiin 20 minuuttia huoneenlämpötilassa, sitten se kaadettiin seokseen, jossa oli 100 ml etyyliasetaatia ja 50 ml vettä, ja ylimääräinen jodi poistettiin lisäämällä natriumsulfiittia. Kerrokset erotettiin ja etyyliasetaatikerros pestiin kaksi kertaa 100 ml:lla vettä ja kerran 50 ml:lla 20 % natriumkloridiliuosta ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Etyyliasetaatia poistettiin kiertohaihduttimessa ja jäännös liuotettiin 10 ml:aan metanolia. Lisättiin litiumasetaatidihydraattia (0,21 g, 2 mmoolia) ja seosta sekoitettiin 20 minuuttia huoneenlämpötilassa. Kun muodostuneet kiteet suodatettiin talteen, pestiin 5 ml:lla metanolia ja kuivattiin, saatiin 0,34 g (69,4 %) tuotetta valkoisina kiteinä. NMR δ 3,50 (ABq, $J \sim 17$ Hz), 3,92 (s, tetratsolin -CH₃), 4,20 (s, 3-CH₂S-), 5,04 (d, C₆-H, $J=5$ Hz), 5,24 (s, ØCHCONH-), 5,64 (d, C₇-H, $J=5$ Hz) ja 7,44 (s, Ø-H). Tämän tuotteen ja vesiliuoksessa suoritettulla reaktiolla saadun näytteen NMR-spektrit olivat identtiset.

Esimerkki 81

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(o-(tert.-butoksikarbonyyliaminometyyli)fenyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus nitrometaanissa

Kun seoksen, jossa oli 7-(2-(o-(tert.-butoksikarbonyyliaminometyyli)fenyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (0,2 g, 0,386 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,047 g, 0,405 mmoolia) 5 ml:ssa nitrometaania, annettiin reagoida 12 tuntia typpi-atmosfäärissä 85°C:ssa, saatiin 3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(o-(tert.-butoksikarbonyyliaminometyyli)fenyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappoa. NMR δ 1,45 (s, 9, -C(CH₃)₃), 3,65

(s, 4, 2-CH₂ ja -CH₂CONH-), 3,85 (s, 3, tetratsolin -CH₃), 4,3 (m, 4, 3-CH₂S- ja -CH₂NHCOO-tert.-C₄H₉), 5,0 (d, 2, C₆-H, J=4 Hz), 5,7 (q, 1, C₇-H), 7,25 (s, 5, fenyylin H ja -CONH-) ja 8,9 (s, 1, -COOH).

Esimerkki 82

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-ureido-2-fenyyliasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus nitrometaanissa

Seoksen, jossa oli 7-(2-ureido-2-fenyyliasetamido)kefalosporaanihappoa (0,224 g, 0,5 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,061 g, 0,525 mmoolia) 8 ml:ssa nitrometaania, annettiin reagoida 12 tuntia 85°C:ssa ja näin saatiin 3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-ureido-2-fenyyliasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappoa. NMR δ 3,5 (d, 2, 2-CH₂, J=3 Hz), 3,83 (s, 3, tetratsolin -CH₃), 4,17 (d, 2, 3-CH₂S-, J=3 Hz), 4,9 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 5,4 (d, 1, -CH₂CONH-, J=8 Hz), 5,6 (m, 3, C₇-H ja -NH₂), 6,7 (d, 1, $\overset{\text{NH}}{\text{CH-}}$, J=8 Hz), 7,25 (m, 5, fenyylin H) ja 9,2 (d, 1, -CH₂CONH-, J=8 Hz).

Esimerkki 83

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-syanoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus nitrometaanissa

Kun seoksen, jossa oli 7-(2-syanoasetamido)kefalosporaanihappoa (0,339 g, 1 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,122 g, 1,05 mmoolia) 10 ml:ssa nitrometaania, annettiin reagoida 12 tuntia typpi-atmosfäärissä 85°C:ssa, saatiin 3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-syanoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappoa. NMR δ 3,5 (s, 2, 2-CH₂), 3,65 (s, 2, CNCH₂CONH-), 3,95 (s, 3, tetratsolin -CH₃), 5,35 (s, 2, 3-CH₂S-), 5,1 (d, 1, C₆-H, J=6 Hz), 5,75 (q, 1, C₇-H, J=4 Hz), 7,8 (s, 1, -COOH) ja 8,7 (d, 1, -CH₂CONH-, J=9 Hz).

