



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGKNINGSSKRIFT 67084

C (45) Patentti myönnetty 10.01.1985
Patent meddelat

(51) Kv.Kk.³/Int.Cl.³ C 07 D 501/36

(86) Kv. hakemus — Int. ansökan

(21) Patentihakemus — Patentansöknings

824121

(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag

30.11.82

(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag

28.05.79

(41) Tulnut julkiseksi — Blivit offentlig

30.11.82

(44) Nähtävöityminen ja kuulutusjulkaisu pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad

28.09.84

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet

30.05.78

08.03.79 Sveitsi-Schweiz(CH) 5882/78, 2248/79

(71) F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)

(72) Marc Montavon, Basel, Roland Reiner, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)

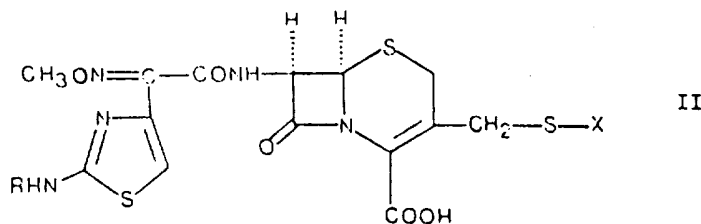
(74) Oy Kolster Ab

(54) Terapeuttisesti arvokkaiden kefalosporiinien valmistuksessa käyttökelpoiset 7- β -(2-(suojattu-amino)-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido/kefalosporiinijohdannaiset - Vid framställning av terapeutiskt värdefulla cefalosporiner användbara 7- β -(2-(skyddad-amino)-4-tiazolyl)-2-metoksiiminoacetamido/cefalosporinderivat

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 791703 (patentti 65434) -
Avdelad från ansökan 791703 (patent 65434)

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee kefalosporiinijohdannaisia, joiden kaava on (II)



jossa X on 1,2,5,6-tetrahydro-2-metyyli-5,6-dioksas-triatsin-3-yyli-ryhmä tai 2,5-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-triatsin-3-yyli-ryhmä, R on poistettavissa oleva suojaryhmä ja karboksiryhmä voi olla suojatussa muodossa.

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet ovat välituotteita valmistettaessa terapeuttisesti vaikuttavia kefalosporiinijohdannaisia.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser cefalosporinderivat med formeln

(II), vari X är en 1,2,5,6-tetrahydro-2-metyl-5,6-dioxa-as-triazin-3-ylgrupp eller 2,5-dihydro-6-hydroxi-2-metyl-5-oxo-triazin-3-ylgrupp, R är en avspaltbar skyddsgrupp och karboxigruppen kan föreligga i skyddad form.

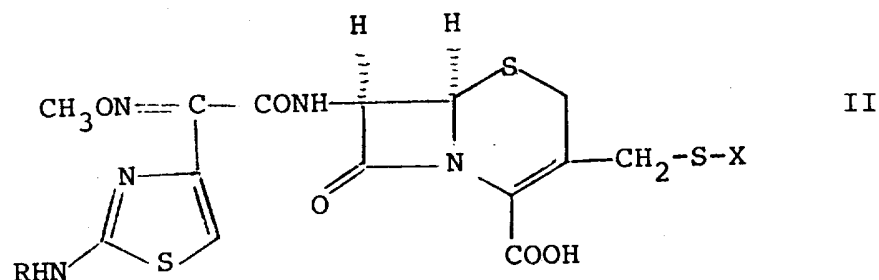
Föreningarna med formeln (II) är mellanprodukter vid framställning av terapeutiskt verksamma cefalosporinderivat.

Terapeuttisesti arvokkaiden kefalosporiinien valmistuksessa käyttökelpoiset 7- β -(2-(suojattu-amino)-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido-kefalosporiinijohdannaiset

5 Jakamalla erotettu hakemuksesta 791703

Keksinnön kohteena on uudet 7- β -(2-(suojattu-amino)-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido-kefalosporiinijohdannaiset, joiden kaava on

10



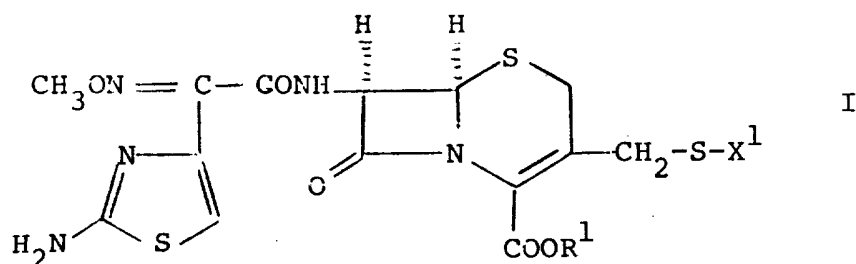
15

jossa X on 1,2,5,6-tetrahydro-2-metyyli-5,6-diokso-as-triatsin-3-yyli-ryhmä tai sen vastaava tautomeerinen ryhmä 2,5-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli-ryhmä, R on lohkaistavissa oleva suojaryhmä ja karboksiryhmä voi olla suojatussa muodossa syn-isomeerina, tai seoksena, jossa syn-isomeeri on vallitsevana.

