



(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

86184

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 27 07 1985

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 501/46, 501/02

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning 851173
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 22.03.85
(24) Alkupäivä - Löpdag 22.03.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 24.09.85
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 15.04.92

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

23.03.84 JP 59-54522 P
05.04.84 JP 59-66649 P

31.03.84 JP 59-62226 P

(71) Hakija - Sökande

1. Toyama Chemical Co., Ltd., 2-5, 3-chome Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Imaizumi, Hiroyuki, 764-36, Mizuhashiikedatchi, Toyama-shi, Japan, (JP)
2. Inaba, Takihiro, 713, Kamikoizumi, Namerikawa-shi, Japan, (JP)
3. Takeno, Ryuko, 2441-1, Rita, Tateyamamachi, Nakaniikawa-gun, Toyama-ken, Japan, (JP)
4. Morita, Seishi, 553, Nakaoida, Toyama-shi, Japan, (JP)
5. Murotani, Yoshiharu, 2, Shimoakaemachi-2-chome, Toyama-shi, Japan, (JP)
6. Yoshida, Junichi, 52, Shinjoshinmachi, Toyama-shi, Japan, (JP)
7. Takashima, Kenichi, 1702, Hirazakura, Koyabe-shi, Japan, (JP)
8. Takano, Shuntaro, 44-607-8, Inarimotomachi-3-chome, Toyama-shi, Japan, (JP)
9. Saikawa, Isamu, 7-52, Oizuminakamachi, Toyama-shi, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

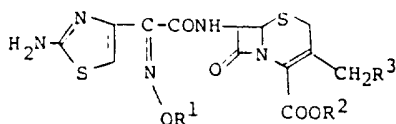
Menetelmä kefalosporiinin valmistamiseksi
Förfarande för framställning av cefalosporin

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 801643, FI A 801642, FI A 813693 (C 07D 501/24), FI A 234/72, FI A 792112,
FI A 800381, FI A 791649 (C 07D 501/20), FI C 74019 (C 07D 501/06), FI C 67384 (C 07D 401/20)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Tämä keksintö koskee uutta menetelmää terapeuttisesti käyttökelpoisen
kefalosporiinin valmistamiseksi, jota esittää yleiskaava:

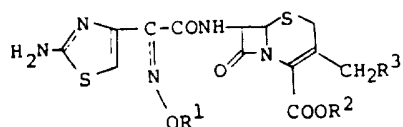


(syn-isomeeri)

jossa R¹ merkitsee alempaa alkyyli- tai alkyyliryhmää, jossa voi olla valinnaisesti
substituenttina karboksyyli- tai suojattu karboksyyli- tai alkyyliryhmä; R² merkitsee
vetyatomia tai karboksyyli- tai suojattua alkyyliryhmää; ja R³ merkitsee substituoitua
tai substituoimatonta heterosyklistä ryhmää, joka on liittynyt kefe-
m-
kaan 3-asemassa olevaan eksometyleeniryhmään hiili-tyyppi-sidoksen välityk-
sellä, ja mainittua kefalosporiinia valmistetaan tiatsoliinijohdannaisesta.

86184

Föreliggande uppfinning avser ett nytt förfarande för framställning av ett terapeutiskt användbart kefalosporin med den allmänna formeln

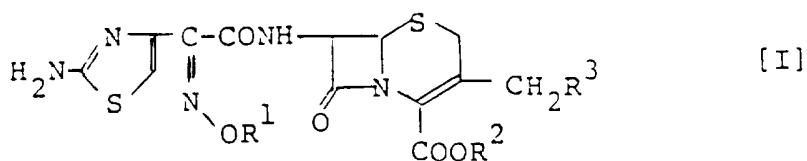


(syn isomer)

vari R^1 betecknar en lägre alkylgrupp, vilken eventuellt kan vara substituerad med en karboxyl- eller skyddad karboxylgrupp; R^2 är en väteatom eller en karboxylskyddande grupp; och R^3 är en substituerad eller osubstituerad heterocyklisk grupp, vilken är fäst vid exometylengruppen i 3-ställning av kefemringen via en kol-kvävebindning, varvid nämnda kefalosporin framställs av ett tiazolinderivat.

Menetelmä kefalosporiinin valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee uutta menetelmää kefalosporiinin valmistamiseksi, jolla on yleinen kaava [I], tai sen suolan valmistamiseksi



(syn-isomeeri)

jossa R¹ merkitsee C₁-₄-alkyyli-ryhmää, joka voi mahdollisesti olla substituoitu karboksyyli- tai suojatulla karboksyyli-ryhmällä; R² merkitsee vetyatomia tai karboksyyli-ryhmää ja R³ merkitsee tetratsolyyli-, triatsolyyli- tai osittain hydrattua ja oksosubstituoitua pyratsinyyli-ryhmää, joista kukin voi olla substituoitu yhdellä substituentilla valittuna ryhmästä halogeeniatomit, C₁-₄-alkyyli-ryhmät, mainitun tetratsolyyli-, triatsolyyli- tai pyratsinyyli-ryhmän ollessa liittynyt kefeemirenkaan 3-asemassa olevaan eksometyleeniryhmään hiili-typpi-sidoksen välityksellä.

Tämän keksinnön tekijät ovat aikaisemmin havainneet, että yleiskaavan [I] mukainen kefalosporiini tai sen suola on hyvin käyttökelpoinen yhdiste ja hakenneet sille patentteja [JP-patenttihakemukset Kokai (julkistettu) 99 592/82, 93 085/84 ja 193 893/84, ja JP-patenttihakemukset 113 565/83 ja 114 313/83].

Myöhemmin tuloksena vakavasta tutkimuksesta uuden menetelmän saamiseksi yleiskaavan [I] mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, on keksitty, että käyttö

kelpoista yleiskaavan [I] mukaista yhdistettä tai sen suolaa saadaan helposti jäljempänä mainitulla menetelmällä, ja toteutettu tämän keksinnön.

5 FI-patenttihakemuksissa 801643, 801642, 813693, 234/72, 792112, 800381 ja 791649 sekä FI-patenttijulkaisuissa 74019 ja 67384 kaikissa kaava [I] tyyppisiä kefalosporiineja valmistetaan siten, että tiatsoli-renkaan sisältävä sivuketju asyloidaan suoraan, kun taas esillä olevan keksinnön mukaisessa menetelmässä asyloidaan puolesta tiatsoliini-renkaan sisältävä sivuketju.

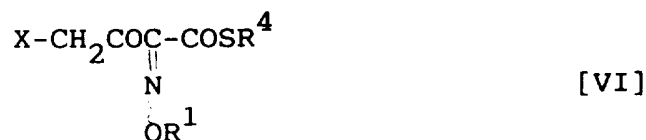
10 Tämän keksinnön kohteena on antaa käyttöön uusi menetelmä yleiskaavan [I] mukaisten käyttökelpoisen kefalosporiinin tai sen suolan valmistamiseksi suurin saannoin teollisesti ja helposti.

15 Tätä keksintöä selostetaan yksityiskohtaisesti seuraavassa.

Yleiskaavan [I] esittämää kefalosporiinia tai sen suolaa valmistetaan seuraavassa esitetyllä uudella valmistusmenetelmällä:

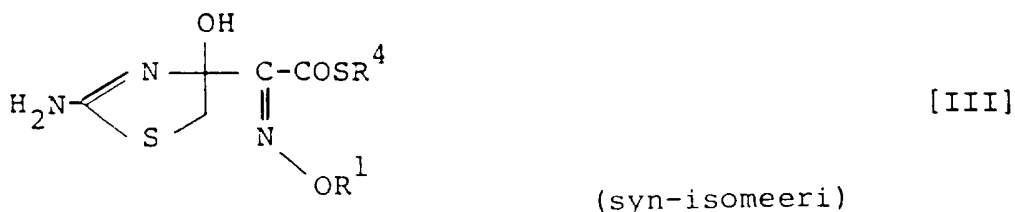
Tämän keksinnön mukaiselle menetelmälle yleisen kaavan [I] mukaisen kefalosporiinin tai sen suolan valmistamiseksi on tunnusomaista, että yhdiste, jolla on yleinen kaava [VI]

5



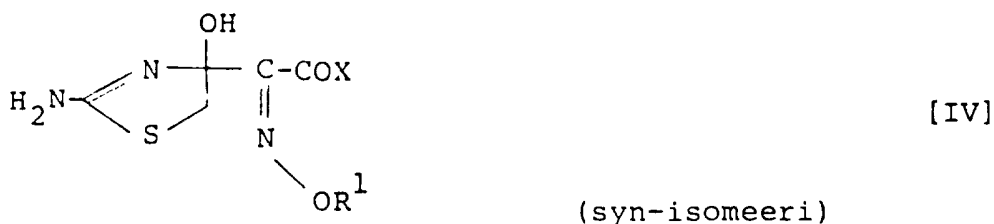
10 jossa R^1 merkitsee samaa kuin edellä; R^4 merkitsee substituotua tai substituomatonta alkyyliryhmää; X merkitsee halogeeniatomia; ja sidos merkitsee, että yhdiste on syn-isomeeri tai anti-isomeeri tai näiden seos, saatetaan reagoimaan tioureaan kanssa liuottimen läsnäollessa, joka
15 valitaan ryhmästä etyyliasetatti, asetoni, dioksaani, tetrahydrofuraani, asetonitriili, etikkahappo, metyleenikloridi, kloroformi, bentseeni ja 1,2-dimetoksietaani, -40 - +30 °C:ssa, ja sitten saatu yhdiste, jolla on yleinen kaava [III]

20



25

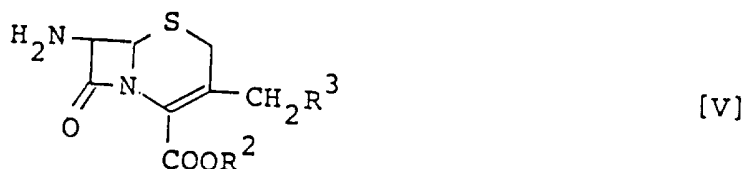
jossa R^1 ja R^4 merkitsevät samaa kuin edellä, tai sen suola saatetaan reagoimaan halogenointiaineen
30 kanssa ja sitten saatu yhdiste, jolla on yleinen kaava [IV]



35

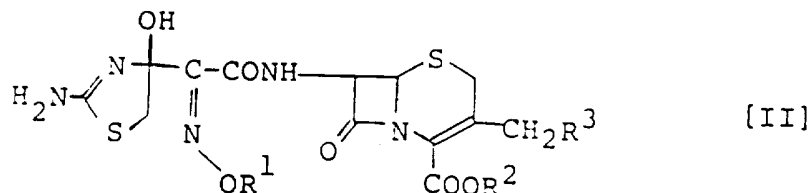
jossa R^1 ja X merkitsevät samaa kuin edellä,
tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava [V], tai sen suolan kanssa

5



10 jossa R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä,
ja sitten saatu yhdiste, jolla on yleinen kaava [II]

15



(syn-isomeeri)

20

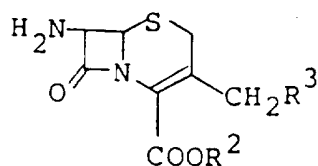
jossa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä,
tai sen suola dehydratoidaan ja haluttaessa poistetaan
karboksyyliiryhmää suojaava suojaryhmä tai tuote muutetaan
suolakseen.

25

Myös yleiskaavojen [II], [III] ja [IV] esittämät
yhdisteet ja niiden suolat ovat uusia ja käyttökelpoisia
menetelmässä, jolla valmistetaan yleiskaavan [I] esittä-
mää kefalosporiinia tai sen suolaa.

30

Lisäksi yleiskaavojen [II], [III] ja [IV] mukais-
ten yhdisteiden ja niiden suolojen, joita käytetään tämän
keksinnön yhteydessä, rakenteen erikoisosana on ryhmä,
jota esittää yleiskaava:



[V]

5

jossa R^1 :llä on sama merkitys kuin edellä on määriteltä.

Edelleen edellä mainitun yleiskaavan [I] esittämän kefalosporiinin (syn-isomeerin) ja sen suolan bakteerien vastainen spektri on laaja ja paitsi sitä, että sen bakteerien vastainen vaikutus gram-positiivisia ja gram-negatiivisia bakteereja vastaan on erinomainen, myös sen stabiilisuus bakteerien tuottaman β -laktamaasin suhteen on erinomainen, ja niin ollen niillä on erinomaisia terapeuttisia vaikutuksia ihmisten ja eläinten sairauksiin niitä suun kautta ja parenteraalisesti annettaessa.