Esimerkki 84

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(m-kloorifenyyli)tio)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus nitrometaanissa

Kun seoksen, jossa oli 7-(2-(m-kloorifenyyli)tio)asetamido-kefalosporaanihappoa (0,390 g, 0,855 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,104 g, 0,9 mmoolia) 10 ml:ssa nitrometaania, annettiin reagoida 12 tuntia typpi-atmosfäärissä 85°C:ssa, saatiin

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(m-kloori-fenyyli)tio)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappoa. NMR δ 3,6 (s, 2, 2-CH₂), 3,75 (s, 2, -CH₂CONH-), 3,9 (s, 3, tetratsolin -CH₃), 4,4 (s, 2, 3-CH₂S-), 5,0 (d, 1, C₆-H, J=5 Hz), 5,8 (q, 1, C₇-H, J=4 Hz), 7,15 (m, 4, fenyylin H), 7,7 (d, 1, -CH₂CONH-, J=8 Hz) ja 8,5 (s, 1, COOH).

Esimerkki 85

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(fenyyli)tio)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus nitrometaanissa

Kun seoksen, jossa oli 7-(2-fenyyli)tio)asetamido)kefalosporaanihappoa (0,422 g, 1 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,122 g, 1,05 mmoolia) 10 ml:ssa nitrometaania, annettiin reagoida 12 tuntia typpiatmosfäärissä 85°C:ssa, saatiin 3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-fenyyli)tio)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappoa. NMR δ 3,7 (s, 4, -CH₂CONH- ja 2-CH₂), 3,9 (s, 3, tetratsolin -CH₃), 4,35 (s, 2, 3-CH₂S-), 4,9 (d, 1, C₆-H, J=6 Hz), 5,8 (q, 1, C₇-H, J=4 Hz), 7,25 (s, 5, fenyylin H), 7,7 (d, 1, -CH₂CONH-, J=8 Hz) ja 9,4 (s, 1, -COOH).

Esimerkki 86

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus n-butyyliformaatissa

Kun seoksen, jossa oli 7-(2-(2-tienyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (3,96 g, 10 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (1,28 g, 11 moolia) 98 ml:ssa n-butyyliformaattia, annettiin reagoida 48 tuntia 84-86°C:ssa, saatiin 3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappoa, sp. 167,5-168°C, saanto 79,9 %. Tämän tuotteen ja esimerkin 5 tuotteen NMR-spektrit olivat identtiset.

Esimerkki 87

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(2-tienyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus tolueenissa

Esimerkin 91 reaktio toistettiin siten, että käytettiin 150 ml tolueenia ja reaktioaika oli 136 tuntia 84-86°C:ssa. Tuotteen sulamispiste oli 163-163,5°C ja saanto 88,5 %. Tämän tuotteen ja esimerkin 5 tuotteen NMR-spektrit olivat identtiset.

69309

Esimerkki 88

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(tert.-butoksykarbonyyliamino)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus nitrometaanissa

Kun seoksen, jossa oli 7-(tert.-butoksykarbonyyliamino)kefalosporaanihappoa (0,372 g, 1 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,122 g, 1,05 mmoolia) 10 ml:ssa nitrometaania, annettiin reagoida 12 tuntia 80°C:ssa, saatiin 3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(tert.-butoksykarbonyyliamino)-3-kefem-4-karboksyylihappoa. NMR δ 1,45 (s, 9, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,7 (s, 2, $2-\text{CH}_2$), 3,95 (s, 3, tetratsolin $-\text{CH}_3$), 4,4 (s, 2, $3-\text{CH}_2\text{S}-$), 5,0 (s, 1, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,6 (s, 2, $\text{C}_7\text{-H}$ ja $-\text{CH}_2\text{CONH}$) ja 13 (s, 1, $-\text{COOH}$).

