(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 842874 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 842874

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC^4)
C07D205/08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **17.07.1984**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.07.1984**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **19.01.1985**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

18.07.1983 US 514730

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **E.R. Squibb & Sons, Inc.,** Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Koster, William H.,** United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

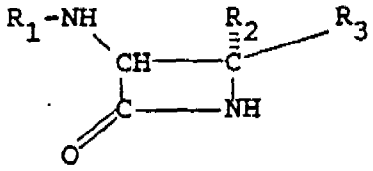
(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

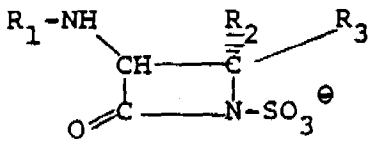
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Menetelmä 2-atsetidinonien valmistamiseksi.
Förfarande för framställning av 2-azetidinoner.

Menetelmä 2-atsetidinonien valmistamiseksi

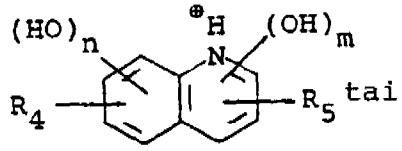
Yhdistettä, jolla on kaava

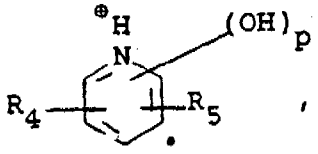
I 

voidaan valmistaa kuumentamalla yhdessä anionia, jolla on kaava

II 

ja kationia, jolla on kaava

III 

IV 

edellyttäen kuitenkin, että jos kaavassa III n ja m ovat kumpikin 0 tai kaavassa IV p on 0, täytyy läsnä olla myös nukleofiiliä, jolla on kaava

$$R_6\text{-OH}$$

Edellä olevissa kaavoissa ja koko tässä hakemuksessa käytettyjen symbolien merkitykset ovat sellaiset kuin seuraavassa on esitetty:

R_1 on asyyliryhmä, joka on johdettu karboksyylihaposta;

R_2 ja R_3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vety, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, sykloalkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli tai 4-, 5-, 6- tai 7-jäseninen heterosykli (josta jälempänä käytetään merkintää R_x) tai toinen symboleista R_2 ja R_3 on vety ja toinen on atsido, halogeenimetyyli, dihalogeenimetyyli, trihalogeenimetyyli, alkoksikarbonyyli, 2-fenyylietenyyli, 2-fenyylietynyyli, karboksyyli, $-CH_2X_1$ /jossa X_1 on atsido, amino ($-NH_2$), hydroksi, alkanoyyliamino, fenyylikarbonyyliamino, (substituoitu fenyyli)karbonyyliamino, alkyylisulfonyylioksi, fenyylisulfonyylioksi, (substituoitu fenyyli)-sulfonyylioksi, fenyyli, substituoitu fenyyli, syano,

$-A-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NX_6X_7$, $-S-X_2$, tai $O-X_2$ (joissa A, X_2, X_6 ja X_7 tarkoittavat samaa kuin jälempänä on määritelty)/ $-S-X_2$ tai $O-X_2$ /joissa X_2 on alkyyli, substituoitu alkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli, fenyylialkyyli, (substituoitu fenyyli)alkyyli, alkanoyyli, fenyylialkanoyyli, (substituoitu fenyyli)alkanoyyli, fenyylikarbonyyli, (substituoitu fenyyli)karbonyyli, tai heteroaryylikarbonyyli/,

$-O-\overset{X_3}{\overset{|}{\underset{X_5}{\underset{|}{C}}}}-X_4$ tai $-S-\overset{X_3}{\overset{|}{\underset{X_5}{\underset{|}{C}}}}-X_4$ /joissa toinen symboleista X_3 ja X_4 toinen symboleista X_3 ja X_4 on vety ja toinen vety tai alkyyli, tai X_3 ja X_4 otettuna yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, muodostavat sykloalkyyliryhmän; ja X_5 on formyyli, alkanoyyli, fenyylikarbonyyli, (substituoitu fenyyli)-karbonyyli, fenyylialkyylikarbonyyli, (substituoitu fenyyli)-alkyylikarbonyyli, karboksyyli, alkoksikarbonyyli, aminokarbonyyli $(NH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-)$, (substituoitu amino)karbonyyli, tai syanoa (C=N)/, tai $-A-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NX_6X_7$ (jossa A on $-CH=CH-$, $-(CH_2)_n-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2-NH-$, tai

$-CH_2-S-CH_2-$, n on 0, 1 tai 2 ja X_6 ja X_7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vety, alkyyli, fenyyli tai substituoiti fenyyli, tai X_6 on vety ja X7 on amino, substituoitu amino, alkanoyyliamino tai alkoksi tai X_6 ja X_7 otettuna yhdessä sen typpitomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, muodostavat 4-, 5-, 6- tai 7-jäsenisen heterosyklin);

R_4 ja R_5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vety, alkyyli, substituoitu alkyyli, fenyyli, substituoiti fenyyli, halogeeni, alkoksi, fenyylioksi (fenyylikarbonyyli)oksi, alkanoyylioksi, alkanoyyliamino tai (fenyylikarbonyyli)amino;

R_6 on vety, alkyyli tai fenyyli;

n on 0 tai 1, m on 0 tai 1 ja summa n + m on 0 tai 1; ja p on 0 tai 1.

Jälempänä on lueteltu niiden erilaisten termien määritelmät, joita on käytetty tämän keksinnön mukaisten beta-laktaamien kuvaamiseen. Nämä määritelmät koskevat termejä,joita käytetään koko tässä hakemuksessa (ellei niitä ole muuten rajoitettu erityisissä tapauksissa) joko erillisesti tai suuremman ryhmän osana.

Termit "alkyyli" ja "alkoksi" tarkoittavat sekä suoran että haarautuneen ketjun muodostamia ryhmiä. Sellaiset ryhmät, joissa on 1-10 hiiliatomia, ovat edullisia.

Termit "sykloalkyyli" ja "sykloalkenyyli" tarkoittavat sykloalkyyli- ja sykloalkenyyliryhmiä, joissa on 3, 4, 5, 6 tai 7 hiiliatomia.

Termi "substituoitu alkyyli" tarkoittaa alkyyliryhmiä, jotka on substituoitu yhdellä tai useamalla atsido- tai amino($-NH_2$)-ryhmällä, halogeenilla, hydroksi-, karboksyyli-, syano-, alkoksikarbonyyli-, aminokarbonyyli-, alkanoyylioksi-, alkoksi-, fenyylioksi-, (substituoitu fenyyli)oksi-, R_x-oksi-, merkapto-, alkyylitio-, fenyylitio-, (substituoitu fenyyli)tio-, alkyylisulfinyyli- tai alkyylisulfonyyliryhmällä.

Termit "alkanoyyli", "alkenyyli" ja "alkynyyli" tarkoittavat sekä suoran että haarautuneen ketjun muodostamia ryhmiä. Sellaiset ryhmät, joissa on 2-10 hiiliatomia, ovat edullisia.

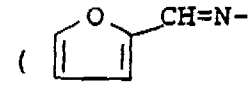
Termit "halogeeni" ja "halo" tarkoittavat fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Termi "suojattu karboksyyli" tarkoittaa karboksyyliryhmää, joka on esteröity tavanomaisella hapon suojaavalla ryhmällä. Tällaiset ryhmät ovat tällä alalla hyvin tunnettuja: katso esimerkiksi US-patenttia 4 144 333, julkaistu 13 maaliskuuta 1979. Edullisia suojattuja karboksyyliryhmiä ovat bentsyyli-, bentshydryyli-, t-butyyli ja p-nitrobentsyyliesterit.

Termi "substituoitu fenyyli" tarkoittaa fenyyliryhmää, joka on substituoitu yhdellä, kahdella tai kolmella amino ($-NH_2$)-ryhmällä halogeenilla, hydroksyyli-, trifluorimetyyli-, alkyyli- (jossa on 1-4 hiiliatomia), alkoksi- (jossa on 1-4 hiiliatomia) tai karboksyyliryhmällä.

Termi "substituoitu amino" takroittaa ryhmää, jolla on kaava $-NY_1Y_2$, jossa Y_1 on vety, alkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli, fenyylialkyyli tai (substituoitu fenyyli)alkyyli, ja Y2 on alkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli, fenyylialkyyli, (substituoitu fenyyli)alkyyli, hydroksi, syano, alkoksi, fenyylialkoksi tai amino ($-NH_2$).