Tätä keksintöä selostetaan edelleen yksityiskohdaisesti seuraavassa.

Tässä selityksessä, ellei toisin ole erityisesti mainittu, alkyylillä tarkoittaa suora- tai sivuketjuista C_{1-14} -alkyylia kuten metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä, n-butyylia, isobutyylia, sek.-butyyliä, tert.-butyyliä, pentyyliä, heksyyliä, heptyyliä, oktyyliä, dekyyliä tai näiden kaltaista alkyylia; alkenyylillä tarkoittaa C_{2-10} -alkenyylia kuten vinyyliä, allyyliä, isopropenyliä, 2-pentenyyliä, butenyylia tai näiden kaltaista alkenyyliä, aryyli tarkoittaa, esimerkiksi, fenyyliä, tolyyliä, naftyyliä, indanyyliä tai näiden kaltaista aryyliä; aralkyylillä tarkoittaa, esimerkiksi, bentsyyliä, fenetyyliä, 4-metyylibentsyyliä, naftyyylimetyyliä tai näiden kaltaista aralkyylia asyyli tarkoittaa C_{1-12} -asyyliä kuten asetyyliä, propionyyliä, butyryyliä, pivaloyyliä, pentaanikarbonyyliä, sykloheksaanikarbonyyliä, bentsoyyliä, naftoyyliä, furoyyliä, tenoyyliä tai näiden kaltaista asyyliä; ja halogeeniatomi tarkoittaa esimerkiksi, fluo-

ria, klooria, bromia, jodia tai näiden kaltaista halogeeniatomia. Termi "alempi" tarkoittaa 1-5 hiiliatomia.

Lisäksi sellaiset termit kuten alkyyli, alkenyyli, aryyli, aralkyyli, asyyli ja näiden kaltaiset termit erilaisissa tässä selityksessä käytetyissä termeissä tarkoittavat edellä mainittuja merkityksiä, ellei toisin ole erityisesti mainittu.

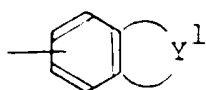
Jokaisessa kaavassa R^1 merkitsee C_{1-4} -alkyyli-ryhmää, joka voi olla mahdollisesti substituoitu karboksyyli- tai suojatulla karboksyyli-ryhmällä, ja R^2 merkitsee vetyatomia tai karboksyyli-suojaryhmää.

Karboksyyli-suojaryhmän piiriin sisältyvät ryhmät, joita tavallisesti käytetään penisilliinien ja kefalosporiinien yhteydessä, esimerkiksi esterin muodostava ryhmä, joka on poistettavissa hydraamalla katalyyttisesti, pelkistämällä kemiallisesti tai käsittelemällä muissa lie-
vissä olosuhteissa; esterin muodostava ryhmä, joka on helposti poistettavissa elävässä kehossa; tai orgaaninen silyylipitoinen ryhmä, orgaaninen fosforipitoinen ryhmä tai orgaaninen tinapitoinen ryhmä tai näiden kaltainen ryhmä, joka on helposti poistettavissa käsittelemällä veden tai alkoholin kanssa; ja muut erilaiset hyvin tunnetut esterin muodostavat ryhmät.

Näistä suojaryhmistä ensisijaisia ryhmiä ovat seuraavat:

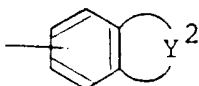
- (a) alkyyli-ryhmät, esimerkiksi C_{1-4} -alkyyli,
- (b) substituoitujen alemmien alkyyli-ryhmät, joissa ainakin yksi substituentista on jäsen ryhmästä, jonka muodostavat halogeeniatomi tai nitro-, asyyli-, alkoksi-, okso-, syaani-, hydroksyyli-, sykloalkyyli-, aryyli-, alkyyli-
tio-, alkyyli-sulfinyyli-, alkyyli-sulfonyyli-, alkoksikarbonyyli-, 5-alkyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-
yyli, 1-indanyyli-, 2-indanyyli-, furyyli-, pyridyyli-, 4-imidatsolyyli-, ftaali-imido-, sukkiini-imido-, atseti-
dino-, atsiridino-, 1-pyrrolidinyyli-, piperidino-, mor-

- folino-, tiomorfolino-, N-(alempi alkyyl)-piperatsinyyli-, pyrrolyyli-, pyratsolyyli-, tiatsolyyli-, isotiatsolyyli-, oksatsolyyli-, isoksatsolyyli-, tiadiatsolyyli-, oksadiatsolyyli-, tiatriatsolyyli-, oksatriatsolyyli-, triatsolyyli-, tetratsolyyli-, kinolyyli-, fenatsinyyli-, bentsofuryyli, bentsotienyyli-, bentsoksatsolyyli-, bentsotiatsolyyli-, kumarinyyli-, 2,5-dimetyylipyrrolidinyyli-, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyyli-, 4-metyylipiperidino-, 2,6-dimetyylipiperidino-, 4-(5-metyyli-2-pyrrolinyyli)-, 4-(2-pyrrolinyyli)-, N-metyylipiperidinyyli-, 1,3-bentsodioksolanyyli-, alkyyliamino-, dialkyyliamino-, asyylioksi-, asyylitio-, asyyliamino-, dialkyylaminokarbonyyli-, alkoksikarbonyyliamino-, alkenyylioksi-, aryylioksi-, aralkyylioksi-, sykloalkyylioksi-, sykloalkenylioksi-, heterosyklinen oksi-, alkoksikarbonyylioksi-, alkenyylioksidikarbonyylioksi-, aryylioksidikarbonyylioksi-, aralkyylioksidikarbonyylioksi-, heterosyklinen oksikarbonyylioksi-, alkenyylioksidikarbonyyli-, aryylioksidikarbonyyli-, aralkyylioksidikarbonyyli-, sykloalkyylioksidikarbonyyli-, sykloalkenylioksidikarbonyyli-, heterosyklinen oksikarbonyyli- tai alkyylanilinoryhmä tai alkyylanilinoryhmä, jossa on substituenttina halogeeniatomi, (alempi alkyyl)- tai (alempi alkoksi)-ryhmä,
- (c) sykloalkyyli-ryhmät, (alempi alkyyl)-substituidut sykloalkyyli-ryhmät tai (2,2-di-(alempi alkyyl)-1,3-dioksol-4-yyli)metyyli-ryhmät
- (d) alkenyyli-ryhmät,
- (e) alkynyyli-ryhmät,
- (f) fenyyli-ryhmä: substituidut fenyyli-ryhmät,
- joissa ainakin yksi substituentista on jokin erityisesti edellä kohdassa (b) mainituista substituentista; tai aryyli-ryhmät, kuten ryhmät, joita esittää kaava:



jossa $-Y^1$ on $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$,
 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$ tai
 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$

5 tai niiden substituoitu johdannainen, joissa substituentit ovat edellä erityisesti kohdassa (b) mainittuja, tai ryhmät, joita esittää kaava



10

jossa $-Y^2-$ on alempi alkyleeniryhmä kuten $-(\text{CH}_2)_3-$ tai
 $-(\text{CH}_2)_4-$ tai niiden substituoitu johdannainen, joissa
substituentit ovat erityisesti edellä kohdassa (b) mai-
15 nittuja,

(g) aralkyyli-ryhmät, kuten bentsyyli- tai substituoitua bentsyyli-ryhmät, joissa ainakin yksi substituentista on erityisesti edellä kohdassa (b) mainittu substituentti,

20 (h) heterosykliset ryhmät tai substituoitua heterosykliset ryhmät, joissa ainakin yksi substituentista on erityisesti edellä kohdassa (b) mainittu substituentti,

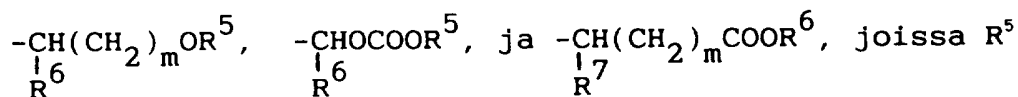
25 (i) indanyyli- tai ftalidyyliryhmät tai niiden substituoitua johdannaiset, joissa substituentit ovat metyyli tai halogeeneja; tetrahydronaftyyliryhmät tai niiden substituoitua johdannaiset, joissa substituentit ovat metyyli tai halogeeneja; trityyli, kolesteryyli, bisyklo-[4.4.0]dekyyli; tai näiden kaltaiset ryhmät,

30 (j) ftalidylideeni-(alempi alkyyli)-ryhmät tai niiden substituoitua johdannaiset, joissa substituentit ovat halogeeneja tai (alempi alkyyli)-ryhmiä.

Edellä mainitut karboksyyli-ryhmät ovat tyyppillisiä esimerkkejä ja karboksyyli-ryhmä voi olla
35 myös jokin muu ryhmä, joita on selostettu seuraavas-

sa kirjallisuudessa: US-patentit 3 499 909, 3 573 296 ja 3 641 018; DT-OS 2 301 014, 2 253 287 ja 2 337 105.

Näistä karboksyyllisuojarahmista ensisijaisempia ovat difenyyylimetyyliryhmä, 5-(alempi alkyyli)-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli-(alempi alkyyli)-ryhmät, asyylioksimetyyliryhmät, asyyliitioalkyyliiryhmät, ftalidyyliryhmä, indanyyliryhmä, fenyyliiryhmä, substituoitu tai substituoimaton ftalidylideeni-(alempi alkyyli)-ryhmät tai ryhmät, jotka ovat helposti poistettavissa elollisessa kehossa kuten ryhmät, joiden kaavat ovat:



merkitsee tunnettua substituoitua tai substituoimatonta alkyyli-, alkenyyli-, aryyli-, aralkyyli-, alisyklistä tai heterosyklistä ryhmää; R^6 merkitsee vetyatomia tai tunnettua substituoitua tai substituoimatonta alkyyli-, alkenyyli-, aryyli-, aralkyyli-, alisyklistä tai heterosyklistä ryhmää; R^7 merkitsee vetyatomia, halogeeniatomia tai tunnettua substituoitua tai substituoimatonta alkyyli-, sykloalkyyli-, aryyli- tai heterosyklistä ryhmää tai ryhmää $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{COOR}^6$ (R^6 :lla on sama merkitys kuin edellä on määritelty ja n merkitsee lukua 0, 1 tai 2); ja m merkitsee lukua 0, 1 tai 2.

Yksityiskohtaisemmin sanoen käyttökelpoisia voivat olla 5-(alempi alkyyli)-2-okso-1,3-dioksol-4-yylimetyyli-ryhmät kuten 5-metyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yylimetyyli, 5-etyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yylimetyyli, 5-propyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yylimetyyli ja näiden kaltaiset ryhmät; asyylioksimetyyliiryhmät kuten asetoksimetyyli, pivaloyylioksimetyyli, propionyylioksimetyyli, butyryylioksimetyyli, isobutyryylioksimetyyli, valeryylioksimetyyli, 1-asetoksietyyli, 1-asetoksi-n-propyyli, 1-pivaloyylioksimetyyli, 1-pivaloyylioksi-n-propyyli ja näiden kaltaiset ryhmät; asyyliitioalkyyliiryhmät kuten asetyyliitio-

metyyli, pivaloyyllitiotmetyyli, bentsoyylitiotmetyyli, p-klooribentsoyylitiotmetyyli, 1-asetyyylitiotmetyyli, 1-pivaloyyllitiotmetyyli, 1-bentsoyylitiotmetyyli, 1-(p-klooribentsoyylitiot)etyyli ja näiden kaltaiset ryhmät; alkoksime-
 5 tyyliiryhmät kuten metoksimetyyli, etoksimetyyli, propoksimetyyli, isopropoksimetyyli, n-butoksimetyyli ja näiden kaltaiset ryhmät; alkoksikarbonyylioksimetyyli, etoksikarbonyylioksime-
 10 tyyli, propoksikarbonyylioksimetyyli, isopropoksikarbo-
 nylioksimetyyli, n-butoksikarbonyylioksimetyyli, tert.-
 butoksikarbonyylioksimetyyli, 1-metoksikarbonyylioksi-
 etyyli, 1-etoksikarbonyylioksietyyli, 1-propoksikarbonyy-
 lioksietyyli, 1-isopropoksikarbonyylioksietyyli, 1-tert.-
 butoksikarbonyylioksietyyli, 1-n-butoksikarbonyylioksi-
 15 etyyli ja näiden kaltaiset ryhmät; alkoksikarbonyylimet-
 tyyliiryhmät kuten metoksikarbonyylimetyyli, etoksikarbo-
 nyylimetyyli ja näiden kaltaiset ryhmät; ftalidyyliiryhmä;
 indanyyliiryhmä; fenyyliiryhmä; ftalidylideenialkyyliiryhmät
 kuten 2-(ftalidylideeni)etyyli, 2-(5-fluoriftalidylidee-
 20 ni)etyyli, 2-(6-klooriftalidylideeni)etyyli, 2-(6-metok-
 siftalidylideeni)etyyli ja näiden kaltaiset ryhmät; jne.