20

Kaavan II mukaiset kefalosporiinijohdannaiset ovat arvokkaita välituotteita valmistettaessa farmakologisesti vaikuttavia kefalosporiineja. Lohkaisemalla kaavan II mukaisesta yhdisteestä pois suojaryhmä R ja haluttaessa myös mahdollisesti läsnäoleva karboksin suojaryhmä voidaan kaavan II mukainen yhdiste muuttaa farmakologisesti arvokkaaksi kefalosporiiniyhdisteeksi, jonka kaava on

30



35

jossa X^1 on 1,2,5,6-tetrahydro-2-metyyli-5,6-diokso-as-triatsin-3-yyli-ryhmä tai 2,5-dihydro-6- R^1O -2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli-ryhmä ja R^1 on vety tai helposti hydrolysoituva esteri tai eetteri-ryhmä, syn-isomeerina tai seokse-

5 sena, jossa syn-isomeeri on vallitsevana, sekä näiden yhdisteiden suoloiksi tai sellaisten kaavan I mukaisen yhdisteiden hydraateiksi, joissa R^1 on vety tai kaavan I mukaisen yhdisteiden suolojen hydraateiksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden helposti hydrolysoitavilla estereillä tarkoitetaan sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joiden karboksiryhmä on helposti hydrolysoitavissa olevana esteriryhmänä. Esimerkkejä tällaisista estereistä, jotka voivat olla tavanomaisia, ovat alemmat alkanoyylioksi-alkyyliesterit, esim. asetoksimetyyli-, pivaloyylioksimetyyli-, l-asetoksietyyli- ja l-pivaloyylioksietyyliesterit; alemmat alkoksikarbonyylioksi-alkyyliesterit, esim. metoksikarbonyylioksimetyyli-, l-etoksikarbonyylioksietyyli- ja l-isopropoksikarbonyylioksietyyliesterit; laktonyyliesterit, esim. ftalidyyli- ja tioftalidyyliesterit; alemmat

10 alkoksिमetyyliesterit, esim. metoksिमetyyliesteri; ja alemmat alkanoyyliaminometyyliesterit, esim. asetamidometyyli-

15 esteri. Myös muut esterit, esim. bentsyyli- ja syanometyyliesterit, voivat olla käyttökelpoisia.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden helposti hydrolysoitavilla eettereillä tarkoitetaan sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa X tarkoittaa 2,5-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli-ryhmää, jonka enolinen OH-ryhmä on helposti hydrolysoitavan eetteri-ryhmän muodossa. Eetteri-ryhmänä tulevat kysymykseen samat ryhmät, jotka jo

20 edellä mainittiin helposti hydrolysoitavien esteriryhmien kohdalla. Tällaisten eetterien edustajia ovat siis esimerkiksi alemmat alkanoyylioksi-alkyylietterit, esim. asetoksi-

30 metyyli-, pivaloyylioksimetyyli-, l-asetoksietyyli- ja l-pivaloyylioksietyylietterit; alemmat alkoksikarbonyylioksi-

35 alkyylietterit, esim. metoksikarbonyylioksimetyyli-, l-etoksikarbonyylioksietyyli- ja l-isopropoksikarbonyylioksietyylietterit; laktonyylietterit, esim. ftalidyyli- ja

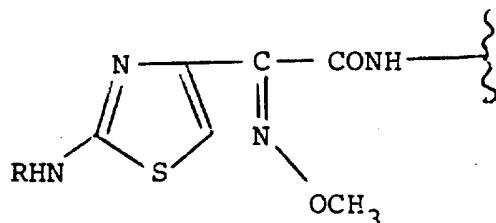
tioftalidyylieetteri; alemmat alkoksimetyylieetterit, esim. metoksimetyylieetterit; ja alemmat alkanoyyliaminometyylieetterit, esim. asetamidometyylieetteri.

Esimerkkejä kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloista ovat alkalimetallisuolat, kuten natrium- ja kaliumsuola; ammoniumsuola; maa-alkalimetallisuolat, kuten kalsiumsuola; suolat orgaanisten emästen kanssa, kuten suolat amiinien kanssa, esim. suolat N-etyylipiperidiinin, prokaiinin, dibentsyyliamiinin, N,N'-dibentsyylietyylietyleenidiiniin, alkyliamiinien tai dialkyliamiinien kanssa, sekä suolat aminohappojen kanssa, kuten esim. suolat arginiinin tai lysiinin kanssa. Suolat voivat olla monosuoloja tai myös di-suoloja. Toinen suolanmuodostus voi esiintyä yhdisteissä 2,5-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli-ryhmän hydroksitähteen kanssa.

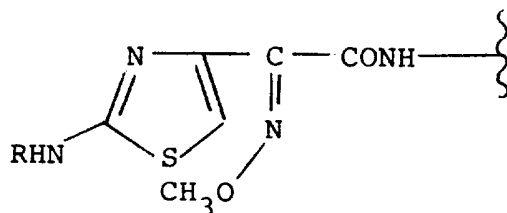
Kaavan I mukaiset yhdisteet muodostavat samoin additiosuoloja orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa. Esimerkkejä tällaisista suoloista ovat hydrohalogenidit, esim. hydrokloridit, hydrobromidit, hydrojodidit, sekä muut mineraalihapposuolat, kuten sulfaatit, nitraatit, fosfaatit ja vastaavat, alkyyli- ja mono-aryylisulfonyaatit, kuten etaanisulfonyaatit, tolueenisulfonyaatit, bentseenisulfonyaatit ja vastaavat, ja myös muut orgaaniset happosuolat, kuten asetaatit, tartraatit, maleaatit, sitraatit, bentsoaatit, salisylaatit, askorbaatit ja vastaavat.

Kaavan I mukaiset yhdisteet (mukaan luettuna niiden suolat, helposti hydrolysoitavat esterit ja eetterit) voivat olla hydratoituja. Hydratointi voi tapahtua valmistusmenetelmän yhteydessä tai vähitellen lähes vedettömän tuotteen hygroskooppisten ominaisuuksien seurauksena.

