(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 922016 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 922016

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC^5)
C07D463/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **05.05.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **05.05.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **11.11.1992**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

10.05.1991 US 698427

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Eli Lilly and Company,** Lilly Corporate Center, INDIANAPOLIS, IN 46285, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Berglund, Richard Alan,** Lafayette, IN 47905, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä kaksoissuojatun 1-karba(1-detia)-3-kefeemi-4-karboksyylihapon valmistamiseksi

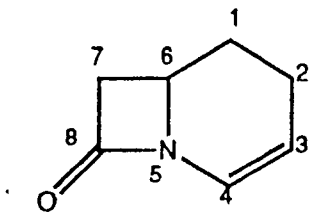
Förfarande för framställning av dubbelskyddade 1-karba(1-detia)-3-kefem-4-karboxylsyror

43

Menetelmä kaksoissuojatun 1-karba(1-detia)-3-kefeemi-4-karboksyylihapon valmistamiseksi

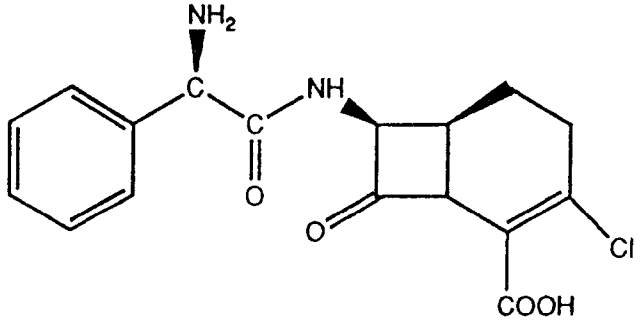
Keksintö kohdistuu menetelmään ß-laktamiantibioottien välituotteiden valmistamiseksi, ja erityisesti menetelmään kaksoissuojattujen 7-amino-1-karba(1-detia)-3-kefeemi-4-karboksyylihappojen valmistamiseksi.

1-karba(1-detia)-3-kefeemi-4-karboksyylihapoilla, joita tästä alkaen kutsutaan 1-karbakefalosporiineiksi tai karbakefeiksi, on seuraavan rakennekaavan mukainen 4,6-kaksirengasrakenne,



jonka numerointisysteemi on kefeemien vapaassa nimistöjärjestelmässä yleisesti käytetty.

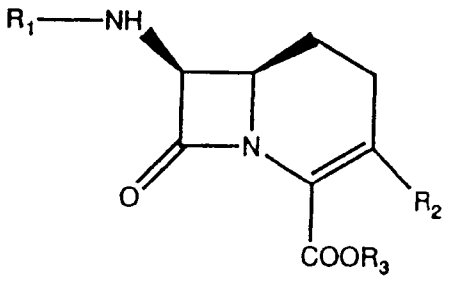
Hashimoto et al. kuvaavat US-patenttijulkaisussa 4 335 211, joka sisällytetään tähän viitteellä, joukon 1-karbakefalosporiineja, joilla on toivottu antibioottinen, oraalisesti annettuna toimiva vaikutus. Näitä yhdisteitä kehitetään jatkuvasti erilaisten tautitilojen, esimerkiksi patogeenin H. influenza aiheuttamien ylä- ja alahengitystiehyeiden infektioiden hoitoon. Eräs näistä yhdisteistä, 7-(R)-fenyyliglysiiniamido-3-kloori-1-atsidibisyklo-(4,2,0)okt-2-eeni-8-oni-2-karboksyylihappo, joka tunnetaan nimellä Loracarbef, kaava alla



on laboratoriokokeissa osoittautunut aktiiviseksi lukuisia bakteereita vastaan. Loracarbefin on osoitettu olevan suhteellisen pysyvä yhdiste, joka saa aikaan korkeita pitoisuuksia veressä ja jolla on melko pitkä puoliintumisaika. Näihin asti 1-karbakefalosporiineja ei ole saatu luonnollisista lähteistä, esimerkiksi mikrobien metaboliitteinä. Huolimatta näiden yhdisteiden synteeseissä esiintyvistä melkoisista vaikeuksista, tällaiset karbakefalosporiinit ovat erittäin kiinnostavia farmakologisten ominaisuuksiensa vuoksi. Niin ollen menetelmät näiden lupaavien yhdisteiden kokonaissynteesiksi tai niiden välituotteet ovat hyvin haluttuja, erityisesti menetelmät, jotka soveltuvat suurimittaiseen tuotantoon, antavat suuria saantoja ja vähentävät tuotantokustannuksia.

Merkittävimpiä saavutuksia 1-karbakefalosporiinien kokonaissynteesien alalla on asymmetrinen reitti, jonka ovat esittäneet Evans et al. US-patenttijulkaisussa 4 665 171. Christenson et al. kuvaavat US-patenttijulkaisussa 4 226 866 laajasti 1-karbakefalosporaanihappojen ja niiden C3-substituoitujen metyylijohdannaisten valmistusta. Hirata et al. kuvaavat GB-patenttihakemuksessa 2 041 923 menetelmää 3-halogeeni- ja 3-H-1-karbakefalosporiinien vaknustanusejsu; ja julkaisussa Hatanaka et al., Tetrahedron Letters, vol. 24. nro 44, s. 4037 - 4038 (1983) esitetään 3-hydroksi-(+/-)-1-karbakefalosporiinien valmistusmenetelmä.