Jokaisessa kaavassa R^3 merkitsee tetrasolyyli-,
 triatsolyyli- tai osittain hydrattua ja oksosubstituoitua
 pyratsinyyliiryhmää, joista kukin voi olla substituoitu
 25 yhdellä substituentilla valittuna ryhmästä halogeeniatio-
 mit, C_{1-4} -alkyyliiryhmät, mainitun tetrasolyyli-, triatso-
 lyyli- tai pyratsinyyliiryhmän ollessa liittynyt kefeemi-
 renkaan 3-asemassa olevaan eskometyleeniryhmään hiili-
 tyyppi-sidoksen välityksellä.

Yksityiskohtaisemmin mainittakoon ryhmät 1-(1,2,
 3,4-tetrasolyyli), 2-(1,2,3,4-tetrasolyyli), 1-(1,2,3-
 triatsolyyli), 2-(1,2,3-triatsolyyli), 1-(1,2,4-triatso-
 lyyli), 4-(1,2,4-triatsolyyli), 2,3-diokso-1,2,3,4-tetra-
 35 hydropyratsinyyli ja 2-okso-1,2-dihydropyratsinyyli ja
 näiden kaltaiset ryhmät.

R^4 merkitsee substituoitua tai substituoimatonta alkyyliryhmää ja alkyyliryhmässä olevia substituentteja ovat substituentit, joita on esitetty substituentteina R^3 :n heterosyklisissä ryhmissä.

5 Yleiskaavojen [I], [II], [III], [IV] ja [V] esittämien yhdisteiden suoloina mainittakoon emäksisten ryhmien tai happamien ryhmien suolat, jotka ovat olleet tähän asti hyvin tunnettuja penisilliini- ja kefalosporiiniyhdisteiden yhteydessä. Emäksisten ryhmien suoloina
10 mainittakoon esimerkiksi suolat epäorgaanisten happojen kuten kloorivetyhapon, bromivetyhapon, jodivetyhapon, typpihapon, rikkihapon ja näiden kaltaisten happojen kanssa; suolat orgaanisten karboksyylihappojen kuten oksaalihapon, meripihkahapon, muurahaishapon, trikloorietikkahapon, trifluorietikkahapon ja näiden kaltaisten
15 happojen kanssa; ja suolat sulfonihappojen kuten metaanisulfonihapon, etaanisulfonihapon, bentseenisulfonihapon, tolueeni-2-sulfonihapon, tolueeni-4-sulfonihapon, mesityleenisulfonihapon (2,4,6-trimetyyllibentseenisulfonihapon)
20 ja näiden kaltaisten happojen kanssa. Happamien ryhmien suoloina mainittakoon esimerkiksi suolat alkalimetallien kuten natriumin, kaliumin ja näiden kaltaisten metallien kanssa; suolat maa-alkalimetallien kuten kalsiumin, magnesiumin ja näiden kaltaisten metallien kanssa; ammonium-
25 suolat; ja suolat typpipitoisten orgaanisten emästen kuten trietyyliamiinin, trimetyyliamiinin, aniliinin, N,N-dimetyylianiiliinin, pyridiinin, disykloheksyyliamiinin ja näiden kaltaisten emästen kanssa.

Tämän keksinnön piiriin sisältyvät myös kaikki optiset isomeerit (esimerkiksi optinen isomeeri, joka johtuu siitä, että tiatsoliinirenkaan 4-asemassa oleva hiiliatomi on asymmetrinen hiiliatomi, ja tämän kaltainen isomeeri), yleiskaavojen [I], [II], [III] ja [IV] esittämien yhdisteiden (syn-isomeerien) kidemuodot ja hydraatit
35 ja niiden suolat.

Tämän keksinnön sovellutuksia selostetaan alla.

(1) Menetelmä, jolla valmistetaan yleiskaavan [III] mukainen tiatsoliinijohdannainen tai sen suola (renkaan sulkemisreaktio).

5 Yleiskaavan [III] esittämää tiatsoliinijohdannais-
ta tai sen suolaa saadaan antamalla yleiskaavan [VI]
esittämän yhdisteen reagoida tioureaan kanssa. Erityisesti
yleiskaavan [III] esittämää tiatsoliinijohdannaista (syn-
isomeeria) tai sen suolaa voidaan saada selektiivisesti,
10 kiteisissä muodoissa antamalla yleiskaavan [IV] esittämän
yhdisteen reagoida tioureaan kanssa seuraavassa liuotti-
messa seuraavissa reaktio-olosuhteissa:

Tässä reaktiossa käytettävänä liuottimena mainit-
takoon etyyliasetatti, asetoni, dioksaani, tetrahydrofu-
15 raani, asetonitriili, etikkahappo, metyleenikloridi, klo-
roformi, bentseeni ja 1,2-dimetyylietaani ja haluttaessa
näitä liuottimia voidaan käyttää seoksena.

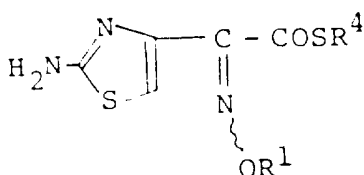
Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti -40 -
+30°C:ssa, ensisijaisesti -30 - +20°C:ssa, ja reaktioaika
20 on tavallisesti 30 minuuttia - 5 tuntia, ensisijaisesti
30 minuuttia - 3 tuntia.

Jos yleiskaavan [VI] esittämä yhdiste on syn-iso-
meeri, riittää, että käytettävän tioureaan määrä on 1
mooli tai enemmän moolia kohden syn-isomeeria. Jos yleis-
25 kaavan [VI] esittämä yhdiste on syn- ja anti-isomeerien
seos, riittää, että käytettävän tioureaan määrä on sopi-
vasti säädetty yleiskaavan [VI] esittämän yhdisteen syn-
ja anti-isomeeriosien suhteellisten määrien mukaisesti.
Tässä tapauksessa yleiskaavan [III] esittämä valmistettu
30 yhdiste (syn-isomeeri) saostuu selektiivisesti reaktio-
seoksesta kiteinä ja sen vuoksi yleiskaavan [VI] esittä-
män yhdisteen reagoimaton anti-isomeeri voidaan jättää
seokseen. Sitten jäljelle jääneen anti-isomeerin joukkoon
lisätään happoa, kuten kuivaa kloorivetyhappoa tai kuivaa
35 bromivetyhappoa, sen isomeroimiseksi syn-isomeeriksi.

Myöhemmin, renkaan sulkemisreaktion toistamisen jälkeen, ainoastaan syn-isomeeri voidaan eristää. Tällä tavalla voidaan valmistaa helposti pelkkää syn-isomeeria. Tämän reaktion tapahtuminen loppuun voidaan todeta helposti tavallisella menetelmällä kuten TLC:n ja tämän kaltaisen menetelmän avulla.

Saadun yhdisteen todettiin olevan tiatsoliiniyhdiste UV:n, NMR:n, ^{13}C -NMR:n avulla ja näiden kaltaisin menetelmin.

Toisaalta JP-patenttihakemuksessa nro 172 254/83, jonka tämän keksinnön tekijät ovat jättäneet aikaisemmin, selostetaan menetelmä tiatsoliinyhdisteen valmistamiseksi, jota esittää yleiskaava:



antamalla saman aineen kuin tässä keksinnössä eli yleiskaavan [VI] mukaisen yhdisteen reagoida tioureaan kanssa. Kuitenkin tämän keksinnön olosuhteiden mukaisesti haluttua tiatsoliinijohdannainen (syn-isomeeri) voidaan saada selektiivisesti valmistamatta edellä mainittua tiatsoliyhdistettä.

(2) Menetelmä, jolla valmistetaan yleiskaavan [IV] mukainen happohalogenidi tai sen suola.

Yleiskaavan [IV] esittämää yhdistettä tai sen suolaa voidaan saada helposti antamalla yleiskaavan [III] esittämän yhdisteen tai sen suolan reagoida halogenointiaineen kanssa, joka voi tavallisesti muuttaa tioliesterin happohalogenidiksi, ensisijaisesti kloorin, bromin tai näiden kaltaisen aineen kanssa. Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa. Voidaan käyttää mitä tahansa liuottimia ellei niillä ole haitallista vaikutusta

reaktioon, ja liuottimia ovat esimerkiksi metyleenikloridi, kloroformi, etyleenikloridi, etyyliasetaatti ja näiden kaltaiset liuottimet ja niiden seokset. Käytettävän halogenointiaineen määrä on 1 - muutama ekvivalentti yhtä
5 ekvivalenttia kohden yleiskaavan [III] esittämää yhdistettä tai sen suolaa. Reaktio suoritetaan tavallisesti -30 - +30°C:ssa. Reaktioaika on 5 minuuttia - 5 tuntia, ensisijaisesti 15 minuuttia - 2 tuntia.

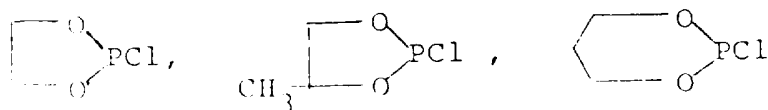
(3) Menetelmä, jolla valmistetaan yleiskaavan [II]
10 mukainen yhdiste tai sen suola (asylointi).

Yleiskaavan [II] esittämää yhdistettä tai sen suolaa voidaan saada antamalla yleiskaavan [IV] esittämän yhdisteen tai sen suolan reagoida yleiskaavan [V] esittämän yhdisteen tai sen suolan kanssa, tavallisesti sopivassa liuottimessa emäksen läsnä ollessa tai ilman sitä.
15 Voidaan käyttää mitä tahansa liuottimia ellei niillä ole haitallista vaikutusta reaktioon, esimerkiksi vettä, asetonia, dioksaania, asetonitriiliä, kloroformia, metyleenikloridia, etyleenikloridia, tetrahydrofuraania, metyyliasetaattia, etyyliasetaattia, N,N-dimetyyliformamidia, N,N-dimetyyliasetamidia, 1,2-dimetoksietaania, dimetyyli-sulfoksidia, sulfolaania ja näiden kaltaisia liuottimia tai niiden seoksia. Tässä reaktiossa käytettävänä emäksenä mainittakoon epäorgaaniset emäkset kuten alkalihydroksidi,
20 alkalietykarbonaatti, alkalikarbonaatti, alkali-asetaatit ja näiden kaltaiset emäkset; teträäriset amiinit kuten trimetyyliamiini, trietyyliamiini, tributyyliamiini, pyridiini, N-metyylipiperidiini, N-metyylimorfoliini, lutidiini, kollidiini ja näiden kaltaiset amiinit;
30 ja sekundääriset amiinit kuten disykloheksyyliamiini, dietyyliamiini ja näiden kaltaiset amiinit.

Yleiskaavan [V] esittämää yhdistettä tai sen suolaa voidaan saada helposti, esimerkiksi, suorittamalla 7-aminokefalosporaanihapossa tavallinen 3-aseman konversio-
35 reaktio [JP-patenttihakemukset Kokai (julkistettu)]

99 592/82, 93 085/84, 98 089/84 ja 193 893/84, JP-patenttihakemukset 113 565/83, 114 313/83 ja vastaavat] ja siten tarvittaessa liitetään suojaryhmä 4-aseman karboksyyli-ryhmään.

- 5 Lisäksi yleiskaavan [V] esittämää yhdistettä tai sen suolaa voidaan käyttää aminoryhmän osalta reaktiok-
kyisen johdannaisen muodossa. Reaktiokkyisiä johdannai-
sia ovat usein asyloinneissa käytettävät johdannaiset,
esimerkiksi silyylijohdannaiset, fosforijohdannaiset ja
10 tinajohdannaiset, joita valmistetaan antamalla yleiskaa-
van [V] esittämän yhdisteen tai sen suolan reagoida vas-
taavasti, silyyliyhdisteen kuten bis(trimetyylisilyyli)-
asetamidin, trimetyylisilyyliasetamidin, trimetyylisilyy-
likloridin tai näiden kaltaisten yhdisteiden kanssa;
15 fosforiyhdiste kuten fosforitrikloridi,



20

$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{PCl}$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{PCl}$ tai näiden kaltaiset reaktiok-
kyiset johdannaiset; tai tinayhdiste kuten
 $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{SnCl}$ tai tämän kaltainen yhdiste.