Esimerkki 89

3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(4-etyyli-2,3-diokso-piperatsinyylikarbonyyliamino)-2-(p-hydroksifenyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus

Kun seoksen, jossa oli 7-(2-(4-etyyli-2,3-diokso-piperatsinyylikarbonyyliamino)-2-(p-hydroksifenyyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (0,180 g, 0,306 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-tiolia (0,0374 g, 0,322 mmoolia) 6 ml:ssa nitrometaania, annettiin reagoida 12 tuntia 80°C:ssa, saatiin 3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(4-etyyli-2,3-diokso-piperatsinyylikarbonyyliamino)-2-(p-hydroksifenyyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappoa. NMR δ 1,2 (s, 3, $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$), 3,6 (m, 6, $2-\text{CH}_2$, piperatsinyylin 6-H ja $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$), 3,9 (m, 2, piperatsinyylin 5-H), 3,95 (s, 3, tetratsolin $-\text{CH}_3$), 4,4 (s, 2, $3-\text{CH}_2\text{S}-$), 5,0 (d, 1, $\text{C}_6\text{-H}$, $J=6$ Hz), 5,6 (d, 1, $\text{C}_7\text{-H}$, $J=6$ Hz), 5,8 (d, 1, CHCONH- , $J=8$ Hz), 6,8 (d, 2, fenyylin H, $J=8$ Hz), 7,3 (d, 2, fenyylin H, $J=8$ Hz), 8,3 (d, 1, $-\text{CHCONH-}$, $J=8$ Hz) ja 9,9 (d, 1, $-\text{CHCONH-}$, $J=6$ Hz).

|
-NH

Esimerkki 90

3-(((1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapon valmistus asetonitriilissä

Kun seosta, jossa oli 7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)kefalosporaanihappoa (0,38 g, 1 mmoolia) ja 1,3,4-tiadiatsoli-2-tiolia (0,15 g, 1,27 mmoolia) 15 ml:ssa asetonitriiliä, palautusjäähdytettiin typpi-atmosfäärissä 24 tuntia, saatiin 3-(((1,3,4-

tiadiatsol-2-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappoa. NMR δ 3,74 (m, 2, 2-CH₂-), 4,48 (q, 2, 3-CH₂S-, J_{AB}=14), 5,16 (d, 1, C₆-H, J=5), 5,42 (s, 2, tetratsolyylin -CH₃), 5,76 (q, 1, C₇-H, J_{6,7}=5, J_{7NH}=8), 8,87 (s, 1, tetratsolirengas), 9,40 (s, 1, tiadiatsolitiolilähtöaine), 9,53 (d, 1, -CH₂CONH, J=8 Hz) ja 9,57 (s, 1, tiadiatsolirengas).

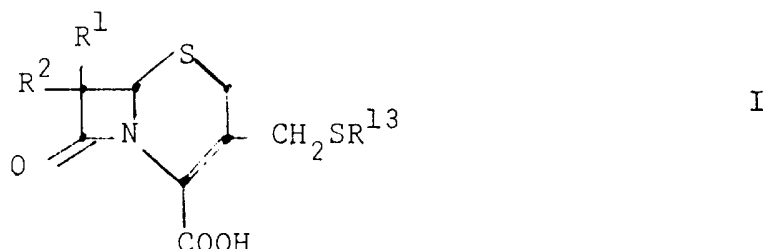
Esimerkki 91

Litium-3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio)metyyli)-7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)-3-kefem-4-karboksyylaatin valmistus asetonitriilissä.