Tämä keksintö tarjoaa menetelmän yhdisteiden valmistamimseksi, joilla on kaavan (1)



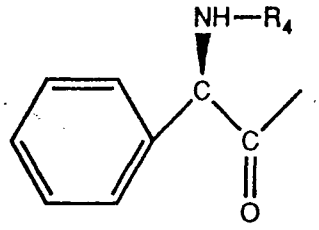
(1)

jossa

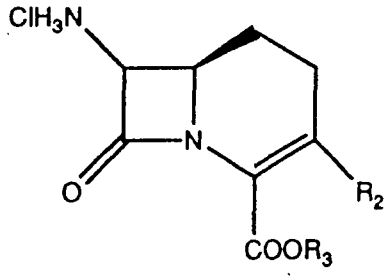
R_2 on vety, trihalogeeni(C_1-C_4-alkyyli), C_1-C_4-alkyyli, substituoitu C_1-C_4-alkyyli, C_1-C_4-alkoksi, substituoitu C_1-C_4-alkoksi, C_1-C_6-alkyylitio, substituoitu C_1-C_6-alkyylitio, metoksimetyyli, karbamoyylioksimetyyli, asetoksimetyyli, C_2-C_6-alkenyyli, substituoitu C_2-C_6-alkenyyli tai halogeeni;

R_3 on karboksinsuojaryhmä ja

R_1 on ryhmä, jolla on kaava

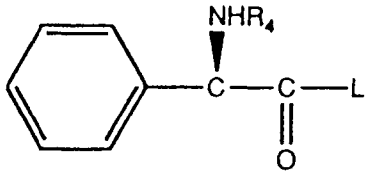


jossa R_4 on vety tai aminonsuojaryhmä; jossa menetelmässä sekoitetaan keskenään oleellisesti vedettömissä olosuhteissa mukainen yhdistettä, jolla on kaava (2)



(2)

ja polaarista, orgaanista, aproottista liuotinta, jonka dielektrisyysvakio on vähintään noin 20, sekä dimetyylibentsyyliamiinia tai tertiaarista, 5- tai 6-jäsenistä syklistä amiiniemästä, joka sisältää 0-1 happiatomia, riittävän kauan ja sellaisessa lämpötilassa, että kaavan (2) mukaisesta yhdisteestä muodostuu vapaa amiini, ja sen jälkeen, eristämättä vapaata amiinia, sitä sekoitetaan asyloivan aineen kanssa, jolla on kaava



jossa L on poistuva ryhmä, riittävän kauan ja sellaisessa lämpötilassa, että muodostuu kaavan (1) mukainen yhdiste.

Keksintö kohteineen samoin kuin sen edut ovat parhaiten ymmärrettävissä seuraavan selityksen avulla. On kuitenkin huomattava, että keksintö voidaan toteuttaa muillakin tavoilla ilman että poiketaan sen hengestä tai keskeisistä piirteistä.

Termi "halogeeni" käsittää bromin, kloorin, fluorin ja jodin.

Termi "karboksinsuojaryhmä" käytettynä tässä selityksessä viittaa sellaiseen karboksyylihapporyhmän esterijohdannaiseen, jollaisia tavallisesti käytetään sitomaan tai suojaamaan karboksyylihapporyhmä silloin kun suoritetaan reaktioita yhdisteen muille funktionaalisille ryhmille. Esimerkkejä tällaisista karboksyylihapon suojaryhmistä ovat allyyli, 4-nitrobentsyyli, 4-metoksibentsyyli, 3,4-dimetoksibentsyyli, 2,4-dimetoksibentsyyli, 2,4,6-trimetoksibentsyyli, 2,4,6-trimetyylibentsyyli, pentametyylibentsyyli, 3,4-metyleenidioksibentsyyli, bentshydryyli, 4,4'-dimetoksibentshydryyli, 2,2',4,4'-tetrametoksibentshydryyli, t-butyyli, t-amyyli, trityyli, 4-metoksitrityyli, 4,4'-dimetoksitrityyli, 4,4',4"-trimetoksitrityyli, 2-fenyyliprop-2-yyli, trimetyylisilyyli, t-butyylidimetyylisilyyli, fenasyyli, 2,2,2-trikloorietyyli, b-(trimetyylisilyyli)etyyli, b-(di(n-butyyli)metyylisilyyli)etyyli, p-tolueenisulfonyylietyyli, 4-nitrobentsyylisulfonyylietyyli, allyyli, kinnamyyli, 1-(trimetyylisilyylimetyyli)prop-1-en-3-yyli ja vastaavat ryhmät. Käytetyn karboksinsuojaryhmän valinta ei ole kriittinen, mikäli karbok-

syylihappojohdannainen on stabiili molekyylin muiden osie myöhemmässä reaktion tai myöhempien reaktioiden olosuhteissa ja mikäli se on poistettavissa sopivassa vaiheessa ilman että muu molekyylin osa hajoaa. Erityisesti on tärkeää, ettei karboksia suojaava molekyyli joudu alttiiksi vahvoille nukleofiilisille emäksille. Lisäesimerkkejä näistä ryhmistä löytyy julkaisuista E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J.G.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, kappale 5, ja T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, kappale 5. Vastaavasti termi "suojattu karboksi" merkitsee, että karboksiryhmä on substituoitu jollakin yllä kuvatuista karboksinsuojaryhmistä.

Termi "aminonsuojaryhmä" viittaa aminoryhmän substituentteihin, joita käytetään tavallisesti sitomaan tai suojaamaan funktionaalista aminoryhmää molekyylin muiden funktionaalisten ryhmien reaktioiden aikana. Esimerkkejä tällaisista aminonsuojaryhmistä ovat asyylivinyyliamiinit kuten (C_1-C_4-alkyyli)asetoasetaateista johdetut enamiinit, formyyliryhmä, trityyliryhmä, ftalimidoryhmä, trikloriasetyyliryhmä, klooriasetyyli-, bromiasetyyli-, jodiasetyyli-, fenoksiasetyyli- ja fenyyliasetyyliryhmät, uretaanityyppiset suojaryhmät kuten bentsyylioksikarbonyyli, allyylioksikarbonyyli, 4-fenyylibentsyylioksikarbonyyli, 2-metyylibentsyylioksikarbonyyli, 4-metoksibentsyylioksikarbonyyli, 4-fluoribentsyylioksikarbonyyli, 4-klooribentsyylioksikarbonyyli, 3-klooribentsyylioksikarbonyyli, 2-klooribentsyylioksikarbonyyli, 2,4-diklooribentsyylioksikarbonyyli, 4-bromibentsyylioksikarbonyyli, 3-bromibentsyylioksikarbonyyli, 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli, 4-syaanibentsyylioksikarbonyyli, 2-(4-ksenyyli)isopropoksikarbonyyli, 1,1-difenyyliet-1-yylioksikarbonyyli, 1,1-difenyyliprop-1-yylioksikarbonyyli, 2-fenyyliprop-2-yylioksikarbonyyli, 2-(p-toluyyli)prop-2-yylioksikarbonyyli,

