

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 935025 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 935025

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D501/34
C07D501/28

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 12.11.1993

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 12.11.1993

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 13.05.1994

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

12.11.1992 US 976248

12.11.1992 US 976250

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F. Hoffmann-La Roche AG, 124 Grnzacherstrasse 4002 Basel, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Dax, Scott Louis, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Keith, Dennis Dalton, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Rossman, Pamela Loreen, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 • Wei, Chung-Chen, Cedar Knolls, NJ 07927, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

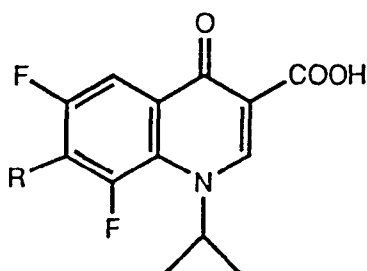
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Kefalosporiinijohdannaiset

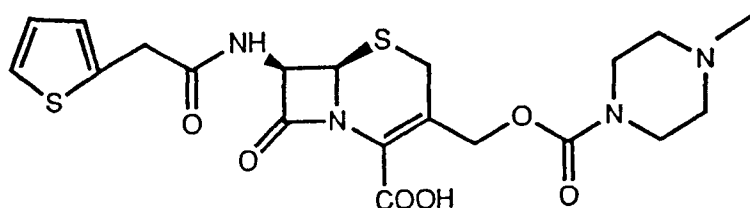
Kefalosporinderivat

Kefalosporiinijohdannaiset

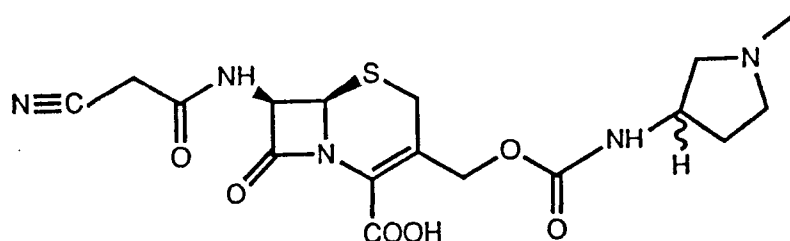
Tämä keksintö koskee kefalosporiinijohdannaisia, jotka on substituoitu spesifisesti substituoidulla kinolonyyliryhmällä, erityisesti 3-karboksi-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolonyyliryhmällä. Erityisesti keksintö koskee kefalosporiinijohdannaisia, joilla on yleinen kaava



jossa R esittää yhtä ryhmistä



(a) ja



(b)

ja näiden yhdisteiden vastaavia, helposti hydrolysoitavia, farmaseuttisesti hyväksyttäviä estereitä ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden estereiden ja suolojen hydraatteja.

Tämän keksinnön yhdisteiden erityinen suoritusmuoto koskee yhdistettä, joilla on kaava



15



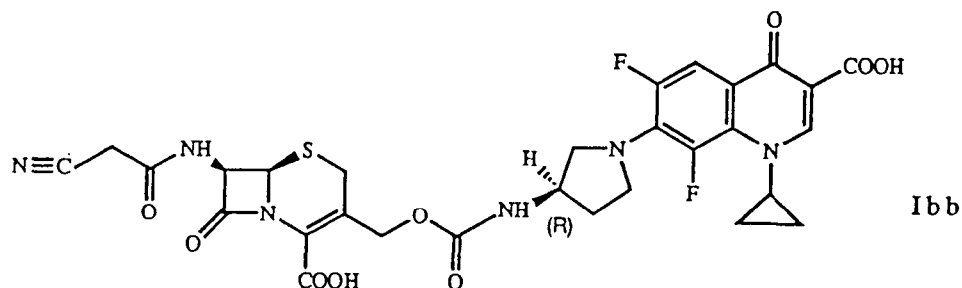
25

30



ja R-epimeeri

5



10 ja näiden yhdisteiden vastaavat, helposti hydrolysoitavat, farmaseuttisesti hyväksyttävät esterit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja kaavojen Iba ja Ibb mukaisten yhdisteiden ja niiden estereiden ja suolan hydraatit. S-epi-meeri on edullisin.

15 Edellä mainittuja yhdisteitä, niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja näiden yhdisteiden estereitä ja hydraatteja voidaan käyttää aineina bakteeri-infektioiden (mukaan luettuna virtsatieinfektiot ja hengityselinten infektiot) hoitamiseksi nisäkäslajeilla, esimerkiksi koirilla, kissoilla, hevosilla jne. ja ihmisillä. Nämä yhdisteet osoittavat aktiivisuutta sekä gram-negatiivisten että gram-positiivisten bakteereiden laajaa valikoimaa vastaan.

20 Tämän keksinnön kaavan I mukaisten yhdisteiden aktiivisuus in vitro mitattuna pienimmän estävän konsentraation (MIC) avulla mikrogrammoina/ml käyttäen agar (Mueller Hinton) -laimennusmenetelmää erilaisia gram-positiivisia ja gram-negatiivisia organismeja vastaan esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1

Kaavan I mukaisten yhdisteiden aktiivisuus in vitro:
Pienin estävä konsentraatio (MIC) µg/ml)

5	Organismi	Kaava Ia	Kaava Ib	Kaava Iba	Kaava Ibb
	Gram-negatiiviset				
	Escherichia coli 257	0,0625	0,125	0,0313	0,125
	E. coli TEM-1a	0,0625	0,125	0,0313	0,125
10	E. coli ATCC 25922	0,0625	0,0625	0,0313	0,0625
	E. coli 4	0,125	0,125	0,0313	0,125
	E. coli B	0,0313	0,0625	≤0,0156	0,0313
	E. coli 94	0,0625	0,125	0,0313	0,125
	E. coli Leo HA2	≤0,0156	0,0156	≤0,0156	≤0,0156
	E. coli Leo HA2M4	≤0,0156	0,0313	≤0,0156	0,0313
	E. coli 1269B	0,0313	0,0625	≤0,0156	0,0625
15	E. coli 1527E	≤0,0156	0,0625	≤0,0156	0,0625
	E. coli 1573E	0,0625	0,0625	≤0,0156	0,0625
	E. coli 1894 E	0,0625	0,0625	≤0,0156	0,0625
	E. coli 2008 E	0,0313	0,0625	0,0313	0,0625
	E. coli HMS1	≤0,0156	0,0313	≤0,0156	0,0313
	E. coli 2721B	0,0313	0,0625	≤0,0156	0,0313
20	E. coli 2722B	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156
	E. coli DC-0	2	1	0,5	2
	E. coli DC-2	0,25	0,25	0,0625	0,25
	Citrobacter freundii BS-16 ^a	0,0313	0,0625	≤0,0156	0,0313
	Cit. freundii EL-1408	0,25	0,25	0,125	0,5
	Klebsiella pneumoniae A	0,25	0,25	0,0625	0,25
25	K. pneumoniae 369	0,5	0,25	0,125	0,5
	K. oxytoca 1082EN	0,0625	0,0625	≤0,0156	0,0625
	Enterobacter cloacae P99 ^a	≤0,0156	0,0313	≤0,0156	≤0,0156
	Enter. cloacae 4946	0,0625	0,125	0,0313	0,125
	Enter. cloacae 4192-2	0,0625	0,0625	≤0,0156	0,0313
	Enter. cloacae 5699	0,125	0,25	0,0625	0,25
30	Serratia marcescens SM ^a	0,5	0,25	0,125	0,25
	Ser. sp. 101	0,5	0,25	0,0625	0,125
	Ser. marcescens 1071	0,125	0,25	0,0313	0,125
	Ser. marcescens MA	16	4	4	8
	Proteus vulgaris ATCC 6380 ^a	0,125	0,25	0,0625	0,125
	Prot. mirabilis 90	0,5	1	0,125	0,5
35	Prot. vulgaris 1028 BC	0,0625	0,125	≤0,0156	0,0313

5	Prot. vulgaris 100	0,125	0,25	0,0625	0,0625
	Prot. mirabilis 503-1136	0,5	0,25	0,0625	0,125
	Prot. mirabilis 620A	0,0625	0,25	0,0625	0,125
	Prot. mirabilis 2	0,25	0,25	0,0625	0,125
	Prot. mirabilis 190	0,125	0,25	0,0313	0,0625
	Prov. rettgeri ATCC 9250	0,25	0,25	0,0625	0,25
	A. calcoaceticus PCI-3	0,25	0,25	0,0625	0,5
	Pseudomonas aeruginosa 5712	2	2	2	4
	Ps. aeruginosa 18SH ^a	1	0,5	0,25	1
	Ps. aeruginosa ATCC 27853	1	1	1	2
10	Ps. aeruginosa 8780	N.D.	1	0,5	2
	Ps. aeruginosa 765	2	1	0,5	2
	Ps. aeruginosa 1937E	1	0,5	0,25	1
	Ps. aeruginosa 1973 E	1	0,5	0,25	1
	Ps. aeruginosa K799/WT	2	0,5	0,5	1
	Ps. aeruginosa K799/61	2	0,125	0,0625	0,25
	Ps. aeruginosa B	0,5	0,25	0,25	1
15	Ps. aeruginosa 56	1	0,5	0,25	1
	Ps. aeruginosa 56M	0,25	0,25	0,0625	0,25
	Ps. aeruginosa 56-1B	0,25	0,5	0,125	0,5
	Ps. cepacia 1973 B	4	2	4	4
	Xan. maltophilia 2897B	1	0,25	0,25	0,5
Gram-positiiviset ja muut					
20	Staphylococcus aureus Smith	0,25	0,25	0,0625	0,125
	Staph. aureus 67 ^b	1	0,25	0,125	0,5
	Staph. aureus 753 ^b	0,5	0,25	0,0625	0,125
	Staph. pyogenes 4	≤0,0156	0,0625	0,0313	0,0625
	Staph. aureus ATCC 29213	0,5	0,25	0,0625	0,125
	Staph. aureus ATCC 25923	0,25	0,25	0,0625	0,25
	Staph. aureus 82	0,125	0,125	0,0625	0,125
	Staph. aureus 1059B	0,25	0,25	0,0313	0,125
	Staph. aureus 3037B	1	0,25	0,0625	0,125
	Staph. aureus Evans	0,5	0,125	0,0313	0,0625
25	Staph. aureus 3647B	0,5	0,25	0,0313	0,125
	Staph. aureus 95	0,5	0,25	0,0313	0,125
	Staph. aureus 404	0,5	0,25	0,0313	0,125
	Micrococcus luteus PCI	≤0,0156	0,125	0,0625	0,0625
30					