Seosta, jossa oli 7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)kefalo-
losporaanihappoa (1,91 g, 5 mmoolia) ja 1-metyyli-1H-tetratsoli-5-
tiolia (0,7 g, 6 mmoolia) 50 ml:ssa asetonitriiliä, palautusjäähdy-
tettiin 24 tuntia ja sen jälkeen se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan.
Liuotin haihdutettiin kiertohaihduttimessa noin 10 ml:ksi. Sitten li-
sättiin 40 ml etanolia ja sen jälkeen liuos, jossa oli 0,3 g litiumhyd-
roksidia 10 ml:ssa metanolia. 3-(((1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-
tio)metyyli)-7-(2-(1H-tetratsol-1-yyli)asetamido)-3-kefem-4-karbok-
sylaatti kiteytyi. Kun reaktioseosta sekoitettiin 45 minuuttia huoneen
lämpötilassa, kiteet suodatettiin talteen, pestiin etanolilla ja kui-
vattiin vakuuissa 40°C:ssa, saatiin 1,6 g (72 %) tuotetta. Tuote
identifioitiin NMR-analyysillä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 3-tiometyylikefalosporaanihappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I,



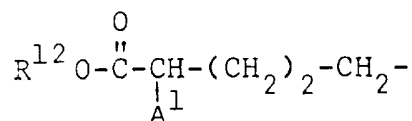
jossa R^{13} on amidino, bentsoyyli, fenyyli, alempi alkyyli tai substituimaton tai alempi alkyyli-, hydroksi-, N-metyyliasetamido-, fenyyli-, bentsyyli- tai karboksimeetyylisubstituoitu 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on 1-4 heteroatomia, jotka voivat olla jonakin seuraavista yhdistelmistä

- a) 1 tyyppi ja 1 happi tai rikki
- b) 2 tyyppiä ja 0 tai 1 happea tai rikkiä
- c) 3 tyyppiä
- d) 4 tyyppiä,

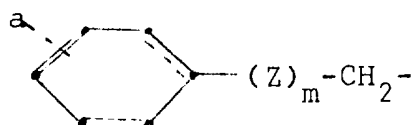
tai R^{13} on bentsotiatsolyyli,

R^1 on vety tai metoksi,

R^2 on amino tai ryhmä, jonka kaava on $R^3-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-$, jossa R^3 on alempi alkyyli, $-CH_2-$ (alempi kloorialkyyli), alempi syanoalkyyli, tert.-butoksi, suojattu 4-amino-4-karboksibutyyli-ryhmä, jonka kaava on

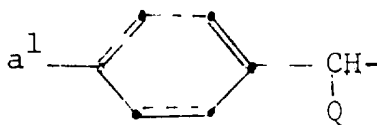


jossa A^1 on suojattu aminoryhmä ja R^{12} on vety, ryhmä, jonka kaava on



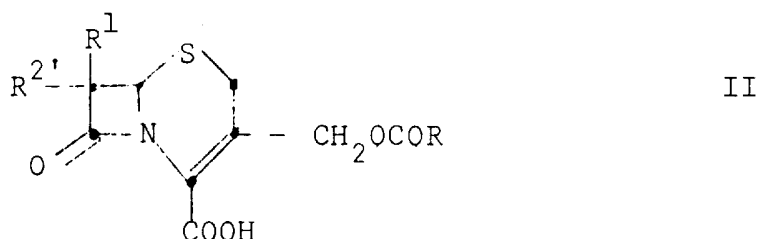
jossa a on vety, halogeeni, hydroksi tai ryhmä A^1CH_2- , jossa A^1 on suojattu aminoryhmä kuten edellä, Z on happi tai rikki ja m on 0 tai 1, ryhmä, jonka kaava on

69309



jossa a^1 on vety tai hydroksi, ja Q on hydroksi, formyyliseksi, suojattu aminoryhmä, asyloitu aminoryhmä, jonka kaava on

$\text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{T}$, jossa T on amino, 1,3-dimetyyliureido, 4-etyyli-2,3-diokso-1-piperatsinyyli, tai R^3 on tienyyli- tai tetratsolyylimetyyli, t u n n e t t u siitä, että kaavan II mukainen yhdiste



jossa R^1 merkitsee samaa kuin edellä, $\text{R}^{2'}$ merkitsee samaa kuin R^2 tai formyyliminoryhmää, ja R on alempi alkyyli tai $\text{C}_4\text{-C}_6$ -sykloalkyyli, saatetaan reagoimaan käytännöllisesti katsoen vedettömissä olosuhteissa kaavan III mukaisen rikkinukleofiilin kanssa