- 25 Yleiskaavan [IV] esittämän yhdisteen tai sen suo-
lan käytettävä määrä ei ole erityisen rajoitettua, mutta
tavallisesti sitä käytetään määrin noin 0,8 - 2,0 moolia,
ensisijaisesti noin 1,0 - 1,5 moolia moolia kohden yleis-
kaavan [V] esittämää yhdistettä tai sen suolaa. Reaktio
suoritetaan tavallisesti -50 - $+50^\circ\text{C}$:ssa, ensisijaises-
30 ti -35 - $+25^\circ\text{C}$:ssa, ja reaktioaika on tavallisesti 10 mi-
nuuttia - 10 tuntia.

(4) Menetelmä, jolla valmistetaan yleiskaavan [I]
mukainen yhdiste tai sen suola (dehydrataatio).

- 35 Yleiskaavan [I] esittämää yhdistettä tai sen suo-
laa saadaan käsittelemällä yleiskaavan [II] esittämää yh-
distettä tai sen suolaa dehydraatioreaktiota käyttäen.

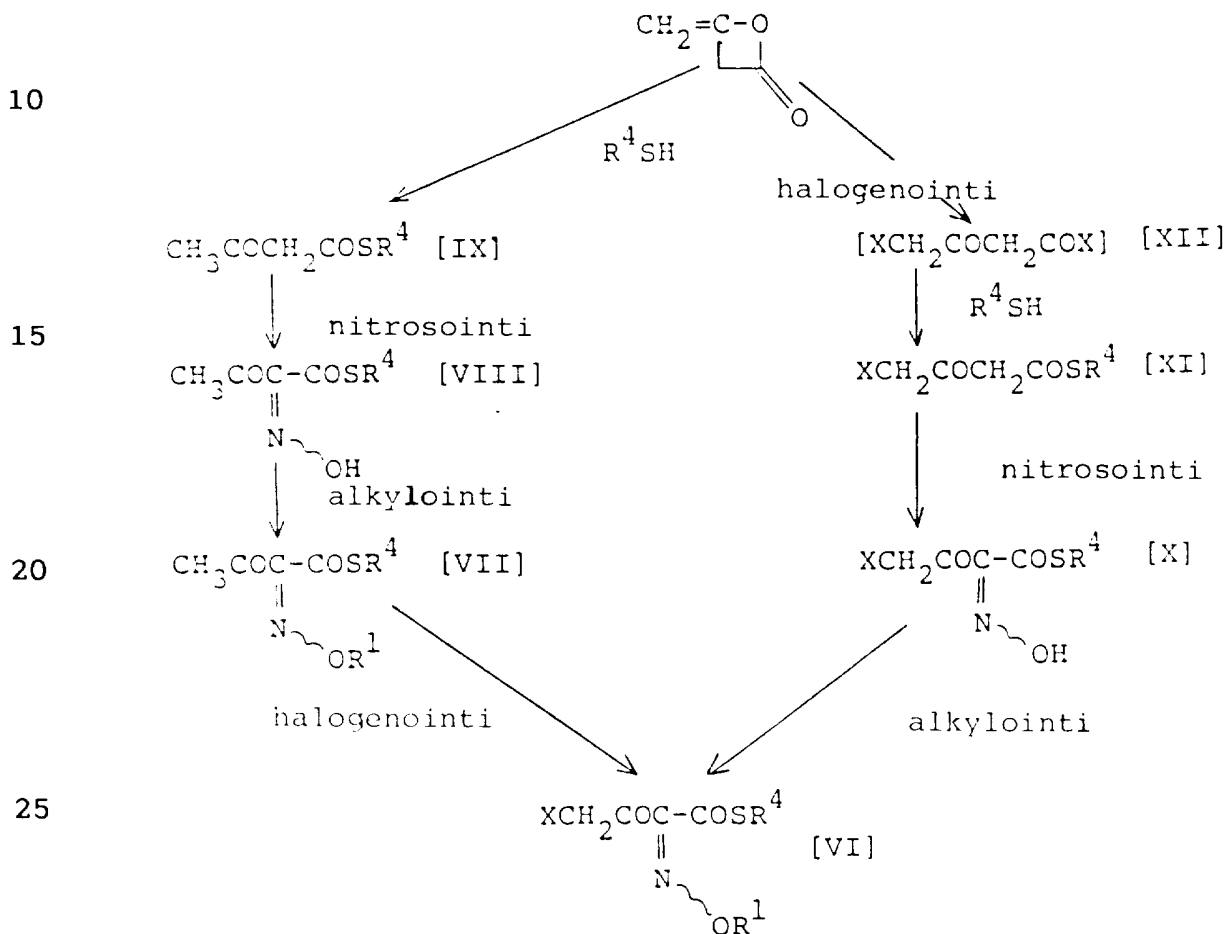
Tämä reaktio suoritetaan ensisijaisesti liuottimessa. Voidaan käyttää mitä tahansa liuottimia, ellei niillä ole haitallista vaikutusta reaktioon, ja niitä ovat esimerkiksi vesi, metanoli, etanoli, asetonitrili, nitrometaani, metyyliasetaatti, etyyliasetaatti, kloroformi, metyleenikloridi, tetrahydrofuraani, N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi ja näiden kaltaiset liuottimet ja niiden seokset. Reaktio suoritetaan ensisijaisesti hapon läsnä ollessa. Happona mainittakoon protonihapot kuten kloorivetyhappo, bromivetyhappo, rikkihappo, muurahaishappo, etikkahappo, trifluorietikkahappo, p-tolueenisulfonihappo, mesityleenisulfonihappo ja näiden kaltaiset hapot; Lewis-hapot kuten booritrifluoridi, aluminiumkloridi, sinkkikloridi ja näiden kaltaiset hapot; Lewis-happojen kompleksiyhdisteet kuten booritrifluorididietyylietteri ja näiden kaltaiset hapot; jne. Käytettävän hapon määrä, joskaan sillä ei ole ratkaisevaa merkitystä, on ensisijaisesti 0,001 - 1,5 moolia yhtä moolia kohden yleiskaavan [II] esittämää yhdistettä tai sen suolaa. Lisäksi jos käytettävä liuotin on vedetön liuotin, reaktioseokseen voidaan lisätä sopivaa dehydra-toivaa ainetta, esimerkiksi kuivaa magnesiumsulfaattia, molekyyliseulaa tai näiden kaltaista ainetta. Reaktio suoritetaan tavallisesti 0 - 40°C:ssa, ja reaktioaika on tavallisesti 10 minuuttia - 48 tuntia.

Yleiskaavojen [I], [II], [III] ja [IV] esittämät näin saadut yhdisteet tai niiden suolat voidaan eristää ja erottaa tavallisella menetelmällä, ja yleiskaavan [II] esittämää yhdistettä tai sen suolaa voidaan myös käyttää seuraavassa reaktiossa eristämättä ja erottamatta.

Yleiskaavan [I] esittämä yhdiste, jossa R^2 on karboksyyli-suojaryhmä, tai sen suola voidaan muuttaa helposti yleiskaavan [I] esittämäksi yhdisteeksi, jossa R^2 on vetyatomi, tai sen suolaksi tavallisella menetelmällä. Edelleen yleiskaavan [I] esittämä yhdiste, jossa R^2 on vetyatomi, tai sen suola voidaan muuttaa helposti yleis-

kaavan [I] esittämäksi yhdisteeksi, jossa R^2 on karboksyyli-
suojarahyhmä, tai sen suolaksi tavallisella menetelmällä.

Seuraavassa selostetaan menetelmä, jolla valmistetaan yleiskaavan [VI] esittämää raaka-aineyhdistettä. Tätä yhdistettä voidaan valmistaa helposti alla selostetulla valmistusmenetelmällä.



jossa R^1 :llä, R^4 :llä, X:llä ja sidoksella on samat merkitykset kuin edellä on määritelty.

(a) Yleiskaavojen [IX] ja [XI] mukaisten tioli-esterien valmistus.

Yleiskaavan [IX] esittämää tioliesteriä voidaan saada diketeenistä menetelmän mukaisesti, joka on selostettu artikkelissa Bulletin of Chemical Society of Japan, 42, 1322-1324 (1969), tai tämän kaltaisella menetelmällä.

Edelleen, yleiskaavan [XI] esittämää yhdistettä voidaan saada antamalla 4-halogeni-3-oksobutyryylihalogenidin, joka on saatu diketeenin reagoidessa halogeenin kuten kloorin, bromin tai näiden kaltaisen halogeenin kanssa [Journal of the Chemical Society, 97, 1987 (1910)], reagoida tiolin kanssa.

Reaktio suoritetaan liuottimen läsnä ollessa tai ilman sitä happoa sitovan aineen, esimerkiksi epäorgaanisen emäksen kuten alkalimetallikarbonaatin, alkalimetallivetykarbonaatin tai näiden kaltaisen emäksen; orgaanisen emäksen kuten trialkyyliamiinin, pyridiinin, N,N-dimetyyliaminopyridiinin tai näiden kaltaisen emäksen läsnä ollessa, ja edelleen happoa poistavan aineen kuten propyleenioksidin tai tämän kaltaisen aineen läsnä ollessa.

Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttämällä ympäristön lämpötilassa tai lämmittämällä, ja se on päätynyt 1 - 10 tunnin kuluessa.

(b) Nitrosointi

Yleiskaavan [VIII] tai [X] mukaista nitrosoyhdistettä voidaan saada antamalla yleiskaavan [IX] tai vastaavasti [XI] esittämän yhdisteen reagoida nitrosointiaineen kanssa.

Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa. Liuottimena voidaan käyttää reaktion suhteen inerttejä liuottimia kuten vettä, etikkahappoa, bentseeniä, metanolia, etanolia, tetrahydrofuraania ja näiden kaltaisia liuottimia. Ensisijaisina esimerkkeinä nitrosointiaineista mainittakoon typpihappo ja sen johdannaiset, esimerkiksi nitrosyylihalogenidit kuten nitrosyylikloridi, nitrosyylibromidi ja näiden kaltaiset aineet; alkalimetallinitriitit kuten natriumnitriitti, kaliumnitriitti ja näiden kaltaiset aineet; alkyylinitriittiesterit kuten butyylnitriittiesteri, pentyylnitriittiesteri ja näiden kaltaiset aineet; jne. Kun nitrosointiaineena käytetään typpihapokkeen alkalimetallisuolaa, reaktio suoritetaan ensisijaisesti epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kuten

kloorivetyhapon, rikkihapon, muurahaishapon, etikkahapon tai näiden kaltaisen hapon läsnä ollessa. Kun nitrosointiaineena käytetään alkyylinitriittiesteriä, reaktio suoritetaan ensisijaisesti vahvan emäksen kuten alkalimetallialkoksidin läsnä ollessa.

Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdytystä käyttäen, ympäristön lämpötilassa tai lämmittämällä, ja se on päättynyt 10 minuutin - 10 tunnin kuluessa.

(c) Alkylointi

Seuraavaksi yleiskaavan [VII] tai vastaavasti yleiskaavan [VI] esittämän yhdisteen saamiseksi yleiskaavan [VIII] tai [X] esittämästä yhdisteestä, suoritetaan yleiskaavan [VIII] tai [X] esittämän yhdisteen alkylointireaktio. Alkylointireaktio voidaan suorittaa kuten tavallisesti. Reaktio suoritetaan tavallisesti -20 - +60°C:ssa ja se on päättynyt 5 minuutin - 10 tunnin kuluessa.

Voidaan käyttää mitä tahansa liuottimia, ellei niillä ole haitallista vaikutusta reaktioon, ja niitä ovat esimerkiksi tetrahydrofuraani, dioksaani, metanoli, etanoli, kloroformi, metyleenikloridi, etyyliasetaatti, butyyliasetaatti, N,N-dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi, vesi ja näiden kaltaiset liuottimet ja niiden seokset.

Alkylointiaineena käytetään esimerkiksi (alempi alkyyli)-halogenideja, kuten metyylijodidia, metyylibromidia, etyylijodidia, etyylibromidia ja näiden kaltaisia alkylointiaineita, dimetyylisulfaattia, dietyylisulfaattia, diatsometaania, diatsoetaania, tert.-butyyliklooriasetaattia, metyyli-p-tolueenisulfonaattia ja näiden kaltaisia aineita. Käytettäessä muuta alkylointiainetta kuin diatsometaania tai diatsoetaania, reaktio suoritetaan tavallisesti emäksen, esimerkiksi alkalimetallikarbonaatin kuten natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin tai näiden kaltaisen emäksen; alkalimetallihydroksidin kuten natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin tai näiden kaltaisen

emäksen; trietyyliamiinin, pyridiinin, N,N-dimetyyliani-
liinin tai näiden kaltaisen emäksen läsnä ollessa.