Keksinnön mukaiset tuotteet voivat esiintyä syn-isomeerisessä muodossa,



tai anti-isomeerisessä muodossa,



tai näiden molempien muotojen seoksina. Edullisena pidetään syn-isomeeristä muotoa tai seoksia, joissa syn-isomeerinen muoto on vallitsevana.

Edullisena pidettyjä kaavan I mukaisia lopputuotteita ovat:

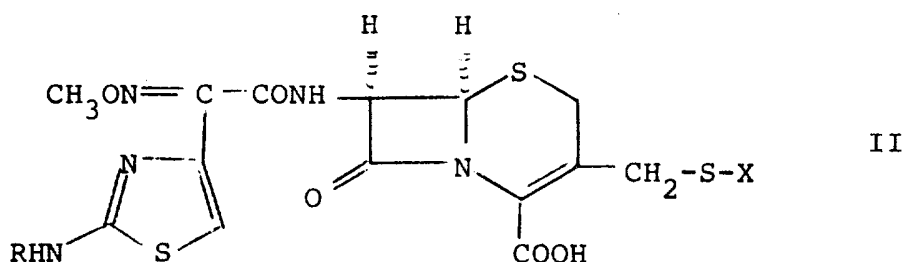
(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(Z-metoksi-imino)-asetamido]-3-(2,5-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli)tio[metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]-okt-2-eeni-2-karboksyylihappo ja sen suolat sekä vastaavat hydraatit.

Edullinen välituote on:

(6R,7R)-7-[2-[2-(2-klooriasetamido)-4-tiatsolyyli]-2-(Z-metoksi-imino)asetamido]-2-[2,5-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli]-tio[metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo.

Kaavan I mukaisia kefalosporiiniyhdisteitä ja niiden estereitä/eettereitä, suoloja ja hydraatteja valmistetaan siten, että

a) yhdisteestä, jonka kaava on



jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä, lohkaistaan pois suojaryhmä R ja haluttaessa myös mahdollisesti läsnäoleva karboksin suojaryhmä tai

b) kaavan I mukaisen yhdisteen helposti hydrolysoitavan esterin tai eetterin valmistamiseksi yhdiste I esteröidään tai eetteröidään tai

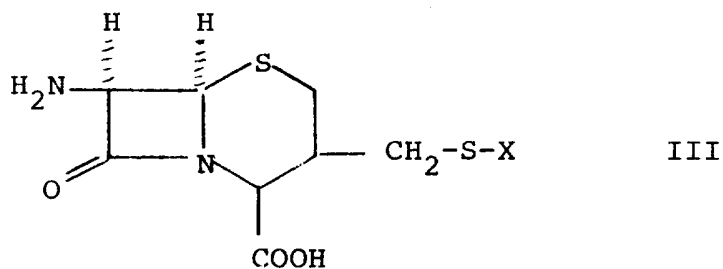
5 c) kaavan I mukaisen yhdisteen suolojen tai hydraattien tai suolojen hydraattien valmistamiseksi yhdiste I muutetaan suolaksi tai hydraatiksi tai suolan hydraatiksi.

10 Kaavan II mukaisessa yhdisteessä esiintyvä karboksiryhmä voi olla suojattu, esim. esteröity helposti lohkaistavissa olevaksi esteriksi kuten silyyliesteriksi, trimetyylisilyyliesteriksi. Kysymykseen tulevat myös edellä esitetyt, helposti hydrolysoitavat esterit. Karboksiryhmä voidaan suojata muodostamalla suola epäorgaanisen tai tertiäärin orgaanisen emäksen kuten trietyyliamiinin kanssa.

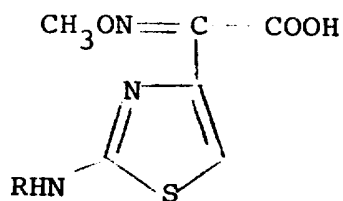
15 Mahdollisia R-suojaryhmiä ovat esimerkiksi happamesti-hydrolyyttisesti lohkaistavissa olevat suojaryhmät, kuten esim. t-butoksikarbonyyli tai trityyli, tai myös emäksisesti-hydrolyyttisesti lohkaistavissa olevat suojaryhmät, kuten esim. trifluoriasetyyli. Edullisena pidettyjä R-suojaryhmiä ovat kloori-, bromi- ja jodiasetyyli, erityisesti klooriasetyyli.

20 Viimeksimainitut suojaryhmät voidaan lohkaista käsittelemällä tiourealla.

Kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa esim. N-asyloimalla vastaava 7-aminoyhdiste, ja nimittäin siten, että annetaan yhdisteen, jonka yleinen kaava on



jossa X merkitsee samaa kuin edellä ja karboksiryhmä ja/tai aminoryhmä voi olla suojatussa muodossa, reagoida hapon kanssa, jonka yleinen kaava on



IV

jossa R merkitsee samaa kuin edellä, tai tämän hapon reaktiokykyisen johdannaisen kanssa ja mahdollisesti esiintyvä karboksisuojaryhmä lohkaistaan pois tietyissä tapauksissa.

Kaavan III mukaisessa 7-aminoyhdisteessä esiintyvä karboksiryhmä voi olla suojattu, ja nimittäin tavalla, jota on selvennetty edellä valmistettavan kaavan II mukaisen yhdisteen kohdalla. Kaavan III mukaisen yhdisteen aminoryhmä voi olla suojattu esim. silyylisuojaryhmällä, kuten trimetyylisilyylillä.

Kaavan IV mukaisten happojen reaktiokykyisinä johdannaisina tulevat kysymykseen esim. halogenidit, so. kloridit, bromidit ja fluoridit; atsidit; anhydridit, erityisesti seka-anhydridit vahvempien happojen kanssa; reaktiokykyiset esterit, esim. N-hydroksisukkinimidiesterit, ja amidit, esim. imidatsolidit.