syklopentyylioksikarbonyyli, 1-metyylisyklopentyylioksikarbonyyli, sykloheksyylioksikarbonyyli, 1-metyylisykloheksyylioksikarbonyyli, 2-metyylisykloheksyylioksikarbonyyli, 2-(4-toluyylisulfonyyli)etoksikarbonyyli, 2-(metyylisulfonyyli)etoksikarbonyyli, 2-(trifenyylifosfino)etoksikarbonyyli, 9-fluorenyylimetoksikarbonyyli ("FMOC"), 2-(trimetyylisilyyli)etoksikarbonyyli, allyylioksikarbonyyli,1-(trimetyylisilyylimetyyli)prop-1-enyylioksikarbonyyli, 5-bentsisoksalyylimetoksikarbonyyli, 4-asetoksibentsyylioksikarbonyyli, 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, 2-etynyyli-2-propoksikarbonyyli, syklopropyylimetoksikarbonyyli, 4-(desykloksi)bentsyylioksikarbonyyli, isobornyylioksikarbonyyli, 1-piperidyylioksikarbonyyli ja vastaavat; bentsoyylimetyylisulfonyyliryhmä, 2-(nitro)fenyylisulfenyyliryhmä, difenyylifosfiinioksidiryhmä ja vastaavat aminonsuojaryhmät. Käytetyn aminonsuojaryhmän valinta ei ole kriittinen, mikäli aminoryhmäjohdannainen on stabiili molekyylin muiden osien myöhemmän reaktion tai myöhempien reaktioiden olosuhteissa ja mikäli suojaryhmä on helposti poistettavissa sopivassa vaiheessa ilman että molekyyli hajoaa. Edullisia aminonsuojaryhmiä ovat t-butoksikarbonyyli, fenoksiasetyyli ja (C_1-C_4-alkyyli)asetoasetaateista johdetut enamiiniryhmät. Yllä mainittujen termien piiriin kuuluvat myös kefalosporiini-, penisilliini- ja peptidialalla käytetyt samankaltaiset aminonsuojaryhmät. Lisää esimerkkejä ryhmistä, joihin viitataan edellä mainituilla termeillä annetaan julkaisuissa J.W. Barton, "Protective Groups in Organic Chemistry", J.G.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, kappale 2 ja T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, kappale 7. Vastaavasti termi "suojattu amino" merkitsee, että amino on substituoitu jollakin edellä kuvatuista aminonsuojaryhmistä.

Termi C_1-C_4-alkyyli viittaa haarautumattomiin tai haarautuneisiin alkyyliryhmiin, kuten metyyliin, etyyliin,

n-propyyliin, isopropyyliin, n-butyyliin, t-butyyliin ja vastaaviin alkyyliryhmiin. Termi substituoitu C_1-C_4-alkyyli viittaa C_1-C_4-alkyyliin, jossa on substituentteja kuten syaani, karboksi, halogeeni, amino, alkoksi, alkyylitio, trifluorimetyyli ja trifluorimetyylitio. Esimerkiksi syaanilla substituoitu C_1-C_4-alkyyli voi olla syaanimetyyli, syaanietyyli, 4-syaanibutyyli tai vastaava, karboksilla substituoitu C_1-C_4-alkyyli voi olla karboksimetyyli, 2-karboksietyyli, 2-karboksipropyyli, 4-karboksibutyyli tai vastaava, halogeenilla substituoitu C_1-C_4-alkyyli voi olla kloorimetyyli, bromimetyyli, 2-kloorietyyli, 1-bromietyyli, 4-klooributyyli, 4-fluoributyyli, 3-fluoripropyyli, fluorimetyyli tai vastaava, aminolla substituoitu C_1-C_4-alkyyli voi olla 2-aminoetyyli, aminometyyli, 3-aminopropyyli tai 4-aminobutyyli, C_1-C_4-alkoksilla substituoitu C_1-C_4-alkyyli voi olla metoksimetyyli, 2-metoksietyyli, 2-etoksietyyli, etoksimetyyli, 3-propoksipropyyli, 3-etoksibutyyli, 4-t-butyylioksibutyyli tai vastaava, C_1-C_4-alkyylitiolla substituoitu C_1-C_4-alkyyli voi olla esimerkiksi metyylitiometyyli, 2-metyylitioetyyli, 2-etyylitiopropyyli, 4-metyylitiobutyyli, 3-t-butyylitiopropyyli tai vastaava, trifluorimetyylillä substituoidusta C_1-C_4-alkyylistä esimerkkinä ovat 2,2,2-trifluorietyyli, 3,3,3-trifluoripropyyli, 4,4,4-trifluoributyyli ja vastaavat, ja trifluorimetyylitiolla substituoitu C_1-C_4-alkyyli viittaa esimerkiksi trifluorimetyylitiometyyliin, 2-trifluorimetyylitioetyyliin, 2-trifluorimetyylitiopropyyliin, 4-trifluorimetyylitiobutyyliin sekä vastaaviin substituoituihin C_1-C_4-alkyyliryhmiin.

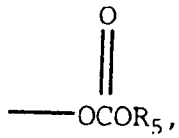
Termit C_1-C_6-alkyylitio ja substituoitu C_1-C_6-alkyylitio merkitsevät C_1-C_6-alkyyli- ja substituoituja C_1-C_6-alkyyliryhmiä, jotka ovat kiinnittyneitä rikkiin.

Termi C_1-C_4-alkoksi merkitsee ryhmiä kuten metoksi, n-propoksi, etoksi ja vastaavat. Termi substituoitu C_1-C_4-alkoksi merkitsee C_1-C_4-alkoksiryhmiä, jotka on substitu-

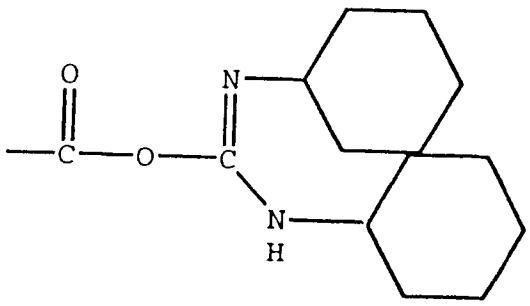
oitu esim. syaanilla, karboksilla, halogeenilla, aminolla tai alkyylitiolla.