(d) Halogenointi

Yleiskaavan [VI] esittämää yhdistettä saadaan an-
5 tamalla yleiskaavan [VII] esittämän yhdisteen reagoida
halogenointiaineen kanssa. Halogenointiaineena mainitta-
koon halogeeni kuten bromi, kloori tai näiden kaltainen
halogeeni; sulfuryylihalogenidi kuten sulfuryylikloridi
tai tämän kaltainen aine; alihalogeenihapoke tai sen suo-
10 la kuten alikloorihapoke, alibromihapoke, hypohalogeniit-
ti tai sen suola kuten natriumhypokloriitti tai tämän
kaltainen aine; N-halogenoitu imidiyhdiste kuten N-bromi-
sukkiini-imidi, N-kloorisukkiini-imidi, N-bromiftaali-
imidi tai näiden kaltainen aine; perbromidiyhdiste kuten
15 pyridiniumhydrobromidiperbromidi, 2-karboksietyylitrife-
nyyllifosfoniumperbromidi tai näiden kaltainen aine; jne.

Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa.
Liuottimena voidaan käyttää liuotinta, jolla ei ole hai-
tallista vaikutusta reaktioon, esimerkiksi halogenoitua
20 hiilivetyä kuten metyleenikloridia, kloroformia tai näi-
den kaltaista liuotinta; orgaanista happoa kuten etikka-
happoa, propionihappoa tai näiden kaltaista happoa; eet-
teriä kuten tetrahydrofuraania, dioksaania tai näiden
kaltaista eetteriä.

25 Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen, ym-
päristön lämpötilassa tai lämmittämällä, ja se on pääTTY-
nyt 30 minuutin - 24 tunnin kuluessa.

Vastaavin edellä selostetuin reaktioin saadut yh-
disteet voidaan eristää ja erottaa tavallisella menetel-
30 mällä, ja niitä voidaan käyttää seuraavassa reaktiossa
myös eristämättä ja erottamatta.

Tätä keksintöä selostetaan viite-esimerkkeihin ja
esimerkkeihin viitaten, mutta tätä keksintöä ei pidä tul-
kita niihin rajoittuvaksi.

Viite-esimerkki 1

(1) 100 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia liuotettiin 20,0 g 2-hydroksi-imino-3-oksotiovoihappo-S-metyyliesteriä, ja 0-5°C:ssa lisättiin 17,1 g kaliumkarbonaattia ja 22,4 g tert.-butyyliklooriasetaattia. Sitten seoksen annettiin reagoida huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Reaktioliuos lisättiin liuotinseokseen, jossa oli 400 ml etyyliasetaattia ja 200 ml vettä. Sen jälkeen orgaaninen kerros erotettiin, pestiin 200 ml:lla vettä, 200 ml:lla 1-norm. kloorivetyhappoa ja 200 ml:lla kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta, tässä järjestyksessä, ja sitten kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin vakuumissa. Saatuun jäännökseen lisättiin 100 ml di-isopropyylieetteriä ja kiteet koottiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 14,4 g (saanto 42,2 %) 2-tert.-butoksikarbonyylimetoksi-imino-3-oksotiovoihappo-S-metyyliesteriä, jonka sulamispiste oli 75-77°C.

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1732, 1700, 1664

NMR(CDCl_3) δ value:

1,50 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$),
2,39 (3H, s, $-\text{CH}_3$),
2,46 (3H, s, $-\text{CH}_3$),
4,63 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{CO}-$)

(2) 50 ml:aan trifluorietikkahappoa, joka oli jäähdytetty 0 - 5°C:seen, lisättiin 10,0 g 2-tert.-butoksikarbonyylimetoksi-imino-3-oksotiovoihappo-S-metyyliesteriä 10 minuutin aikana. Seoksen reagoitua 0 - 5°C:ssa tunnin ajan, liuotin poistettiin vakuumissa. Saatuun jäännökseen lisättiin 50 ml di-isopropyylieetteriä ja kiteet koottiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 7,2 g (saanto 90,5 %) 2-karboksimetoksi-imino-3-oksotiovoihappo-S-metyyliesteriä, jonka sulamispiste oli 154-157°C.

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1734, 1700, 1660

NMR(d_6 -DMSO) δ

2,36 (3H, s, $-\text{CH}_3$),

5 2,45 (3H, s, $-\text{CH}_3$),

4,85 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{CO}-$)

Viite-esimerkki 2

10 (1) 330 ml:aan vettä lisättiin 38,0 g natriumnitriittiä
ja 66,1 g 3-oksotiovoihappo-S-metyyliesteriä ja 210 ml 4-norm.
riikkihappoa lisättiin tiputtamalla 5 - 8°C:ssa sekoittaen
30 minuutin aikana. Tiputuksen jälkeen seoksen annettiin
reagoida samassa lämpötilassa 30 minuuttia ja sitten reak-
15 tioliuos lisättiin 500 ml:aan etyyliasetaattia. Orgaani-
nen kerros erotettiin, pestiin 500 ml:lla vettä ja kuivattiin
vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin vakuu-
missa. Saatu jäännös liuotettiin 650 ml:aan vesiliuosta, jossa
oli 106 g natriumkarbonaattia, ja sitten siihen lisättiin
20 150 ml metanolia. Liuokseen lisättiin tiputtamalla
15 - 20°C:ssa 75,7 g dimetyylisulfaattia ja sitten seoksen
annettiin reagoida samassa lämpötilassa 2 tuntia. Sen jälkeen
reaktioseos lisättiin litraan etyyliasetaattia ja sitten or-
gaaninen kerros erotettiin, pestiin 300 ml:lla vettä ja kuivat-
25 tiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin
vakuumissa ja saatu jäännös tislattiin vakuumissa, jolloin
saatiin 60,4 g (saanto 68,9 %) 2-metoksi-imino-3-oksotiovoi-
happo-S-metyyliesteriä (syn-ja anti-isomeerien seos), jonka
kiehumispiste oli 80-86°C/2 mmHg.

30 Seos erotettiin ja puhdistettiin kromatografoimalla
kolonnissa (WAKO SILICA GEL C-200, eluentti: n-heksaani-bent-
seeni), jolloin saatiin öljymäisinä tuotteina 2-(syn)-metoksi-
imino-3-oksotiovoihappo-S-metyyliesteriä ja 2-(anti)-metoksi-
imino-3-oksotiovoihappo-S-metyyliesteriä.

2-(syn)-metoksi-imino-3-oksotiovoihappo-S-metyyliesteri

IR(pelkkä) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1720, 1690, 1670

NMR(CDCl_3) δ arvo:

5

2,42 (3H, s),

2,48 (3H, s),

4,18 (3H, s)

10

2-(anti)-metoksi-imino-3-oksotiovoihappo-S-metyyliesteri

IR(pelkkä) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1750, 1680

NMR(CDCl_3) δ -arvo:

2,41 (3H, s),

15

2,42 (3H, s),

4,16 (3H, s)

20

(2) 150 ml:aan 1,4-dioksaania liuotettiin 10,0 g 2-metoksi-imino-3-oksotiovoihappo-S-metyyliesteriä (syn- ja anti-isomeerien seos), liuokseen lisättiin 20,1 g pyridiniumhydrobromidi-perbromidia ja seoksen annettiin reagoida huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Sitten liuotin poistettiin vakuumissa ja saatuun jäännökseen lisättiin 100 ml etyyliasetaatia ja 100 ml vettä. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin 100 ml:lla 5-%:ista natriumvetysulfiitin vesiliuosta, 100 ml:lla vettä ja 100 ml:lla kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta, tässä järjestyksessä, ja sitten kuivattiin vedetömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin vakuumissa, jolloin saatiin 11,6 g (saanto 80,0 %) 4-bromi-2-metoksi-imino-3-oksotiovoihappo-S-metyyliesteriä (syn- ja anti-isomeerien seos).

25

30

35

Seos erotettiin ja puhdistettiin kromatografoimalla kolonnissa (WAKO SILICA GEL C-200, eluentti: n-heksaani-bentseeni), jolloin saatiin öljymäisinä tuotteina 4-bromi-2-(syn)-metoksi-imino-3-oksotiovoihappo-S-metyyliesteriä ja 4-bromi-2-(anti)-metoksi-imino-3-oksotiovoihappo-S-metyyliesteriä.

4-bromi-2-(syn)-metoksi-imino-3-oksotiovoihappo-S-metyyli-
esteri

IR (pelkkä) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1705, 1665

5

NMR(CDCl_3) δ -arvo

2,52 (3H, s, $-\text{SCH}_3$),

4,21 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

4,42 (2H, s, BrCH_2-)

10

^{13}C -NMR(CDCl_3) δ -arvo

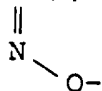
11,30 ($-\text{SCH}_3$),

29,76 (BrCH_2-),

64,97 ($-\text{OCH}_3$),

15

150,56 ($-\text{C}-$),



185,60 ($-\text{C}-$),



20

186,96 ($-\text{C}-$)



4-bromi-2-(anti)-metoksi-imino-3-oksotiovoihappo-S-metyyli-
esteri

25

IR (pelkkä) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1720, 1655

NMR(CDCl_3) δ -arvo

2,41 (3H, s, $-\text{SCH}_3$),

30

4,21 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

4,23 (2H, s, BrCH_2-)

Samalla tavalla saatiin seuraavaa yhdistettä:
4-bromi-2-karboksimetoksi-imino-3-okso-2-oksotiovoihappo-S-metyyli-
esteri (syn- ja anti-isomeerien seos)

5 Sulamispiste: 110-114°C
IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1724, 1652
NMR(d_6 -DMSO) δ -arvo
2,50 (3H, s, $-\text{SCH}_3$),
10 4,61 (2H, s, $\text{BrCH}_2\text{CO}-$),
4,93 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{CO}-$),
9,27 (1H, bs, $-\text{COOH}$)

Edelleen tavallisella menetelmällä saatiin seuraavaa yh-
15 distettä antamalla edellä mainitun 4-bromi-2-karboksimetoksi-
imino-3-okso-2-oksotiovoihappo-S-metyyliesterin reagoida difenyyli-
diatsometaanin kanssa ja erottamalla sitten tuotteet kolon-
nissa:
4-bromi-3-okso-2-(syn)-difenyyylimetoksikarbonyylimetoksi-
20 iminotiovoihappo-S-metyyliesteri

Sulamispiste: 87-89°C
IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1750, 1714, 1680, 1660
25 NMR(CDCl_3) δ -arvo:
2,46 (3H, s, $-\text{SCH}_3$),
4,08 (2H, s, $\text{BrCH}_2\text{CO}-$),
4,87 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{CO}-$),
30 6,95 (1H, s, $-\text{CH}=>$),
7,29 (10H, s, $-\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$)

Esimerkki 1

(1) (i) 200 ml:aan etyyliasetaattia liuotettiin 25,4 g 4-bromi-2-(syn)-metoksi-imino-3-oksoetioovoihappo-S-metyyli-
5 esterä ja 15-20°C:ssa lisättiin 10 minuutin aikana 7,6 g tioureaa. Sen jälkeen, seoksen reagoitua samassa lämpötilassa tunnin ajan, saostuneet kiteet koottiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 30,2 g (saanto 91,5 %) 2-(2-amino-4-hydroksi-
2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminotioetikkahappo-S-metyyliesterin hydrobromidisuola.
10 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1670, 1640.

(ii) Toistettaessa edellä mainittu reaktio käyttämällä kohdassa (i) etyyliasetaatin asemesta asetonia, dioksaania, tetrahydrofuraania, asetonitriiliä, etikkahappoa, metyleenikloridia, kloroformia, bentseeniä tai 1,2-dimetoksietaania,
15 saatiin samanlaisia tuloksia.

(iii) Samalla tavalla kuin kohdassa (i) saatiin seuraava yhdiste:
2-(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-difenyyli-
metoksikarbonyylimetoksi-iminotioetikkahappo-S-metyyliesterin hydrobromidisuola.
20 IR(KBr) cm^{-1} : C=O 1760, 1740, 1650.