Kaavan III mukaisen 7-aminoyhdisteen reaktio kaavan IV mukaisen hapon tai sen reaktiokykyisen funktionaalisen johdannaisen kanssa voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla. Niinpä voidaan esim. kaavan IV mukainen happo kondensoida jollakin mainituista estereistä, joiden kaava on III, karbodi-imidin, disykloheksyylikarbodi-imidin avulla inertissä liuottimessa, kuten etikkahappoesterissä, asetonitriilissä, dioksaanissa, kloroformissa, metyleenikloridissa, bentseenissä tai dimetyyliformamidissa ja lopuksi voidaan esteriryhmä lohkaista pois. Karbodi-imidien sijasta voidaan käyttää kondensaatioaineina myös oksatsoliumsuoloja, esim. N-etyyli-5-fenyli-isoksatsolium-3'-sulfonaattia.

Erään toisen suoritustavan mukaan annetaan kaavan III mukaisen hapon suolan, esim. trialkyyliammoniumsuolan, kuten trietyyliammoniumsuolan, reagoida kaavan IV mukaisen

hapon reaktiokykyisen, funktionaalisen johdannaisen kanssa kuten edellä mainittiin inertissä liuottimessa, esim. jossa-kin edellämainituista liuottimista.

Erään toisen suoritustavan mukaan annetaan happohalo-
5 genidin, edullisesti kaavan IV mukaisen hapon kloridin rea-
goida kaavan III mukaisen amiinin kanssa. Reaktio tapahtuu
edullisesti happoa sitovan aineen läsnäollessa, esim. vesi-
pitoisen alkalin, edullisesti natriumhydroksidin läsnäolles-
sa, tai myös alkalimetallikarbonaatin, kuten kaliumkarbonaa-
10 tin läsnäollessa, tai alempi-alkyloidun amiinin, kuten tri-
etyyliamiinin läsnäollessa. Liuottimena käytetään edullisesti
vettä, mahdollisesti seoksena inertin orgaanisen liuottimen
kanssa, kuten tetrahydrofuraanin tai dioksaanin kanssa. Voi-
daan myös työskennellä aproottisessa orgaanisessa liuotti-
15 messä, kuten esim. dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksi-
dissa tai heksametyylifosforihappotriamidissa. Käytettäessä
silyloituja, kaavan III mukaisia lähtöyhdisteitä työskennel-
lään vedettömässä väliaineessa.

Kaavan III mukaisen 7-aminoyhdisteen reaktio kaavan
20 IV mukaisen hapon tai sen reaktiokykyisen funktionaalisen
johdannaisen kanssa voi tapahtua tarkoituksenmukaisesti noin
-40°C:n ja huoneenlämpötilan välisessä lämpötilassa, esim.
noin 0-10°C:ssa.

Edellä esitetyn suoritustavan a) mukaan lohkaistaan
25 kaavan II mukaisesta lähtöaineesta pois aminon suojaryhmä R.
Happamen hydrolyysin avulla lohkaistavissa olevat suojaryh-
mät poistetaan edullisesti alempien alkaanikarboksyylihap-
pojen avulla, jotka karboksyylihapot voivat olla halogenoi-
tuja. Käytetään varsinkin muurahaishappoa ja trifluori-
30 etikkahappoa. Lämpötila on yleensä huoneen lämpötila,
vaikkakin voidaan käyttää hieman korkeampaa tai hieman
alhaisempaa lämpötilaa, esimerkiksi alueella 0-40°C ole-
vaa lämpötilaa. Alkalisesti lohkaistavissa olevat suoja-
ryhmät hydrolysoidaan laimealla natriumhydroksidivesiliuok-
35 sella 0-30°C:ssa. Klooriasetyyli- ja jodiasetyylisuoja-

ryhmät voidaan lohkaista pois tiourealla happamassa, neutraalissa tai alkalisessa väliaineessa noin 0-30°C:ssa. Hydrogenolyyttinen lohkaaisu ei tässä sovi (esimerkiksi bentsyy in poislohkaaisu), koska hydrogenolyysissa aminoryhmän oksimifunktio pelkistyy.

Suoritusmuodon a) loppuun suorittamisen jälkeen voidaan reaktiotuotteessa mahdollisesti läsnäoleva karboksyylin suojaryhmä haluttaessa lohkaista pois. Jos suojaryhmä on silyyli (silyyliesteri), voidaan tämä lohkaista pois erittäin helposti käsittelemällä reaktiotuotetta vedellä.

Alempi-alkanoyylioksisialkyyli-, alempi-alkoksis-karbonyylioksisialkyyli-, laktonyyli-, alempi-alkoksime-tyyli- ja alkanoyyliaminometyyliesterit lohkaistaan edullisesti pois entsymaattisesti sopivan esteraasin avulla noin 20-40°C:ssa. Jos karboksyyli-ryhmä suojataan suolanmuodostuksen avulla (esimerkiksi trietyyliamiinilla), voidaan tämän suolan muodostavan suojaryhmän poisto suorittaa käsittelemällä hapolla. Happona voidaan käyttää esimerkiksi kloorivetyhappoa, rikkihappoa, fosforihappoa tai sitruunahappoa.