Termi C_2-C_6-alkenyyli merkitsee ryhmää kuten vinyyli, 1-propenyyli, metyylietenyyli tai vastaava. Termi substituoitu C_1-C_4-alkenyyli merkitsee C_1-C_4-alkenyyliä, joka on substituoitu esim. halogeenilla, C_1-C_4-alkoksilla, hydroksilla, nitrolla tai trihalogeeni(C_1-C_4-alkyyli)llä.

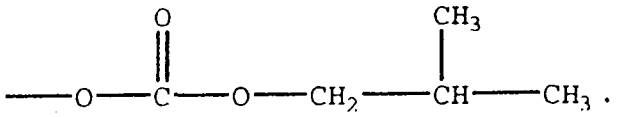
Substituentti L on ryhmä, joka irtoaa reaktio-olosuhteissa ja jättää vapaan amiinin sitoutumaan karbonyyliryhmään. Lähteviin ryhmiin kuuluvat ne, joissa ryhmillä L on kaava



jossa R_5 on C_1-C_6-alkyyli; tai L on Cl, Br, I; aktiiviset esterit, kuten p-nitrofenyyli esteri, disykloheksyylikarbodi-imidin adduktit, joilla on yleinen kaava

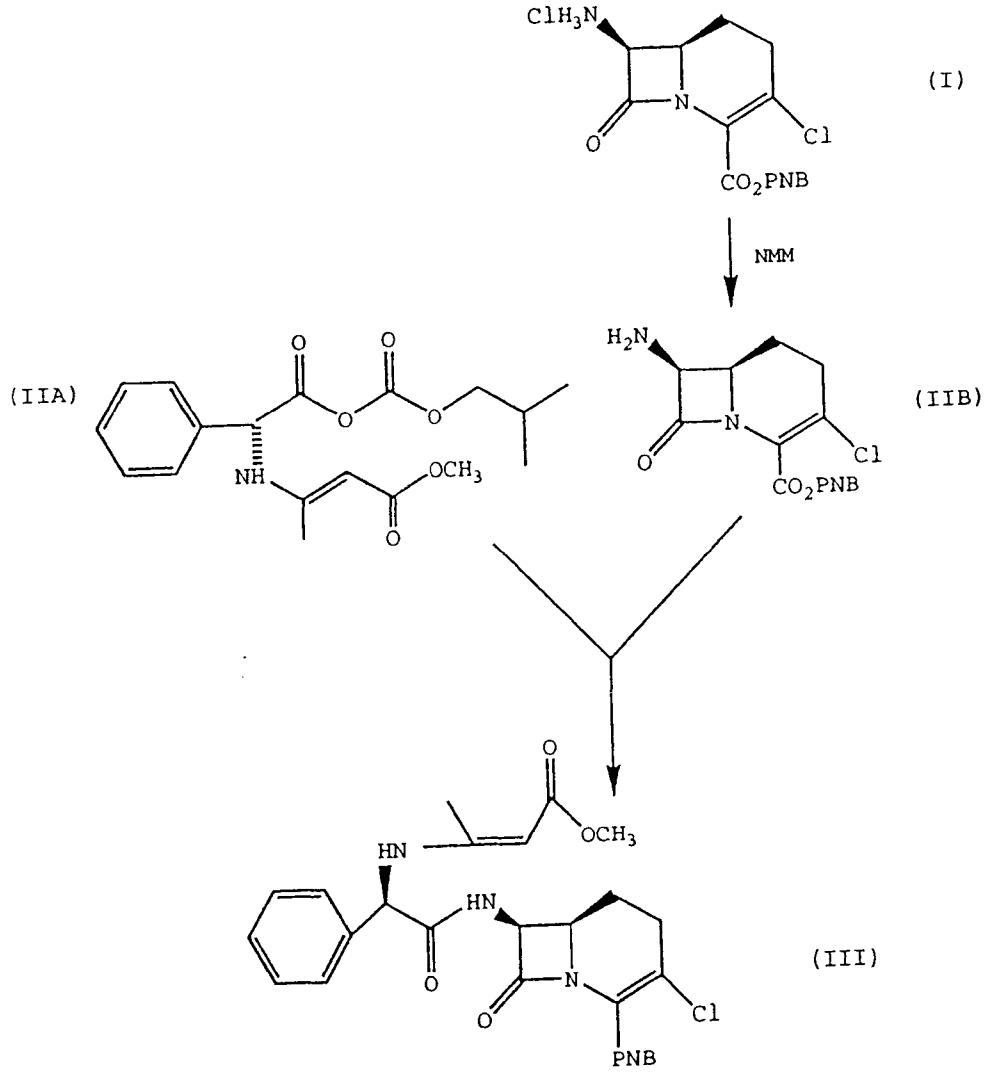


ja N_3. Edullinen poistuva ryhmä on



Seuraava kaavio kuvaa keksinnön erästä suoritusmuotoa (PNB = paranitrobentsyyli).

Reaktiokaavio



Kuten aikaisemmin huomautettiin menetelmä toteutetaan oleellisesti vedettömissä olosuhteissa. Pieni määrä vettä on siedettävää, kuitenkin on toivottavaa pitää reaktio tässä menetelmässä niin kuivana kuin mahdollista.

Polaarisen, orgaanisen, aproottisen liuottimen dielektrisyysvakion pitäisi olla vähintään noin 20. Tällai-

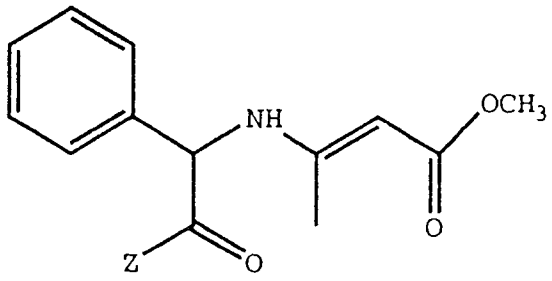
sia polaarisia, orgaanisia, aproottisia liuottimia, joilla dielektrisyysvakio on vähintään noin 20, ovat mm. dimetyyliformamidi (DMF), nitrometaani, asetonitriili ja dimetyylisulfoksidi (DMSO), edullisimpia ovat DMSO ja DMF.