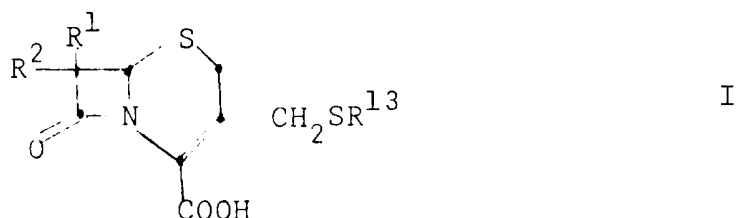
jossa R^{13} on edellä määriteltä ja R^{14} on vety tai substituentin R^{13} ollessa amidino, yleisen kaavan III mukainen yhdiste on tiourea.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste on kefamandoli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste on kefatsoliini.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 3-tiometylkefalosporan-syraderivat med formeln I,



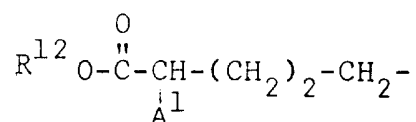
vari R^{13} är en amidino, bensoyl, fenyl, lägre alkyl eller en icke substituerad eller lägre alkyl-, hydroxi-, N-metylacetamido-, fenyl-, bensyl- eller karboximetylsubstituerad heterocyklisk ring med 5 eller 6 medlemmar och med 1-4 heteroatomer, som kan vara som någon av följande kombinationer:

- a) 1 kväve och 1 syre eller svavel
- b) 2 kväve och 0 eller 1 syre eller svavel
- c) 3 kväve
- d) 4 kväve,

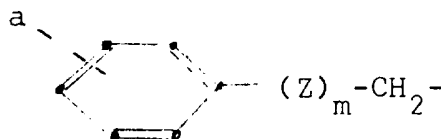
eller R^{13} är bensotiazolyl,

R^1 är väte eller metoxi,

R^2 är amino eller en grupp med formeln $R^3-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-$, vari R^3 är en lägre alkyl, en $-CH_2-(\text{lägre kloralkyl})$, en lägre cyanoalkyl, tert.-butoxi, en skyddad 4-amino-4-karboxibutylgrupp med formeln



vari A^1 är en skyddad aminogrupp och R^{12} är väte, en grupp med formeln



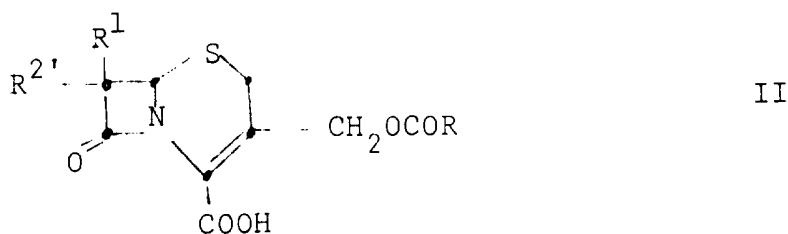
vari a är väte, en halogen, hydroxi, eller gruppen A^1CH_2- , vari A^1 är en skyddad amino som ovan, Z är syre eller svavel, och m är

0 eller 1, en grupp med formeln



vari a^1 är väte eller hydroxi, och Q är hydroxi, formyloxi, en skyddad aminogrupp, en acylerad aminogrupp med formeln

-NH-C(=O)-T , vari T är amino, 1,3-dimetylureido, 4-etyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl, eller R^3 är en tienyl- eller tetrazolylmetyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln II,



var R^1 anger samma som ovan, $R^{2'}$ anger samma som R^2 eller en formylaminogrupp, och R är en lägre alkyl eller en C_4 - C_6 -cykloalkyl, bringas att reagera under praktiskt taget vattenfria förhållanden med en svavelnukleofil med formeln III,



vari R^{13} anger samma som ovan och R^{14} är väte eller då substituenten R^{13} är en amidino, är föreningen med formeln III tiourea.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen med formeln I är kefamandol.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen med formeln I är kefazolin.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 555 858 (C 07 D 501/36).