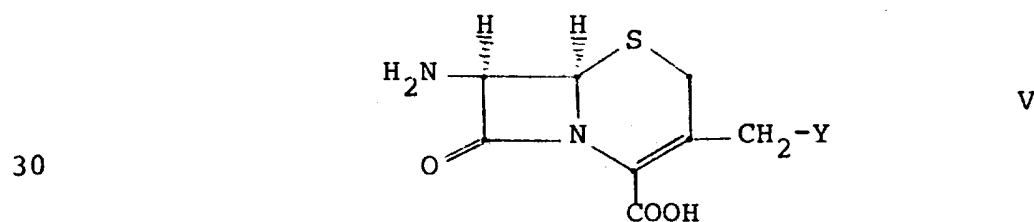
Karboksyylin suojaryhmä voidaan poistaa edellä esitetyllä tavalla myös ennen suojaryhmän R poistamista. Kaavan I mukaisen helposti hydrolysoituvan karboksyylihappoesterin valmistamiseksi suoritusmuodon b) mukaan (-COOR¹ = helposti hydrolysoituva esteriryhmä) saatetaan karboksyylihappo edullisesti reagoimaan vastaavan, esteriryhmän sisältävän halogenidin, edullisesti jodidin kanssa. Reaktiota voidaan nopeuttaa emäksen, esimerkiksi alkalimetallihydroksidin tai -karbonaatin avulla tai orgaanisen amiinin kuten trietyyliamiinin avulla. Kun X on enolifunktion omaava 2,5-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli-ryhmä se eetteröityy ja muodostuu vastaava helposti hydrolysoituva eetteri. Tällöin käytetään edullisesti ylimäärä vastaavaa halo-

genidia. Esteröinti/eetteröintireaktio suoritetaan edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten dimetyyliasetamidissa, heksametyylifosforihappotriamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai edullisesti dimetyyliformamidissa. Lämpötila on edullisesti noin 0-40°C.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat ja hydraatit sekä suolojen hydraatit voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla esimerkiksi saattamalla kaavan I mukainen karboksyylihappo reagoimaan ekvivalentin määrän kanssa haluttua emästä, tarkoituksenmukaisesti liuottimessa kuten vedessä tai orgaanisessa liuottimessa kuten etanolissa, metanolissa, asetonissa jne. Käytettäessä lajta ekvivalenttia emästä tapahtuu suolanmuodostus myös tautomeerisessä enolim muodossa (2,5-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli-ryhmä X), jolloin muodostuudisuola. Suolanmuodostuslämpötila ei ole kriittinen. Se on yleensä huoneen lämpötila, mutta se voi olla myös hieman korkeampi tai hieman alempi, noin 0-50°C.

Kaavan I mukaisen karboksyylihapon hydraatteja muodostuu tavallisesti automaattisesti valmistusprosessin aikana seurauksena alkuaan vedettömän tuotteen hydroskooppisista ominaisuuksista. Valmistettaessa tarkoituksella hydraatti, voidaan täysin tai osittain vedetön tuote panna kosteaan ilma-kehään esimerkiksi noin 10-40°C:ssa.

Kaavan III mukaisia 7-aminoyhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jonka kaava on:



jossa Y on poistuva ryhmä reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä.

Poistuvana ryhmänä kaavassa V tulevat kysymykseen esimerkiksi halogeeni, kuten kloori, bromi tai jodi, asyylioksiyhmä, esimerkiksi alkanoyylioksiyhmät kuten asetoksi, alemmat alkyyli- tai aryyli-sulfonyylioksiyhmät kuten mesyylioksi tai tosyylioksi tai atsidoryhmä.

Kaavan V mukaisen yhdisteen reaktio kaavan VI mukaisen tiolin kanssa voidaan toteuttaa sinänsä tunnetulla tavalla esimerkiksi lämpötilassa noin 40-80°C, tarkoituksenmukaisesti noin 60°C:ssa, vedessä tai puskuriliuoksessa, jonka pH on noin 6-7, edullisesti 6,5.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä sekä vastaavilla helposti hydrolysoitavilla estereillä, eettereillä ja suoloilla tai näiden tuotteiden hydraateilla on antibioottinen, erityisesti bakterisidinen vaikutus. Niillä on laaja vaikutusspektri, joka käsittää gram-positiiviset ja gram-negatiiviset mikro-organismit, mukaanluettuna β -laktamaasia muodostavat stafylokokit ja erilaiset β -laktamaasia muodostavat gram-negatiiviset bakteerit, kuten esim. *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus*- ja *Klebsiella*-lajit.

Esimerkki

(6R,7R)-7- β -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(2-metoksi-imino-asetamido)-3- β -(2,5-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli)tiotiomi-7-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihapon dinatriumsuolan valmistus

15,3 g (6R,7R)-7- β -(2-klooriasetamido)-4-tiatsolyyli-2-(2-metoksi-imino)-asetamido)-3- β -(2,5-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli)tiotiomi-7-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappoa (fraktio I, katso seuraavasta) suspendoidaan yhdessä 5 g:n tioureaan kanssa 150 ml:aan vettä. Hyvän tyyppikaasutuksen alaisena ja sekoittaen säädetään pH kyllästytyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella arvoon 6,7-7,0, jolloin muodostuu oranssinvärinen liuos. Autotitraattorin avulla pidetään reaktioliuoksen pH natriumvetykarbonaatti-