Käytettävä emäs tulisi valita ryhmästä, johon kuuluvat dimetyylibentsyyliamiini ja 5- tai 6-jäseniset sykliset, tertiääriset amiinit, jotka voivat sisältää happiatomin. Edullisia tertiäärisiä, syklisiä amiiniemäksiä ovat N-metyylimorfoliini (NMM) ja N-metyylipiperidiini (NMP). Emäksen määrä on edullisesti noin 1 - 1,3 mooliekvivalenttia, edullisimmin noin 1,13 mooliekvivalenttia.

Kaavan (I) mukainen hydrokloridisuola voidaan valmistaa EP-patenttihakemuksessa 266 896, julkaistu 11.5.1988, kuvatulla tavalla.

Muodostettaessa vapaata amiinia (IIB) hydrokloridisuolaan lisätään riittävä määrä emästä neutraloimaan yhdiste ja saamaan aikaan vapaa amiini. Edullisessa menetelmässä vapaan amiinin valmistamiseksi hydrokloridisuola (I) neutraloidaan lisäämällä se ympäristön lämpötilassa samalla sekoitetaan seokseen, joka sisältää DMF:a sellaisen määrän, että lopullisen liuoksen konsentraatio on 0,5 M, sekä noin 1 - 1,3 mooliekvivalenttia NMM:a. Sekoittaminen tapahtuu aluksi huoneenlämmössä (20 °C) noin 10 - 20 minuutin ajan, jonka jälkeen liuos jäähdytetään noin -43 °C:in ja -49 °C:in välille.

Kaavan (IIA) mukainen seka-anhydridi voidaan valmistaa lisäämällä noin 1,2 ekvivalenttia fenyyliglysiinin Dane-suolaa, jolla on kaava



(jonka valmistusmenetelmä on kuvattu julkaisussa Dane et al., Angew. Chem., vol. 74, s. 873, 1962), jossa kaavassa Z on vastaioni kuten, natrium, litium, kalium tai ammonium, sellaiseen määrään DMF:a, että saadaan konsentraatioksi noin 0,25 M, ja sekoittamalla seosta ympäristön lämpötilassa 20 - 60 minuutin ajan. Sitten seos jäähdytetään välille -43 °C - -49 °C ja lisätään NMM:a (0,025 ekvivalenttia) ja metaanisulfonihappoa (0,05 ekvivalenttia). Sen jälkeen lisätään isobutyylikloori formaattia (1,17 ekvivalenttia) ja seosta sekoitetaan 20 - 30 minuuttia, jolloin saadaan seka-anhydridi (IIA).

Jäähdytetty vapaan amiinin seos (IIB) lisätään sitten seosanhydridiin noin 10 - 20 minuutin aikana, jolloin reaktion sisälämpötila pidetään -40 °C:n alapuolella. Sen jälkeen seos lämmitetään hitaasti lämpötilaan -28 °C - -32 °C. Emästä voidaan vielä lisätä jonkin verran, ja lämmitystä jatketaan noin -5 °C:seen saakka 1 - 2 tunnin kuluessa.

Kaavan (1) mukaisen kaksoissuojatun karbakefalosporiinin suojaryhmät voidaan sen jälkeen poistaa sekä 7-asemasta että 4-asemasta eli sekä aminonsuojaryhmä että karboksinsuojaryhmä voidaan poistaa. Suojaryhmien poistomenetelmiä ei rajoiteta, ja niitä kuvataan EP-patenttihakemuksessa 266 896. Esimerkiksi seosta, jossa on väkevää suolahappoa (10,5 ekvivalenttia) vedessä (2:1, tilavuussuhde) lämpötilaltaan 0 °C - 5 °C, lisätään asylointiliuokseen (III) 30 - 45 minuutin aikana, jolloin reaktiolämpötila pidetään 0 °C:n alapuolella. Sinkkipölyä (3,5 ekvivalenttia) lisätään sen jälkeen 50 - 70 minuutin aikana ja lämpötila pidetään 0 °C:n alapuolella. Noin 1,2 ekvivalenttia HCl lisätään, ja reaktioseos lämmitetään ympäristön lämpötilaan 45 - 60 minuutin aikana. Seosta hämmennetään ympäristön lämpötilassa 5 - 6 tuntia, lisätään semikarbatsidihydrokloridia (1,15 ekvivalenttia) ja jatketaan sekoittamista 60 - 75 minuuttia. pH säädetään välille

2,9 - 3,1 28-prosenttisella ammoniakin vesiliuoksella ja seos suodatetaan hyflo-suodattimen läpi, joka on ensin pesty DMF:llä. Suodos lämmitetään välille 26 °C -30 °C, sen pH säädetään välille 2,9 - 4,2 käyttäen 28-prosenttista ammoniakin vesiliuosta, lisätään ymppäyskide ja pH säädetään jatkuvasti välille 5,9 - 6,4 useiden tuntien aikana ympäristön lämpötilassa. Seoksen lämpötilaa alennetaan 0 °C - 10 °C:seen ja sitä sekoitetaan 50 - 60 minuuttia ennen kuin se suodatetaan, ja kiinteä aine pestään DMF:llä.

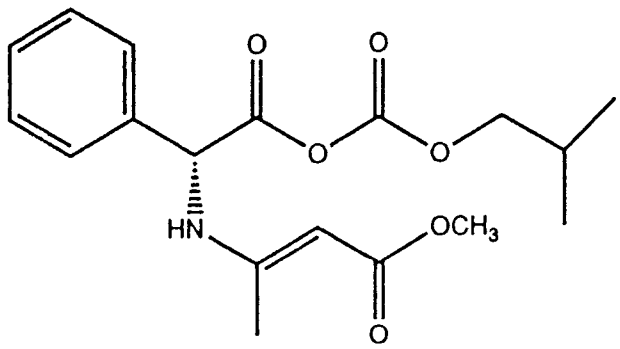
Esitetyllä menetelmällä saadaan kaavan III mukaista yhdistettä suurin saannoin, tyypilliset saannot ovat yli 90 %.

Lueteltuja substituentteja on pidettävä vain esimerkkeinä eikä niitä ole käsitelty tässä tyhjentävästi, vaan ekvivalenttien voidaan katsoa vaihtoehtojen kuuluvan keksinnön piiriin.

