



C (45) Patenti on myönnetty
patentti- ja rekisterihallitukselle 31.12.1988

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 501/04, 501/18

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	834648
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	16.12.83
(23) Alkuperä - Giltighetsdag	16.12.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	18.06.84
(44) Nähtäväksipanon ja kuuljulkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.12.87
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	17.12.82
EP 82402328.7 Toteennäytetty-Styrkt	

(71) Ici Pharma, 6 rue Blanche, Enghien-les-Bains, Ranska-Frankrike(FR)
Imperial Chemical Industries PLC, Imperial Chemical House, Millbank,
London, Iso-Britannia-Storbritannien(GB)

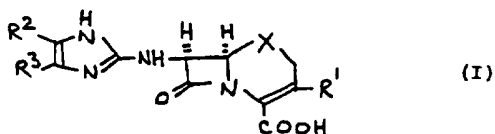
(72) Frederic Henri Jung, Rilly la Montagne,
Annie Antoinette Olivier, Reims, Ranska-Frankrike(FR)
Frank Loftus, Macclesfield, Cheshire, Iso-Britannia-Storbritannien(GB)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä 7-imidatsolyyliaminokefalosporiini johdannaisten valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av 7-imidazolylaminocefalosporinderivat

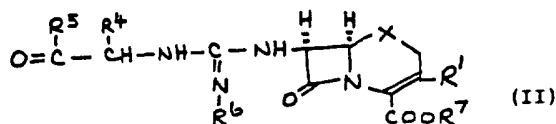
(57) Tiivistelmä

Menetelmä kaavan I mukaisen kefalosporiini-
johdannaisen sekä sen farmaseuttisesti hyväk-
syttävien happoadditio- ja emäsadditiosuolo-
jen valmistamiseksi,



jossa kaavassa X on rikki, happi tai sulfi-
nyyli; R¹ on mikä tahansa C₃-substituentti,
joka tunnetaan tekniikan tasolla bakteerien
vastaisten kefalosporiinien yhteydessä; R²
on vety tai C₁-C₆-alkyyli; R³ on vety tai
C₁-C₆-alkyyli.

Menetelmässä syklisoidaan yhdiste, jolla on
kaava II

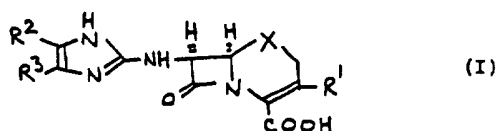


tai sen johdannainen, jonka karboksyyli-
ryhmä on suojattu, tai sen happoadditiosuola, jol-
loin R⁴ ja R⁵ merkitsevät kumpikin samaa kuin
R² ja R³, R⁶ on typen suojaryhmä ja R⁷ on
vety tai jokin tekniikan tasolla tunnetuista
kefalosporiini-3-karboksyylihapon suojaryh-
mistä; jonka jälkeen, jos tuotteessa on syk-
lisoinnin jälkeen suojaryhmä R⁷ (jolloin R⁷
on muu kuin vety), suojaryhmä R⁷ korvataan
tavanomaisin keinoin vedyllä; ja jonka jälkeen,
jos kaavan I yhdiste saadaan vapaan emäksen
tai suolan muodossa ja halutaan saada
vastaavasti farmaseuttisesti hyväksyt-
tävä suola tai vapaa emäs, suoritetaan
tavanomaisin keinoin tarvittava konver-
sio vapaaksi emäkseksi tai suolaksi.

(57) Sammandrag

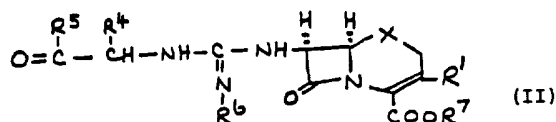
Uppfinningen hänför sig till ett förfarande för framställning av ett cefalosporinderivat med formeln

I



eller farmaceutiskt godtagbara syraadditions- och basadditionssalter därav, varvid X i formeln är svavel, syre eller sulfinyl; R^1 är någon av C-3-substituenterna från inom branschen kända antibakteriellt aktiva cefalosporiner; R^2 är väte eller C_1 - C_6 -alkyl; R^3 är väte eller C_1 - C_6 alkyl.

Enligt förfarandet cykliseras en förening med formeln II



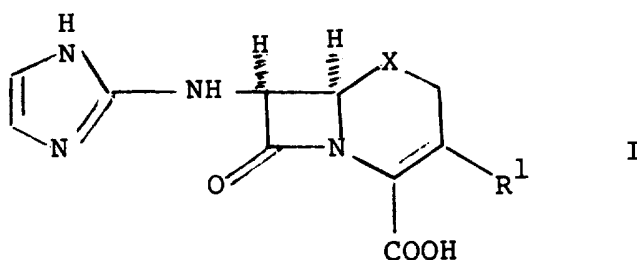
eller ett derivat därav, vari karboxylgruppen är skyddad, eller ett syraadditionssalt därav, varvid R^4 och R^5 vardera har samma betydelse som R^2 och R^3 , R^6 är en kväveskyddsgrupp och R^7 är väte eller någon av de inom branschen kända cefalosporin-3-karboxylsyra-skyddsgrupperna, varefter, då produkten från cykliseringen ännu innehåller skyddsgruppen R^7 (då R^7 är annat än väte), skyddsgruppen R^7 ersätts med väte genom sedvanliga procedurer, och varefter, då föreningen med formeln I erhålls i form av en fri bas eller ett salt, och då ett farmaceutiskt godtagbart salt eller en dito fri bas erfordras, eventuella behövliga omvandlingar företages mellan den fria basen och saltet på sedvanligt sätt.

Menetelmä 7-imidatsolyyliaminokefalosporiinijohdannaisten valmistamiseksi

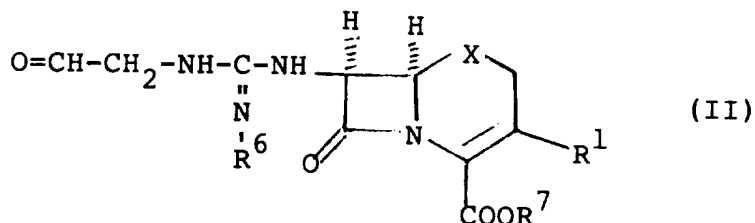
Keksintö koskee menetelmää antibakteeristen 7-imidatsolyyliaminokefalosporiinijohdannaisten valmistamiseksi.

EP-hakemusjulkaisussa 31708 ja 55562 on kuvattu kefalosporiinijohdannaista, joissa on valinnaisesti substituoitu imidatsol-2-yyliaminoradikaali kefalosporiiniytimen 7-asemassa. Julkaisujen mukaan imidatsolirenkaan suositeltava liittämistapa on 7-aminokefalosporiinijohdannaisen reaktio valinnaisesti substituoituneen 2-fluori-imidatsolin kanssa. Mutta tällaisten 2-fluori-imidatsolien valmistus on hankalaa ja aikaavieppä. EP-hakemusjulkaisussa 72608 kuvataan näiden samojen johdannaisten valmistusta antamalla 7-aminokefalosporiinin reagoida 2,2-dialkoksisisyanamidin kanssa. Tämä keksintö tarjoaa mukavan vaihtoehdon tarvittavien 7-(imidatsol-2-yyli)aminokefalosporiinijohdannaisten syntetisoimiseksi helposti saatavissa olevista lähtöaineista. Reaktiossa saannot ovat suurempia kuin aikaisemmin ja tuotteen puhtauskin on parempi.