Ilmaisu "4-, 5-, 6- tai 7-jäseninen heterosykli" (käytetään merkintää "R_x") tarkoittaa substituoituja ja ei-substituoituja, aromaattisia ja ei-aromaattisia ryhmiä, joissa on 1 tai useampia typpi-, happi- tai rikkiatomeja. Esimerkkejä substituenteista ovat okso (=O) halogeeni, hydroksi- nitro, amino, syano, trifluorimetyyli, alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, alkoksi, jossa on 1-4 hiiliatomia, alkyylisulfonyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli, 2-furfurylideeniamino



),

bentsylideeni-imino ja substituoidut alkyyliryhmät (joiden alkyyliryhmässä on 1-4 hiiliatomia). Eräs tyyppi "4-, 5-, 6-, tai 7-jäsenisestä heterosyklistä on "heteroaryyli"-ryhmä. Termi "heteroaryyli" tarkoittaa sellaista 4-, 5-, 6- tai 7-jäsenisiä heterosyklejä, jotka ovat aromaattisia. Esimerkkejä heteroaryyliryhmistä ovat substituoidut ja ei-substituoidut pyridinyyli, furanyyli, pyrrolyyli, tienyyli, 1,2,3-triatsolyyli, 1,2,4-triatsolyyli, imidatsolyyli, tiatsolyyli, tiadiatsolyyli, pyrimidinyyli, oksatsolyyli, triatsinyyli ja tetratsolyyli. Esimerkkejä ei-aromaattisista heterosykleistä (so. täysin tai osittain tyydytettyjä heterosyklisiä ryhmiä) ovat substituoidut ja ei-substituoidut atsetinyyli, oksetanyyli, tietanyyli, piperidinyyli, piperatsinyyli, imidatsolidinyyli,oksatsolidinyyli, pyrrolidinyyli, tetrahydropyrimidinyyli, dihydrotiatsolyyli ja heksahydroatsepinyyli. Esimerkkejä substituoiduista 4-, 5-, 6- tai 7-jäsenisistä heterosykleistä ovat 1-alkyyli-3-atsetinyyli, 2-okso-1-imidatsolidinyyli, 3-alkyylisulfonyyli-2-okso-1-imidatsolidinyyli, 3-bentsyyli-imino-2-okso-1-imidatsolidinyyli, 3-alkyyli-2-okso-1-imidatoslidinyyli, 3-fenyyli(tai substituoitu fenyyli) - 2-okso-1-imidatsolidinyyli, 3-bentsyyli-2-okso-1-imidatslidinyyli, 3-(2-aminoetyyli)-2-okso-1-imidatoslidinyyli, 3-amino-2-okso-1-imidatsolidinyyli, 3-[(alkoksikarbonyyli)amino]-2-okso-1-imidatsolidinyyli, 3-[2-[(alkoksikarbonyyli)amino]etyyli]-2-okso-1-imidatsolidinyyli, 2-okso-1-pyrrolidinyyli, 2-okso-3-oksatsolidinyyli, 4-hydroksi-6-metyyli-2-pyrimidinyyli, 2-okso--1-heksahydroatsepinyyli, 2-okso-3-pyrrolidinyyli, 2-okso-3-tetrahydrofuranyyli, 2,3-diokso-1-piperatsinyyli, 2,5-diokso-1 piperatsinyyli, 4-alkyyli-2,3-diokso-1-piperatsinyyli ja 4-fenyyli-2,3-diokso-1-piperatsinyyli.

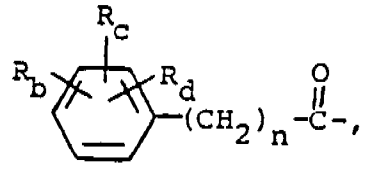
Termi "asyyli" tarkoittaa kaikkia orgaanisia radikaaleja, jotka on johdettu orgaanisesta haposta (so. karboksyylihaposta) poistamalla hydroksyyliryhmä. Eräät asyyliryhmät ovat luonnollisestikin suositeltavia, mutta tätä paremmuutta ei kuitenkaan tule katsoa tämän keksinnön suojapiirin ra-

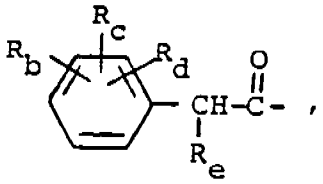
joitukseksi. Esimerkkejä asyyliryhmistä ovat sellaiset asyyliryhmät, joita on käytetty viime aikoina beta-laktaami antibioottien asyloimiseen ja joita ovat 6-aminopenisillaanihappo ja sen johdannaiset sekä 7-aminokefalosporaanihappo johdannisineen;katso esimerkiksi seuraavia julkaisuja: Cephalosporins and Penicillins, toimittanut Flynn, Academic Press (1972), saksalainen hakemusjulkaisu 2 716 677, julkaistu 10 lokakuuta 1978, BE-pantetti 867 994, julkaistu 11 joulukuuta 1978, US-patentti 4 152 432, julkaistu 1 toukokuuta 1979, US-patentti 3 971 778, julkaistu 27 heinäkuuta 1976, US-patentti 4 172 199, julkaistu 23 lokakuuta 1979, ja GB-patentti 1 348 894, julkaistu 27 maaliskuuta 1974. Näiden viitejulkaisujen ne osat, jotka kuvaavat erilaisia asyyliryhmiä sisällytetään tähän viittauksena.

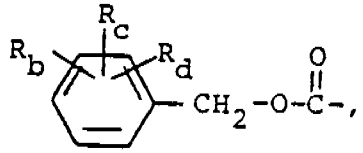
Seuraava luettelo asyyliryhmistä esitetään tuomaan lisäesimerkkejä termistä "asyyli", sitä ei kuitenkaan tule pitää tätä termiä rajoittavana tekijänä. Esimerkkejä asyyliryhmistä ovat:

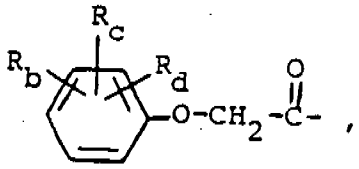
(a) Alifaattiset ryhmät, joilla on kaava $R_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ jossa R_2 on alkyyli; sykloalkyyli; alkoksi; alkenyyli; sykloalkenyyli; sykloheksadienyyli; tai alkyyli tai alkenyyli, jotka on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, syano-, nitro-, amino-, merkapto-, alkyylitio- tai syanometyylitioryhmällä.

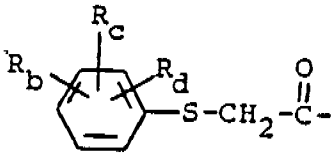
(b) Karboksykliset aromaattiset ryhmät, joilla on kaava



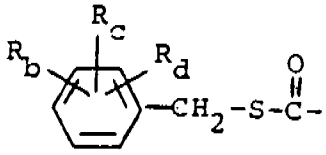






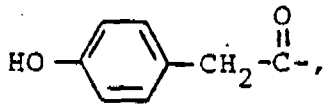


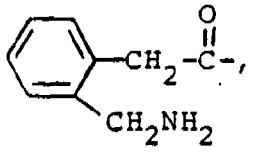
tai

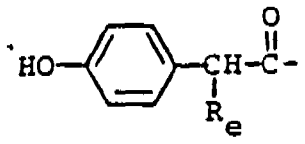


joissa kaavoissa n on 0, 1, 2 tai 3; R_b, R_c ja R_d ovat jokainen riippumattomasti vety,halogeeni, hydroksyyli, nitro, amino, syano, trifluorimetyyli, alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, alkoksi, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai aminometyyli ja R_e on amino, hydroksyyli, karboksyylisuola, suojattu karboksyyli, formyylioksi, sulfosuola, sulfoaminosuola, atsido, halogeeni, hydratsino, alkyylihydratsino, fenyylihydratsino tai [(alkyylitio)tioksometyyli]tio.

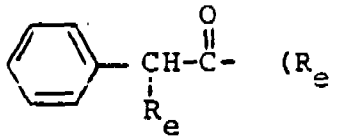
Edullisia karboksylisiä aromaattisia asyyliryhmiä ovat sellaiset, joilla on kaava





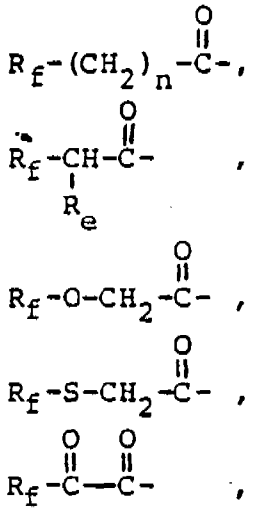


(R_e on edulliseti karboksyylisuola tai sulfosuola) ja



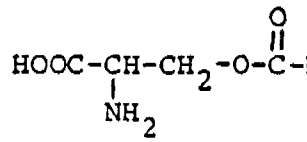
(R_e on edullisesti karboksyylisuola tai sulfosuola).