Kokeellinen osa

Valmistus 1

(R)-α-[(3-metoksi-1-metyyli-3-okso-1-propenyyli)-amino]bentseenietikkahapon ja 2-metyylipropyylivetykarbonaatin anhydridi

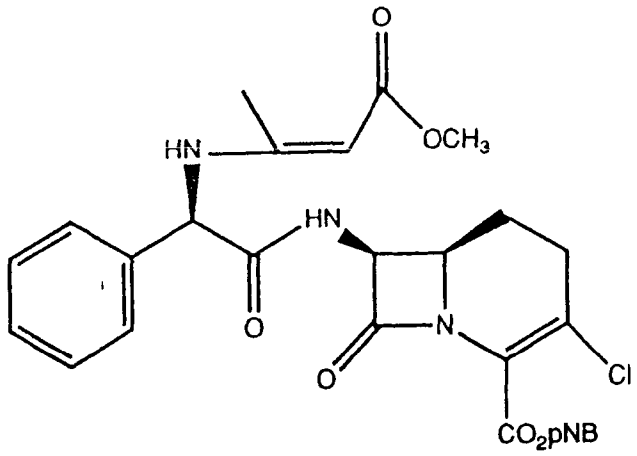


100 ml:n kolmikaulaissa pyöreäpohjaissa kolvissa yhdistettiin 1,50 g fenyyliglysiinin natrium-Dane-suolaa ja 24,6 ml DMF:a huoneenlämpötilassa. Seosta sekoitettiin

typessä 15 minuutin ajan ja jäähdytettiin sitten välille noin -44 °C -50 °C käyttäen CO_2/asetonihaudetta. N-metyylimorfoliinia (0,012 ml, 0,109 mmol) lisättiin ruiskun avulla, sen jälkeen lisättiin metaanisulfonihappoa (0,016 ml, 0,25 mmol) myös ruiskulla. Isobutyylikloriformaattia (0,72 g, 0,68 ml, 5,27 mmol) lisättiin sitten hitaasti ruiskun avulla, jolloin muodostui seka-anhydridi. Syntyi valkoinen suspensio, jota sekoitettiin 25 minuuttia typessä noin -45 - -50 °C:ssa, jossa ajassa kiinteä aine oli lähes kokonaan liuennut.

Esimerkki 1

3-kloori-7-[[[(3-metoksi-1-metyyli-3-okso-1-propenyyli)amino]fenyyliasetyyli]amino]-8-okso-1-atsabisyklo[4,2,0]okt-2-eeni-2-karboksyylihapon(4-nitrofenyyli)metyyliesteri



katso kuva sivulla 15

7ß-amino-3-kloori-1-karba(1-detia)-3-kefeemi-4-karboksyylihapon p-nitrobentsyyliesterin hydrokloridisuolaa (2,15 g, 5,27 mmol) liitettiin 10 ml:aan DMF:a ja N-metyylimorfoliiniin (0,58 ml, 5,27 mmol), jolloin muodostui vapaa amiini. Vapaan amiinin seos jäähdytettiin sitten noin -45 - -49 °C:seen.

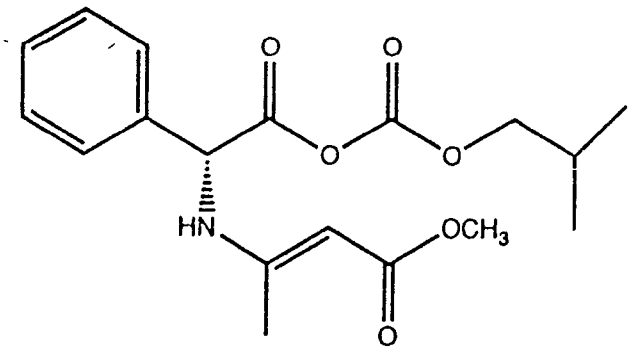
Vapaan amiinin seos lisättiin sen jälkeen tipoittain ja sekoittaen typessä 10 minuutin aikana valmistuksessa 1 saatuun seka-anhydridin seokseen. Hiilidioksidia

lisättiin jäähdytyshauteeseen ja tipoittainen lisäys keskeytettiin välillä, jotta lämpötila saatiin pysymään -44 °C:n alapuolella. Kun lisäys oli kokonaan suoritettu, seosta sekoitettiin typessä noin -44 - -50 °C:ssa.

Yhden tunnin kuluttua seoksen annettiin lämmetä -18 °C:seen 15 minuutin kuluessa ja lisättiin toinen annos N-metyylimorfoliinia (0,064 ml). Sekoittamista jatkettiin 15 minuuttia lämpötilassa -18 °C - -14 °C ennen kuin seos lämmitettiin 0 °C:seen 10 minuutin aikana. Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 20 minuuttia.

Valmistus 2

(R)-α-[(3-metoksi-1-metyyli-3-okso-1-propenyyli)amino]bentseenietikkahapon ja 2-metyylipropyylivetykarbonaatin anhydridi

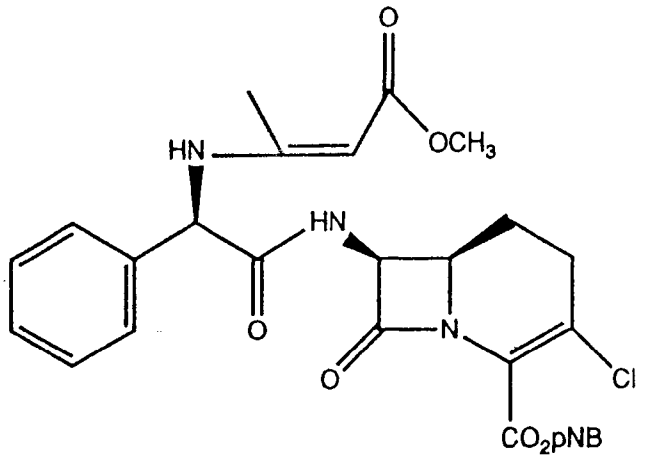


Käytettiin samoja olosuhteita kuin valmistuksessa 1, mutta seuraavia määriä:

fenyyliglysiinin Dane-suola	1,79 g,	6,59 mmol
DMF	26,4 ml	(0,25 M)
N-metyylimorfoliini	0,014 ml,	0,127 mmol
metaanirikkihappo	0,017 ml,	0,262 mmol
isobutyyliklooriformaatti	0,83 ml,	6,40 mmol

Esimerkki 2

3-kloori-7-[[[(3-metoksi-1-metyyli-3-okso-1-propenyyli)amino]fenyyliasetyyli]amino]-8-okso-1-atsabisyklo[4,2,0]okt-2-eeni-2-karboksyylihapon(4-nitrofenyyli)metyyliesteri



Käytettiin samoja olosuhteita kuin esimerkissä 1, mutta seuraavia määriä:

hydrokloridisuola	2,40 g,	5,494 mmol
DMF	7,5 ml,	(0,72 M)
N-metyylimorfoliini		
(ensimmäinen annos):	0,66 ml,	1,1 ekv
(toinen annos):	0,06 ml,	0,1 ekv

Otsikkotuotteen saanto oli 94,5 %.