	Bacillus megaterium 164	0,125	0,0625	0,0313	0,0625
	Bacillus subtilis 558	0,0313	0,125	0,0313	0,0625
	Streptococcus pneumoniae 6303		0,125	0,0313	0,0625
	Str. pneumoniae N82-012-MC	0,0313	0,5	0,125	0,25
	Str. pneumoniae 6302		N.D.	0,0625	0,0625
5	Str. pyogenes 503-782	≤0,0156	0,0625	0,0313	0,0625
	Ent. faecalis ATCC 29212	4	2	0,5	2
	Ent. hirae ATCC 8043	2	2	0,5	1
	Mycobacterium phlei 78	0,125	0,25	0,0625	0,125
	Candida albicans 155	>128	>128	>128	>128

- 10 a = konstitutiivinen β -laktamaasituottaja;
 b = metisilliini-resistentti;
 N.D. = ei määritetty.

15 Bakteeri-infektioiden hoitamiseksi nisäkkäillä, se-
 kä ihmisillä että ei-ihmisillä, tämän keksinnön yhdistettä
 voidaan antaa tällaisen hoidon tarpeessa olevalle nisäk-
 källe noin 5 - 500 mg/kg/päivä, edullisesti noin 10 -
 100 mg/kg/päivä, edullisimmin noin 10 - 55 mg/kg/päivä.
 Alan ammattimiehet tietävät sopivan, hoidollisesti tehok-
 20 kaan määrän, joka on tarpeen bakteeri-infektioiden hoita-
 miseksi ihmis- ja ei-ihmisnisäkkäällä.

 Lääkkeen antotavat, joita on käytetty aikaisemmin
 penisilliinien ja kefalosporiinien vapauttamiseksi infek-
 tiokohtaan, ovat myös mahdollisia käytettäväksi tämän kek-
 25 sinnön yhdisteen kanssa annettaessa lääkettä nisäkkäille,
 sekä ihmiselle että ei-ihmiselle. Kuvaavasti tällaisiin
 lääkkeenantomenetelmiin sisältyvät lääkkeen antaminen pa-
 renteraalisesti, esimerkiksi laskimonsisäisesti tai lihak-
 sensisäisesti, ja enteraalisesti, esimerkiksi peräpuik-
 30 kona.

 Tuotteisiin voidaan myös sisällyttää sopivia, hoi-
 dollisesti inerttejä kantajia, jotka ovat käyttökelpoisia
 erilaisia lääkkeen antotapoja varten, sekä muita farmaseut-
 tisia apuaineita, jotka ovat alalla hyvin tunnettuja.

Sopivia kantaja-aineita lihaksensisäisiä tai laskimonsisäisiä ruiskeliuosannosyksikkömuotoja varten ovat esimerkiksi vesi, alkoholit, polyolit, glyseroli ja kasviöljyt. Sopivia kantajia peräpuikkoja varten ovat esimerkiksi luonnolliset tai kovetetut öljyt, vahat, rasvat ja puolinestemäiset tai nestemäiset polyolit.

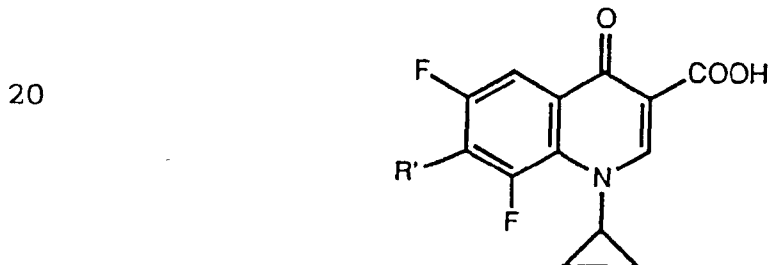
Tavalliset stabiloivat aineet, säilöntäaineet, kostuttavat aineet, emulgoivat aineet, konsistenssia parantavat aineet, suolat osmoottisen paineen vaihtelemiseksi, puskuriaineet, liukoiseksi tekevät aineet ja hapettumisenestoaineet, jotka ovat alalla hyvin tunnettuja, tulevat myös kysymykseen farmaseuttisina lisäaineina.

Kaavan I mukaisen yhdisteen helposti hydrolysoitavina estereinä ymmärretään kaavan I mukainen yhdiste, jonka karboksiryhmä(t) (so. 2-karboksiryhmä) on (ovat) läsnä helposti hydrolysoitavien esteriryhmien muodossa. Esimerkkejä tällaisista estereistä, jotka voivat olla tavanomaisista tyyppiä, ovat alemmat alkanoyylioksyalkyyliesterit (esimerkiksi asetoksimetyyli-, pivaloyylioksimetyyli-, 1-asetoksietyyli- ja 1-pivaloyylioksyetyyliesteri), alemmat alkoksikarbonyylioksyalkyyliesterit (esimerkiksi metoksikarbonyylioksimetyyli-, 1-etoksikarbonyylioksyetyyli- ja 1-isopropoksikarbonyylioksyetyyliesteri), laktonyyliesterit (esimerkiksi ftalidyyli- ja tioftalidyyliesteri), alemmat alkoksimetyyliesterit (esimerkiksi metoksimetyyliesteri) ja alemmat alkanoyyliaminometyyliesterit (esimerkiksi asetamidometyyliesteri). Voidaan käyttää myös muita estereitä (esimerkiksi bentsyyli- ja syaanimetyyliestereitä). Tässä käytettynä alkyylillä, alkoksilla, alkanoyylillä ja alkanoyylioksilla on niiden traditionaaliset merkitykset, jotka ovat hyvin alan ammattimiesten tiedossa ja joista on lueteltu esimerkkejä edellä. "Alempi" viittaa niihin hiiltä sisältäviin osuuksiin, joilla on 1 - 6 hiiliatomia.

Esimerkkejä kaavan I mukaisen yhdisteen suoloista ovat alkalimetallisuolat, kuten natrium- ja kaliumsuola, ammoniumsuola, maa-alkalimetallisuolat, kuten kalsiumsuola, suolat, jotka on muodostettu orgaanisten emästen kanssa, kuten amiinien kanssa, muodostetut suolat (esimerkiksi N-etyylipiperidiinin, prokaiinin, dibentsyyliamiinin, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinin, alkyyliamiinien tai dialkyyliamiinien kanssa muodostetut suolat) sekä aminohappojen kanssa muodostetut suolat, kuten esimerkiksi arginiinin ja lyysiinin kanssa muodostetut suolat.

Kaavan I mukainen yhdiste sekä sen suolat ja helposti hydrolysoitavat esterit voidaan hydratoida. Hydra-toiminen voidaan toteuttaa valmistusprosessin kuluessa tai se voi tapahtua vähitellen alunperin vedettömän tuotteen hygroskooppisten ominaisuuksien tuloksena.

Tämän keksinnön mukaiset tuotteet voidaan valmistaa a) asyloimalla yhdiste, jolla on yleinen kaava



25 jossa R' on ryhmä, joka vastaa ryhmää R, kantaen substituoimatonta aminoryhmää kefalosporiiniytimen asemassa 7, tai sen happoadditiosuola, tai

b) kaavan I mukaisen yhdisteen helposti hydrolysoitavan, farmaseuttisesti hyväksyttävän esterin valmistamiseksi saattamalla kaavan I mukainen karboksyylihappo vastaavaan esteröintiin tai

c) kaavan I mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja hydraattien ja manittujen suolojen hydraattien valmistamiseksi muuttamalla kaavan I mu-

kainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai hydraatiksi tai tämän suolan hydraatiksi.

Tämän keksinnön mukaisen menetelmän prosessimuunnelman a) mukaisesti asyloiminen voidaan toteuttaa menetelmien mukaisesti, jotka ovat sinänsä tunnettuja ja kenen tahansa alan ammattimiehen hallitsemia. Esimerkiksi kaavan II mukainen yhdiste voidaan asyloida vastaavan vapaan karboksyylihapon avulla tai sen suolan avulla, joka on muodostettu emäksen kanssa, jolloin tässä tapauksessa asyloiminen toteutetaan sopivan kondensaatioaineen läsnä ollessa ja kaavan II mukainen yhdiste muutetaan aikaisemmin helposti hydrolysoitavaksi esteriksi. Sopivia kondensaatioaineita ovat esimerkiksi N,N'-disubstituoidut karbodi-imidit, kuten N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidi, joita käytetään edullisesti yhdessä N-hydroksibentsotriatsolin tai N-hydroksisukkinimidin, 2-halopyridiniumsuolojen, kuten 2-kloori-1-metyylipyridiniumkloridin kanssa, fosforioksidikloridin, tionyylikloridin ja oksalylikloridin kanssa.