Keksinnön mukaisesti tarjotaan menetelmää 7-imidatsolyyliaminokefalosporiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I



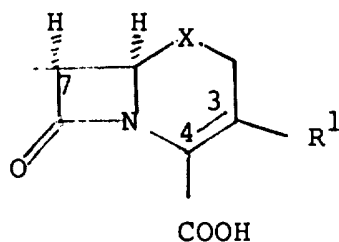
jossa X on rikki tai sulfinyyli ja R^1 on mikä tahansa C_3 -substituentti, joka tunnetaan bakteerien vastaisiin kefalosporiineihin liittyvän tekniikan alalla, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditio- ja emäsadditiosuolojen valmistamiseksi. Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että syklisoidaan yhdiste, jolla on kaava II



10 tai sen johdannainen, jossa karbonyyliryhmä on suojattu, tai sen happoadditiosuola, jolloin X ja R^1 merkitsevät kuten yllä, R^6 on typen suojaryhmä ja R^7 on vety tai jokin tekniikan alalla tunnetuista kefalosporiini-3-karboksyylihappon suojaryhmistä; jonka jälkeen, jos tuotteessa on sykli-

15 soinnin jälkeen suojaryhmä R^7 (jolloin R^7 on muu kuin vety), suojaryhmä R^7 korvataan tavanomaisin keinoin vedyllä; ja jonka jälkeen, jos kaavan I mukainen yhdiste saadaan vapaan emäksen tai suolan muodossa ja halutaan saada vastaavasti farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai vapaa emäs, suoritetaan tavanomaisin keinoin tarvittava konver-

20 sio vapaan emäksen ja suolan välillä. Todettakoon, että yllä olevassa kaavassa I ja koko selityksessä kaavaa III



olevan kefeemiytimen stereokemia käsittää absoluuttikonfiguraation. Todettakoon myös, että kun X on sylfinyyli, hapella voi olla R- tai S-absoluuttikonfiguraatio tai näiden kahden sekamuoto. Todettakoon edelleen, että joskin imidatsolirenkaan kaksoissidokset on merkitty määrättyihin ase-

30 miin, muut tautomeeriset muodot ovat määrättyissä tapauksissa mahdollisia, ja nämä tautomeeriset muodot kuuluvat tämän patentin piiriin. On kuitenkin huomattava, että kefalosporiinin delta-3-kaksoissidoksella on kiinteä asema.

35

5

10

15

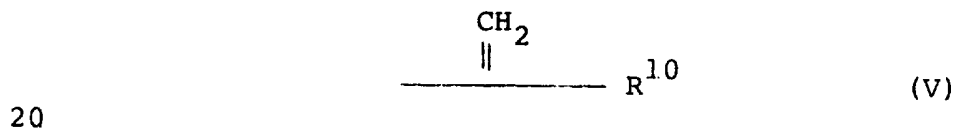
20

25

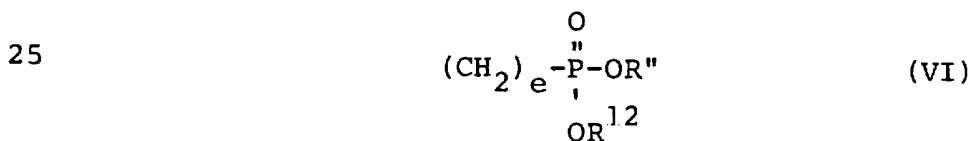
30

$$\begin{array}{c} \text{R}^8 \\ \diagup \\ -\text{CH}=\text{CH} \\ \diagdown \\ \text{R}^9 \end{array} \quad (\text{IV})$$

- jossa R^8 ja R^9 ovat samoina tai erilaisina vety, C_1-C_6 -alkyyli, C-C-sykloalifaattinen ryhmä, fenyyli, fenyyli- C_1-C_6 -alkyyli (esim. bentsyyli, 2-fenyylietyyli), formyyl, syaani, karboksi, C_2-C_6 -alkoksikarbonyyli, sulfo, C_1-C_6 -alkaanisulfinyyli, C_1-C_6 -alkaanisulfonyyli, C_1-C_6 -alkoksi, C_1-C_6 -alkyyliitio, karbamoyyli, nitro, C_1-C_6 -hydroksialkyyli, metyylikarbamoyylioksimetyyli, bentsyylikarbamoyylioksimetyyli, C_2-C_6 -alkoksimetyyli, C_2-C_6 -alkyyliitiometyyli, 2-halogeenietoksimetyyli, syklopentyylioksimetyyli, bentsyylioksimetyyli tai C_3-C_8 -alkanoyylioksimetyyli tai kaavaa CH_2SHet^I , jossa Het^I on 1,3,4-tiadiatsol-2-yyli tai 1,3,4-oksadiatsol-2-yyli, molemmat valinnaisesti substituoituna 5-asemassa metyyllillä, 1H-triatsol-5-yyli, valinnaisesti substituoituna 1-asemassa metyyllillä, tai 1H-1,2,3-triatsol-4-yyli;
- c) radikaaleja, jotka ovat kaavaa V

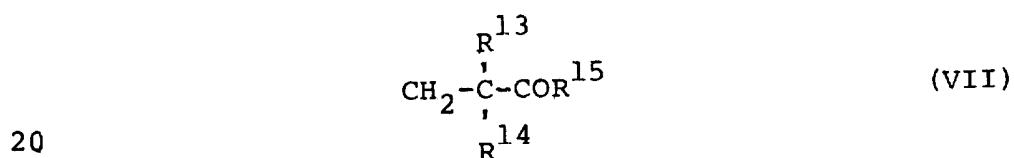


- jossa R^{10} on syaani, karboksi tai C_2-C_6 -alkoksikarbonyyli;
- d) radikaaleja, jotka ovat kaavaa VI



- jossa R^{11} ja R^{12} ovat samoina tai erilaisina vety tai C_1-C_6 -alkyyli ja e on 1-4;
- e) radikaaleja, jotka ovat kaavaa CH_2Y , jossa Y on atomi tai ryhmä, joka on nukleofiilitähde tai nukleofiilitähteen johdannainen, jolloin tällaisena nukleofiilinä tai sen tähteenä voi olla
- A. C_3-C_{15} -trialkyyliamiineja;