Esimerkki 3

3-kloori-7-[[[(3-metoksi-1-metyyli-3-okso-1-propenyyli)amino]fenyyliasetyyli]amino]-8-okso-1-atsabisyklo[4,2,0]okt-2-eeni-2-karboksyylihapon(4-nitrofenyyli)metyyliesteri

Fenyyliglysiinin natrium-Dane-suolaa (20,96 g, 0,0773 mol, 1,2 ekv) pantiin litran kolviin ja lisättiin siihen 309 ml DMF:a. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa noin 30 minuuttia. Tänä aikana 7ß-amino-3-kloori-1-karba(1-detia)-3-kefeemi-4-karboksyylihapon p-nitrobentsyyliesterin hydrokloridisuolaa (27,68 g (puhtaudeltaan 90,3 %), 0,0644 mol) lisättiin hitaasti ja samalla sekoit-

taen DMF:n (128 ml) ja NMM:n (7,40 g, 8,0 ml, 1,135 ekv) muodostamaan liuokseen. Kun kaikki hydrokloridisuola oli lisätty, seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 20 minuuttia. Sen jälkeen molemmat seokset jäähdytettiin -45 - -49 °C:een.

NMM:a (0,18 ml, 0,00164 mol, 0,02 ekv) ja metaanisulfonihappoa (0,21 ml, 0,00322 mol, 0,05 ekv) lisättiin ruiskun avulla Dane-suolaseokseen. Isobutyylikloriformaattia (10,38 g, 0,0760 mol, 1,18 ekv) lisättiin sen jälkeen Dane-suolaseokseen noin yhden minuutin aikana. Kun lisäys oli suoritettu, sisälämpötila nousi -47 °C:sta - 43 °C:seen. Dane-suolaseosta sekoitettiin tämän jälkeen 30 minuuttia lämpötilassa -43 °C - -47 °C. Sitten hydrokloridisuolaseos lisättiin Dane-suolaseokseen 15 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin, kun lämpötila nousi hitaasti -29 °C:seen. NMM:a (0,71 ml) lisättiin seokseen ruiskun avulla ja sekoittamista jatkettiin vielä tunnin ajan, jolloin saavutettiin loppulämpötila -13 °C. Haude poistettiin ja seos lämmitettiin 15 minuutissa lämpötilaan -5 °C. Otsikkotuotteen saanto oli 91,6 %.

Esimerkki 4

3-kloori-7-[[[(3-metoksi-1-metyyli-3-okso-1-propenyyli)amino]fenyyliasetyyli]amino]-8-okso-1-atsabisyklo[4,2,0]okt-2-eeni-2-karboksyylihapon(4-nitrofenyyli)metyyliesteri

250 ml:n kolmikaulakolviin pannaan sekoittaen 142,5 ml DMF:n ja 7,82 g NMM:a. Tähän seokseen lisätään pieninä annoksina, yli 20 minuutin aikana ja voimakkaasti sekoittaen 27,5 Bgm 7ß-amino-3-kloori-1-karba(1-detia)-3-kefeemi-4-karboksyylihapon p-nitrobentsyyliesterin hydrokloridisuolaa. Reaktioseosta sekoitetaan noin 20 - 25 °C:ssa 10 - 20 minuuttia ja jäähdytetään -44 - -49 °C:seen.

Litran kolmikaulakolviin lisätäään sekittaen 375 ml DMF:a ja 23 g fenyyliglysiinin natrium-Dane-suolaa ja se-

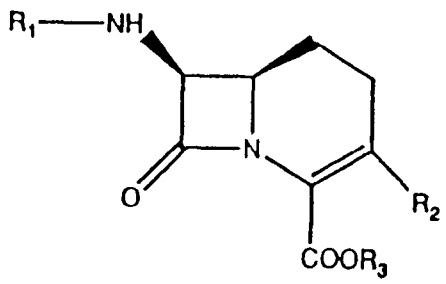
koittamista jatketaan 20 - 30 °C:ssa 10 - 20 minuuttia. Seos jäähdytetään -44 - -49 °C:seen. Dane-suolaseokseen, jota pidetään lämpötilassa -40 °C - -49 °C, lisätään 0,18 g NMM ja 0,341 g metaanisulfonihappoa. Sen jälkeen lisätään nopeasti 11,4 g isobutyylikloorifor[illegible]tia. Seosta sekoitetaan 25 minuuttia -44 - -49 °C:ssa.

25 minuutin sekoituksen jälkeen neutraloitu hydrokloridisuolaliuos lisätään Dane-suolaseokseen 10 - 15 minuutin aikana pitäen lämpötila -40 - -49 °C:ssa. Reaktioseos lämmitetään yhden tunnin aikana lämpötila välille -28 °C - -32 °C, ja lisätään 0,718 g NMM:a. Sen jälkeen reaktioseos lämmitetään 30 minuutissa lämpötila välille -5 °C - -10 °C.