(c) Heteroaromaattiset ryhmät, joilla on kaava



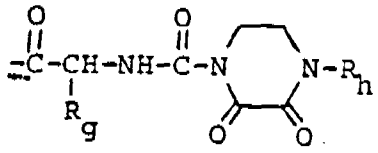
joissa kaavoissa n on 0, 1, 2 tai 3; R_e tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty: ja Rf on substituoitu tai ei-substituoitu 5+, 6-, tai 7-jäseninen heterosyklinen rengas, jossa on 1, 2, 3 tai 4 (edullisesti 1 tai 2) typpi-, happi- ja rikkiatomia.

Esimerkkejä heterosyklisistä renkaista ovat tienyyli, furyyli, pyrrolyyli, pyridinyyli, pyratsolyyli, pyratsinyyli, tiatsolyyli, pyrimidinyyli, tiadiatsolyyli ja tetratsolyyli. Esimerkkejä substituenteista ovat halogeeni, hydroksyyli, nitro, amino, suojattu maino, syano, trifluorimetyyli, alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, alkoksi, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai

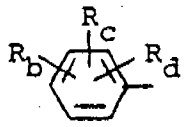


Edullisia heteroaromaattisia asyyliryhmiä ovat sellaiset edellä olevien kaavojen ryhmät, joissa R_f on 2-amino-4-tiatsolyyli, 2-amino-5-halogeeni-4-tiatsolyyli, 4-aminopyrimidin-2-yyli, 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli, 2-tienyyli, 2-furanyyli tai 6-aminopyridin-2-yyli.

(d) /Z/-(4-substituoitu-2,3-diokso-1-piperatsinyyli)karbonyyli/amino/aryyliasetyyliryhmät, joilla on kaava



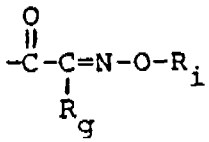
jossa R_g on aromaattinen ryhmä (mukaanluettuna karbosykliset aromomaatit, kuten sellaiset, joilla on kaava



sekä heteroaromaatit, jotka sisältyvät symbolin R_f määritelmän puitteisiin); ja R_h on alkyyli, substituoitu alkyyli (jossa alkyyliryhmä on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, syano-, nitro-, amino- tai merkaptoryhmällä), aryylimetyleeniamino (so. $-N=CH-R_g$, jossa R_g tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty), aryylikarbonyyliamino(so. $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R_g$, jossa R_g tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty) tai alkyylikarbonyyliamino.

Edullisia /(4-substituoitu-2,3-dioksi-1-piperatsinyyli)-karbonyyli/amino/aryyliasetyyliryhmiä ovat sellaiset, joissa R_h on etyyli, fenyylimetyleeniamino tai 2-furyylimetyleeniamino.

(e) (Substituoitu oksi-imino)aryyliasetyyliryhmät, joilla on kaava

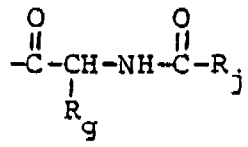


jossa R_g tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty ja R_i on vety, alkyyli, sykloalkyyli, alkyyliaminokarbonyyli, aryyliaminokarbonyyli (so. $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-R_g$, jossa R_g tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty) tai substituoitu alkyyli (jossa alkyyliryhmä on substituoitu yhdellä tai useammalla

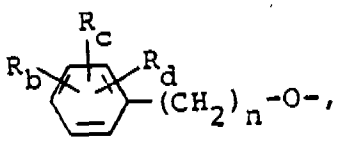
halogeeni-, syano-, nitro-, amino-, merkapto-, alkyylitio-substituentilla, aromaattisella ryhmällä (kuten sellaisella, joka on määritelty symbolin R_g avulla), karboksyyli-, (mukaanlukien sen suolat) amido-, alkoksikarbonyyli-, fenyylimetoksikarbonyyli-, difenyylimetoksikarbonyyli-, hydroksialkoksifosfinyyli-, dihydroksifosfinyyli-, hydroksi(fenyylimetoksi)fosfinyyli-, dialkoksifosfinyyli- tai tetratsolyylisubstituentilla).

Edullisia (substituoitu oksi-imino)aryyliasetyyliryhmiä ovat sellaiset, joissa R_g on 2-amino-4-tiatsolyyli. Edullisia ovat myös sellaiset ryhmät, joissa R_i on metyyli, etyyli, karboksimetyyli, 1-karboksi-1-metyylietyyli, 2,2,2-trifluorietyyli tai 1-karboksisyklopropyyli

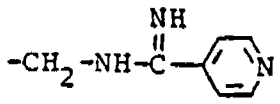
(f) (Asyyliamino)aryyliasetyyliryhmät, joilla on kaava

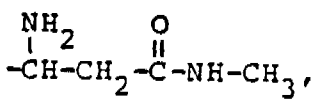


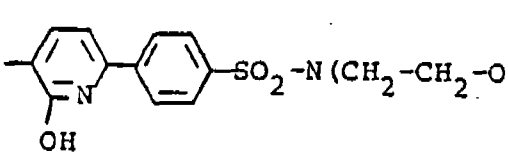
jossa R_g tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty ja R_j on

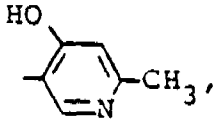


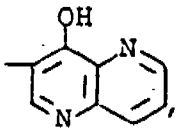
amino, alkyyliamino, (syanoalkyyli)amino, amido, alkyyliamido, (syanoalkyyli)amido,

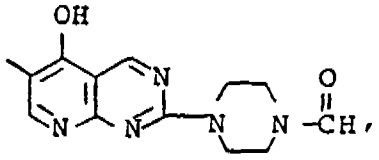




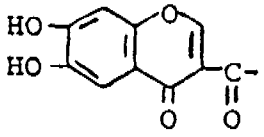








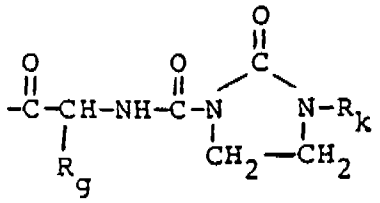
tai



.

Edullisia edellä olevan kaavan mukaisia (asyyliamino)aryyliasetyyliryhmiä ovat sellaiset ryhmät, joissa R_j on amino tai amido. Edullisia ovat myös sellaiset ryhmät, joissa R_g on fenyyli tai 2-tienyyli.

(g) /3-substituoitu2-okso-1-imidatsolidinyyli/karbonyyli/amino/aryyliasetyyliryhmät, joilla on kaava



jossa R_g tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty ja R_k on vety, alkyylisulfonyyli, aryylimetyleeniamino (so. $-N=CH-R_g$ jossa R_g tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R_m$ (jossa R_m on vety, alkyyli tai halogeenilla substituoitu alkyyli, aromaattinen ryhmä (kuten sel-

lainen, joka on määritelty edellä R_g:n avulla), alkyyli tai substituoitu alkyyli (joissa alkyyliryhmä on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, syano-, nitro-, amino- tai merkaptoryhmällä).

Edullisia edellä olevan kaavan mukaisia /7-/3-substituoitu-2-okso-1-imidatsolidinyyli/karbonyyli/amino/aryyliasetyyliryhmiä ovat sellaiset, joissa R_g on fenyyli tai 2-tienyyli. Edullisia ovat myös sellaiset ryhmät, joissa R_k on vety, metyylisulfonyyli, fenyylimetyleeniamino tai 2-furyylimetyleeniamino.

Beta-laktaamin kuvaamiseen käytetyt termit "suola" ja "suolat" tarkoittavat emäksisiä suoloja,jotka on muodostettu epäorgaanisten ja orgaanisten emästen kanssa. Tällaisia suoloja ovat ammoniumsuolat, alkalimetallisuolat, kuten natrium- ja kaliumsuolat, maa-alkalimetallisuolat, kuten kalsium- ja magnesiumsuolat, suolat orgaanisten emästen kanssa, esim. disykloheksyyliamiinisuola, bentsatiini, N-metyyli-D-glukamiini, hydrabamiini-suolat, suolat aminohappojen, kuten arginiinin ja lysiinin kanssa ja niiden tapaiset. Ei-myrkylliset, farmaseuttisesti hyväksyttävissä olevat suolat ovat suositeltavia,joskin muutkin suolat ovat käyttökelpoisia, koska tämä keksintö koskee kemiallisten välituotteiden valmistusta, eikä lääkkeinä käytettäviä lopullisia tuotteita.

Atsetidinoni-1-sulfonihapon suoloja muodostetaan reagoittamalla sulfonaatin vapaan hapon muotoa yhden tai useamman ekvivalentin kanssa sopivaa emästä, joka luovuttaa toivotun kationin veteen tai vettä sisältävään liuotinseokseen. Suola erotetaan poistamalla liuotin tyhjössä tai kysymyksen ollessa vedestä,lyofilisaation avulla. Sulfonaatin vapaa happo muodostetaan käsittelemällä atsetidinoni-1-sulfonihapon suolaa liukenemattoman sulfohapon, kuten vetymuodossa olevan kationinvaihtohartsin kanssa (esim. polystyreenisulfonihappohartsi, kuten Dowex 50).