On myös kuitenkin mahdollista käyttää asyloivaa karboksyylihappoa reaktiivisen johdannaisen muodossa. Reaktiivisina johdannaisina tulevat kysymykseen erityisesti happokloridit, happoanhydridit, anhydridiseokset (esimerkiksi anhydridit trifluorietikkahapon, bentseenisulfonylihapon, mesityleenisulfonylihapon, p-tolueenisulfonylihapon ja p-kloorisulfonylihapon kanssa) ja aktiiviset tioliesterit, esimerkiksi S-(2-bentsotiatsolyyli)tioesterit.

Kun tätä S-(2-bentsotiatsolyyli)tioesteriä käytetään, kaavan II mukaista amiinia käytetään edullisesti happoadditiosuolan, esimerkiksi tolueenisulfonaatin, metaanisulfonaatin tai hydrokloridin, muodossa.

Asyloiminen toteutetaan edullisesti kaavan II mukaisen amiinin liukoisuutta lisäävän aineen, kuten N-metyyli-N-(trimetyyllisilyyli)trifluoriasetamidin, trietyyliamiinin, pyridiinin tai N-metyylimorfoliinin, läsnä ollessa. Jos halutaan, asyloiminen voidaan toteuttaa happoa si-

tovan aineen läsnä ollessa, jolloin happoa sitovana aineena erityisesti otetaan huomioon natriumvetykarbonaatti, kaliumkarbonaatti, trietyyliamiini, pyridiini tai N-metyylimorfoliini. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi sykliset eetterit, kuten tetrahydrofuraani ja dioksaani, halogenoidut alemmat hiilivedyt, kuten kloroformi ja metyleenikloridi, dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, asetonitriili, aseton ja vesi sekä edellä mainittujen seokset. Reaktiolämpötila voi vaihdella laajalla alueella ja yleensä se on -50 - 50 °C, edullisesti noin -10 - 30 °C.

Kaavan I mukaisten karboksyylihappojen helposti hydrolysoitavien estereiden valmistamiseksi muunnelman b) mukaisesti karboksyylihapo saatetaan reagoimaan edullisesti vastaavan halidin, edullisesti jodidin, kanssa, joka sisältää esteriryhmän. Reaktiota voidaan jouduttaa emäksen avulla, esimerkiksi alkalimetallihydroksidin, alkalimetallivetykarbonaatin tai alkalimetallikarbonaatin tai orgaanisen amiinin, kuten trietyyliamiinin, 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eenin (DBU) tai tetrametyyliguanidiinin avulla. Tämä reaktio toteutetaan edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliasetamidissa, heksametyylifosforihappotriamidissa, dimetyyisulfoksidissa tai edullisesti dimetyyliformamidissa. Lämpötila on noin 0 - 40 °C.

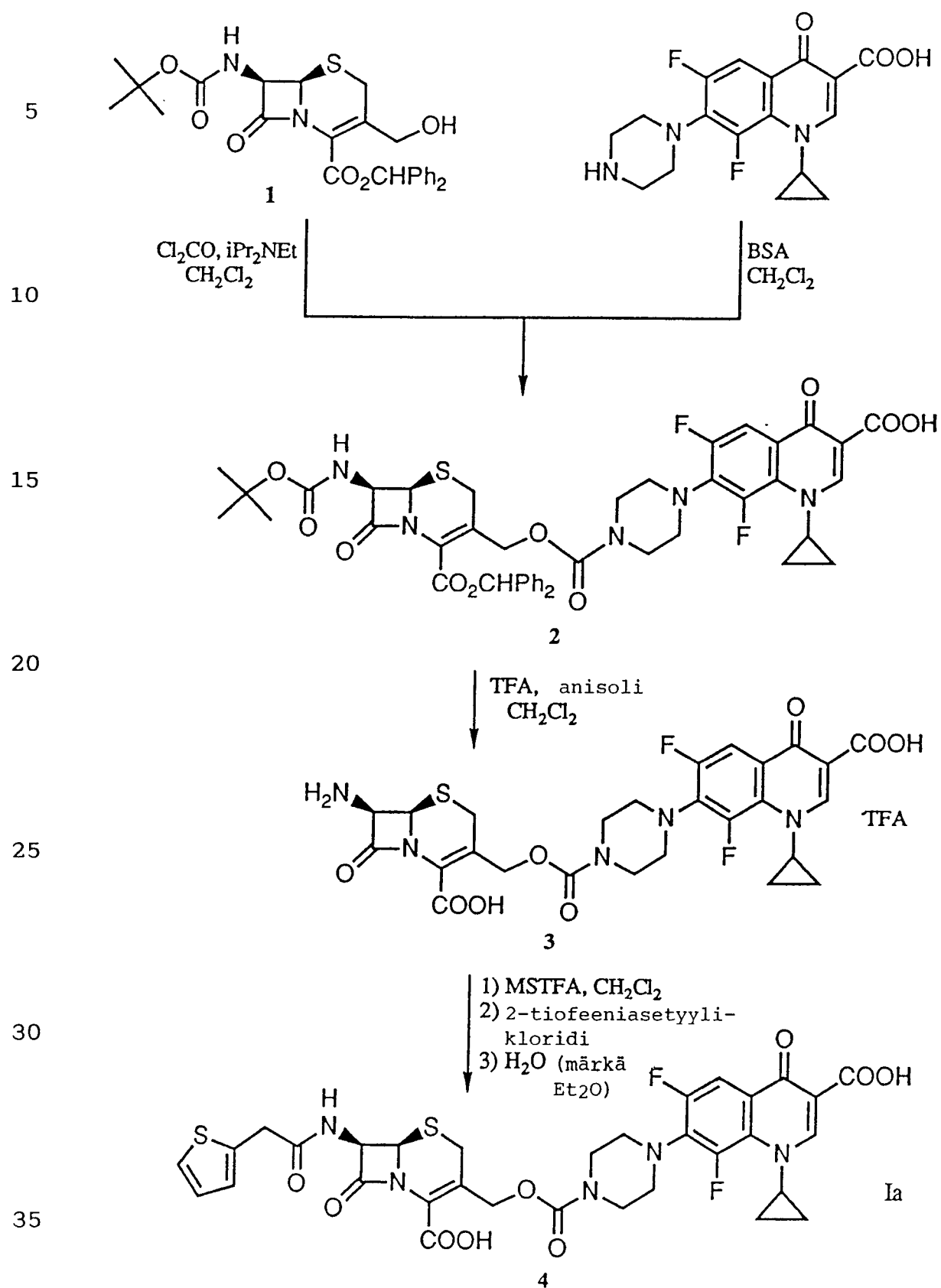
Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolojen ja hydraattien valmistamiseksi ja näiden suolojen hydraattien valmistaminen muunnelman c) mukaisesti voidaan toteuttaa sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi saattamalla reagoimaan kaavan I mukainen karboksyylihapo tai sen suola ekvivalenttisen määrän kanssa haluttua emästä, tarkoituksen mukaisesti liuottimessa, kuten vedessä tai orgaanisessa liuottimessa, kuten etanolissa, metanolissa, asetonissa tai vastaavassa. Vastaavasti suolan muodostaminen saadaan aikaan lisäämällä orgaaninen tai epäorgaaninen hapo. Lämpötila suolaa muodostettaessa ei ole ratkaiseva. Yleensä

se on huoneenlämpötila, mutta se voi myös olla hiukan sitä suurempi tai pienempi, esimerkiksi 0 - 50 °C.

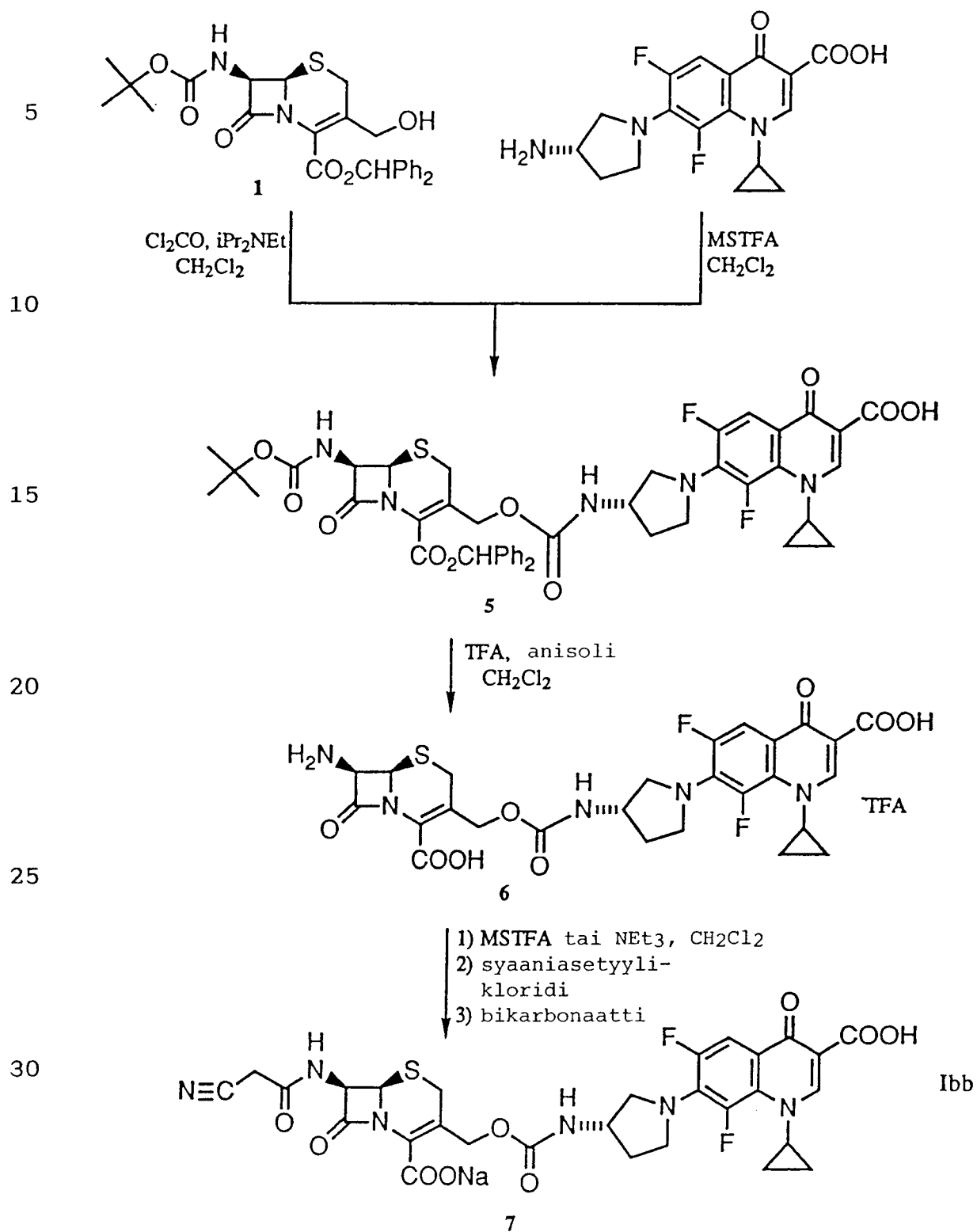
5 Hydraattien valmistus toteutetaan suurimmaksi osaksi automaattisesti valmistusprosessin kuluessa tai alunperin vedettömän tuotteen hygroskooppisten ominaisuuksien seurauksena. Hydraatin suunniteltua valmistamista varten kokonaan tai osittain vedetön tuote (kaavan I mukainen karboksyylihappo tai sen esteri tai suola) voidaan saattaa alttiiksi kostealle ilmakehälle esimerkiksi noin +10 -
10 +40 °C:n lämpötilassa.