- liuosta lisäämällä vakiona 6,8:ssa 6 tunnin ajan. Senjälkeen lisätään vielä 2,5 g tioureaa ja liuosta sekoitetaan edelleen 3 tunnin ajan, jolloin pH pidetään vakiona 6,8:ssa lisäämällä kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta. Sen-
- 5 jälkeen punaista liuosta säilytetään yön ajan jääkaapissa, jolloin se tulee tummemmaksi. Tämän liuoksen pH säädetään lisäämällä 100-%:ista muurahaishappoa arvoon 2,0-2,5, jolloin aine saostuu. Tämä imusuodatetaan ja pestään 100 ml:lla 10-%:ista muurahaishappoa. Emäliuos heitetään pois. Ruskehta-
- 10 va suoduskakku suspendoidaan 200 ml:aan vettä ja pH saatetaan trietyyliamiinilla arvoon 7, jolloin muodostuu ruskea liuos. Tätä liuosta sekoitetaan 2 g:n aktiivihieletä kanssa 30 min. ajan, erotetaan hiilestä ja yhä vielä ruskean suodoksen pH saatetaan 100-%:isella muurahaishapolla hyvin sekoittaen ar-
- 15 voon 3,5. Tällöin saostunut aine imusuodatetaan, pestään 50 ml:lla 10-%:ista muurahaishappoa ja heitetään pois. Tumman-keltaisen suodoksen pH saatetaan 100-%:isella muurahaishapolla arvoon 2-2,5, jolloin aine saostuu. Tämä imusuodatetaan, pestään jäävedellä ja kuivataan. Saatu kefalosporiinihappo
- 20 suspendoidaan - tarkoituksena muuttaa dinatriumsuolaksi - seokseen, joka koostuu 40 ml:sta asetonia ja 40 ml:sta vettä ja lisätään 20 ml 2-etyylikapronihappo-natriumsuolan 2-n liuosta etikkaesterissä. Tällöin muodostuvaan oranssinväri-
- seen liuokseen lisätään 50 ml asetonia, jolloin ruskea hartsi saostuu, ja se erotetaan suodattamalla. Keltaista suodosta sekoitetaan 30 min. ajan, jolloin dinatriumsuola kiteytyy. Seokseen lisätään vielä annoksittain 50 ml asetonia ja säilytetään yön ajan jääkaapissa. Kiteet imusuodatetaan, pestään peräjälkeen asetoni-vesi-seoksella (85:15), puhtaalla
- 25 asetonilla ja alhaalla kiehuvalle petrolieetterillä, ja kuivataan yön ajan vakuumissa 40°C:ssa. Saadaan otsikkoyhdiste beigen värisinä kiteinä. $[\alpha]_D^{20} = -144^\circ$ (c = 0,5 vedessä).
- 30 NMR-spektri: (D₂O) δ (ppm): noin 3,58 (2-CH₂) (AB-q, 2), 3,62 (NCH₃) (s, 3) 3,98 (OCH₃) (s, 3, 4, 22) (3-CH₂) (AB-q, 2), 5,20 (H-6) (d,1), 5,77 (H-7) (d, 1), 6,99 (tiatsoli-H) (s, 1).

Mikroanalyysi ($C_{18}H_{16}N_8O_7S_3Na_2 \cdot 3,5 H_2O$) (MG = 661,59)

Laskettu: C 32,68, H 3,50, N 16,94 S 14,54, H_2O 9,53 %

Löydetty: C 32,89, H 3,46, N 16,96 S 14,54, H_2O 9,50 %

Lähtöaineena käytettyä (6R,7R)-7- β - β -(2-kloori-asetamido)-4-tiatsolyyli-2-(Z-metoksi-imino)asetamido-3- β -(2,5-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli)ti-7-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappoa voidaan valmistaa seuraavasti:

22,24 g 2-(2-klooriasetamido-tiatsol-4-yyli)-2-(Z-metoksi-imino)etikkahappoa suspendoidaan 240 ml:aan metyleenikloridia. Tähän suspensioon lisätään 13,39 ml trietyyliamiinia, jolloin muodostuu vaaleankeltainen liuos. Tämä liuos jäähdytetään 0-5°C:seen ja lisätään 16,72 g fosforipentakloridia, sekoitetaan 5 min. ajan 0-5°C:ssa ja 20 min. ajan ilman jäähdytystä. Keltainen liuos haihdutetaan vakuumissa 35°C:ssa. Haihdutusjäännöstä ravistellaan kaksi kertaa n-heptaanin kanssa ja viimeksimainittu dekantoidaan. Hartsi-
maista jäännöstä käsitellään 240 ml:lla tetrahydrofuraania ja liukenematon trietyyliamiinihydrokloridi suodatetaan.
Keltainen suodos sisältää happokloridia.

22 g (7R,7R)-7-amino-3-desasetoksi-3- β -(2,5-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli)ti-7-kefalosporaanihappoa suspendoidaan seokseen, jossa on 300 ml vettä ja 150 ml tetrahydrofuraania. Suspensioon tiputetaan hyvän typpikaasutuksen alaisena autotitraattorin avulla 2-n natronlipeää, kunnes muodostuu ruskeanpunainen liuos, jonka pH on 8. Tämä jäähdytetään 0-5°C:seen ja 15 min. aikana lisätään tipoittein edellä valmistettu happokloridin liuos tetrahydrofuraanissa. Sen jälkeen sekoitetaan 2 1/2 tunnin ajan 25°C:ssa. Asylointiseoksen pH pidetään vakiona 8:ssa lisäämällä 2-n natronlipeätä. Käytännöllisesti katsoen mustasta liuoksesta poistetaan vakuumissa 40°C:ssa tetrahydrofuraani. Nyt lisätään 100 ml 2-n rikkihappoa. Tällöin saostunut aine imusuodatetaan, pestään vedellä ja imusuodatetaan hyvin. Kosteaa, ruskeaa suodoskakkua liuotetaan 1,5 litraan asetonia. Tumma liuos suodatetaan vähäisestä määrästä tummaa liukenematonta ainetta Hyflon kautta, lisätään hiiltä,