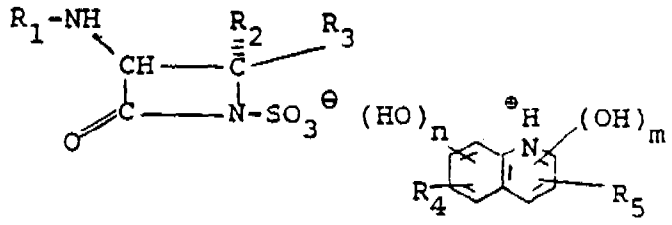
Suoloja voidaan vaitoehtoisesti muodostaa kationinvaihdon avulla. Orgaaniseen liuottimeen liukoinen beta-lak-

taamiyhdisteen suola saatetaan yhteyteen suolan kanssa, joka sisältää toivotun kationin, joka myöskin on liukoinen samaan liuotinjärjestelmään. Liuotinjärjestelmä valitaan niin, että muodostunut suola on vähemmän liukoinen kuin kumpikin lisätyistä suoloista ja siten se saostuu väliaineesta ja kootaan talteen.

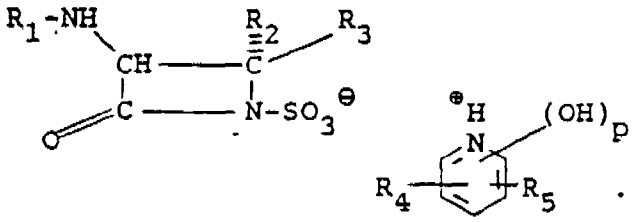
Kinoliiniyhdisteen tai pyridiiniyhdisteen kuvaamiseen käytetyt termit "suola" tai "suolat" tarkoittavat happo-additiosuoloja, jotka on muodostettu epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa. Kuvaavia tällaisia suoloja ovat hydrohalogenit (erityisesti hydrokloridi ja hydrobromidi) sulfaatti, nitraatti, fosfaatti, tartraatti, maleaatti, sitraatti, salisylaatti, metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti ja niiden tapaiset.

On huomattu, että kaavan III tai IV mukainen kationi, joka sisältää hydroksisubstituentin, yhdistyy kaavan II mukaisen sulfonaattianionin kanssa ja siten toimii nukleofiilinä ja proottisena lähteenä sulfonaattiryhmän poistamiseksi. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää ulkopuolista nukleofiilia (so. kaavan V mukaista yhdistettä) yhdessä kaavan III tai IV mukaisen kationin kanssa, joka ei sisällä hydroksisubstituenttia. Tämä uusi metodologia kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi tarjoaa yleisen synteesin monosyklisten beta-laktaamiantibioottien valmistamiseksi, esimerkiksi sellaisten, jotka on edellä mainittu otsikon "keksinnön tausta" alla.

Tämän keksinnön eräässä toteutusmuodossa, sekä kaavan II mukainen anioni että kaavan III tai IV mukainen kationi ovat suolan muodossa, jolla on kaava

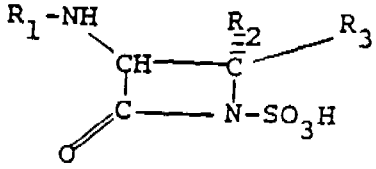
VI 

tai

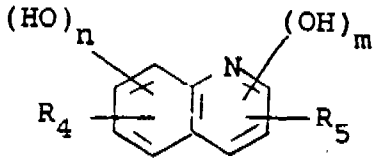
VII 

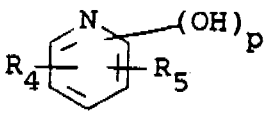
Kaavan VI tai VII mukaista suolaa voidaan kuumentaa orgaanisessa liuottimessa (esim. etanolissa, asetonissa, asetonitriilissä tai joissakin muissa, joihin se on jonkinverran liukoinen) toitotun, kaavan I mukaisen 2-atsetidinonin saamiseksi. Kysymyksen ollessa suoloista, joissa kationiosa ei sisällä hydroksiryhmää, täytyy kuumennus suorittaa kaavan V mukaisen nukleofiilin läsnä ollessa.

Tämän keksinnön eräässä toisessa suoritusmuodossa kaavan II mukainen anioni on yhdisteen suolan muodossa, jolla yhdisteellä on kaava



ja kaavan III tai IV mukainen kationi on yhdisteen suolan muodossa, jolla yhdisteellä on kaava

IX  tai

X 

Kaavan VIII mukaisen yhdisteen suola voidaan liuottaa orgaaniseen liuottimeen, saattaa kosketukseen kaavan IX tai X mukaisen suolan kanssa ja kuumentaa kaavan I mukaisen toivotun 2-atsetidinonin saamiseksi. Niissä reaktioissa, joissa kaavojen IX ja X mukaiset suolat eivät sisällä hydroksiryhmää, täytyy kuumennus suorittaa kaavan V mukaisen nukelofiilin läsnä ollessa.

Kaavan VI tai VII mukaista suolaa voidaan valmistaa käyttämällä kaavan VIII mukaisten beta-laktaamiyhdisteissä ja niiden suoloista tunnettua metodologiaa. Kaavan VIII mukaiset beta-laktaamiyhdisteet esiintyvät stabilisimmassa muodossaan suoloina (mukaanluettuna sisäiset suolat). Laimeissa vesiliuoksissa ne myöskin esiintyvät happoina. Happomuotoa voidaan vesiliuoksessa saada johtamalla vastaava suola ioninvaihtohartsin (happomuoto) läpi.

Jos kaavan VI tai VII mukaisen yhdisteen edeltäjäaineena käytetään kaavan VIII mukaisen yhdisteen happomuotoa, lisätään ensiksi kaavan IX tai X mukaista yhdistettä hapon vesiliuokseen, joka sisältää sekoituskeloista liuotinta (esim. asetonia tai asetonitriiliä), mikä liuotinseoksen poistamisen jälkeen antaa vastaavan suolan.

Kaavan VI tai VII mukaista suolaa voidaan myöskin valmistaa kaavan VIII mukaisten yhdisteiden suoloista käyttämällä kationinvaihtometodologiaa, jota on edellä selostettu termien "suola" ja "suolat" selostuksen yhteydessä.

Seuraavat esimerkit ovat tämän keksinnön erityisiä toteutusmuotoja.

Esimerkki 1

(3S-trans)-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-4-metyyli-2-atsetidinoni

Menetelmä 1

A) (3S-trans)-2-okso-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-4-metyyli-1-atsetidiinisulfonihappo, 8-hydroksikinoliniumsuola

500 mg (0,9 millimoolia) (3S-trans)-2-okso-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-4-metyyli-1-atsetidiinisulfonihapon tetrabutyyliammoniumsuolaa liuotettiin veden ja asetonitriilin seokseen. Liuos saatettiin kulkemaan AGMP-50-ioninvaihtohartsipylvään ($H^{\oplus}$-muoto, 7 ml, 1,7 milliekvivalenttia/ml)eluoimalla vedellä. Eluaatti juoksutettiin pulloon, joka sisälsi 131 mg (0,9 millimoolia) 8-hydroksikinoliinia. Asetonitriili poistettiin saadusta liuoksesta alipaineessa alle 35°C:ssa ja jäljellä oleva vesiliuos lyofilisoitiin,jolloin saatiin kiinteätä ainetta. Tritutointi eetterin kanssa ja kuvatus tyhjössä tuotti toivotun tuotteen keltaisena jauheena (398 mg), sulamispiste 61-68°C.

Analyysi: lasketut arvot kaavalle $C_{21}H_{21}N_3O_7S.0.7H_2O$ (472,17); C, 53,42; H, 4,78; N, 8,90; S, 6,79

Saadut arvot: C, 53,42; H, 4,48; N, 8,98; S, 6,68

B) (3S-trans)-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-4-metyyli-2-atsetidinoni

Liuos, joka sisälsi 150 mg (0,326 millimoolia) (3S-trans)-2-okso-3[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-4-metyyli-1-atsetidiinisulfonihapon 8-hydroksikinoliniumsuolaa 10 ml:ssa asetonitriiliä, saatettiin hopeasti kiehumaan palautuksella laskemalla reaktioastia ennakolta kuumennetulle öljyhauteelle. Seosta kuumennettiin palautuksella kaikkiaan 9 minuuttia,jona aikana muodostui sakka. Huoneen lämpötilaan jäähdyttämisen jälkeen seos suodatettiin ja liuotin poistettiin suodoksesta tyhjössä. Saatu jäännös liuotettiin osaksi pieneen määrään asetonitiriiliä ja etyyliasetaatin lisääminen aiheutti lisää saostumista. Pinnalla olevan nesteen dekantoinnin jälkeen menetelmä toistettiin

kiinteälle aineelle. Jäljelle jäävä kiinteä aine trituroitiin etyyliasetaatin kanssa ja dekantoitiin. Pinnalla olevat nesteet suodatettiin Celite'n läpi, yhdistettiin ja liuotin poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin öljyä (84 mg). Raaka tuote puhdistettiin pylväskromatografian avulla käyttämällä piihappogeeliä (2 g, Mallinckrodt SilicAR CC-4). Eluointi asetonitriili:etyyliasetaatti (5 %/95 %)-seoksella tuotti toivotun tuotteen (56 mg). Eetteristä kiteyttämisen jälkeen: sp. 100-101°C.