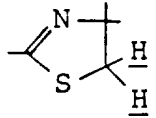
(2) Liuotinseokseen, jossa oli 200 ml etyyliasetaattia ja 100 ml vettä, suspendoitiin jäällä jäähdyttäen 8,0 g 2-(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-
25 iminotioetikkahappo-S-metyyliesterin hydrobromidisuolaa, ja suspensioon lisättiin 4,0 g natriumvetykarbonaattia. Seosta sekoitettiin 5 minuuttia. Sitten orgaaninen kerros erotettiin, pestiin 100 ml:lla vettä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin vakuuissa,
30 ja saatuun jäännökseen lisättiin 30 ml bentseeniä. Kiteet koottiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 5,2 g (saanto 86,7 %) 2-(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminotioetikkahappo-S-metyyliesteriä, jonka sulamispiste oli 127-130°C.

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1640

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ -arvo

2,36 (3H, s, $-\text{SCH}_3$),

5

3,21, 3.84 (2H, ABq, $J=12\text{Hz}$, ) ,

3,78 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),

6,16 (1H, bs, $-\text{OH}$),

10

6,82 (2H, bs, $-\text{NH}_2$)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ -arvo

11,10 ($-\text{SCH}_3$),

15

43,51 (C-5),

62,19 ($-\text{OCH}_3$),

102,43 (C-4),

20

157,34 ($-\text{C}-$) ,
 $\parallel$
 $\text{N}-\text{O}-$

161,85 (C-2),

190,26 ($-\text{C}-\text{S}-$)
 $\parallel$
 O

25

MS(m/e):

250 (M^++1)

UV($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$):

30

λ 232 (S) ($\epsilon=8167$)
maks.

Samalla tavalla saatiin seuraava yhdiste:
2-(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-difenyylimetoksykarbonyylimetoksi-iminotioetikkahappo-S-metyyliesteri

5

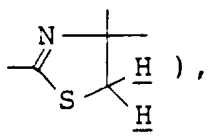
Sulamispiste: 140-142°C

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1728, 1652

NMR(d_6 -DMSO) δ -arvo

10

2,36 (3H, s, $-\text{SCH}_3$),

3,18, 3.77 (2H, ABq, $J=12\text{Hz}$, ) ,

4,79 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{CO}-$),

6,17 (1H, bs, $-\text{OH}$),

15

6,84 (3H, bs, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}<$),

7,32 (10H, s,  x 2)

Esimerkki 2

20

(1) 400 ml:aan etyyliasetaattia liuotettiin 50,8 g
4-bromi-2-metoksi-imino-3-okso-tiohappo-S-metyyliesteriä
(syn- ja anti-isomeerien seos ja liuokseen lisättiin
15-20°C:ssa 30 minuutinaikana 7,6 g tioureaa. Sitten, seoksen
reagoitua tunnin ajan samassa lämpötilassa, saostuneet kiteet
koottiin talteen suodattamalla ja pestiin 50 ml:lla etyyliase-
taattia, jolloin saatiin 31,4 g (saanto 47,5 %) 2-(2-amino-4-
hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminotioetikka-
happo-S-metyyliesterin hydrobromidisuola. Tämän yhdisteen
IR-spektri oli identtinen esimerkissä 1 (1) (i) saadun yhdis-
teen IR-spektrin kanssa.

30

(2) Kohdassa (1) saatu suodos pestiin kahdella 300 ml:n
erällä vettä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla.
Sen jälkeen siihen johdettiin jäällä jäähdyttäen 5,0 g kuivaa
kloorivetyä ja seoksen annettiin olla paikoillaan huoneen
lämpötilassa 5 tuntia. Sitten reaktioseos pestiin kahdella
35 300 ml:n erällä vettä. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettö-
mällä magnesiumsulfaatilla, ja 15-20°C:ssa lisättiin 30 mi-
nuutin aikana 3,9 g tioureaa. Reaktion jatkuttua tunnin ajan
samassa lämpötilassa, saostuneet kiteet koottiin talteen

suodattamalla ja pestiin 20 ml:lla etyyliasetaattia, jolloin saatiin 10,1 g (saanto 15,3 %) 2-(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminotioetikkahappo-S-metyyliesterin hydrobromidisuolaa.

- 5 Tämän yhdisteen IR-spektri oli identtinen yhdisteen spektrin kanssa, jota oli saatu esimerkissä 1 (1) (i).

Esimerkki 3

- 10 (1) 250 ml:aan asetonia liuotettiin 50,0 g 4-bromi-2-metoksi-imino-3-oksotiovoihappo-S-metyyliesteriä (syn- ja anti-isomeerien seos) ja liuokseen lisättiin -25 - -20°C:ssa tunnin aikana 7,5 g tioureaa. Seoksen annettiin reagoida samassa lämpötilassa 2 tuntia, ja saostuneet kiteet koottiin talteen suodattamalla ja pestiin 50 ml:lla asetonia, jolloin saatiin 30,9 g (saanto 47,5 %) 2-(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminotioetikkahappo-S-metyyliesterin hydrobromidisuolaa.

15 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1650.

- 20 (2) Kohdassa (1) saatu suodos konsentroitiin vakuuissa ja saatu jäännös liuotettiin 200 ml:aan etyyliasetaattia. Sitten 200 ml:lla vettä suoritettun pesun jälkeen, liuos kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuokseen johdettiin 0-5°C:ssa 2,0 g kuivaa kloorivetyä, seoksen annettiin reagoida huoneen lämpötilassa 5 tuntia, pestiin kahdella 100 ml:n erällä vettä ja kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin vakuuissa, saatu jäännös liuotettiin 120 ml:aan asetonia ja -25 - -20°C:ssa lisättiin tunnin aikana 3,0 g tioureaa. Seoksen annettiin reagoida samassa lämpötilassa 2 tuntia, ja saostuneet kiteet koottiin talteen suodattamalla ja pestiin 20 ml:lla asetonia, jolloin saatiin 10,1 g (saanto 15,5 %) 2-(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminotioetikkahappo-S-metyyliesterin hydrobromidisuolaa.

30 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1650.

(3) Kohdissa (1) ja (2) saadun 2-(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminotioetikkahappo-S-metyyliesterin hydrobromidisuolaa käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1 (2), jolloin saatiin 2-(2-amino-4-hydroksi-
5 2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminotioetikkahappo-S-metyyliesteriä, jonka sulamispiste oli 127-130°C.

Tämän yhdisteen fysikaaliset ominaisuudet (IR, NMR, ¹³C-NMR, MS ja UV) olivat identtiset esimerkissä 1 (2) saadun yhdisteen ominaisuuksien kanssa.

10 Esimerkki 4

100 ml:aan vedetöntä metyleenikloridia suspendoitiin 20,0 g 2-(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminotioetikkahappo-S-metyyliesterin hydrobromidisuolaa, ja suspensioon lisättiin 0-5°C:ssa 10 minuutin kuluessa
15 tiputtamalla 100 ml vedetöntä metyleenikloridiliuosta, jossa oli 8,6 g klooria. Sitten kun seos oli reagoinut samassa lämpötilassa 30 minuuttia, saostuneet kiteet koottiin talteen suodattamalla ja pestiin kahdella 20 ml:n erällä vedetöntä metyleenikloridia, jolloin saatiin 14,6 g (saanto 75,7 %) 2-(2-
20 amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminoetikkahappokloridin hydrobromidisuolaa, jonka sulamispiste oli 120-122°C (hajoten).
IR(KBr) cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1780.

Samalla tavalla kuin edellä, käyttämällä vedettömän metyleenikloridin asemesta etyyliasetaattia, saatiin myös
25 seuraava yhdiste:

2-(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-difenyylimetoksikarbonyylimetoksi-iminoetikkahappokloridin hydrobromidisuola.

30 Sulamispiste: 118-120°C (hajoten).
IR(KBr) cm⁻¹: $\nu_{\text{C=O}}$ 1764, 1740, 1642.

Esimerkki 5

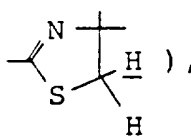
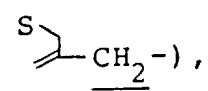
200 ml:aan vedetöntä metyleenikloridia suspendoitiin 20,0 g 2-(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminotioetikkahappo-S-metyyliesterin hydrobromidisuolaa, ja
 5 suspensioon lisättiin 0-5°C:ssa 20 minuutin aikana tiputtamalla 10,6 g bromia. Sen jälkeen kun seos oli reagoinut samassa lämpötilassa 30 minuuttia, saostuneet kiteet koottiin talteen suodattamalla ja pestiin kahdella 20 ml:n erällä vedetöntä metyleenikloridia, jolloin saatiin 17,0 g (saanto
 10 77,4 %) 2-(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminoetikkahappobromidin hydrobromidisuolaa, jonka sulamispiste oli 88°C (hajoten).
 IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1818.

Esimerkki 6

15 (1) liuotinseokseen, jossa oli 32 ml etyyliasetaattia ja 8 ml N,N-dimetyyliasetamidia, liuotettiin 4,1 g pivaloyylioksimetyyli-7-amino-3-(5-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-2-yyli)-metyyli- Δ^3 -kefem-4-karboksylaattia, ja seos jäädytettiin -30°C:seen. Sen jälkeen seokseen lisättiin 3,50 g
 20 2-(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminoetikkahappokloridin hydrobromidisuolaa ja annettiin reagoida 2 tuntia -30 - -20°C:ssa. Reaktioseos lisättiin liuotinseokseen, jossa oli 50 ml etyyliasetaattia ja 10 ml kyllästettyä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta. Sitten orgaaninen kerros erotettiin, pestiin 50 ml:lla vettä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin
 25 vakuumissa. Saatuun jäännökseen lisättiin 50 ml dietyylieetteriä ja muodostuneet kiteet koottiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 4,8 g (saanto 78,4 %) pivaloyylioksimetyyli-
 30 7-[2-(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminoasetamido]-3-(5-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-2-yyli)metyyli- Δ^3 -kefem-4-karboksylaattia, jonka sulamispiste oli 85-87°C (hajoten).

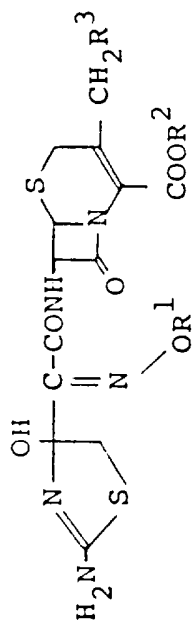
IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1750, 1670

NMR(CDCl_3) δ -arvo

- 1,19 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$),
- 5 2,50 (3H, s, $\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$),
- 3,29 (2H, s, $\text{C}_2\text{-H}$),
- 3,39, 4,07 tai 4,13 (2H, ABq, $J=12\text{Hz}$, ) ,
- 10 3,41, 4,07 tai 4,13
- 3,93 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),
- 5,00 ($\frac{1}{2}\text{H}$, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),
- 15 5,05 ($\frac{1}{2}\text{H}$, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),
- 5,53, 5,67 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$, ) ,
- 5,73 - 6,03 (3H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, $-\text{OCH}_2\text{CO-}$)
- 20 UV($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$):
- $\lambda_{\text{maks.}}$ 260 ($\epsilon=9375$)

Samalla tavalla saatiin taulukossa 1 esitetyt yhdisteet.