- B. heterosyklisiä amiineja, joissa on enemmän kuin yksi heteroatomi ja vähintään yksi heteroatomi on tyyppi;
 C. pyridiinejä, jotka valinnaisesti on substituoitu 1-3 substituentilla ryhmästä halogeeni, C₁-C₆-alkyyli, fenyylili, bentsyyli, C₂-C₁₀-alkoksialkyyli, C₃-C₁₀-alkanoyylioksimetyyli, formyylili, karbamoyyli, C₂-C₆-alkanoyylioksi, C₂-C₆-alkoksikarbonyyli, C₁-C₆-alkoksi, fenoksi, bentsyylioksi, C₁-C₆-alkyyliitio, fenyylitio, bentsyyliitio, syaani, hydroksi, C₂-C₆-alkyylikarbamoyyli, C₃-C₁₀-dialkyyli-
 10 karbamoyyli, C₂-C₆-(hydroksialkyyli)karbamoyyli ja C₂-C₆-karbamoyylialkyyli;
 D. atsidi;
 E. amino, C₁-C₆-alkanoyyliamino ja bentsooyyliamino;
 F. syanidi, pyrroleja ja substituoituja pyrroleja;
 15 G. nukleofiilejä, jotka synnyttävät radikaalin R¹, joka on kaavaa VII



- jossa R¹³ ja R¹⁴ ovat samoina tai erilaisina vety, syaani, C₁-C₆-alkyyli, C₂-C₆-alkoksikarbonyyli, mono- tai difenyylili(C₁-C₆)alkoksikarbonyyli, C₂-C₆-alkanoyyli, fenyylili-
 25 (C₁-C₆)alkyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli tai fenyylili valinnaisesti substituoituna yhdellä tai kahdella radikaalilla ryhmästä halogeeni, C₁-C₆-alkyyli, C₁-C₆-alkoksi, C₁-C₆-alkyyliamino, nitro ja amino, ja R¹⁵ on vety, C₁-C₆-alkyyli, fenyylili(C₁-C₆)alkyyli, syklopentyyli
 30 tai sykloheksyyli tai fenyylili valinnaisesti substituoituna yhdellä tai kahdella substituentilla ryhmästä halogeeni, C₁-C₆-alkyyli, C₁-C₆-alkoksi ja C₁-C₆-alkyyliamino;
 H. tiourea valinnaisesti substituoituna C₁-C₆-alkyyliillä, fenyylillä tai C₅-C₇-alisyklyyllillä, ditiokarbamaatteja,
 35 tioamideja substituoituina C₁-C₆-alkyyliillä tai fenyylillä

tai tiosemikarbatsideja, tiosulfaatteja tai fenyyllitio-
happoja ja -ditiohappoja, jotka ovat kaavaa VIII



- 5 jossa R^{16} ja R^{17} ovat samoina tai erilaisina vety, C_1 - C_6 -alkyyli, C_2 - C_6 -hydroksialkyyli, C_3 - C_8 -alkyyliaminoalkyyli, C_4 - C_{10} -dialkyyliaminoalkyyli tai fenyyli, tai R^{16} ja R^{17} muodostavat yhdessä pyrrolidiini-, piperidii-
10 ni- tai morfoliinirenkaan tai piperatsiinirenkaan, joka typen kohdalla on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai kahdella (kvartaarisessa muodossa olevalla) radikaalilla ryhmästä C_1 - C_6 -alkyyli ja C_3 - C_6 -alkenyli;
I. yhdisteitä, jotka ovat kaavaa $\text{R}^{18}\text{S}(\text{O})_d\text{H}$, jossa d on
15 0, 1 tai 2 ja R^{18} on C_1 - C_6 -alkyyli, C_5 - C_7 -alisykli, fenyyli valinnaisesti substituoituna karboksilla, tai fenyyli-
(C_1 - C_6)alkyyli tai 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas (osaksi tai täysin tyydyttymätön), jossa on 1-4 typpi-
20 atomia, jossa renkaassa voi lisäksi olla (mikäli mahdollista) happi- ja/tai rikkiatomi, jolloin tyyppi voi olla oksidimuodossa, joka heterosyklinen rengas voi olla fuusioitunut toiseen samaa merkitsevään heterosykliseen renkaaseen tai voi olla fuusioitunut bentseenirenkaaseen; yllä mainittu fenyyli, fenyylialkyyli, heterosyklinen tai fuusioitunut bentseenirengas on valinnaisesti substituoitu
25 (mikäli mahdollista) yhdellä tai kahdella substituentilla ryhmästä halogeeni, C_1 - C_6 -alkyyli, C_1 - C_6 -halogeenialkyyli, fenyyli, C_2 - C_6 -alkenyli, C_1 - C_6 -alkoksi, okso, hydroksi, merkpto, amino, karboksi, syaani, isotiosyanaatti, karbamoyyli, sulfamoyyli, C_2 - C_6 -alkoksikarbonyyli, C_3 - C_6 -alkenylioksikarbonyyli, fenyyli(C_1 - C_6)-alkyylikarbonyyli, fenoksikarbonyyli, C_2 - C_6 -hydroksialkyyli, C_3 - C_6 -dihydroksialkyyli, sulfoamino ja C_1 - C_6 -alkaanisulfonyyliamino sekä radikaaleja, jotka ovat kaavaa $\text{B}-\text{R}^{19}$, jossa B on suora tai
35 haarautunut C_2 - C_8 -ketju, jonka voi katkaista rikki, happi, NH tai C_1 - C_6 -N-alkyyli, ja R^{19} on hydroksi, merkpto, syaani,

- C_1-C_6 -alkyyliamino, karboksi, sulfo, karbamoyyli, sulfa-
 moyyli, amidino, guanidino, C_2-C_6 -alkoksikarbonyyli,
 C_2-C_6 -alkyylikarbamoyyli, C_2-C_6 -dialkyylikarbamoyyli,
 C_1-C_6 -alkyylisulfamoyyli, C_2-C_6 -dialkyylisulfamoyyli,
 5 sulfoamino, ureido, C_1-C_6 -alkoksi, C_1-C_6 -alkyyilitio,
 C_1-C_6 -alkaanisulfonyyli, C_2-C_6 -alkanoyyli ja C_2-C_6 -alkano-
 yylioksi ja radikaaleja, jotka ovat kaavaa $-B-R^{20}$, jossa
 R^{20} on C_1-C_6 -alkyyli tai kaavaa $B-R^{19}$, jossa B ja R^{19}
 merkitsevät kuten yllä, ja radikaaleja, jotka ovat kaa-
 10 vaa $NR^{21}R^{22}$, jossa R^{21} ja R^{22} ovat samoina tai erilaisi-
 na C_1-C_6 -alkyyli, ryhmiä, jotka ovat kaavaa $B-R^{19}$, jossa
 B ja R^{19} merkitsevät kuten yllä, C_1-C_6 -alkoksikarbonyyli,
 C_2-C_6 -alkanoyyli, karbamoyyli, C_2-C_6 -alkyylikarbamoyyli
 tai C_3-C_{10} -dialkyylikarbamoyyli;
 15 J. radikaaleja, jotka ovat kaavaa $R^{23}-OH$, jossa R^{23} on
 vety, C_1-C_6 -alkyyli, C_3-C_6 -alkenyyl, C_3-C_6 -alkynyyl, C_5-C_7 -sykloalkyyli, C_6-C_{12} -sykloalkyylialkyyli, fenyyli,
 fenyyli(C_1-C_6)alkyyli tai furfuryyli, joista jokainen voi
 olla substituoitu yhdellä tai kahdella radikaalilla ryh-
 20 mästä halogeeni, C_1-C_6 -alkyyli, nitro, hydroksi, karb-
 oksi, C_2-C_6 -alkanoyylioksi, C_2-C_6 -alkoksikarbonyyli, C_2-C_6 -
 alkanoyyli, C_1-C_6 -alkaanisulfonyyli, C_1-C_6 -alkoksisulfo-
 nyyl, amino, C_1-C_6 -alkyyliamino ja C_2-C_6 -alkanoyyliamino,
 tai R^{23} on karbamoyyli;
 25 K. radikaaleja, jotka ovat kaavaa $R^{24}-Q-COOH$, jossa Q on
 suora sidos, happi, rikki tai NH, ja R^{24} on
 (I) vety tai C_1-C_6 -alkyyli, jonka voi katkaista happi,
 rikki tai NH ja/tai joka on substituoitu syaanilla, karb-
 oksilla, metoksikarbonyylillä, etoksikarbonyylillä, hydr-
 30 oksilla, karboksikarbonyylillä, aminolla tai NH:lla;
 (II) C_2-C_6 -alkenyyl, jonka voi katkaista happi, rikki
 tai NH;
 (III) fenyyli, hydroksifenyyli, kloorifenyyli, fluorifenyy-
 li, tolyyli, nitrofenyyli, aminofenyyli, metoksifenyyli,
 35 metyyllitiofenyyli, tienyyli, pyridyyli, sykloheksyyli,