Analyysi: lasketut arvot kaavalle $C_{12}H_{14}N_2O_3$:C 61,52; H, 6,02; N, 11,96

Saadut arvot: C, 61,52; H, 5,88; N, 12,00

IR(CH_2Cl_2): 1770 cm^{-1} (beta-laktaami C=O)

NMR (CD_3CH): δ 1,35 (d, J=3,0, 6,0 Hz, 3H) 3,7 (dq, J=2,5, 6,0 Hz 1H), 4,2 (dd, J=2,5, 8,0 Hz, 1H), 5,15(5,2H), 7,4(5,5H).

Menetelmä II

Menetelmän I, osan A menettelyä noudattaen, mutta käyttämällä 4-hydroksikinoliinia 8-hydroksikinoliinin sijasta saatiin (3S-trans)-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-4-metyyli-1-atsetidiinisulfonihapon 4-hydroksikinoliniumsuolaa värittömänä kiinteänä aineena (lyofilisaation jälkeen), sulamispiste 58-66°C.

Analyysi: Lasketut arvot kaavalle $C_{21}H_{21}N_3O_7S$ (molekyylipaino 459,47): C, 54,89; H, 4,69; N, 9,14; S 6,98

Saadut arvot: C, 54,81; H, 4,81; N, 9,24; S, 6,34

Tätä suolaa (46 mg) kuumennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen asetonitriilissä (2 ml) 4 tuntia. Otsikkoyhdisteen muodostuminen tarkistettiin ohutkerroskromatografian avulla (Merck silica gel 60F, 3:1:1 butanoli: etikkahappo: vesi).

Menetelmä III

Noudattamalla menetelmän I, osan A mukaista menettelyä, mutta käyttämällä 5-hydroksikinoliinia 8-hydroksikinoliinin sijasta saatiin (3S-trans)-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-4-metyyli-1-atsetidiinisulfonihapon 5-hydroksikinoliniumsuolaa, sulamispiste 55-64°C.

Analyysi: Lasketut arvot kaavalle $C_{21}H_{21}N_3O_7S.0.55H_2O$ (469,44): C, 53,73; H 4,75; N, 95

Saadut arvot: C, 53,73; H, 4,59; N, 9,18

Tämä suola (115 mg) liuotettiin vedettömään asetonitriiliin (5 ml) ja saatua liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen 0,5 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin etyyliasetaatin (6 ml) ja veden (3 ml) seokseen. Sen jälkeen kun liuokseen oli lisätty magnesiumsulfaattia (68 mg) ja natriumbikarbonaattia (63 mg), seosta ravisteltiin. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä (3 ml) ja kuivattiin (magnesiumsulfaatti). Liuotin poistettiin tyhjössä, jäännös liuotettiin asetonitriiliin ja liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös kromatografoitiin käyttäen piihappogeeliä (Mallinckrodt SilicAR CC-7). Eluointi etyyliasetaatilla tuotti (3S-trans)-2-okso-3-[[(fenyylimetoksi)-karbonyyli]amino]-4-metyyli-2-atsetidinonia (27 mg).

Menetelmä IV

A) (3S-trans)-2-okso-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-4-metyyli-1-atsetidiinisulfonihappo, pyridiniumsuola

Noudattamalla menetelmän I, osan A mukaista menettelyä, mutta käyttämällä pyridiiniä 8-hydroksikinoliinin sijasta saatiin (3S-trans)-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-4-metyyli-1-atsetidiinisulfonihapon pyridiniumsuolaa värittömänä kiinteänä aineena (lyofilisaation jälkeen), sulamispiste 56-64°C.

Analyysi: lasketut arvot kaavalle $C_{16}H_{17}N_3O_6$ (molekyylipaino 379,99): C, 50,65; H, 4,52; N, 11,08; S, 8,45

Saadut arvot: C, 50,33; H, 4,55; N, 10,80; S, 8,09

B) (3S-trans)-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-4-metyyli-2-atsetidinoni

190 mg (0,5 millimoolia) (3S-trans)-2-okso-3-[[(fenyylimetoksi)-karbonyyli]amino]-4-metyyli-1-atsetidiinisulfonihapon pyridiniumsuolaa liuotettiin vedettömään asetonitriiliin (10 ml), liuokseen lisättiin 47 mg (0,5 millimoolia) fenolia ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen 4 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä, jäännös liuotettiin etyyliasetaatin ja veden seokseen ja liusota ravisteltiin sen jälkeen kun siihen oli lisätty magnesiumsulfaattia (136 mg) ja natriumbikarbonaattia (126 mg). Etyyliasetaattikerros erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin (magnesiumsulfaatti). Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla käyttäen piihappogeeliä (mallinckrodt SilicAR CC-7). Eluointi etyyliasetaatilla tuotti (3S-trans)-2-okso-3-[[(fenyylimetoksi)-karbonyyli]amino]-4-metyyli-2-atsetidinonia (24 mg).

Menetelmä V

393 mg (0,1 millimoolia; katso menetelmää IVA) (3S-trans)-2-okso-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-4-metyyli-1-atsetidiinisulfonihapon pyridiniumsuolaa liuotettiin absoluuttiseen etanoliin (20 ml) ja kuumennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen 4 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja etanoli poistettiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla käyttämällä piihappogeeliä (Mallinckrodt SilicAR CC-7). Eluointi etyyliasetaatilla tuotti (3S-trans)-2-okso-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-4-metyyli-2-atsetidinonia öljynä (152 mg).

Menetelmä VI

230 mg (0,5 millimoolia; katso menetelmää IA) (3S-trans)-2-okso-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-4-metyyli-1-atsetidiinisulfonihapon 8-hydroksikinoliniumsuolaa liuotettiin absoluuttiseen etanoliin (10 ml) ja kuumennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen 4 tuntia. Etanoli

poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin jäännös, joka trituroitiin etyyliasetaatin kanssa (5 x 10 ml). Yhdistetystä uutoksesta poistettiin liuotin tyhjössä, jolloin jäljelle jäi jäännös,joka kromatografoitiin käyttämällä piihappogeeliä (Mallinckrodt CC-7). Eluointi etyyliasetaatilla tuotti (3S-trans)-3-[[(fenyylimetoksi)-karbonyyli]amino]-4-metyyli-2-atsetidinonia (98 mg).

Menetelmä VII

230 mg (0,5 millimoolia; katso menetelmää III) (3S-trans)-2-okso-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-4-metyyli-1-atsetidiinisulfonihapon 5-hydroksikinoliniumsuolaa käsiteltiin menetelmässä VI kuvatulla tavalla, jolloin saatiin toivottua (3S-trans)-3-[[(fenyylimetoksi) karbonyyli]amino]-4-metyyli-2-atsetidinonia (87 mg).

Esimerkki 2

(3S)-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-2-atsetidinoni

Menetelmä I

A) (3S)-2-okso-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-1-atsetidiinisulfonihappo, 8-hydroksikinoliniumsuola

(3S)-2-okso-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-1-atsetidiinisulfonihapon tetrabutyyliammoniumsuolasta (600 mg, 1,13 millimoolia) saatiin toivottua tuotetta keltaisena jauheena (467 mg) noudattaen esimerkissä 1A, menetelmässä I, osassa A selostettua menettelyä.