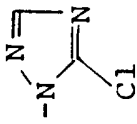
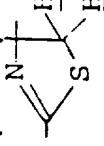
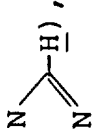
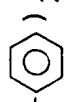
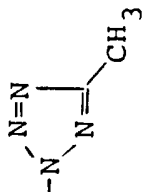
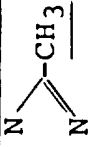
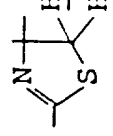
Taulukko 1



R ¹	R ²	R ³	Sulamipiste(OC)	IR(KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}	NMR (CDCl ₃) δ -arvo
-CH ₃	-CHOCOC(CH ₃) ₃ CH ₃		104	1785, 1750, 1670	1,20(9H, s, -C(CH ₃) ₃), 1,58(3H, d, J=7Hz, -CH-), 2,55(3H, s,), 3,35(2H, bs, C ₂ -H), 3,09-3,59, 3,77-4,28(2H, m,), 3,97(3H, s, -OCH ₃), 4,91-5,16(1H, m, C ₆ -H), 5,63(2H, bs,), 5,75-6,01(1H, m, C ₇ -H), 6,71-7,24(1H, m, -CH-),

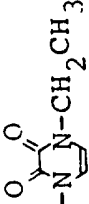
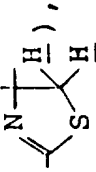
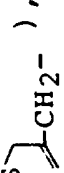
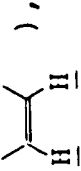
13.02.82 08.11.79

Taulukko 1 (jatkoa)

-CH₃	-CH₂OCOC(CH₃)₃		102-104 (haj.)	1780, 1745, 1670	1,23(9H, s, -C(CH₃)₃), 3,32(2H, bs, C₂-H), 3,16-3,61, 3,75-4,29(2H, m, , 3,91(3H, s, -OCH₃), 4,85-5,58(3H, m, , C₆-H), 5,57-6,18(3H, m, C₇-H, -OCH₂O-), 7,86(1H, s, ,
-CH₃	-CH-()₂		125-130 (haj.)	1780, 1725, 1660	2,47(3H, s, , 3,26(2H, bs, C₂-H), 3,13-3,57, 3,76-4,20(2H, m, , 4,86-5,09(1H, m, C₆-H), 3,88(3H, s, -OCH₃), 5,39, 5.71(2H, ABq, J=15Hz, , 5,72-6,10(1H, m,

*1

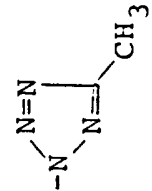
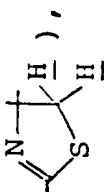
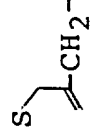
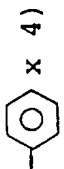
Taulukko 1 (jatkoa)

					C_7-H), 6,96(1H, s, $-CH<$), 7.09-7,52(10H, m,  x 2)
$-CH_3$	$-CH-(\text{C}_6\text{H}_4)_2$	 160 (haj.)	1780, 1720, 1682, 1640		1,22(3H, t, $J=7Hz$, $-CH_2CH_3$), 3,41(2H, bs, C_2-H), 3,10-3,59, 3,70-4,30(2H, m,  , 3,60-4,20(2H, m, $-CH_2CH_3$) 3,85(3H, s, $-OCH_3$), 4,45, 4,95(2H, ABq, $J=15Hz$, ), 4,90-5,25(1H, m, C_6-H), 5,65- 6,15(1H, m, C_7-H), 6,24, 6,44 (2H, ABq, $J=5Hz$,  , 6,86(1H, s, $-CH<$), 6,97-7,54 (10H, m,  x 2)

*2

12-10-82 081473

Taulukko 1 (jatkoa)

$-\text{CH}_2\text{COOCH}-\langle\bigcirc\rangle_2$	$-\text{CH}-\langle\bigcirc\rangle_2$		103-105 (haj.)	1780, 1730, 1674	2,42 (3H, s, $\text{N}=\text{CH}_3$), 3,01-3,51, 3,60-4,15 (2H, m, ) , 4,79 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{CO}-$), 4,96-5,30 (1H, m, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,55 (2H, bs, ) , 5,90-6,20 (1H, m, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,87 (1H, s, $-\text{CH}<$), 6,97 (1H, s, $-\text{CH}<$), 7,05-7,60 (20H, m,  x 4) (mitattu $\text{d}_6\text{-DMSO:ssa}$)
---	---------------------------------------	--	---------------------------	---------------------------------	--

*1 Raaka-aineena käytettiin pivaloyylioksimetyyli-7-amino-3-(5-kloori-1,2,4-triatsol-1-yyli)metyyli- Δ^3 -kefem-4-karboksylaatin oksaalihapposuolaa.

*2 Vedetöntä metyleenikloridia käytettiin etyyliasetaatin ja
5 N,N-dimetyyliasetamidin liuotinseoksen asemesta, ja happoa sitovana aineena käytettiin trietyyliamiinia.

Käyttämällä 2-(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-2-metoksi-iminoetikkahappobromidin hydrobromidisuolaa
2-(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-2-metoksi-
10 iminoetikkahappokloridin hydrobromidisuolan asemesta, reaktio toistettiin samalla tavalla kuin edellä, jolloin saatiin pivaloyylioksimetyyli-7- $\bar{2}$ -(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminoasetamido $\bar{7}$ -3-(5-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-2-yyli)-metyyli- Δ^3 -kefem-4-karboksylaattia, jonka
15 sulamispiste oli 85-87°C (hajoten).

(2) 60 ml:aan asetonitriililiuosta, jossa oli 0,1 ml väk. suolahappoa, liuotettiin 6,12 g pivaloyylioksimetyyli-7- $\bar{2}$ -(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminoasetamido $\bar{7}$ -3-(5-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-2-yyli)metyyli- Δ^3 -kefem-4-karboksylaattia, ja seoksen annettiin reagoida
20 huoneen lämpötilassa 5 tuntia. Liuotin poistettiin vakuuissa. Saatuun jäännökseen lisättiin 100 ml etyyliasetaatia ja 100 ml vettä, ja sitten pH säädettiin arvoon 6,0 käyttämällä natriumvetykarbonaattia. Sen jälkeen orgaaninen kerros erotettiin, pestiin 100 ml:lla vettä ja kuivattiin vedettömällä
25 magnesiumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin vakuuissa. Saatuun jäännökseen lisättiin 30 ml dietyylieetteriä, ja muodostuneet kiteet koottiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 5,63 g (saanto 94,8 %) pivaloyylioksimetyyli-7- $\bar{2}$ -(2-aminotioatsol-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminoasetamido $\bar{7}$ -
30 3-(5-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-2-yyli)metyyli- Δ^3 -kefem-4-karboksylaattia, jonka sulamispiste oli 127-128°C (hajoten).

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1743, 1675

NMR(d_6 -DMSO) δ -arvo

- 5 1,15 (9H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$),
 2,43 (3H, s, $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_3$),
 3,47 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$),
 3,80 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),
 10 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$),
 5,55 (2H, bs, $\text{S} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_2$),
 5,63-5,98 (3H, m, $\text{C}_7\text{-H}$, $-\text{OCH}_2\text{O}-$),
 15 6,69 (1H, s, $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{H}$),
 7,14 (2H, bs, NH_2 -),
 9,58 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

20 UV($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$):

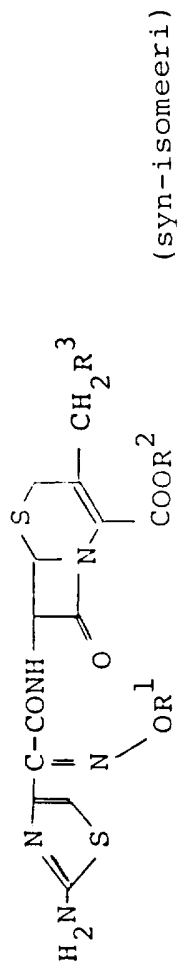
$\lambda_{\text{maks.}}$ 235 ($\epsilon = 19394$)

$\lambda_{\text{maks.}}$ 260 ($\epsilon = 16061$)

Samalla tavalla saatiin taulukossa 2 esitetyt yhdisteet.

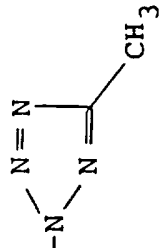
12.02.88 03.11.88

Taulukko 2

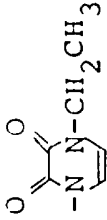


R ¹	R ²	R ³	Sulamis- piste (°C)	IR(KBr) cm ⁻¹ : ν _{C=O}
-CH ₃	-CHOCOC(CH ₃) ₃ CH ₃		127-130 (haj.)	1780, 1740, 1675
-CH ₃	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃		118-122 (haj.)	1780, 1745, 1670

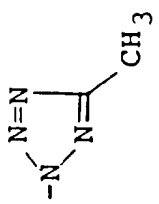
Taulukko 2 (jatkoa)

$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4$		102-105 (haj.)	1778, 1720, 1660
----------------	-----------------------------------	--	-------------------	------------------------

Taulukko 2 (jatkoa)

R^1	R^2	R^3	Sulamispiste ($^{\circ}\text{C}$)	IB(KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$	NMR (d_6 -DMSO) δ
$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}-(\text{C}_6\text{H}_5)_2$		165-167	1780, 1720, 1680, 1640	1,18 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,55 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,75 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,90 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4,41, 5,02 (2H, ABq, $J=$ 15Hz, , 5,26 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 6,01 (1H, dd, $J=$ 5Hz, $J=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,52, 6,65 (2H, ABq, $J=6\text{Hz}$, , 6,88 (1H, s, , 7,07 (1H, s, $-\text{CH}<$), 7,15-7,84 (10H, m,  x 2), 9,81 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)

Taulukko 2 (jatkoa)

$-\text{CH}_2\text{COOCH}-\langle\text{C}_6\text{H}_4\rangle_2$	$-\text{CH}-\langle\text{C}_6\text{H}_4\rangle_2$		111-115 (haj.)	1780, 1728, 1682	2,42 (3H, s, $\text{N}=\text{CH}_3$), 3,36 (2H, bs, $\text{C}_2\text{-H}$), 4.85 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{CO}-$), 5,23 (1H, d, $\text{J}=5\text{Hz}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,53 (2H, bs, $\text{S}-\text{CH}_2-$), 5,97 (1H, dd, $\text{J}=5\text{Hz}$, $\text{J}=8\text{Hz}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6,80 (1H, s), 6,88 (1H, s), 6,94 (1H, s), 7,02-7,68 (20H, m, $-\langle\text{C}_6\text{H}_4\rangle \times 4$), 9,72 (1H, d, $\text{J}=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}-$)
---	---	---	-------------------	------------------------	--

*1

*1 Dehydraatioreaktio suoritettiin etyyliasetaatissa käyttämällä p-tolueanisulfonihappoa ekvimoolimäärin 7- $\bar{2}$ -(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-(syn)-alkoksi-iminoasetamido $\bar{7}$ -3-substituoitu-metyyli- Δ^3 -kefem-4-karboksyylihappo-
 5 esteriin nähden.

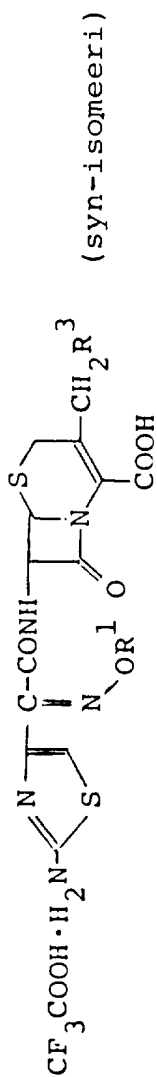
Kun edellä mainitun reaktioseoksen annettiin reagoida väkevää suolahappoa lisäämättä 24 tuntia huoneen lämpötilassa, saatiin pivaloyylioksimetyyli-7- $\bar{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminoasetamido $\bar{7}$ -3-(5-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-
 10 2-yyli)metyyli- Δ^3 -kefem-4-karboksylaattia, jonka sulamispiste oli 127-128°C (hajoten).

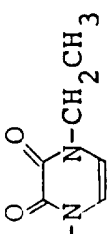
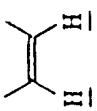
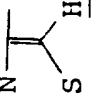
(3) Liuotinseokseen, jossa oli 7 ml trifluorietikkahappoa ja 3,5 ml anisolia, liuotettiin 1,45 g difenyylimetyyli-7- $\bar{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminoamido $\bar{7}$ -
 15 3-(5-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-2-yyli)metyyli- Δ^3 -kefem-4-karboksylaattia, ja seoksen annettiin reagoida 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Liuotin poistettiin vakuumissa. Saatuun jäännökseen lisättiin 10 ml dietyylieetteriä ja muodostuneet kiteet koottiin talteen suodattamalla. Kootut kiteet pestiin
 20 riittävän hyvin dietyylieetterillä, jolloin saatiin 1,17 g (saanto 91 %) 7- $\bar{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminoasetamido $\bar{7}$ -3-(5-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-2-yyli)metyyli- Δ^3 -kefem-4-karboksyylihapon trifluorietikkahapposuolaa, jonka sulamispiste oli 123-125°C (hajoten).

25 IR(KBr) cm^{-1} : ν C=O 1790, 1720-1635.

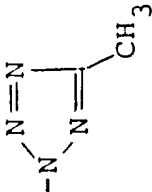
Samalla tavalla saatiin taulukossa 3 esitetyt yhdisteet.