syklopentyyli, sydnonyyli, naftyyli tai etoksinaftyyli;
tai

(IV) $R^{25}-(CH_2)_g$, jossa R^{25} merkitsee kuten R^{24} kohdassa (I) yllä ja g on 1-4;

5 (f) radikaaleja, jotka ovat kaavaa IX



jossa R^{26} on

10 1) C_1-C_6 -alkyyli (esim. metyyli), L2-amino-2-karboksietyyli tai fenyyli;

2) pyridyyli tai sen N-oksidi;

3) pyridatsin-3-yyli substituotuna 6-asemassa C_1-C_6 -alkyyllillä (esim. metyyllillä), metoksilla, aminolla tai
15 C_1-C_6 -asyyliaminolla (esim. asetyyliaminolla) tai sen N-oksidi tai pyrimidin-2-yyli tai tetratsolo[4,5-b]pyridatsin-6-yyli;

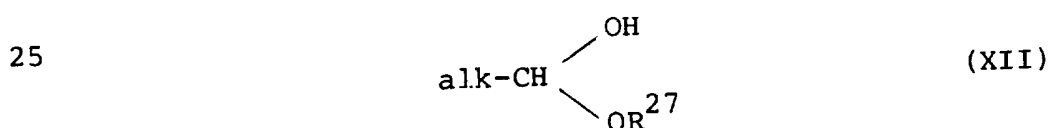
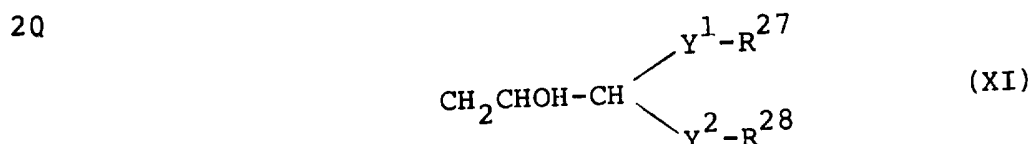
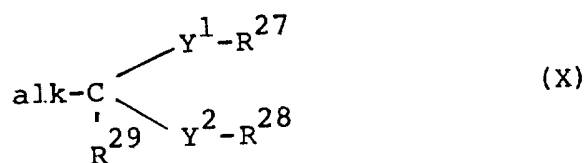
4) 5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsin-3-yyli substituotuna 4-asemassa, 1,3,4-triatsol-5-yyli tai 2-alk-
20 oksikarbonyyli-1,3,4-triatsol-5-yyli, jossa alkoksikarbonyyli on C_2-C_6 (esim. metoksikarbonyyli), jokainen substituotuna 1-asemassa substituentteilla

(a) C_1-C_6 -alkyyli (esim. metyyli), jonka valinnaisena substituenttina on C_1-C_6 -alkoksi (esim. metoksi), C_1-C_6 -
25 alkyyliitio (esim. metyyliitio), fenyyli, formyylitio, karbamoyyli, C_2-C_6 -alkyylikarbamoyyli (esim. metyylikarbamoyyli), C_3-C_{10} -dialkyylikarbamoyyli (esim. dimetyylikarbamoyyli), C_1-C_6 -alkanoyyli (esim. asetyyli), C_2-C_6 -alkoksikarbonyyli (esim. metoksikarbonyyli) tai tiatsolidin-2-yyli;

30 (b) allyyli, 2,3-dihydroksipropyli, 1,3-dihydroksiprop-2-yyli, 2-formyyli-2-hydroksietyyli, 3-formyylioksi-2-hydroksipropyli, 2,3-bisformyylioksiipropyli tai 1,3-bisformyylioksiiprop-2-yyli;

(c) C_2-C_4 -alkyyli, jonka substituenttina on hydroksi, karbamoyylioksi, C_1-C_6 -alkanoyyli (esim. asetyyli) (joka vuorostaan voi valinnaisesti olla substituoitu aminolla, C_1-C_6 -

- alkyyliaminolla (esim. metyyliaminolla tai C_2 - C_{10} -dialkyyliaminolla (esim. dimetyyliaminolla)), C_1 - C_6 -alkaanisulfinyyli (esim. metaanisulfinyyli), C_1 - C_6 -alkaanisulfonyyli (esim. metaanisulfonyyli), amino, C_1 - C_6 -alkyyliamino (esim. metyyliamino), C_2 - C_{10} -dialkyyliamino (esim. dimetyyliamino), sulfoamino, C_1 - C_6 -alkaanisulfonyyliamino (esim. metaanisulfonyyliamino), sulfamoyyliamino, C_1 - C_6 -alkanoyyliamino (esim. asetyyliamino) (joka vuorostaan voi valinnaisesti olla substituoitu hydroksilla, aminolla, C_1 - C_6 -alkyyliaminolla (esim. metyyliaminolla) tai C_2 - C_{10} -dialkyyliaminolla (esim. dimetyyliaminolla)), C_2 - C_6 -alkoksikarbonyyliamino (esim. metoksikarbonyyliamino), ureido, C_2 - C_6 -alkyyliureido (esim. metyyliureido) tai C_3 - C_{10} -dialkyyliureido (esim. dimetyyliureido);
- (d) radikaali, joka on kaavaa X, XI tai XII



- joissa alk on C_1 - C_4 -alkyleeni (esim. etyleeni), Y^1 ja Y^2 ovat samoina happi tai rikki ja R^{27} ja R^{28} ovat samoina C_1 - C_6 -alkyyli (esim. metyyli) tai Y^1 ja Y^2 ovat samoina tai erilaisina happi tai rikki ja R^{27} ja R^{28} muodostavat yhdessä C_2 - C_3 -alkyleenin ja R^{29} on vety tai C_1 - C_3 -alkyyli (esim. metyyli);
- (e) C_1 - C_6 -alkyyli (esim. metyyli), jonka substituenttina

on C_1-C_6 -alkyyli (esim. metyyli), jonka substituenttina on C_1-C_6 -alkoksi-imino (esim. metoksi-imino) tai hydroksi-imino;