B) (3S)-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-2-atsetidinoni

150 mg (0,337 millimoolia) (3S)-2-okso-3-[[(fenyylimetoksi)-karbonyyli]amino]-1-atsetidiinisulfonihapon 8-hydroksikinoliniumsuolaa lisättiin asetonitriiliin (10 ml) ja kuumennettiin nopeasti kiehumaan palautuksella astiaan esikuumennetussa öljyhauteessa. Kaikkiaan 18 minuuttia kestäneen palautustislauksen jälkeen seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, suodatettiin Celite'n läpi ja liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös uutettiin asetonitriilin ja etyyliasetaatin seoksella ja uutos kromatografoitiin käyttämällä piihappogeelipylvästä (Mallinckrodt SilicAR

CC-7). Toivottu tuote (31 mg) eluoitiin asetonitriili: etyyliasetaatti-(5 %:95 %)-seoksella, sp. 163-164°C. Analyysi: lasketut arvot kaavalle $C_{11}H_{12}N_2O_3$: C, 59,97; H, 5,50; N, 12,72

Saadut arvot: C, 60,47; H, 5,43; N, 12,7

$[\alpha]_D$: -18,2 (C=1,00 MeOH)

Menetelmä II

A) 8-hydroksikinolinium, p-tolueenisulfonaatti

8-hydroksikinoliinin tolueenisulfonihapon suolaa muodostettiin liuottamalla 1,9 g (10 millimoolia) tolueenisulfonihapon monohydraattia asetonitriiliin ja lisäämällä 1,45 g (10 millimoolia) 8-hydroksikinoliinia. Liuottimen poistamisesta tyhjössä ja eetterin lisäämisestä jäljellä olevaan öljyyn on tuloksena kiteytyminen. Useita kertoja suoritettu triturointi eetterin kanssa ja sen jälkeen tapahtunut kuivaus tyhjössä antoi 3,11 g 8-hydroksikinolinium p-tolueenisulfonaattia jauheena (3,11 g).

B) (3S)-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-2-atsetidinoni

Liuokseen, joka sisälsi (3S)-2-okso-3-[[(fenyylimetoksi)-karbonyyli]amino]-1-atsetidiinisulfonihapon tetrabutyyliammoniumsuolaa asetonitriilissä, lisättiin 8-hydroksikinoliniumin p-tolueenisulfonaattia. Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäjää käyttäen, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä, mikä vahvistettiin ohutkerroskromatografian avulla (Merck silica gel 60F, etyyliasetaatti).

Menetelmä III

A) (3S)-2-okso-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-1-atsetidiinisulfonihappo, 8-hydroksikinoliniumsuola

Hämmennettyyn liuokseen, joka sisälsi 3,58 g (3S)-2-okso-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-1-atsetidiinisulfonihapon tetrabutyyliammoniumsuolaa ja 960 mg 8-hydroksikinoliinia 10 ml:ssa dikloorietaania, lisättiin 1,53 g kamferisulfonihappoa. 5 ml lisää dikloorietaania lisättiin ja seosta hämmennettiin liukenemisen aikaansaamiseksi ja ymppikide toivottua tuotetta lisättiin saostuksen saattami-

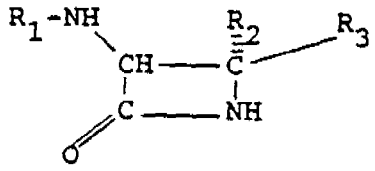
seksi alulle. Noin 5 minuutin kuluttua lisättiin hitaasti 15 ml etyyliasetaattia. 30 minuuttia tämän jälkeen erotettiin kiinteä aine suodattamalla, pestiin dikloorimetaani/etyyliasetaatti(1:1)-seoksella ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 1,98 g otsikkoyhdistettä hienona, vaaleankeltaisena jauheena.

B) (3S)-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino] -2-atsetidinoni

Hämmennetty suspensio, joka sisälsi 1,00 g (3S)-2-okso-3-[[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-1-atsetidiinisulfonihapon 8-hydroksikinoliniumsuolaa 75 ml:ssa vedetöntä etanolia typpiatmosfäärin alaisena, pantiin astiassaan 95°C:iseen öljyhauteeseen.Seosta kuumennettiin palautuksella 20 minuuttia ja sen jälkeen jäähdytettiin 20°C:seen jäävesikylvyn avulla. Liuotin poistettiin pyörivässä haihdutuslaitteessa (kylvyn lämpötila $\leq$ 30°C). Jäännös otettiin 10 ml:aan vettä ja 80 ml:aan etyyliasettia. Noin 600 mg $MgSO_4$ lisättiin ja sen jälkeen 570 mg natriumkarbonaattia. Seosta hämmennettiin liukenemisen aikaansaamiseksi. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin 5 ml:lla vettä ja kuivattiin $NgSO_4$:n avulla. Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin valkoista kiinteätä ainetta , joka siirrettiin 25 ml:n vetoiseen pulloon asetonin avulla. Asetoni poistettiin tyhjössä ja kiinteä jäännös suspendoitiin noin 5 ml:aan etyyliasetaattia. Noin 6 ml eetteriä lisättiin ja seosta seisotettiin 60 minuuttia 0°C:ssa. Kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin eetterillä ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin 392 mg otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.

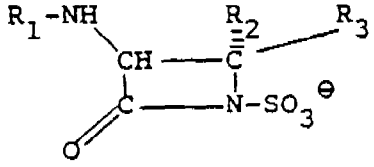
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



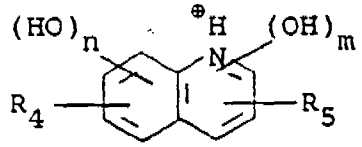
I

t u n n e t t u siitä, että kuumennetaan anionia, jolla on kaava



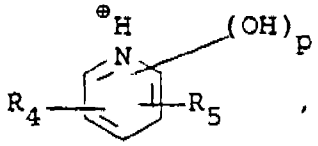
II

kationin kanssa, jolla on kaava



III

tai kationin kanssa, jolla on kaava



IV

sillä ehdolla, että jos käytetty kationi ei sisällä hydroksisubstituenttia, täytyy läsnä olla myös nukleofiiliä, jolla on kaava

$$R_6\text{-OH}$$

joissa kaavoissa

R_1 on asyyliryhmä, joka on johdettu karboksyylihaposta;

R_2 ja R_3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vety, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, sykloalkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli tai 4-, 5-, 6-, tai 7-jäseninen heterosykli, tai toinen symboleista R_2 ja R_3 on vety

ja toinen on atsido, halogeenimetyyli, dihalogeenimetyyli, trihalogeenimetyyli, alkoksikarbonyyli, 2-fenyylieteenyyli, 2-fenyylietynyyli,

$-CH_2X_1$, karboksyyli, $-S-X_2$, $-O-X_2$, $-A-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NX_6X_7$,

$-O-\overset{X_3}{\overset{|}{\underset{X_5}{\underset{|}{C}}}}-X_4$ tai $-S-\overset{X_3}{\overset{|}{\underset{X_5}{\underset{|}{C}}}}-X_4$; jolloin X_1 on atsido, amino, hydroksi, alkanoyyliamino, fenyylikarbonyyliamino, (substituoitu fenyyli)-karbonyyliamino, alkyylisulfonyylioksi, fenyylisulfonyylioksi, (substituoitu fenyyli)sulfonyylioksi, fenyyli, substituoitu fenyyli, syano,

$-A-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NX_6X_7$, $-S-X_2$ tai $-O-X_2$; X_2 on alkyyli, substituoitu fenyyli, fenyylialkyyli, (substituoitu fenyyli)alkyyli, alkanoyyli, fenyylialkanoyyli, (substituoitu fenyyli)alkanoyyli, fenyylikarbonyyli, (substituoitu fenyyli)karbonyyli tai heteroaryylikarbonyyli; toinen symboleista X_3 ja X_4 on vety ja toinen on vety tai alkyyli, tai X_3 ja X_4 otettuna yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, muodostavat sykloalkyyliryhmän; X_5 on formyyli, alkanolyyli, fenyylikarbonyyli, (substituoitu fenyyli)karbonyyli, fenyylialkyylikarbonyyli, (substituoitu fenyyli)alkyylikarbonyyli, karboksyyli, alkoksikarbonyyli, aminokarbonyyli, (substituoitu amino)karbonyyli tai syano; A on $-CH=CH-$, $-(CH_2)_n-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2NH-$ tai CH_2-S-CH_2; n on 0, 1 tai 2; ja X_6 X_7 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vety, alkyyli, fenyyli tai substituoitu fenyyli, tai X_6 on vety ja X_7 on amino, substituoitu amino, alkanoyyliamino tai alkoksi, tai X_6 ja X_7 otettuna yhdessä sen typpiatomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, muodostavat 4-, 5-, 6-, tai 7-jäsenisen heterosyklin;

R_4 ja R_5 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vety, alkyyli, substituoitu alkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli, halogeeni, alkoksi, fenyylioksi, (fenyylikarbonyyli)oksi, alkanoyylioksi, alkanoyyliamino tai (fe-

nyylikarbonyyli)amino;

R_6 on vety, alkyyli tai fenyyli; ja

n on 0 tai 1, m on 0 tai 1 ja summa n + m on 0 tai 1;

jolloin termit "alkyyli" ja "alkoksi" tarkoittavat ryhmiä, joissa on 1-10 hiiliatomia;

termi "sykloalkyyli" tarkoittaa ryhmiä, joissa on 3, 4, 5, 6 tai 7 hiiliatomia;

termi "substituoitu alkyyli" tarkoittaa alkyyliryhmiä, jotka on substituoitu yhdellä tai useamalla atsido- tai aminoryhmällä, halogeenilla, hydroksi-, karboksyyli-, syano-, alkoksikarbonyyli-, aminokarbonyyli-, alkanoyylioksi-, alkoksi-, fenyylioksi-, (substituoitu fenyyli)oksi-, (4-, 5-, 6- tai 7-jäseninen heterosykli)oksi-, merkapto-, alkyylitio-, fenyylitio-, (substituoitu fenyyli)tio-, alkyylisulfinyyli- tai alkyylisulfonyyliryhmällä;

termit "alkanoyyli", "alkenyyli" ja "alkynyyli" tarkoittavat ryhmiä, joissa on 2-10 hiiliatomia;