Seuraavat reaktiokaaviot I - IV kuvaavat menetelmää kaavan I mukaisten yhdisteiden tuottamiseksi.

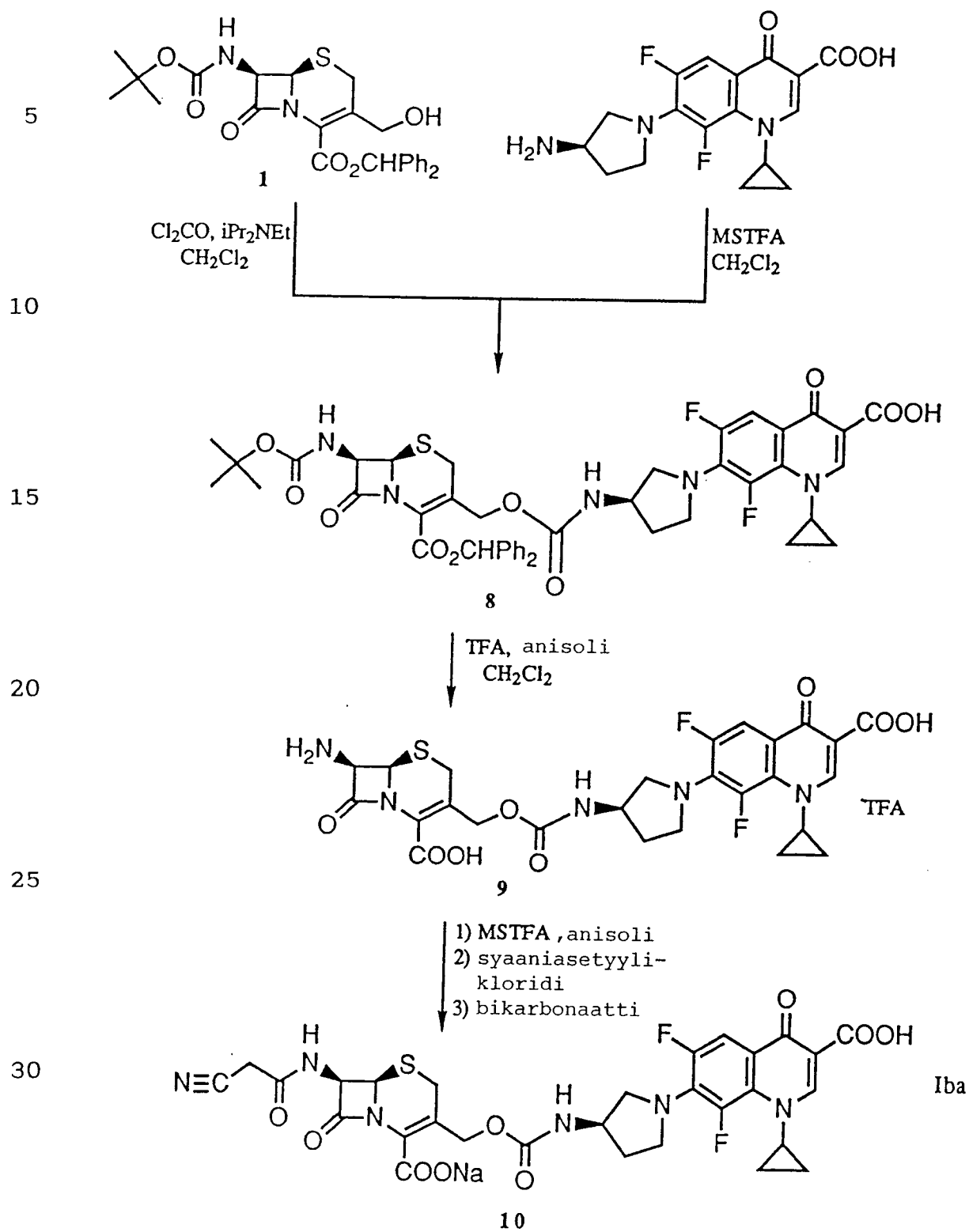
Reaktiokaavio I



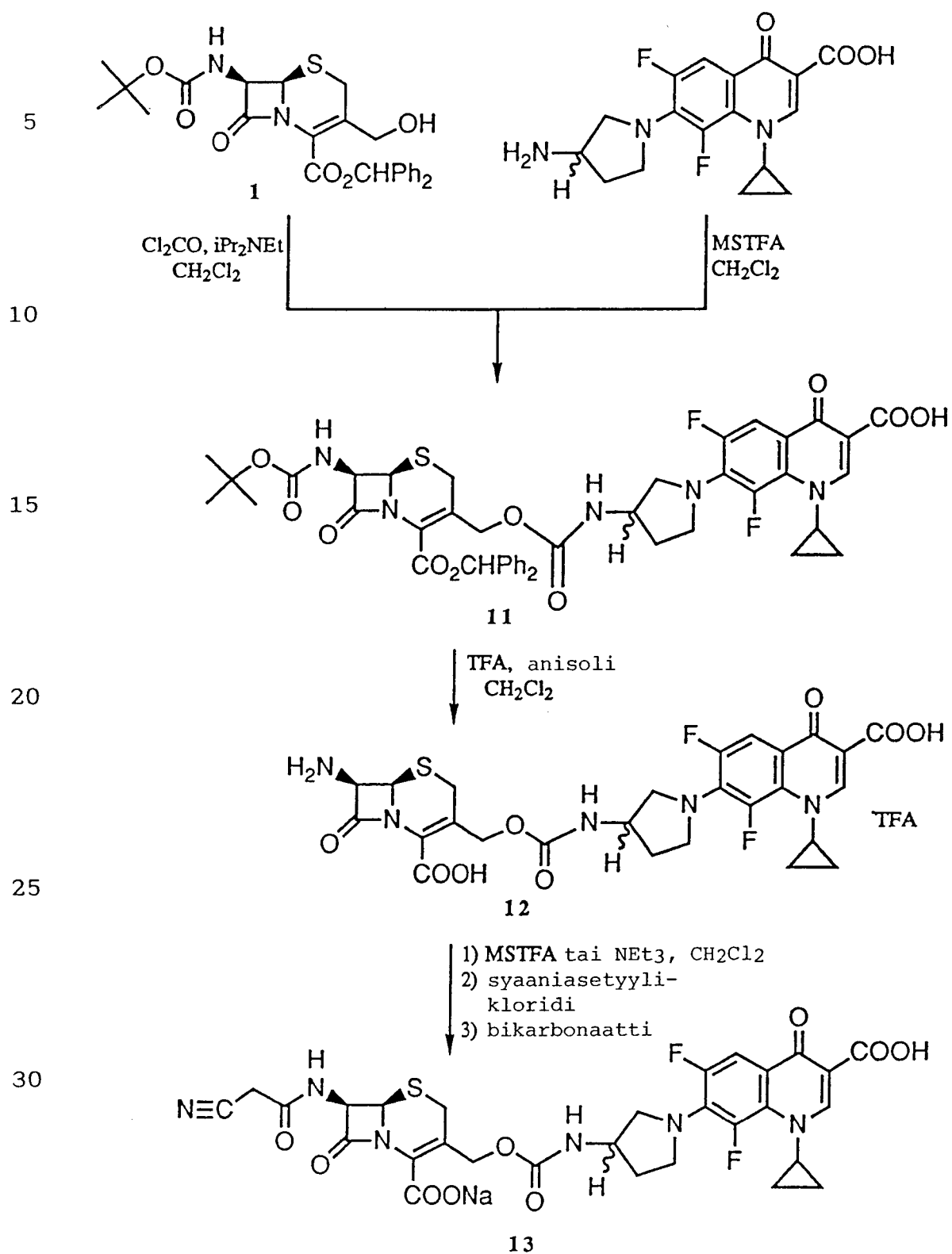
Reaktiokaavio II



Reaktiokaavio III



Reaktiokaavio IV



Reaktiokaavioissa lähtöaineet ovat tunnettuja ja niitä voidaan valmistaa vakiintuneiden menetelmien avulla; jotkut ovat kaupallisia tuotteita, esimerkiksi 7-aminoketofalosporaanihappo. Katso esimerkiksi Gordon, E. M. ja Sykes, R. B. teoksessa "Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics", osa 1, toim. Morin, R. B. ja Gorman, M., Academic Press; New York, 1982, luku 3, ja siinä esitetyt viitteet, ja Ponsford, R. J. et al. teoksessa "Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics, Proceedings of the Third International Symposium", toim. Brown, A. G. ja Roberts, S. M.; Royal Society of Chemistry, Burlington House; London, 1985, kappale 3, ja siinä esitetyt viitteet.