sekoitetaan 30 min, ajan ja suodatetaan jälleen Hyflon kautta. Oranssinpunainen suodos kuivataan natriumsulfaatilla, väkevöidään vakuuissa ja haihdutetaan etikkahappoesterin kanssa. Tällöin saostuu musta hartsi, joka suodatetaan ja
 5 heitetään pois. 2-faasinen, vielä vettä sisältävä suodos tislataan atseotrooppina kolme kertaa bentseenillä vakuuissa 40°C:ssa. Tällöin saostunut aine imusuodatetaan ja kuivataan vakuuissa 40°C:ssa. Viimeksimainittua sekoitetaan kaksi kertaa kulloinkin 1 litran kanssa asetonia, jolloin jää
 10 jäljelle ruskea hartsi, joka heitetään pois. Yhdistetyt oranssinväriset asetoniuutteet väkevöidään vakuuissa 40°C:ssa noin 150 ml:aan, jolloin ruskea hartsi suodatetaan ja heitetään pois. Suodokseen lisätään 1 litra etikkahappoesteriä ja väkevöidään vakuuissa 40°C:ssa. Tällöin saostunut aine
 15 imusuodatetaan, pestään etikkahappoesterillä ja sen jälkeen eetterillä $\square(6R,7R)-7-\square 2-\square 2-(2\text{-klooriasetamido})-4\text{-tiatsolyyli}\square-2-(Z\text{-metoksi-imino})\text{asetamido}\square-3-\square\square(2,5\text{-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli})\text{tio}\square\text{-metyyli}\square-8\text{-okso-5-tia-1-atsabisyklo}\square 4.2.0\text{/okt-2-eeeni-karboksyylihappo}$,
 20 fraktio I: beigenvärisen amorfinen happo. Tätä fraktiota I voidaan käyttää suoraan halutun lopputuotteen valmistamiseksi.

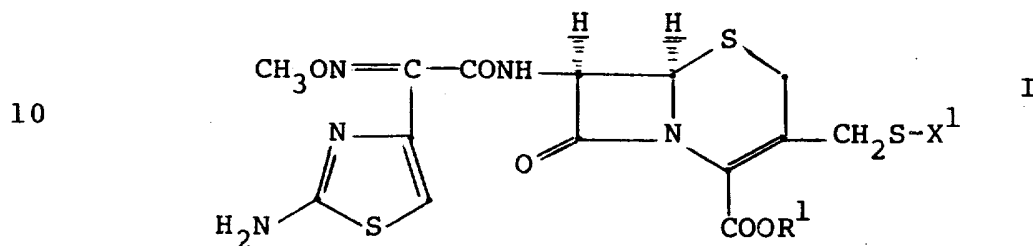
Etikkahappoesteriemäliuos väkevöidään voimakkaasti vakuuissa 40°C:ssa, laimennetaan eetterillä ja saostunut
 25 aine imusuodatetaan $\square(6R,7R)-7-\square 2-\square 2-(2\text{-klooriasetamido})-4\text{-tiatsolyyli}\square-2-(Z\text{-metoksi-imino})\text{asetamido}\square-3-\square\square(2,5\text{-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli})\text{tio}\square\text{-metyyli}\square-8\text{-okso-5-tia-1-atsabisyklo}\square 4.2.0\text{/okt-2-eeeni-2-karboksyylihappo}$, fraktio II; vaalean beigen värisen amorfinen happo, ohutkerroskromatograafisesti hieman puhtaampi kuin fraktio I.

Dinatriumsuolan valmistamiseksi liuotetaan 3,5 g happoa (fraktio II) seokseen, jossa on 20 ml asetonia ja 11 ml vettä. Liuokseen lisätään 7 ml 2-n liuosta, jossa on
 35 2-etyylikapronihappo-natriumsuolaa etikkahappoesterissä, jolloin dinatriumsuola kiteytyy. Nyt lisätään vielä annok-

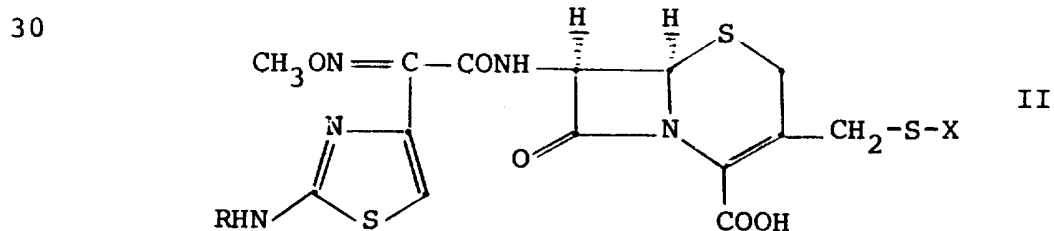
- sittain 25 ml asetonia ja seosta säilytetään 2 tunnin ajan pakastekaapissa. Sen jälkeen kiteet imusuodatetaan, pestään peräjälkeen 25 ml:lla jääkylmää asetoni-vesi-seosta (80:20), puhtaalla asetonilla ja alhaalla kiehuvalle petrolieetterillä ja kuivataan yli yön korkeavakuumissa 40°C:ssa. Saadaan
- 5 (6R,7R)-7- $\overline{\text{2-2}}$ -(2-klooriasetamido)-4-tiatsolyyli $\overline{\text{7-2}}$ -(2-metoksi-imino)asetamido $\overline{\text{3-3}}$ -(2-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli)ti $\overline{\text{10}}$ -metyyli $\overline{\text{7-8}}$ -okso-5-tia-1-atsabisyklo $\overline{\text{4.2.0}}$ okt-2-eeni-2-karboksyylihapon dinatrium-
- 10 suola vaaleankeltaisina kiteinä. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -142,7^{\circ}$ (c = 1 vedessä).
- NMR-spektri (D₂O) δ (ppm): noin 3,6 (2-CH₂), 3,63 (NCH₃), 4,05 (OCH₃), 4,27 (3-CH₂), 4,43 (-CH₂Cl), 5,23 (H-6), 5,83 (H-7), 7,47 (5-tiatsolyyli).