5) 1,4-dialkyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsin-3-yyli, 1-alkyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsin-3-yyli tai 2-alkyyli-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triatsin-3-yyli, joiden kaikkien alkyyli on C_1-C_6 (esim. metyyli);

6) 1,3,4-triatsol-5-yyli, 1,2,3-triatsol-5-yyli tai 1-alkyyli-1,2,4-triatsol-5-yyli, joissa alkyyli on C_1-C_6 (esim. metyyli), joka valinnaisesti on 3-asemassa substituoitu alkoksikarbonyylillä (esim. metoksikarbonyylillä);

7)a. 1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, jonka valinnaisena substituenttina on C_1-C_6 -alkyyli (esim. metyyli), trifluorimetyyli, C_1-C_6 -alkoksi (esim. metoksi), C_1-C_6 -alkyyllitio (esim. metyyllitio), C_2-C_4 -hydroksialkyyllitio (esim. 2-hydroksietyyllitio), C_1-C_6 -alkaanisulfonyyli (esim. metaanisulfonyyli), hydroksi, C_1-C_6 -hydroksialkyyli (esim. hydroksimetyyli), karboksi, C_2-C_6 -karboksialkyyli (esim. karboksimetyyli), amino, C_1-C_6 -alkyyliamino (esim. metyyliamino), C_2-C_{10} -dialkyyliamino (esim. dimetyyliamino), C_1-C_6 -aminoalkyyli (esim. 2-aminoetyyli), C_2-C_8 -alkyyliaminoalkyyli (esim. 2-metyyliaminoetyyli), C_3-C_{12} -dialkyyliaminoalkyyli (esim. 2-dimetyyliaminoetyyli), C_1-C_6 -alkanoyyliamino (esim. asetyyliamino) tai C_2-C_8 -alkanoyyliaminoalkyyli (esim. asetyyliaminoetyyli), tai

b. 1,2,4-tiadiatsol-5-yyli, jonka substituenttina on C_1-C_6 -alkyyli (esim. metyyli) tai C_1-C_6 -alkoksi (esim. metyyli);

8)a. 1,2,4-tiadiatsol-5-yyli, jonka valinnaisena substituenttina on C_1-C_6 -alkyyli (esim. metyyli), trifluorimetyyli, fenyyli, C_1-C_6 -aminoalkyyli (esim. aminometyyli), C_2-C_8 -alkyyliaminoalkyyli (esim. metyyliaminoetyyli), C_3-C_{10} -dialkyyliaminoalkyyli (esim. 2-dimetyyliaminoetyyli) tai C_2-C_8 -alkanoyyliaminoalkyyli (esim. asetyyliaminoetyyli), tai

b. oksatsol-2-yyli, jonka valinnaisena substituenttina 4-asemassa on C_1-C_6 -alkyyli (esim. metyyli);
9) tetratsol-5-yyli, jonka valinnaisena substituenttina 1-asemassa on

- 5 (a) C_1-C_6 -alkyyli (esim. metyyli), joka vuorostaan on valinnaisesti substituoitu C_1-C_6 -alkoksilla (esim. metoksilla), sulfolla, karboksilla, formyylillä tai sulfamoyylillä;
- 10 (b) C_2-C_4 -alkyyli (esim. etyyli), jonka substituenttina on hydroksi, amino, C_1-C_6 -alkyyliamino (esim. metyyliamino), C_2-C_8 -dialkyyliamino (esim. dimetyyliamino), C_1-C_6 -alkanoyyliamino (esim. asetyyliamino), C_2-C_6 -karboksialkyyliamino (esim. karboksimetetyyliamino), sulfamoyyliamino, sulfoamino, ureido, C_2-C_6 -alkyyliureido (esim. metyyliureido) tai C_3-C_8 -dialkyyliureido (esim. dimetyyliureido);
- 15 (c) C_1-C_6 -alkyyli (esim. etyyli), jonka substituenttina on hydroksi-imino tai C_1-C_6 -alkoksi-imino (esim. metoksiimino);
- 20 (d) fenyyli, 2,3-dihydroksipropyyli, 1,3-dihydroksiprop-2-yyli, 2-formyyli-2-hydroksietyyli, 3-formyylioksi-2-hydroksipropyyli, 2,3-bisformyylioksispropyyli tai 1,3-bisformyylioksi-2-propyyli; tai
- 25 (e) yllä olevaa kaavaa X oleva radikaali, jossa R^{29} on vety, tai yllä olevaa kaavaa XI oleva radikaali, joissa molemmissa Y^1 , Y^2 , R^{27} ja R^{28} merkitsevät kuten yllä.

Keksinnön mukaisen menetelmän avulla valmistettujen kefalosporiinijohdannaisten happoadditiosuoloina voidaan mainita esim. kloorivety-, bromivety-, rikki-, sitruuna- tai maleiinihapolla muodostetut suolat. Keksinnön mukaisen menetelmän avulla valmistettujen kefalosporiinijohdannaisten sopivia emäsadditiosuoloja ovat esim. alkalimetallisuola (esim. natrium- tai kaliumsuola), maa-alkalimetallisuola (esim. kalsium- tai magnesiumsuola) tai suola, joka muodostuu primaarisen, sekundaarisen tai tertiaarisen orgaanisen amiinin kanssa

35

(esim. trietyyliamiinin, prokaiinin, dibentsyyliamiinin ja N,N^1 -dibentsyylietyleenidiamiinin sekä muiden amiinien kanssa, joita on käytetty muodostettaessa suoloja kefalosporiinien kanssa).