Keksinnön yhdisteet esitetään seuraavien esimerkkien avulla, joita ei ole tarkoitettu rajoittamaan keksintöä. Kaikki lämpötilat esitetään celsiusasteina, ellei toisin mainita. Aina viitattaessa seuraavissa esimerkeissä metyleenikloridiin "kuivana" tarkoitetaan, että jäljellä ollut vesi on poistettu tislamalla kalsiumhydridin päällä ja sen jälkeen tuote on varastoitu 4 Å -seuloilla.

Esimerkki 1

[6R,7R]-1-syklopropyyli-7-[4-[[[7-[(1,1-dimetyyli-etoksi)karbonyyli]amino]-2-[(difenyylimetoksi)karbonyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yyli]metoksi]-karbonyyli]-1-piperatsinyyli]-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo (2)

Vedettömissä olosuhteissa ja argonilmakehässä 1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihappo ($\cdot$ 4/5 H_2O) (3,00 g, 8,24 mmol) suspendoitiin kuivaan metyleenikloridiin (CH_2Cl_2) (170 ml) huoneenlämpötilassa. Lisättiin N,O-bis(trimetyylisilyyli)asetamidi (BSA) (4,70 ml, 18,9 mmol) ja reaktioseos tuli kirkkaaksi, homogeeniseksi ja lähes värittömäksi. Sekoittamista huoneenlämpötilassa jatkettiin 2 tunnin ajan. 1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-

okso-7-(1-piperatsinyyli)-3-kinoliinikarboksyylihaponvalmistamiseksi, katso US-patentti 4 556 658.

Kuiva, kolmikaulainen, pyöreäpohjainen pullo varustettiin kahdella tiputusuppilolla ja huuhdottiin argonilla kuivan, hapettoman ilmakehän tuottamiseksi. Erillisessä kuivassa astiassa (6R-trans)-3-hydroksimetyyli-7-[[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eenikarboksyylihappodifenyyylimetyyliesteri 1 (7,40 g, 14,6 mmol) liuotettiin kuivaan metyleenikloridiin (150 ml), joka sisälsi 4A -molekyylliseulat. Tämä liuos suodatettiin liukenemattoman aineen ja seulojen poistamiseksi ja sitten se lisättiin yhteen tiputussuppiloon. Erillisessä kuivassa astiassa N,N-di-isopropyylietyyliamiini (iPr_2NEt) (2,50 ml, 14,6 mmol) liuotettiin kuivaan metyleenikloridiin (150 ml), joka sisälsi 4 A -molekyylliseulat ja liuos siirrettiin jäljellä olevaan tiputussuppiloon. Kolmikaulaisten pullon puhjalle pantiin sekoittaen fosgeeni (Cl_2CO) (7,60 ml 1,93 M liuosta tolueenissa, 14,6 mmol) kuivassa metyleenikloridissa (150 ml). Tällä hetkellä kefeemiliuos (cephem solution) ja amiiniliuos lisättiin samanaikaisesti fosgeeniliuokseen suunnitelleen samalla nopeudella. Lisäämisen kokonaisaika oli noin 10 min (≈ 15 ml/min). Kun lisäys oli saatu täydellisesti päätökseen, reaktioseosta sekoitettiin vielä 75 minuutin ajan huoneenlämpötilassa.

Tämä raaka kloroformyloitu kefeemiliuos siirrettiin suureen tiputussuppiloon ja lisättiin silyloituun kinoloniliuokseen, joka oli valmistettu, kuten edellä on kuvattu. Tämä lisääminen kesti suunnilleen 12 minuuttia (≈ 40 ml/min). Saatua seosta sekoitettiin 45 minuutin ajan huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen havaittiin kiinteä aine ja siten lisättiin ylimääräinen annos BSA:ta (1,0 ml, 4,0 mmol). Sekoittamista jatkettiin vielä 2 tunnin ajan ja sitten lisättiin kolmas annos BSA:ta (4,00 ml, 16,1 mmol) ja seosta sekoitettiin vielä 30 minuutin ajan. Tämän ajan

kuluttua liuottimet poistettiin kiertohaihduttimen avulla. Lisättiin etyyliasetaatti (500 ml) ja liuos suodatettiin Celite-täytteen läpi liukenemattoman aineen poistamiseksi. Täyte pestiin perusteellisesti etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Suodos ja pesunesteet yhdistettiin ja pantiin erotussuppiloon. Orgaaniset uutteen pestiin pH 4,0 -puskurilla (2 x 150 ml). Yhdistetyt vesipitoiset pesunesteet uutettiin tuoreella etyyliasetaatilla (1 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella (1 x 100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuottimet poistettiin kiertohaihduttimella, jolloin jäljelle jäi keltainen kiinteä aine.

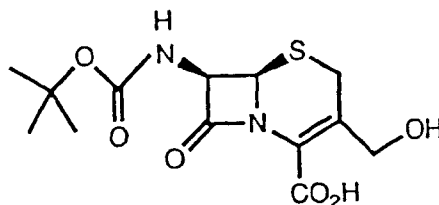
Tämä aine liuotettiin minimiätilavuuteen kloroformia, joka sisälsi pienen määrän asetonia, ja puhdistettiin pylväskromatografian avulla (pylvään ulkohalkaisija 25 x 2,5 cm) käyttäen piihappogeeliä ja gradienttieluointia. Eluoiminen kloroformilla poisti kefeemisivutuotteet ja sitä seurasi eluoiminen kloroformilla/metanolilla suhteessa 9 : 1, mikä aiheutti tuotteen kaistan siirtymisen alaspäin pylväässä. Lopullinen eluoiminen kloroformilla/metanolilla/ECMA:lla (EtOAc : 100/CHCl₃ : 92/MeOH : 7/HOAc : 1) suhteessa 6 : 1 : 6 tuotti puhtaan tuotteen liuottimien poistamisen jälkeen (6,4 g, 89 %).

(6R-trans)-3-hydroksimetyyli-7-[[[(1,1-dimetyyli-etoksi)karbonyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]okt-2-eenikarboksyylimetylesteri 1 valmistettiin menetelmän mukaan, joka on esitetty EP-patenttihakemuksessa 335 297, jonka asiaankuuluvat osat on käännetty ja esitetty seuraavassa.

30 Esimerkki 1A

(6R-trans)-3-hydroksimetyyli-7-[[[(1,1-dimetyyli-etoksi)karbonyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylimetylesterin valmistus

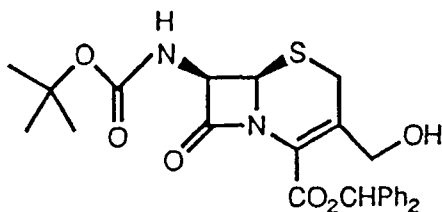
35



Liuosta, jossa oli 19,2 g (0,48 mol) natriumhydroksidia 240 ml:ssa vettä, sekoitettiin ja se jäähdytettiin -5 °C:n lämpötilaan kuivasta jäästä ja asetonista koostuvassa hauteessa. Lisättiin kerralla 54,4 g (0,20 mol) 7-aminokefalosporaanihappoa. Reaktiolämpötilaa pidettiin -5 - 0 °C:ssa nostamalla ja laskemalla haudetta tarpeen mukaan, kunnes reaktion alkulämpö oli haihdutettu. Kylmä haude korvattiin sitten jäähauteella ja sekoittamista jatkettiin 0 - 5 °C:n lämpötilassa 30 minuutin kokonaisreaktioajasta jäljellä olevan ajan. Sitten pH säädettiin arvoon 9 - 9,5 lisäämällä suunnilleen 2 ml 6 N suolahappoa. Dioksaani (700 ml) ja sen jälkeen liuos, jossa oli 87,5 g (0,40 mol) di-tert-butyylidikarbonaattia 200 ml:ssa dioksaania, lisättiin kerralla. Lisättiin natriumbikarbonaatti (33,6 g , 0,40 mol) ja seosta sekoitettiin 70 tunnin ajan. Lisättiin etyyliasetaatte (750 ml) ja kerrokset erotettiin ja orgaaninen faasi uutettiin vedellä (2 x 125 ml). Yhdistetyt vesipitoinen faasi ja uutteen pestiin etyyliasetaatilla (2 x 300 ml). Sitten vesipitoinen liuos kerrostettiin 750 ml:n avulla etyyliasetaatte ja lisättiin 80 ml 6 N HCl:a pH:n saattamiseksi arvoon 2,5. Muodostui sakka, joka poistettiin suodattamalla Hyflow-täytteen läpi. Vesipitoinen faasi erotettiin ja uutettiin 300 ml:lla etyyliasetaatte. Orgaaniset uutteen yhdistettiin, pestiin 300 ml:lla vettä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alennetussa paineessa noin 100 ml:n tilavuuteen. Tilavuuden pienen-tyessä kiinteä aine alkoi saostua. Sakka suodatettiin ja pestiin eetterillä. Tuote kuivattiin alennetussa paineessa; saatiin 24,1 g (36 %) otsikon yhdistettä. Tämä käytettiin suoraan seuraavassa esimerkissä.