Patenttivaatimukset

1. Välituotteet käytettäväksi valmistettaessa te-
rapeuttisesti arvokkaita kefalosporiinijohdannaisia, joi-
den yleinen kaava on I



- 15 jossa X^1 on 1,2,5,6-tetrahydro-2-metyyli-5,6-diokso-as-
triatsin-3-yyli-ryhmä tai 2,5-dihydro-6- R^1 O-2-metyyli-5-
okso-as-triatsin-3-yyli-ryhmä ja R^1 on vetyatomi tai
-COOR¹ vastaavasti R^1 O- on helposti hydrolysoituva este-
ri- tai eetteriryhmä, synisomeerina tai seoksena, jossa
20 syn-isomeeri on vallitsevana, sekä valmistettaessa näi-
den yhdisteiden suoloja tai sellaisten kaavan I mukais-
ten yhdisteiden hydraatteja, joissa R^1 on vety, tai kaa-
van I mukaisten yhdisteiden suolojen hydraatteja, t u n -
n e t t u siitä, että ne ovat 7-[2-(2-(suojustu-amino)-4-
25 tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoasetamido]-kefalosporiini-
johdannaisia, joiden yleinen kaava on II

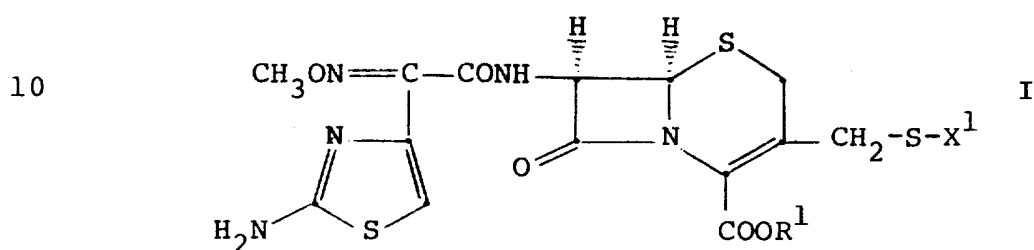


jossa X on 1,2,5,6-tetrahydro-2-metyyli-5,6-diokso-as-triatsin-3-yyli-ryhmä tai 2,5-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli-ryhmä, R on lohkaistavissa oleva suojaryhmä ja karboksiryhmä voi olla suojatussa muodossa, jolloin kaavan II mukaiset yhdisteet ovat syn-isomeerina tai seoksena, jossa syn-isomeeri on vallitsevana.

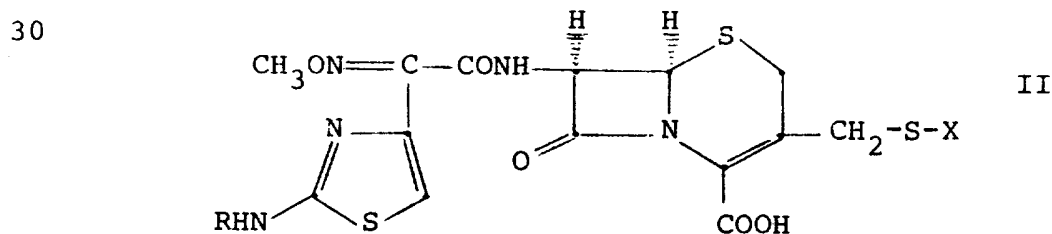
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kefalosporiini-johdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on (6R,7R)-7- β -(2-(2-klooriasetamido)-4-tiatsolyyli)-2-(Z-metoksiimino)asetamido-3- β -(2,5-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli)-tio-7-metyyli-8-okso-5-tia-1-atsa-bisyklo[4,2,0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo.

Patentkrav

1. Mellanprodukter till användning vid fram-
ställning av terapeutiskt värdefulla cefalosporinderi-
vat med den allmänna formeln I



- 15 vari X^1 är en 1,2,5,6-tetrahydro-2-metyl-5,6-dioxo-as-
triazin-3-ylgrupp eller en 2,5-dihydro-6- R^1 O-2-metyl-
5-oxo-as-triazin-3-ylgrupp och R^1 är en väteatom eller
-COOR¹ respektive R^1 O- är en lätt hydrolyserbar ester-
eller etergrupp, i form av syn-isomeren eller i form av
20 en blandning, vari syn-isomeren överväger samt vid fram-
ställning av salter av dessa föreningar eller hydrater
av föreningar med formeln I, vari R^1 är väte eller hydra-
ter av salter av föreningar med formeln I, k ä n n e -
t e c k n a d e därav, att de utgörs av 7-[2-(2-(skyddad-
25 amino)-4-tiazolyl)-2-metoxiiminoacetamido]-cefalosporin-
derivat med den allmänna formeln II



35

vari X är en 1,2,5,6-tetrahydro-2-metyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-ylgrupp eller en 2,5-dihydro-6-hydroxi-2-metyl-5-oxo-as-triazin-3-ylgrupp, R är en avspaltbar skyddsgrupp och karboxigruppen kan föreligga i skyddad
5 form, varvid föreningarna med formeln II föreligger i form av syn-isomeren eller i form av en blandning, vari syn-isomeren överväger.

2. Cefalosporinderivat enligt patentkravet 1,
k ä n n e t e c k n a t därav, att det utgörs av
10 (6R,7R)-7-/[2-/2-(2-kloracetamido)-4-tiazolyl]-2-(2-metoxiimino)acetamido]-3-/[2,5-dihydro-6-hydroxi-2-metyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)-tio]/metyl]-8-oxo-5-tial-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylsyra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-