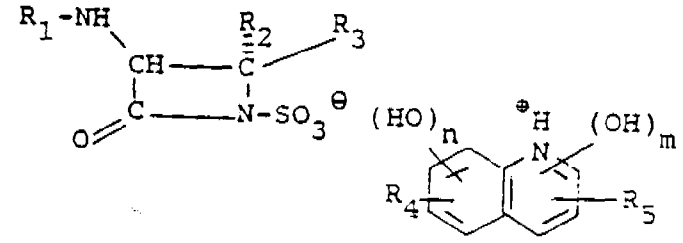
termi "substituoitu fenyyli" tarkoittaa fenyyliryhmää, joka on substituoitu 1, 2 tai 3 aminoryhmällä, halogeenilla, hydroksyyli-, trifluorimetyyliryhmällä, alkyyliryhmällä, jossa on 1-4 hiiliatomia, alkoksiryhmällä, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai karboksyyliryhmällä;

termi "substituoitu amino" tarkoittaa ryhmää, jolla on kaavan $-NY_1Y_2$, jossa on vety, alkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli, fenyylialkyyli tai (substituoitu fenyyli)alkyyli ja Y_2 on alkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli, fenyylialkyyli, (substituoitu fenyyli)alkyyli, hydroksi, syanoa, alkoksi, fenyylioksi tai amino; ja

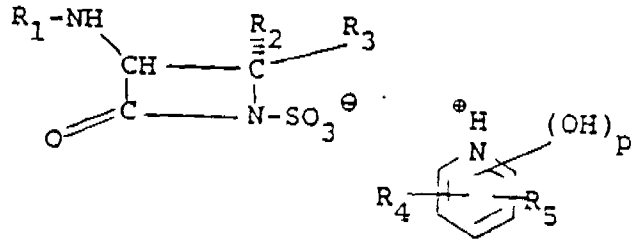
termi "4-, 5-, 6- tai 7-jäseninen heterosykli" tarkoittaa pyridinyyliä, furanyyliä, pyrrolyyliä, tienyyliä, 1,2,3-triatsolyyliä, 1,2,4-triatsolyyliä, imidatsolyyliä, tiatsolyyliä, tiadiatsolyyli, pyrimidinyyliä, oksatsolyyliä, triatsinyyliä, tetratsolyyliä, atsetinyyliä, oksetanyyliä, tietanyyliä, piperidinyyliä, pipratsinyyliä, imidatsolidinyyliä, oksatsolidinyyliä, pyrrolidinyyliä, tetrahydropyromidinyyliä, dihydrotiatsolyyliä tai heksahyd-

roatsepinyyliä tai jotain edellä mainituista ryhmistä substituoituna yhdellä tai useammalla oksolla, halogeenilla, hydroksilla, nitrolla, aminolla, syanolla, trifluorimetyylillä, alkyylillä, jossa on 1-4 hiiliatomia, alkoksilla, iossa on 1-4 hiiliatomia, alkyylisulfonyylillä, fenyylillä, substituoidulla fenyylillä, 2-furylidiiniaminolla, bentsylideeniaminolla tai substituoidulla alkyylillä, jossa alkyyliryhmässä on 1-4 hiiliatomia.

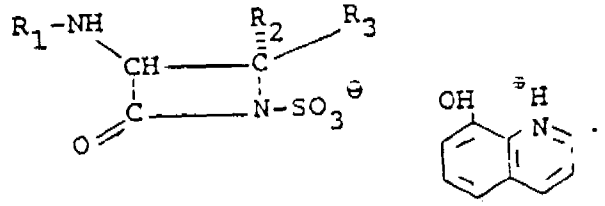
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että anioni ja kationi ovat suolan muodossa, jolla on kaava



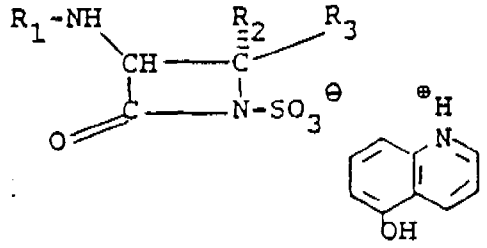
tai



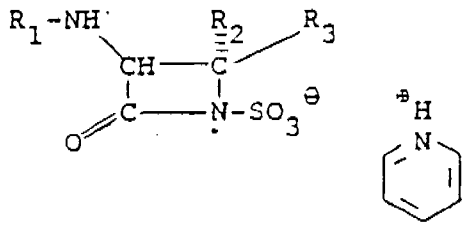
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että anioni ja kationi ovat suolan muodossa, jolla on kaava



4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että anioni ja kationi ovat suolan muodossa, jolla on kaava



5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä,että anioni ja kationi ovat suolan muodossa, jolla on kaava



6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että toinen sumboleista R_2 ja R_3 on vety ja toinen on metyyli.

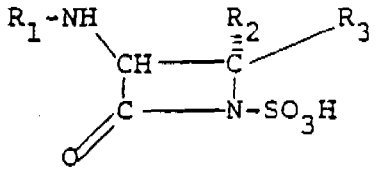
7. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että toinen symboleista R_2 ja R_3 on vety ja toinen on metyyli.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että toinen symboleista R_2 ja R_3 on vety ja toinen on $-CH_2-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2$.

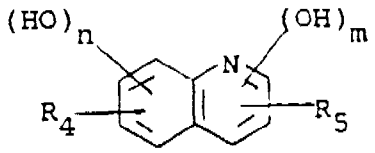
9. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että toinen symboleista R_2 ja R3 on vety ja toinen on

$$-CH_2-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2.$$

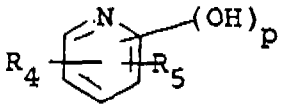
10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että anioni on yhdisteen emäksieen suolan muodossa, jolla yhdisteellä on kaava



ja kationi on yhdisteen happo-additiosuolan muodossa, jolla yhdisteellä on kaava



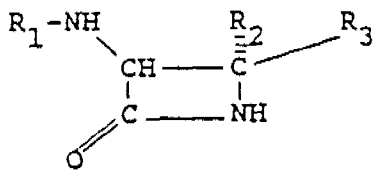
tai



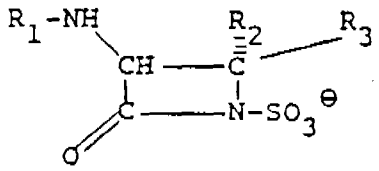
.

Patentkrav:

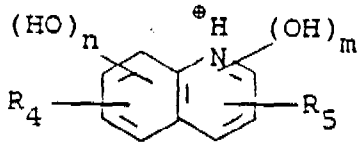
1. Förfarande för framställning av en förening med formeln



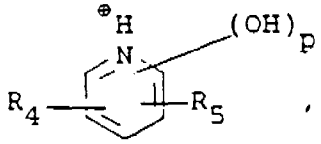
k ä n n e t e c k n a t därav, att man uppvärmer en anjon med formeln



med en katjon med formeln



eller med en katjon med formeln

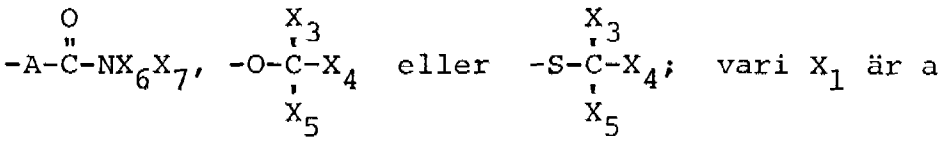


med villkor att ifall den använda katjonen ej innehåller en hydroxisubstituent, måste även en nukleofil med formeln

$$R_6\text{-OH}$$

vara närvarande, varvid R_1 är en acylgrupp som deriverats från en karbonsyra; R_2 och R_3 är lika eller olika och be-

tecknar väte, alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, fenyl, substituerad fenyl eller en 4-, 5-, 6- eller 7-komponentig heterocykel, eller någondera av R_2 och R_3 är väte och den andra är azido, halogenmetyl, dihalogenmetyl, trihalogenmetyl, alkoxikarbonyl, 2-fenyletenyl, 2-fenyletynyl, CH_2X_1, karboxyl, $-S-X_2$, $-O-X_1$,