44

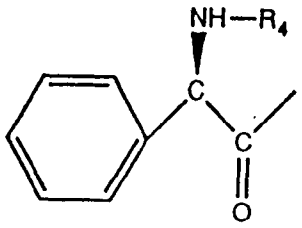
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava (1)



(1)

jossa R_1 on ryhmä, jolla on kaava

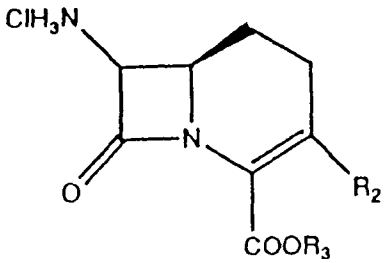


jossa R_4 on vety tai aminonsuojaryhmä;

R_2 on vety, trihalogeeni(C_1-C_4-alkyyli), C_1-C_4-alkyyli, substituoitu C_1-C_4-alkyyli, C_1-C_4-alkoksi, substituoitu C_1-C_4-alkoksi, C_1-C_6-alkyylitio, substituoitu C_1-C_6-alkyylitio, karbamoyylioksimetyyli, asetoksimetyyli, C_2-C_6-alkenyyli tai substituoitu C_2-C_6-alkenyyli; ja

R_3 on karboksinsuojaryhmä;

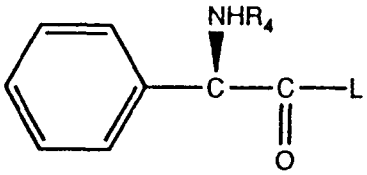
t u n n e t t u siitä, että sekoitetaan yhdistettä, jolla on kaava (2)



(2)

ja polaarista, orgaanista, aproottista liuotinta, jonka dielektrisyysvakio on vähintään noin 20, sekä emästä, joka

on dimetyylibentsyyliamiini tai tertiaarinen, 5- tai 6-jäseninen syklinen amiini, joka sisältää 0 - 1 happiatomia, oleellisesti vedettömissä olosuhteissa riittävän kauan ja sellaisessa lämpötilassa, että kaavan (2) mukaisesta yhdisteestä muodostuu vapaa amiiniemäs, ja sen jälkeen eristämättä vapaata amiiniemästä se saatetaan reagoimaan asyloivan aineen kanssa, jolla on kaava

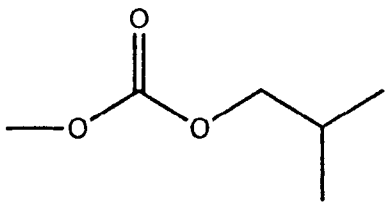


jossa L on poistuva ryhmä, oleellisesti vedettömissä olosuhteissa riittävän kauan ja sellaisessa lämpötilassa, että muodostuu kaavan (1) mukainen yhdiste.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_2 on kloori.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että emäs on N-metyylimorfoliini.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että L on kaavan



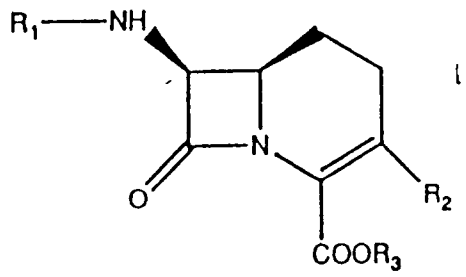
mukainen ryhmä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sekoitus tapahtuu lämpötilassa noin -43 °C - -49 °C.

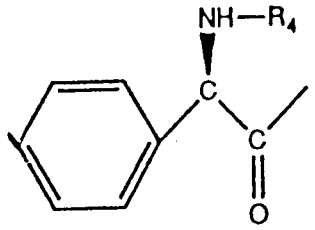
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se käsittää lisäksi vaiheen, jossa

kaavan (1) mukaista yhdisteestä poistetaan suojaryhmä joko 4-asemasta tai 7-asemasta tai molemmista.

7. Menetelmä valmistaa yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaavan (1)



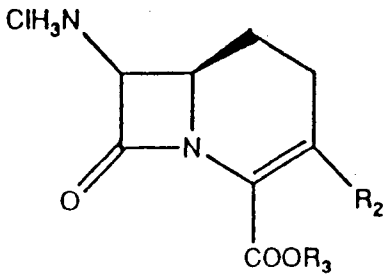
jossa R_1 on ryhmä, jolla on kaava

katso toinen 

jossa R_4 on vety tai aminonsuojaryhmä;

R_2 on vety, trihalogeeni(C_1-C_4-alkyyli), C_1-C_4-alkyyli, substituoitu C_1-C_4-alkyyli, C_1-C_4-alkoksi, substituoitu C_1-C_4-alkoksi, C_1-C_6-alkyylitio, substituoitu C_1-C_6-alkyylitio, karbamoyylioksimetyyli, asetoksimetyyli, C_2-C_6-alkenyyli tai substituoitu C_2-C_6-alkenyyli; ja

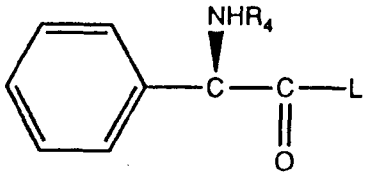
R_3 on karboksinsuojaryhmä, t u n n e t t u siitä, että sekoitetaan yhdistettä, jolla on kaavan (2)



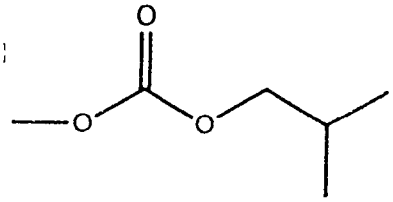
(2)

ja polaarista, orgaanista, aproottista liuotinta, joka on dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, nitrometaani tai asetonitriili tai niiden seos, sekä emästä, joka on N-me-

tyylimorfoliini, N-metyylipiperidiini tai dimetyylibentsyyliamiini oleellisesti vedettömissä olosuhteissa riittävän kauan ja sellaisessa lämpötilassa, että kaavan (2) mukaisesta yhdisteestä muodostuu vapaa amiiniemäs, ja sen jälkeen eristämättä vapaata amiiniemästä se saatetaan reagoimaan oleellisesti vedettömissä olosuhteissa seka-anhydridin kanssa, kaava jolla on



jossa kaavassa L on poistuva ryhmä, jolla on kaava



riittävän kauan ja sellaisessa lämpötilassa, että muodostuu kaavan (1) mukainen yhdiste.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_2 on kloori.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että emäs on N-metyylimorfoliini ja sen määrä on noin 1 - 1,3 mooliekvivalenttia.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että N-metyylimorfoliinia on läsnä noin 1,13 ekvivalenttia.

11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sekoitus tapahtuu lämpötilassa -43 - -49 °C.

12. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se käsittää lisäksi vaiheen, jossa kaavan (1) mukaista yhdisteestä poistetaan suojaryhmä joko 4-asemasta tai 7-asemasta tai molemmista.