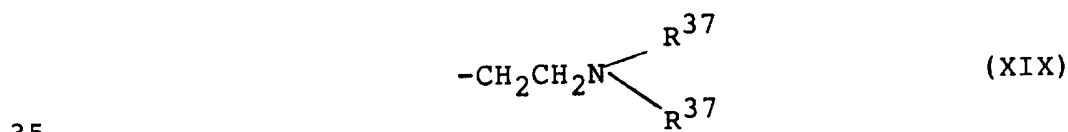
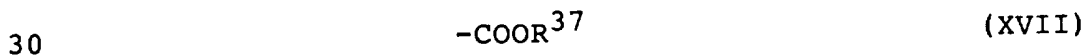
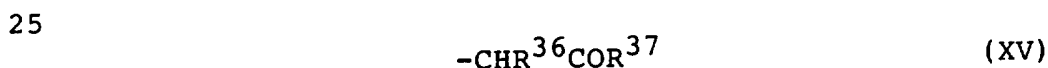
- 5 Edullinen yhdisteryhmä, joka voidaan valmistaa keksinnön mukaisen menetelmän avulla, muodostuu kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa X on rikki ja R^1 on vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, joka on substituimaton tai jossa on substituenttina halogeeni, hydroksi,
- 10 C_{2-7} -alkanoyyli, amino, atsidio, bentsoyylioksi, karbamoyylioksi, C_{2-7} -alkanoyylioksi tai fenyyliitio, joka on mahdollisesti substituoitu karboksyyllillä, tai R^1 on 2-(1-metyylitetratsol-5-yyliitio)-trans-vinyyli, 1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli, 1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli, 1-(2-dimetyyliamino)etyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli, 1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli, 1-isopropyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli, 1-(2,2,2-trifluori)etyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli, 1-(2-metyyliitio)etyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli, 1,3,4-tiadiatsol-2-yyliitiometyyli, 5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyliitiometyyli, 1,2,3-tiadiatsol-5-yyliitiometyyli, 1H-1,2,3-triatsol-4-yyliitiometyyli, 5-trifluorimetyyli-1H-1,2,4-triatsol-2-yyliitiometyyli, (6-karboksimetyyli-7-hydroksipyrrolo- $\overline{[1,2,b]}$ -pyridatsin-2-yyli)tiometyyli, 2-metyyliitio-1,3,4-tiadiatsol-5-yyliitiometyyli, 2-merkaptio-1,3,4-tiadiatsol-5-yyliitiometyyli, 2-asetyyliamino-1,3,4-tiadiatsol-5-yyliitiometyyli, 5-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-3-yyliitiometyyli, 2-sulfometyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyliitiometyyli, 4-metyyli-5-(3-karboksipropyyli)tiadiatsol-2-yyliitiometyyli, 1H-1-metyyli-1,2,3-triatsol-4-yyliitiometyyli, 1H-1,2,4-triatsol-2-yyliitiometyyli, 4,5-dihydro-6-hydroksi-4-metyyli-5-okso-1,2,4-triatsin-3-yyliitiometyyli, 2,5-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-1,2,4-triatsin-3-yyliitiometyyli, 1-oksidopyrid-1-yyliitiometyyli, imidatso- $\overline{[4,5-b]}$ -pyrid-2-yyliitiometyyli tai imidatso- $\overline{[4,5-d]}$ -pyrimidin-2-yyliitiometyyli.

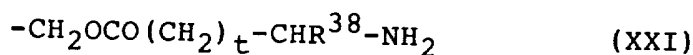
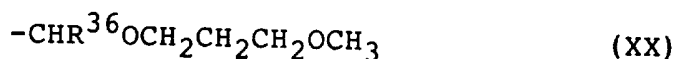
Erityisen edullisia keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettavia yhdisteitä ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa X on rikki ja R^1 on 1H-1,2,3-triatsol-4-yyliometyyli tai asetoksimetyyli.

5 R^6 on edullisesti trialkyyylisilyyli, C_{1-6} -alkoksimetyyli tai tetrahydropyranyyli.

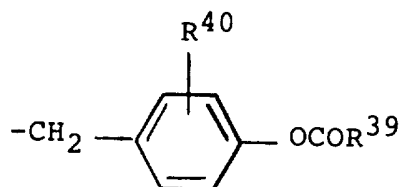
Kun R^7 on muu kuin vety, se on edullisesti C_{1-6} -alkyyli tai difenyylimetyyli. R^7 voi vaihtoehtoisesti olla labiilimpi suojaryhmä, joka keksinnön prosessin
10 aikana on korvattavissa vedyllä. Tällä tavoin ei tarvita erillistä suojanpoistomenettelyä.

Esimerkkejä tällaisista labiilimmista suojaryhmistä ovat trisubstituoitu silyyli, jonka substituentit on valittu ryhmästä C_{1-6} -alkyyli (esim. metyyli, tert.-butyyli), fenyyli ja substituoitu fenyyli, sekä radikaalit, joita käytetään tekniikan alalla kefalosporiinin 4-karboksiradikaalin biologisina prekursoreina (esim. labiilit esterit). Tällaisena tekniikan alalla tunnettu-
na radikaalina on jokin seuraavien kaavojen XIII-XXIV radikaaleista:
20



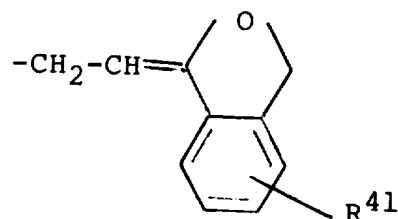


5



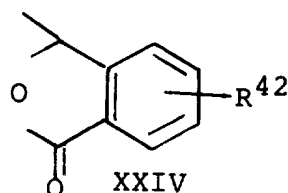
10

XXII



XXIII

15

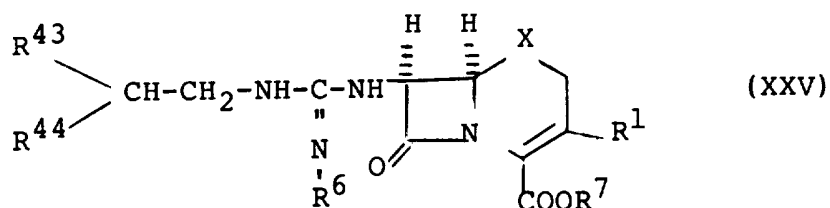


XXIV

joissa kaavoissa R^{36} on vety tai C_1 - C_6 -alkyyli, R^{37} on
 C_1 - C_6 -alkyyli, R^{38} on vety, C_1 - C_6 -alkyyli, fenyyli(C_1 - C_6)-
 alkyylitio, C_1 - C_6 -alkoksykarbonyyli, t on 0 tai 1, R^{39} on
 C_1 - C_6 -alkyyli, fenyyli tai fenyyli(C_1 - C_6)alkyyli, R^{40} on
 vety tai yksi, kaksi tai kolme radikaalia ryhmästä halo-
 geeni, nitro, syaani, C_1 - C_6 -alkyyli, C_1 - C_6 -alkoksi, C_1 - C_6 -
 alkyylitio, C_1 - C_6 -alkyylisulfinyyli, C_1 - C_6 -alkaanisulfo-
 nyyli, C_2 - C_6 -alkanoyyliamino, fenyyli, fenoksi, fenyylitio,
 fenyylisulfinyyli, fenyylisulfonyyli, fenoksykarbonyyli,
 fenyyliitiokarbonyyli ja fenoksyitiokarbonyyli, R^{41} on vety
 tai kuten R^{39} yllä ja R^{42} on vety tai yksi, kaksi tai kol-
 me radikaalia ryhmästä halogeeni, C_1 - C_6 -alkyyli ja C_1 - C_6 -
 alkoksi.

Sekä R^6 ja R^7 on suositeltavasti trialkyylisilyyli,
 erityisesti trimetyylisilyyli.