Esimerkki 1B

(6R-trans)-3-hydroksimetyyli-7-[[[(1,1-dimetyyli-
etoksi)karbonyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-
[4.2.0]okt-2-eenikarboksyylihappodifenyyylimetyyliesterin
(1) valmistus



Suspensiota, jossa oli 44,67 g (0,135 mol) esimer-
kin 1A tuotetta (hydroksihappoa) 270 ml:ssa kuivaa THF:a,
sekoitettiin mekaanisesti. Lisättiin liuos, jossa oli
32,51 g (0,167 mol) difenyylidiatso metaania 390 ml:ssa
heksaaneja, ja seosta sekoitettiin voimakkaasti 20 tunnin
ajan. Sakka suodatettiin, pestiin heksaaneilla ja kui-
vattiin alennetussa painessa, jolloin saatiin 45,74 g
(68,2 %) otsikon yhdistettä: ¹H-NMR (Me₂SO-d₆) δ 1,41 (s,
9H), 3,59 (s, 2H), 4,22 (t, J = 6 Hz, 2H), 5,08 (d, J = 5
Hz), 5,51 (dd, J = 5 ja 8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,26 -
7,51 (m, 10H), 8,03 (d, J = 8 Hz, 1H).

Esimerkki 2

[6R,7R]-7-amino-3-[[[[4-(3-karboksi-1-syklopropyy-
li-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piper-
atsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabi-
syklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappotrifluoriasetaat-
tisuola (3)

Esimerkin 1 tuote 2 (6,40 g, 7,34 mmol) liuotettiin
kuivaan metyleenikloridiin argonilmakehässä ja jäädytet-
tiin ≈ 0 °C:n lämpötilaan jäähauteessa. Lisättiin anisoli
(1,76 ml, 16,1 mmol) ja sen jälkeen trifluorietikkahappo
(40 ml). Reaktioseosta sekoitettiin ≈ 0 °C:n lämpötilassa
30 minuutin ajan ja sitten jäädytys haude poistettiin ja
reaktioseoksen annettiin lämmetä ja sitä sekoitettiin huo-

neenlämpötilassa 4 tunnin ajan. Tämän ajan kuluttua liuotimet poistettiin kiertohaihduttimen avulla, jolloin jäljelle jäi tahmea öljy. Lisättiin tuoretta kloroformia (≈ 100 ml) ja sitten se poistettiin kiertohaihduttimen avulla ja tulokseksi saatu öljy trituroitiin etyylietterin kanssa, jolloin saatiin nahanvärinen kiinteä aine, joka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin perusteellisesti tuoreella eetterillä (4 x). Kiinteä aine 3 kuivatettiin tyhjäpumpulla (5,4 g, ≈ 100 %).

10 Esimerkki 3

[6R,7R]-3-[[[4-(3-karboksi-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-1-piperatsinyyli]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-7-[(2-tienyyliasetyyli)amino]-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihappo (4)

Esimerkin 2 tuote 3 (5,4 g, 7,34 mmol) suspendoitiin kuivaan metyleenikloridiin (270 ml) huoneenlämpötilassa argonilmakehän alla. Lisättiin N-metyyli-N-(trimeetyylisilyyli)trifluoriasetamidi (MSTFA) (7,8 ml, 42 mmol), mistä seurasi kirkas, homogeeninen, kullankeltainen liuos. Sitten 40 minuutin kuluttua lisättiin tipoittain 2-tiofeeniasetyylikloridi (1,35 ml, 11,0 mmol). Tuloksena oli samaa nahanvärinen-vaaleanruskea liuos, jota sekoitettiin 2 tunnin ajan. Reaktioseos väkevöitiin kiertohaihduttimen avulla suunnilleen 30 ml:n tilavuuteen ja sitten se trituroitiin etyylietterin kanssa, jolloin saatiin nahanvärinen kiinteä aine, joka kerättiin talteen suodattamalla ja pestiin perusteellisesti tuoreella eetterillä (5 x). Tuote 4 kuivatettiin edelleen tyhjäpumpulla (5,0 g, 93 %). Tämä tuote saatiin mikrokiteisessä muodossa seuraavasti: tuote 4 (250 mg) suspendoitiin/liuotettiin asetoniin (5 ml reagenssilaatua). Lisättiin 1,0 N HCl-liuosta (2 ml) ja seos jäähdytettiin jää-asetonihauteessa (≈ 3 °C). Tulokseksi saatu vaaleankeltainen kiinteä aine suodatettiin ja pestiin kylmällä (≈ 3 °C) vedellä ja sitten kylmällä aseto-

nilla. Tuotteen 4 mononatriumkarboksylaattisuola saatiin erittäin puhtaana käänteisfaasipylväskromatografian avulla neutraalissa tai hiukan emäksisessä pH:ssa (natriumbikarbonaatti tai pH 8,2 -puskuri/vesipitoinen asetonitriili).

5 **Esimerkki 4**

 [6R-[3(S*),6 alfa, 7 beeta]]-1-syklopropyyli-7-[3-
 [[[[[7-[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-2-[(difenyylimetoksi)karbonyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-
 [4.2.0]okt-2-en-3-yyli]metyyli]oksi]karbonyyli]amino]-1-
 10 pyrrolidinyyli]-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliini-
 nikarboksyylihappo (5)

 Kuivassa astiassa huoneenlämpötilassa (S)-7-(3-
 amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-
 dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihaponmonohydroklori-
 15 disuola (3,39 g, 8,79 mmol) suspendoitiin 250 ml:aan kuivaa metyleenikloridia. Lisättiin N-metyyli-N-(trimetyylisilyyli)trifluoriasetamidi (MSTFA) (8,5 ml, 45,8 mmol) ja tulokseksi saatua kirkasta, homogeenista liuosta sekoitettiin 30 minuutin ajan.

20 Argonilmakehän alla liuosta, jossa oli (6R-trans)-3-hydroksimetyyli-7-[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eenikarboksyylihappodifenyylimetyyliesteri 1 (7,53 g, 15,2 mmol) 250 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia, sekoitettiin 4 A -molekyyli-
 25 kylliseuloilla 30 minuutin ajan ja sitten se siirrettiin tiputusuppiloon kanyylin avulla. Tämä liuos lisättiin samanaikaisesti liuoksen kanssa, jossa oli N,N-di-isopropyylietyyliamiini (iPr₂NEt) (2,6 ml, 15,2 mmol) 250 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia, kylmään (0 - 5 °C) fosgeenin
 30 liuokseen (7,9 ml 1,93 M liuosta tolueenissa, 15,2 mmol) 250 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia. Samanaikaisesti tapahtuneet lisäykset saatiin päätökseen 12 minuutin kulussa, minkä jälkeen sekoittamista jatkettiin 0 - 5 °C:n lämpötilassa vielä 10 minuutin ajan. Jäähdytyschaude poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin ympäröivässä lämpöti-
 35

lassa 45 minuutin ajan. Tämän ajan kuluttua reaktioseosta väkevöitiin suurtyhjössä 20 minuutin ajan, jolloin reaktioseoksen annettiin jäähtyä, kun liuotinta poistettiin. Tämä kefeemikloroformaattivälituotteen jäähdytetty liuos lisättiin sitten (käyttäen kanyyliä) silyloidun kinolonin liuokseen, joka oli valmistettu, kuten edellä on kuvattu, ja saatu liuos jäähdytettiin $\approx 0 - 5\text{ }^{\circ}\text{C}$:n lämpötilaan. Kefeemikloroformaattiliuoksen lisääminen kesti 11 minuuttia. Sitten reaktioseosta sekoitettiin vielä 10 minuutin ajan $\approx 0 - 5\text{ }^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa, minkä jälkeen haude poistettiin ja seosta sekoitettiin ympäröivässä lämpötilassa 3 tunnin ajan. Reaktioseosta käsiteltiin pH 4 -puskuriliuoksella (45 ml) sekoittaen voimakkaasti 15 minuutin ajan. Liukene-maton aine poistettiin suodattamalla ja suodos pestiin pH 4 -puskurilla/kyllästetyllä suolaliuoksella suhteessa 10 : 1 (3 x 125 ml) ja sitten kyllästetyllä suolaliuoksella (1 x 125 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin pieneen tilavuuteen kiertohaihduttimen avulla. Lisättiin dietyylieetteriä tuotteen saostamiseksi ja seosta jäähdytettiin ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) yön yli. Kiinteä aine kerättiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 4,38 g (57,1 % teoreettisesta saannosta) otsikon yhdistettä 5.

Esimerkki 5

[6R-[3(S*), 6 alfa,7 beeta]]-7-amino-3-[[[[[1-(3-karboksi-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylihapon trifluoriasetaattisuola (6)

Liuos, jossa oli esimerkin 4 tuote 5 (8,40 g, 9,63 mmol) ja anisoli (2,5 ml, 23,0 mmol) metyleenikloridissa (160 ml), jäähdytettiin $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:n lämpötilaan argonilmakehän alla. Liuokseen lisättiin kylmää ($0 - 5\text{ }^{\circ}\text{C}$) trifluorietikahappoa (TFA) (160 ml) tipoittain 24 minuutin kuluessa. Reaktioseosta sekoitettiin $0 - 5\text{ }^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa 3 tunnin ja 45 minuutin ajan ja sitten haude poistettiin ja

sekoittamista jatkettiin ympäröivässä lämpötilassa 15 minuutin ajan. Reaktioseos väkevöitiin kiertohaihduksen avulla syvän punaiseksi, öljymäiseksi kumijäännökseksi.