45

Taulukko 3

R^1	R^3	Sulamispirite ($^{\circ}C$)	IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$	NMR (d_6 -DMSO) δ -arvo
$-CH_3$		155-157 (haj.)	1775, 1710 , 1630	1,21(3H, t, $J=7Hz$, $-CH_2CH_3$), 3,52(2H, bs, C_2-H), 3,73(2H, q, $J=7Hz$, $-CH_2CH_3$), 3,96(3H, s, $-OCH_3$), 4,44, 5,12(2H, ABq, $J=15Hz$, $S-\text{CH}_2-$), 5,21(1H, d, $J=5Hz$, C_6-H), 5,83(1H, dd, $J=5Hz$, $J=8Hz$, C_7-H), 5,86(3H, bs, $-NH_3^+$), 6,71(2H, bs, ) , 6,95(1H, s, ) , 9,90(1H, d, $J=8Hz$, $-CONH-$)

Taulukko 3 (jatkoa)

-CH ₂ COOH		123-125 (haj.)	1784, 1730, 1675	2,45(3H, s, $\text{N}=\text{CH}_3$), 3,42(2H, bs, C₂-H), 4,61(2H, bs, -OCH₂CO-), 5,15(1H, d, J=5Hz, C₆-H), 5,66(2H, bs, $\text{S}-\text{CH}_2-$), 5,86(1H, dd, J=5Hz, J=8Hz, C₇-H), 6,80(1H, s, $\text{N}=\text{CH}-\text{S}-\text{H}$), 7,55(3H, bs, -NH₃⁺), 9,53(1H, d, J=8Hz, -CONH-)
-----------------------	---	-------------------	------------------------	---

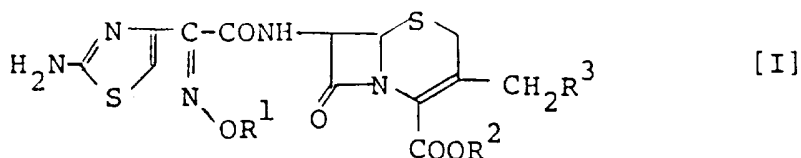
Esimerkki 7

60 ml:aan etyyliasettaattia liuotettiin 6,12 g pivaloyyli-
oksimetyyli-7- $\overline{2}$ -(2-amino-4-hydroksi-2-tiatsolin-4-yyli)-2-
(syn)-metoksi-iminoasetamido $\overline{7}$ -3-(5-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-
5 2-yyli)metyyli- Δ^3 -kefem-4-karboksylaattia, lisättiin 2,42 g
mesityleenisulfonihappodihydraattia, ja seoksen annettiin
reagoida huoneen lämpötilassa 5 tuntia. Sen jälkeen saostu-
neet kiteet koottiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin
6,42 g (saanto 80,9 %) pivaloyylioksimetyyli-7- $\overline{2}$ -(2-amino-
10 tiatsol-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminoasetamido $\overline{7}$ -3-(5-metyyli-
1,2,3,4-tetratsol-2-yyli)metyyli- Δ^3 -kefem-4-karboksylaatin
mesityleenisulfonihapposuolaa, jonka sulamispiste oli
218-220°C (hajoten).
IR(KBr) cm⁻¹: ν C=O 1782, 1745, 1680.

Patenttivaatimus

Menetelmä kefalosporiinin valmistamiseksi, jolla on yleinen kaava [I], tai sen suolan valmistamiseksi

5

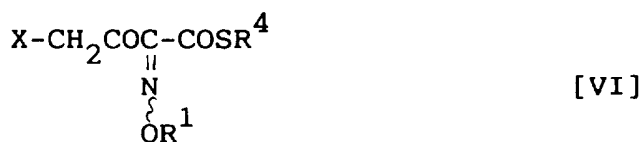


10

(syn-isomeeri)

15 jossa R^1 merkitsee C_{1-4} -alkyyli-ryhmää, joka voi mahdollisesti olla substituoitu karboksyyli- tai suojatulla karboksyyli-ryhmällä; R^2 merkitsee vetyatomia tai karboksyyli-ryhmää ja R^3 merkitsee tetratsolyyli-, triatsolyyli- tai osittain hydrattua ja oksosubstituoitua pyratsinyyli-ryhmää, joista kukin on mahdollisesti substituoitu yhdellä substituentilla ryhmästä halogeeniatomit, C_{1-4} -alkyyli-ryhmät, mainitun tetratsolyyli-, triatsolyyli- tai pyratsinyyli-ryhmän ollessa liittynyt kefeemirenkaan 3-
20 asemassa olevaan eksometyleeniryhmään hiili-tyyppi-sidoksen välityksellä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on yleinen kaava [VI]

25

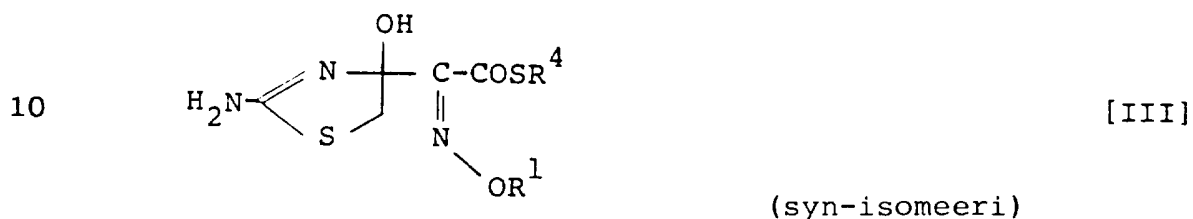


30

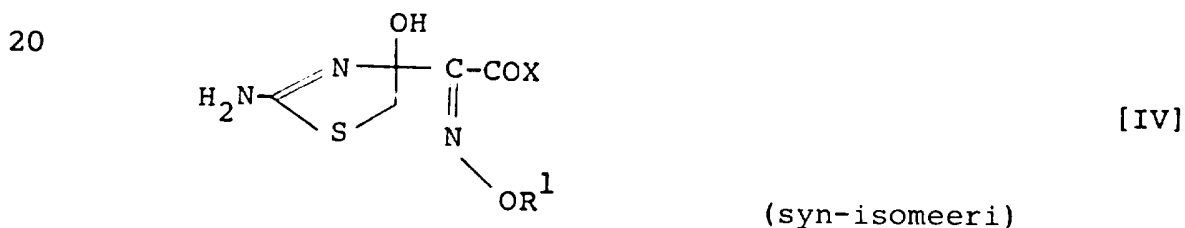
jossa R^1 merkitsee samaa kuin edellä; R^4 merkitsee substituoitua tai substituoimatonta alkyyli-ryhmää; X merkitsee halogeeniatomia; ja sidos $\sim$ merkitsee, että yhdiste on syn-isomeeri tai anti-isomeeri tai näiden seos,

35

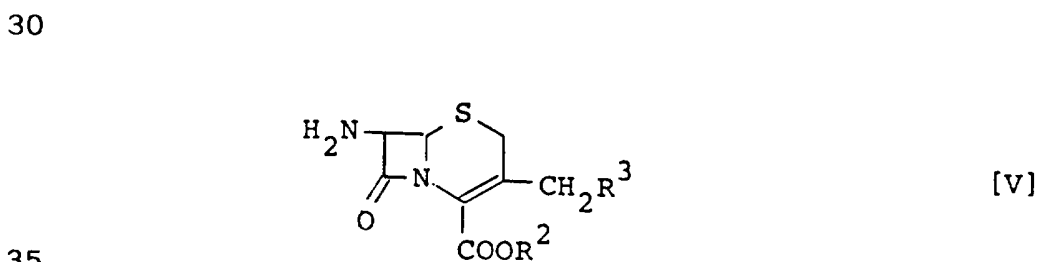
saatetaan reagoimaan tioruean kanssa liuottimen läsnä ollessa, joka valitaan ryhmästä etyyliasetaatti, asetoni, dioksaani, tetrahydrofuraani, asetonitriili, etikkahappo, metyleenikloridi, kloroformi, bentseeni ja 1,2-dimetoksi-
 5 etaani, $-40 - +30$ °C:ssa, ja sitten saatu yhdiste, jolla on yleinen kaava [III]



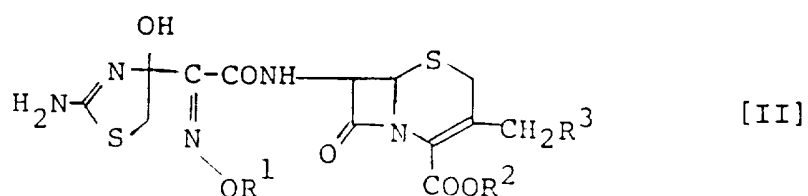
15 jossa R^1 ja R^4 merkitsevät samaa kuin edellä, tai sen suola saatetaan reagoimaan halogenointiaineen kanssa ja sitten saatu yhdiste, jolla on yleinen kaava [IV]



25 jossa R^1 ja X merkitsevät samaa kuin edellä, tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava [V], tai sen suolan kanssa



5



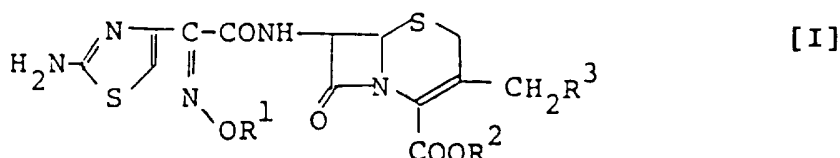
10

15

Patentkrav

Förfarande för framställning av kefalosporin med
den allmänna formeln [I] eller ett salt därav

5

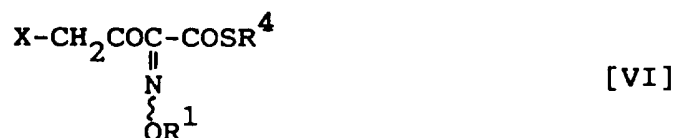


10

(syn-isomer)

där R¹ betecknar en C₁-₄-alkylgrupp, som eventuellt kan vara
substituerad med en karboxyl- eller en skyddad karboxyl-
15 grupp; R² betecknar en väteatom eller en karboxylskydds-
grupp och R³ betecknar en tetrazolyl-, triazolyl- eller
delvis hydrerad och oxosubstituerad pyrazinylgrupp, av
vilka var och en kan vara substituerad med en substituent
vald ur en grupp halogenatomer, C₁-₄-alkylgrupper, varvid
20 nämnda tetrazolyl-, triazolyl- eller pyrazinylgrupp är
förbunden med en exometylengrupp i 3-ställningen av en ke-
femring via en kol-kvävebindning, k ä n n e t e c k n a t
därav, att en förening med den allmänna formeln [VI]

25



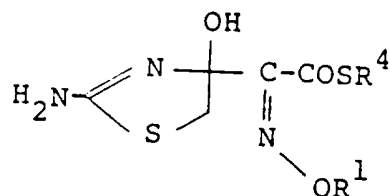
30

35

där R¹ betecknar samma som ovan; R⁴ betecknar en substi-
tuerad eller osubstituerad alkylgrupp; X betecknar en ha-
logenatom; och bindningen betecknar, att föreningen är
en synisomer eller antiisomer eller en blandning av des-
sa, bringas att vid -40 - +30 °C reagera med tiourea i när-
varo av ett lösningsmedel, som väljs ur en grupp etylace-
tat, aceton, dioxan, tetrahydrofuran, acetonitril, ättik-

syra, metylenklorid, kloroform, bensen och 1,2-dimetoxietan, och den erhållna föreningen med den allmänna formeln [III]

5



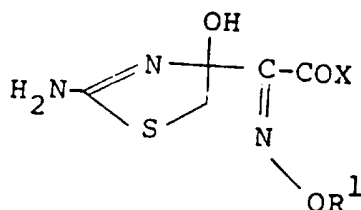
[III]

(syn-isomer)

10

där R^1 och R^2 betecknar samma som ovan,
eller ett salt därav sedan bringas att reagera med ett
halogeneringsmedel, och den erhållna föreningen med den
allmänna formeln [IV]

15



[IV]

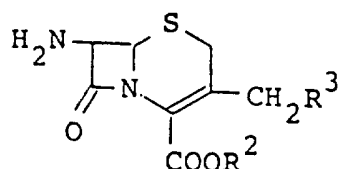
20

(syn-isomer)

25

där R^1 och X betecknar samma som ovan,
eller ett salt därav sedan bringas att reagera med en för-
ening med den allmänna formeln [V] eller ett salt därav

30

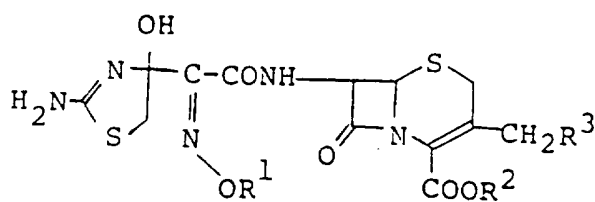


[V]

35

där R^2 och R^3 betecknar samma som ovan,
och den erhållna föreningen med den allmänna formeln [II]

5



[III]

(syn-isomer)

- 10 där R¹, R² och R³ betecknar samma som ovan,
 eller ett salt därav sedan dehydreras, och om så önskas,
 den skyddsgrupp som skyddar karboxylgruppen avlägsnas, el-
 ler produkten omvandlas till sitt salt.