Kaavan II mukaisen yhdisteen suojattu johdannainen
 on erityisesti kaavaa XXV



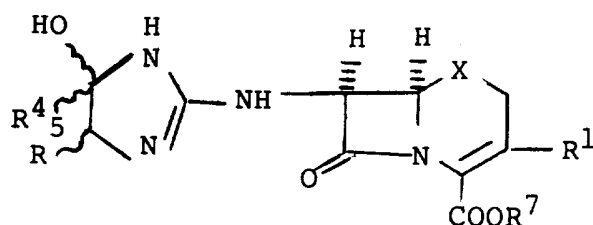
5

jossa X, R¹, R⁶ ja R⁷ merkitsevät kuten yllä ja R⁴³ ja R⁴⁴ ovat samoina tai erilaisina hydroksi, syaani tai kaavaa NR⁴⁵R⁴⁶ (jossa R⁴⁵ ja R⁴⁶ ovat C₁-C₆-alkyyli (esim. metyyli) tai fenyyli tai muodostavat yhdessä ren-
 10 kaan) tai kaavaa OSiR⁴⁷R⁴⁸R⁴⁹ (jossa R⁴⁷, R⁴⁸ ja R⁴⁹ ovat samoina tai erilaisina C₁-C₆-alkyyli (esim. metyyli, tert-butyyli), fenyyli(C₁-C₆)alkyyli (esim. bentsyyli) tai fenyyli) tai R⁴³ ja R⁴⁴ ovat yhdessä kaavaa R⁵⁰-ON= (jossa R⁵⁰ on C₁-C₆-alkyyli (esim. metyyli) tai hydroksi)
 15 tai kaavaa R⁵¹R⁵²NN= (jossa R⁵¹ ja R⁵² ovat C₁-C₆-alkyyli (esim. metyyli tai fenyyli), tai R⁴³ on vety ja R⁴⁴ on nitro, tai R⁴³ ja R⁴⁴ ovat kaavaa A-R⁵² ja vastaavasti B-R⁵⁴, joissa A ja B ovat happi, rikki, sulfinyyli tai NH ja R⁵³ ja R⁵⁴ muodostavat yhdessä eteeni- tai propee-
 20 niketjun, joka valinnaisesti voi olla substituoitu kahdella C₁-C₆-alkyyllillä (esim. metyyllillä), tai kun A ja B ovat happi, rikki tai sulfinyyli, R⁵³ ja R⁵⁴ ovat samoina tai erilaisina C₁-C₆-alkyyli (esim. metyyli, etyyli, isopropyyli), C₁-C₆-alkanoyyli, fenyyli tai fenyyli(C₁-C₆)-alkyyli (esim. bentsyyli). Muita karbonyylin
 25 suojaryhmiä on kuvattu teoksessa T.W. Greene "Protecting Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, New York, 1981, s. 114-151. Sekä R⁴³ että R⁴⁴ on edullisesti etoksi.

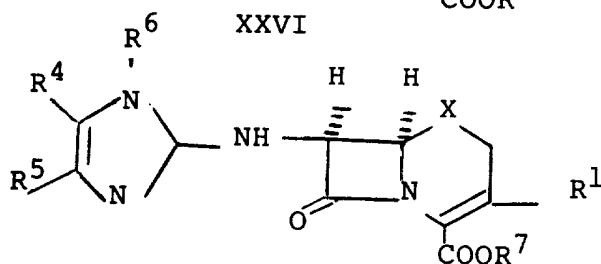
30 Keksinnön mukainen menetelmä toteutetaan mukavasti laimentimessa tai liuottimessa kuten asetonitriilissä, metyleenikloridissa, metyleenikloridin ja asetonitriilin seoksessa, asetonissa tai muurahaishapossa happokatalyytin läsnäollessa. Happokatalyytti voi olla vesipitoinen, esim.
 35 vesipitoinen kloorivetyhappo tai vesipitoinen fluorivety-

happo. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää vedetöntä happo-katalyyttiä kuten booritrifluoridia. Jälkimmäistä katalyyttiä käytetään sopivasti kompleksin, esim. dietyylieetterin tai etikkahapon kanssa muodostuvan kompleksin muodossa. Eräissä tapauksissa saattaa olla tarpeen ensin korvata R^7 vedyllä ja/tai poistaa karbonyylin suojaryhmä (mikäli läsnä) ennen syklisointia. Käytettävät menetelmät R^7 :n korvaamiseksi vedyllä ja/tai karbonyylin suojaryhmän poistamiseksi riippuvat ko. ryhmien luonteesta ja nämä menetelmät ovat tuttuja alan kemistille. Keksin-
nön menetelmä voidaan toteuttaa lämpötila-alueella $-20 - +60^{\circ}\text{C}$. Suositeltava lämpötila-alue on 0°C :sta ympäristön lämpötilaan.

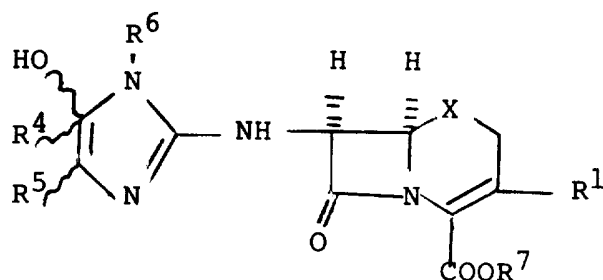
Ryhmien R^1 ja R^6 luonteesta riippuen on joskus mahdollista identifioida ja jopa eristää määrättyjä tuotteita, jotka ovat välituotteita kemiallisessa prosessissa, joka johtaa kaavan II mukaisesta yhdisteestä kaavan I mukaiseen yhdisteeseen. Nämä välituotteet ovat kaavoja XXVI, XXVII ja XXVIII:



XXVI



XXVII

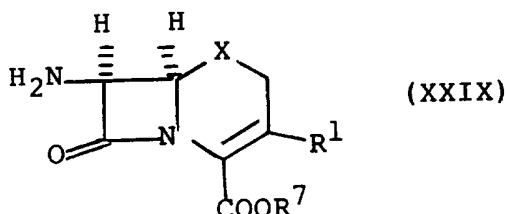


XXVIII

- ja, kun karbonyylin suojaryhmä on kaavaa A-R⁴³ tai B-R⁴⁴, joissa R⁴³ ja R⁴⁴ eivät ole liittyneet yhteen, vastaavat johdannaiset, joissa on A-R⁴³ tai B-R⁴⁴ hydroksiradikaalin asemesta. Yleisesti ottaen kaavan XXVI mukainen välituote on suhteellisen pysymätön ja voidaan helposti muuttaa kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi. Kaavojen XXVII ja XXVIII mukaiset yhdisteet saattavat olla pysyvämpiä ja vaativat joissakin tapauksissa lisäkäsittelyä ennen muuttumista kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi.
- 10 Esim. kaavan XXVIII mukainen yhdiste saattaa vaatia kuumentamista liuottimessa kuten dimetyyliformamidissa tai käsittelyä trifluoriasetanhydridillä ja kaavan XXVII mukainen yhdiste saattaa vaatia käsittelyä trifluoriasetanhydridillä. Myös kaavojen II ja XXV mukaiset
- 15 yhdisteet, joissa R⁶ on vety, voivat muodostaa lyhytaikaisia välituotteita.