Lisättiin metyleenikloridia ja seos väkevöitiin jälleen. Öljymäiseen kumijäännökseen lisättiin etyylietteriä ja seosta sekoitettiin ja pullon seinämiä raaputettiin spaattelilla, kunnes syvänpunainen, öljymäinen kumijäännös oli jähmettynyt täydellisesti keltaiseksi kiinteäksi aineeksi. Kiinteä aine suodatettiin, pestiin eetterillä ja kuivattiin suurtyhjössä, jolloin saatiin 7,05 g (100 %) otsikon yhdistettä 6.

Esimerkki 6

[6R-[3(S*), 6 alfa, 7 beeta]]-3-[[[[[1-(3-karboksi-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinoliinyyli-3-pyrrolidinyyli]amino]karbonyyli]oksi]metyyli]-7-[(syaaniasetyyli)amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]-okt-2-eeni-2-karboksyylihapon mononatriumsuola (7)

Syaaniasetyylikloridi valmistettiin lisäämällä oksalyylikloridi (1,0 ml, 11,5 mmol) suspensioon, jossa oli syaanietikkahappo (0,98 g, 11,5 mmol) ja dimetyyliformamidi (15 µl) metyleenikloridissa (25 ml), 0 °C:n lämpötilassa ja argonilmakehän alla. Seosta sekoitettiin 5 minuutin ajan ja sitten jäähdytyslaite poistettiin ja sekoittamista jatkettiin ympäröivässä lämpötilassa 2 tunnin ajan. Kirkas liuos laimennettiin 10 ml:lla metyleenikloridia ja väkevöitiin suurtyhjössä alkuperäistä tilavuutta pienempään tilavuuteen. Jäljelle jääneeseen liuokseen lisättiin metyleenikloridia (40 ml) syaaniasetyylikloridiliuoksen tilavuuden saamiseksi noin 60 ml:ksi.

Erillisessä astiassa esimerkin 5 tuote 6 (4,5 g, 6,25 mmol) suspendoitiin kuivaan metyleenikloridiin (65 ml) ja suspensio jäähdytettiin 0 °C:n lämpötilaan. Suspensioon lisättiin trietyyliamiinia (3,9 ml, 28,0 mmol) ti-poittain, kunnes kaikki kiinteä aine oli reagoanut ja tehty liukoiseksi. (Vaihtoehtoisena menetelmänä voidaan käyt-

tää N-metyyli-N-(trimetyyllisilyyli)trifluoriasetamidia (MSTFA) trietyyliamiinin sijasta. Kun käytetään MSTFA:a, ei tarvita happamaksi tekemistä HCl:n avulla, kuten jäljempänä on kuvattu.) Syaaniasetyylikloridiliuos lisättiin sitten kefeemiin 11 minuutin kuluessa. Seosta sekoitettiin 0 - 5 °C:n lämpötilassa 80 minuutin ajan. Reaktioseos väkevöitiin ja tulokseksi saatu öljymäinen kumijäännös tehtiin liukoiseksi lisäämällä pH 7,8 -puskurin ja kyllästetyn vesipitoisen natriumbikarbonaatin seos pitäen seoksen pH-arvo alueella 7,8 - 8,1. Tämä samaa liuos tehtiin happamaksi pH-arvoon 4 2 N HCl:n avulla. Kiinteä aine kerättiin talteen suodattamalla ja pestiin useita kertoja vedellä, jotta varmistettiin trietyyliamiinihydrokloridin täydellinen poistaminen. Tämä kiinteä aine liuotettiin sitten puskuri-bikarbonaattiseokseen ja tähän liuokseen lisättiin asetonitriiliä, kunnes liuos sisälsi ~ 5 % asetonitriiliä tilavuuden mukaan. Tämä samaa liuos puhdistettiin C₁₈-piidioksidi-käänteisfaasipylväskromatografian avulla (pylvään koko: 5,4 cm ulkohalkaisija x 15 cm). Tuote eluoitiin pylvästä gradientin asetonitriili/pH 7,8 -puskuri (asetonitriili 8 - 20 %) avulla. Puhdasta tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja pakastekuivattiin. (Vaihtoehtoisesti tämä pakastuskuivausvaihe voidaan jättää pois ja tuotetta sisältävistä fraktioista poistetaan suola asetonitriilin poistamisen jälkeen.) Pakastekuivattu aine liuotettiin ja siitä "poistettiin suola" käyttäen lyhyttä C₁₈-piihappogeelipylvästä (pylvään koko: 8,4 cm ulkohalkaisija x 5 cm). Pylväs pestiin 3 l:lla (12 - 14 pylvään tilavuutta) vettä ja sitten tuote eluoitiin vedellä/asetonitriilillä suhteessa 3 : 1. Puhdasta tuotetta sisältävät fraktiot pakastekuivattiin, jolloin saatiin 1,75 g (41 %) otsikon yhdistettä 7. Lisää tuotetta (0,80 g, 18 %) saatiin puhdistamalla edelleen vähemmän puhtaat fraktiot (konnaissaanto 59 %).

Esimerkki 7

[6R-[3(R*), 6 alfa, 7 beeta]]-1-syklopropyyli-7-
 [3-[[[[[7-[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-2-[(di-
 fenyylietoksi)karbonyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-
 5 [4.2.0]okt-2-en-3-yyli]metyyli]oksi]karbonyyli]amino]-1-
 pyrrolidinyyli]-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliini-
 nikarboksyylihappo (8)

Otsikon yhdiste 8 valmistettiin (R)-7-(3-amino-1-
 pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-
 10 4-okso-3-kinoliinikarboksyylihapon avulla käyttäen menetelmää,
 joka on kuvattu edellä esimerkissä 4.

Esimerkki 8

[6R-[3(R*), 6 alfa, 7 beeta]]-7-amino-3-[[[[[1-(3-
 karboksi-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-
 15 7-kinolinyyli)-3-pyrrolidinyyli]amino]karbonyyli]oksi]me-
 tyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeeni-2-kar-
 boksyylihapon trifluoriasetaattisuola (9)

Otsikon yhdiste 9 valmistettiin yhdisteestä 8 käyttäen menetelmää, joka on kuvattu edellä esimerkissä 5.

20 Esimerkki 9

[6R-[3(R*), 6 alfa, 7 beeta]]-3-[[[[[1-(3-karboksi-
 1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinoli-
 nyyli-3-pyrrolidinyyli]amino]karbonyyli]oksi]metyyli]-7-
 [(syaaniasetyyli)amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]-
 25 okt-2-eeeni-2-karboksyylihapon mononatriumsuola (10)

Otsikon yhdiste 10 valmistettiin yhdisteestä 9 käyttäen menetelmää, joka on kuvattu edellä esimerkissä 6.

Esimerkki 10

[6R,7R]-1-syklopropyyli-7-[3-[[[[[7-[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-2-[(difenyylimetoksi)karbonyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-en-3-yyli]metyyli]oksi]karbonyyli]amino]-1-[R,S]pyrrolidinyyli]-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo (11)

35 Otsikon yhdiste 11 valmistettiin raseemisesta 7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-

dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylimahaposta käyttäen menetelmää, joka on kuvattu edellä esimerkissä 4.

Esimerkki 11

5 [6R,7R]-7-amino-3-[[[[1-(3-karboksi-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli)-3-[R,S]-pyrrolidinyyli]amino]karbonyyli]oksi]metyyli]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylimahapon trifluoriasetaattisuola (12)

10 Otsikon yhdiste 12 valmistettiin yhdisteestä 11 käyttäen menetelmää, joka on kuvattu edellä esimerkissä 5.

Esimerkki 12

15 [6R,7R]-3-[[[[1-(3-karboksi-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-7-kinolinyyli-3-[R,S]pyrrolidinyyli]amino]karbonyyli]oksi]metyyli]-7-[(syaaniasetyyli)amino]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4.2.0]okt-2-eeni-2-karboksyylimahapon mononatriumsuola (13)

Otsikon yhdiste 13 valmistettiin yhdisteestä 12 käyttäen menetelmää, joka on kuvattu edellä esimerkissä 6.

20 Esimerkeissä 4, 7 ja 10 käytetyt kinolonit valmistettiin seuraavasti:

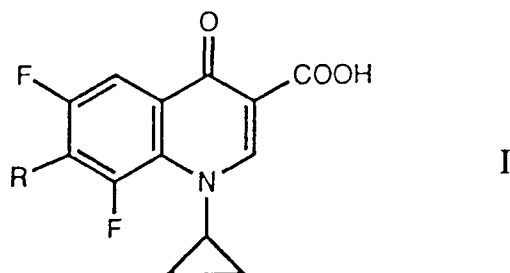
(S)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylimahappo valmistettiin saattamalla 1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinolonikarboksyylimahappo reagoimaan (S)-3-(asetyyliamino)-1-pyrrolidiinin kanssa kuumentamalla pyridiinissä ja käsittelemällä HCl:lla. 1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylimahappo valmistettiin, kuten on esitetty US-patentissa 4 655 079.

30 (R)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylimahappo valmistettiin saattamalla 1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylimahapporeagoimaan (R)-3-(asetyyliamino)-1-pyrrolidiinin kanssa kuumentamalla pyridiinissä ja käsittelemällä HCl:lla.