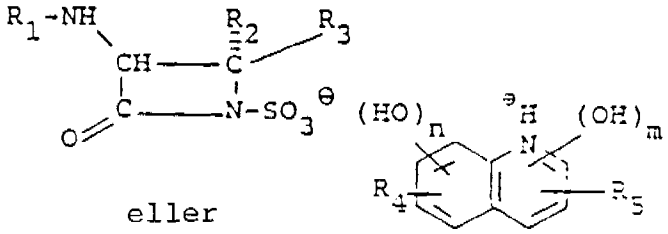
$-A-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NX_6X_7$, $-O-\overset{X_3}{\overset{|}{\underset{X_5}{|}}}{C}-X_4$ eller $-S-\overset{X_3}{\overset{|}{\underset{X_5}{|}}}{C}-X_4$; vari X_1 är azido, amino, hydroxi, alkanoylamino, fenylkarbonylamino, (substituerad fenyl)karbonylamino, alkylsulfonyloxi, fenylsulfonyloxi, (substituerad fenyl)sulfonyloxi, fenyl, substituerad fenyl cyano,



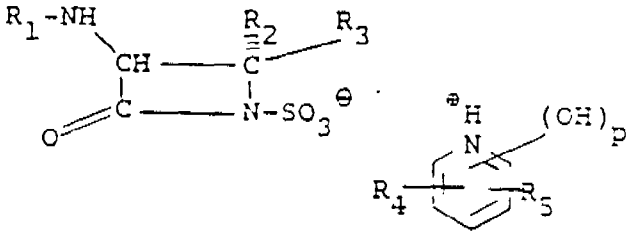
$-A-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NX_6X_7$, $-S-X_2$ eller $-O-X_2$; X_2 är alkyl, substituerad alkyl, fenyl, substituerad fenyl, fenylalkyl, (substituerad fenyl)alkyl, alkanoyl, fenylalkanoyl, (substituerad fenyl)alkanoyl, fenylkarbonyl, (substituerad fenyl)karbonyl, eller heteroarylkarbonyl; någondera av X_3 och X_4 är väte och den andra är väte eller alkyl, eller X_3 och X_4 tagna tillsammans med kolatomen, vid vilken de är bundna, bildar en cykloalkylgrupp; X_5 är formyl, alkanoyl, fenylkarbonyl, (substituerad fenyl)karbonyl, fenylalkylkarbonyl, (substituerad fenyl)alkylkarbonyl, karboxyl, alkoxikarbonyl, aminokarbonyl, (substituerad amino)karbonyl eller cyano; A är $-CH=CH-$, $-(CH_2)_n-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2-NH-$ eller $-CH_2-S-CH_2$; n är 0, 1 eller 2; och X_6 och X_7 är lika eller olika och betecknar väte, alkyl, fenyl eller substituerad fenyl; eller X_6 är väte och X_7 är amino, substituerad amino, alkanoylamino eller alkoxi, eller X_6 och X_7 bildar tillsammans med kväveatomen, vid vilken de är bundna, en 4-, 5-, 6- eller 7-komponentig heterocykel; R_4 och R_5 är lika eller olika och betecknar väte, alkyl, substituerad alkyl, fenyl, substituerad fenyl, halogen, alkoxi, fenyloxi, (fenylkarbonyl)oxi, alkanoyloxi, alkanoylamino eller

(fenylkarbonyl)amino; R_6 är väte, alkyl, eller fenyl; och n är 0 eller 1, m är 0 eller 1 och summan n + m är 0 eller 1; varvid benämningen "alkyl" och "alkoxi" hänför sig till grupper med 1-10 kolatomer; benämningen "cykloalkyl") hänför sig till grupper med 3, 4, 5, 6 eller 7 kolatomer; benämningen "substituerad alkyl" hänför sig till alkylgrupper som substituerats med en eller flera azido-, amino-, halogen-, hydroxi-, karboxyl-, cyano-, alkoxikarbonyl-, aminokarbonyl-, alkanoyloxi-, alkoxi-, fenyloxi-, (substituerad fenyl)oxi-, (en 4-, 5-,6- eller 7-komponentig heterocykel)oxi-, merkapto-, alkyltio-, fenyltio-, (substituerad fenyl)tio-, alkylsulfinyl- eller alkylsulfonylgrupper; benämningarna "alkanoyl", "alkenyl" och "alkynyl" hänför sig till grupper med 2-10 kolatomer; benämningen "substituerad fenyl" hänför sig till en fenylgrupp som substituerats med 1, 2 eller 3 amino-, halogen-, hydroxyl-, trifluormetyl-, alkyl- (1-4 kolatomer), alkoxi- (1-4 kolatomer) eller karboxylgrupper; benämningen "substituerad amino" hänför sig till en grupp med formeln $-NY_1Y_2$, vari Y_1 är väte, alkyl, fenyl, substituerad fenyl, fenylalkyl eller (substituerad fenyl)alkyl och Y_2 är alkyl, fenyl, substituerad fenyl, fenylalkyl, (substituerad fenyl)alkyl, hydroxi, cyano, alkoxi, fenylalkoxi eller amino; och benämningen "en 4-, 5-, 6- eller 7-komponentig heterocykel" hänför sig till pyridinyl, furanyl, pyrrolyl, tienyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, imidazolyl, tiazolyl, tiadiazolyl, pyrimidinyl, oxazoyl, triazinyl, tetrazolyl, azetinyl, oxetanyl, tietanyl, piperidinyl, piperazinyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyrimidinyl, dihydrotiazolyl eller hexahydroazepinyl eller någon av ovanstående grupper, vilka substituerats med en eller flera oxo-, halogen-, hydroxi-, nitro-, amino-, cyano-, trifluormetyl-, C_{1-4}-alkyl-, C_{1-4}-alkoxi-, alkylsulfonyl-, fenyl-, substituerade fenyl-, 2-furylidinamino-, bensylidenamino- eller substituerade C_{1-4}-alkylgrupper.

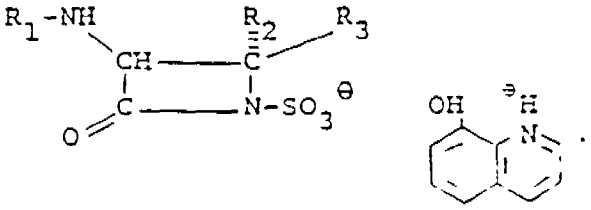
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att anjonen och katjonen är i form av ett salt med formeln



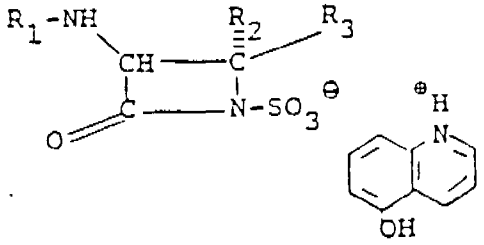
eller



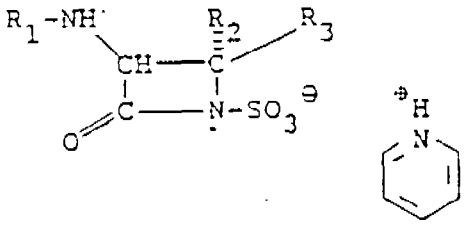
3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att anjonen och katjonen är i form av ett salt med formeln



4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att anjonen och katjonen är i form av ett salt med formeln



5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att anjonen och katjonen är i form av ett salt med formeln



6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att någondera av R_2 och R_3 är väte och den andra är metyl.

7. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att någondera av R_2 och R_3 är väte och den andra är metyl.

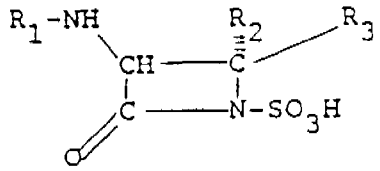
8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att någondera av R_2 och R_3 är väte och den andra är

$$-CH_2-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2.$$

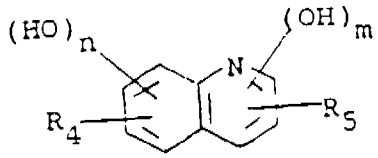
9. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att någondera av R_2 och R_3 är väte och den andra är

$$-CH_2-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2.$$

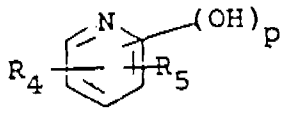
10. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att anjonen är i form av ett basiskt salt av en förening med formeln



och att katjonen är i form av ett syraadditionssalt av en förening med formeln



eller



Hak.n:o

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökninga

8103S2 (C07D 201/08)

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB H 2 104 069 (C07D 201/08)

NO

SE

US P 3991 069 (C07D 201/08)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen d ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä Vänd

EP It 61765 (C07F 9/65)
It 62876 (C07D 207/08)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

The Journal of Organic Chemistry vol. 47, no. 1, 1982, s. 179-180

Eija Parkko

Allekirjoitus