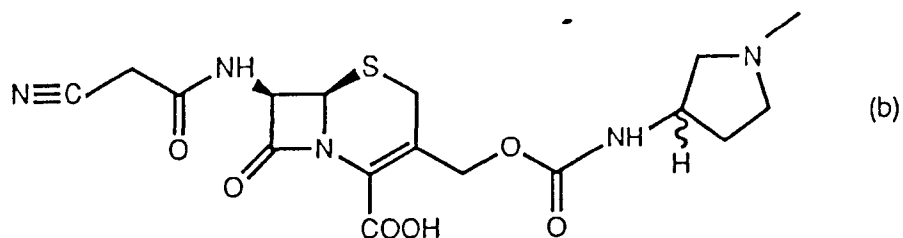
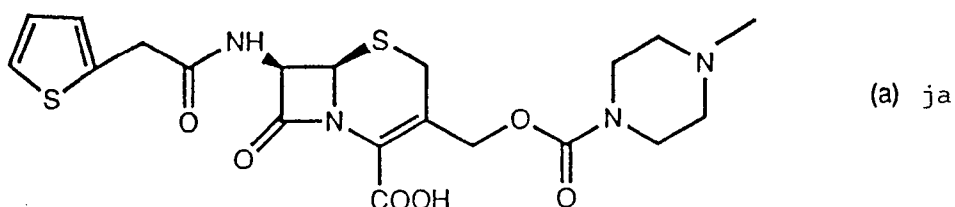
Raseeminen 7-(3-amino-1-pyrrolidinyyli)-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydroksi-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo valmistettiin saattamalla 1-syklopropyyli-6,7,8-trifluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihappo, 3-[(tert-butoksikarbonyyli)amino]pyrrolidiini ja trietyyliamiini reagoimaan keskenään asetonitriilissä 7-[3-(tert-butoksikarbonyyli)amino]-1-pyrrolidinyyli]-1-syklopropyyli-6,8-difluori-1,4-dihydro-4-okso-3-kinoliinikarboksyylihapon muodostamiseksi, joka sitten suspendoitiin 6 M suolahappoon ja etikkahappoon ja saatua suspensiota kuumennettiin 60 °C:n lämpötilassa 4 tunnin ajan ja sitten sitä sekoitettiin huoneenlämpötilassa (esim. 21 °C) yön yli. Liuos suodatettiin ja väkevöitiin. Jäännös triturtoitiin EtOH:n/eetterin (1 : 1) kanssa ja kiinteät aineet pestiin eetterillä, jolloin saatiin edellä mainittu kinoloni.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kefalosporiini johdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava

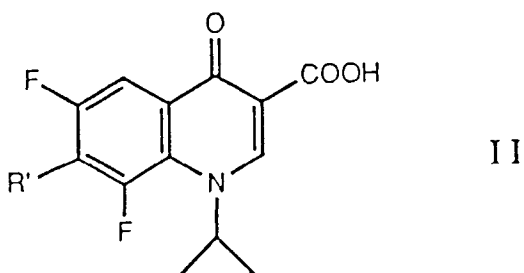


jossa R esittää yhtä seuraavista ryhmistä



ja näiden yhdisteiden vastaavien, helposti hydrolysoitavien, farmaseuttisesti hyväksyttävien estereiden ja farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden estereiden ja suolojen hydraattien valmistamiseksi, tunnettu siitä, että menetelmässä

a) asyloidaan yhdiste, jolla on yleinen kaava



jossa R' on ryhmä, joka vastaa ryhmää R kantaen substituoimatonta aminoryhmää kefalosporiiniytimen asemassa 7, tai sen happoadditiosuola, tai

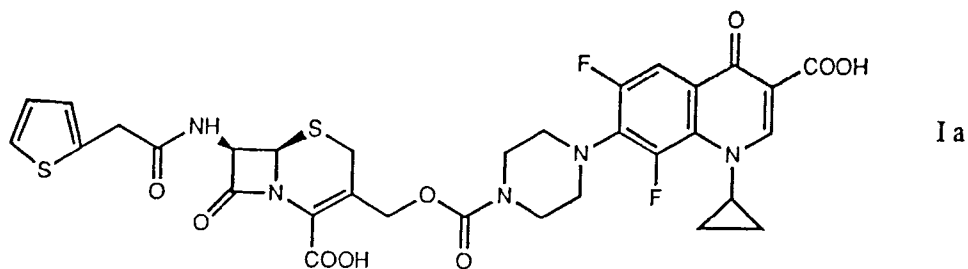
b) kaavan I mukaisen yhdisteen helposti hydrolysoitavan, farmaseuttisesti hyväksyttävän esterin valmistamiseksi kaavan I mukainen karboksyylihappo saatetaan vastavaan esteröintiin tai

c) kaavan I mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja hydraattien tai mainittujen suolojen hydraattien valmistamiseksi muutetaan kaavan I mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai hydraatiksi tai tämän suolan hydraatiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

15

20



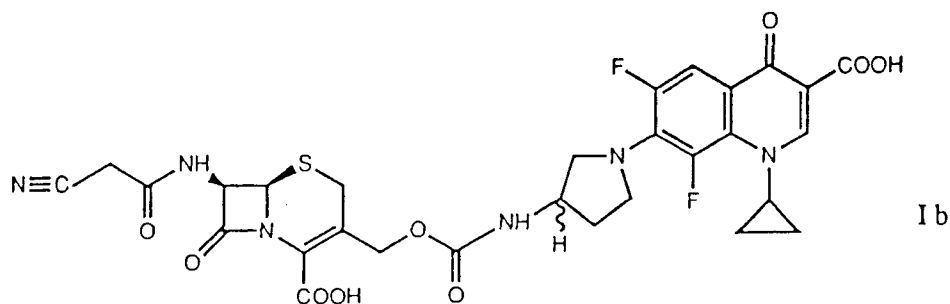
ja tämän yhdisteen vastaavien, helposti hydrolysoitavien, farmaseuttisesti hyväksyttävien estereiden ja farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja kaavan Ia mukaisen yhdisteen ja sen estereiden ja suolojen hydraattien valmistamiseksi, tunnettu siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöaineita.

25

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

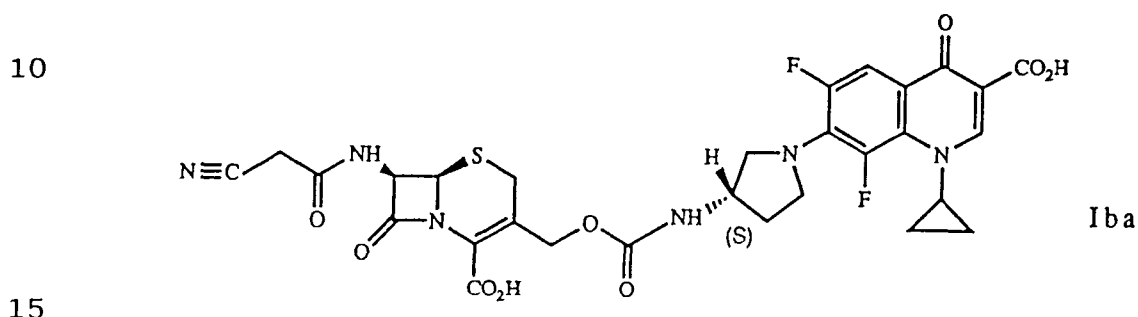
30

35



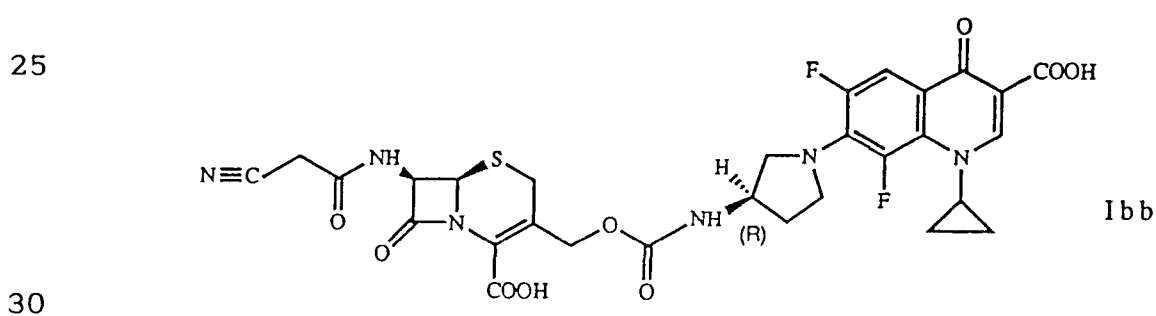
ja tämän yhdisteen vastaavien, helposti hydrolysoitavien, farmaseuttisesti hyväksyttävien estereiden ja farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja kaavan Ib mukaisen yhdisteen ja sen estereiden ja suolojen hydraattien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöaineita.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



ja tämän yhdisteen vastaavien, helposti hydrolysoitavien, farmaseuttisesti hyväksyttävien estereiden ja farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja kaavan Iba mukaisen yhdisteen ja sen estereiden ja suolojen hydraattien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöaineita.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



ja tämän yhdisteen vastaavien, helposti hydrolysoitavien, farmaseuttisesti hyväksyttävien estereiden ja farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja kaavan Ibb mukaisen yhdisteen ja sen estereiden ja suolojen hydraattien valmis-

tamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaa-
vasti substituoituja lähtöaineita.

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 5 mu-
kaisten lopputuotteiden käyttö lääkkeiden valmistamiseksi
5 infektioautien hoitamiseksi ja ennaltaehkäisemiseksi.