Menetelmässä käytettävä kaavaa II oleva lähtöaine voidaan valmistaa antamalla yhdisteen, joka on kaavaa XXIX

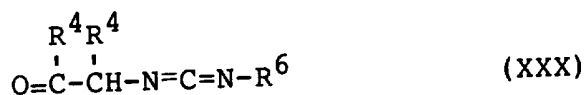
20



25

(joka sinänsä on kefalosporiinikemiassa tuttu) reagoida yhdisteen kanssa, joka on kaavaa XXX

30



- tai sen johdannaisen kanssa, jossa R⁵:n viereinen karbonyyliryhmä on suojattu, hapon kuten tolueeni-p-sulfoni-, metaanisulfoni-, trifluorimetaanisulfoni-, rikkitai kloorivetyhapon läsnäollessa ja orgaanisessa liuotti-
- 35

messa kuten metyleenikloridissa tai asetonitriilissä. Tällainen karbodi-imidi voidaan valmistaa esim. hapettamalla vastaava tiourea (joka on valmistettu vakiomenetelmin) merkurioksidilla (esim. kuten esimerkeissä 7 ja 8 on kuvattu) tai, kun R^6 on silyylijohtannainen, antamalla vastaavan syaniamidin (joka on valmistettu vakiomenetelmin) reagoida asianmukaisen silyylikloridin kanssa (esim. esimerkeissä 1 ja 2 kuvatulla tavalla).

Kun R^7 kaavan XXIX mukaisessa yhdisteessä on trialkyyilisilyyli ja se valmistetaan silyloimalla vastaava vapaa happo, saattaa myös 7-aminoryhmä silyloitua. Tämä 7-substituentti voidaan säilyttää muodostamaan kaavan II mukaisen yhdisteen 7-trialkyyilisilyylijohtannainen, joka sitten syklisoidaan keksinnön menetelmän mukaisesti.

Seuraavat esimerkit selventävät keksinnön menetelmää. Mainittuja saantoja on pidettävä suuntaa antavina eikä keksintöä rajoittavina. NMR-spektrit on ilmaistu delta-arvoina suhteessa sisäisenä standardina käytettyyn tetrametyylisilaaniin ($\delta = 0$) (s = singletti, d = dubletti, t = tripletti, q = kvartetti, m = multipletti, br = leveä). Lämpötilat ovat Celsius-asteina ja seuraavia lyhenteitä käytetään:

HOAc = etikkahappo
 DMSO = dimetyylisulfoksidi
 THF = tetrahydrofuraani
 TFA = trifluorietikkahappo
 eetteri = dietyylieetteri
 MeOH = metanoli
 EtOH = etanoli

Esimerkki 1

Suspensioon, jossa oli 157 mg 7-amino-3-(1H-1,2,3-triaatsol-4-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksyylihappoa (puhtaus 90 %) 5 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta, lisättiin 244 μ l (2 ekvivalenttia) N-trimetyylisilyyli-1-trimetyylisilyylioksi-

- vinyyliamiinia, seosta sekoitettiin 12 tuntia huoneenlämpötilassa ja saatiin trimetyylisilyyliesterin kirkas liuos. Tähän liuokseen lisättiin 130 mg 1-(2,2-dietoksietyyli)-3-trimetyylisilyylikarbodi-imidiä ja sitten liuos, jossa
- 5 oli 45 µl trifluorimetaanisulfonihappoa 1 ml:ssa CH₂Cl₂:ta ja seosta sekoitettiin viisi minuuttia huoneenlämpötilassa ja haihdutettiin sitten kuiviin. Jäännös trimetyylisilyyli-7-2-(2,2-dietoksietyyli)-3-trimetyylisilyyli-7-guanidino-3-(1H,1,2,3-triatsol-4-yyli)tiometyylikef-3-
- 10 eemi-4-karboksylaatti liuotettiin 10 ml:aan asetonitriiliä ja tähän liuokseen lisättiin 120 µl 12-n HCl:n vesiliuosta ja 400 µl vettä. Neljän tunnin kuluttua ympäristön lämpötilassa seos sisälsi sekä vastaavia 7-(4-hydroksi-imidatsolin-2-yyli)amino- että 7-(imidatsol-2-yyli)-
- 15 aminokefalosporiinijohdannaisia. Seoksen pH säädettiin arvoon 4 2-n NaOH-vesiliuoksella ja seosta seisotettiin 18 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutettiin kuiviin ja saatiin 358 mg ruskeaa jauhetta, joka sisälsi 16 % haluttua 7-(imidatsol-2-yyli)amino-3-(1H-1,2,3-triatsol-4-yyli)tiometyylikef-3-eemi-4-karboksylihappoa
- 20 (saanto 7-aminojohdannaisesta laskettuna 33 %). Epäpuhtas tuote puhdistettiin kromatografioimalla "Dowex 1"-hartsilla ("Dowex" on tavaramerkki) eluoiden 0,5-%:isella (+/+) vesipitoisella HOAc:lla. Tuotteen NMR-arvot
- 25 d₆DMCO:ssa: 3,4 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (dd, 1H), 6,9 (s, 2H), 7,9 (s, 1H), 9,3 (d, 1H).

Lähtöaineena käytetty 1-(2,2-dietoksietyyli)-3-trimetyylisilyylikarbodi-imidi voidaan valmistaa seuraavasti:

30 vasti:

Liuos, jossa oli 2,12 g syaanibromidia 20 ml:ssa eetteriä, lisättiin tiputtaen 35 minuutin aikana sekoitettuun, jäässä jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 5,32 g 2,2-dietoksietyyliamiinia 20 ml:ssa eetteriä. Lisäyksen aikana muodostui sakka. Muodostunutta suspensiota sekoitettiin neljä tuntia 0°C:ssa, suodatettiin, suodos

35

haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja saatiin 3,47 g 2,2-dietoksietyylisyanamidia värittömänä öljynä, jonka NMR-spektri CDCl_3 :ssa oli: 1,24 (t, 6H), 3,1 (d, 2H), 3,65 (m, 4H), 4,0 (br s, 1H), 4,57 (t, 1H).

5 Liuokseen, jossa oli 5,5 g 2,2-dietoksietyylisyanamidia 100 ml:ssa THF:ää 0°C :ssa, lisättiin 6,29 ml trietyyliamiinia ja 5,73 ml trimetyylisilyylikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin kolme tuntia huoneenlämpötilassa, saostunut trietyyliamiinihydrokloridi poistettiin suodattamalla typpisuojoissa ja suodos konsentroidiin. Jäännös otettiin CCl_4 :ään, liuotin haihdutettiin, jäännös tislattiin $80^\circ/0,2$ mm ja saatiin 6,5 g 1-(2,2-dietoksietyyli)-3-trimetyylisilyylikarbodi-imidiä, jonka NMR-arvot CDCl_3 :ssa olivat: 0,219 (s, 9H), 1,244 (t, 6H),
 10 3,256 (d, 2H), 3,486-3,798 (m, 4H), 4,55 (t, 1H).

Esimerkki 2

Seokseen, jossa oli 3,3 g tert-butyyl-3-asetoksietyyli-7-aminokef-3-eemi-4-karboksylaattia ja 2,0 g 1-(2,2-dietoksietyyli)-3-tert-butyylidimetyylisilyylikarbodi-imidiä 50 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta huoneenlämpötilassa, lisättiin kahden minuutin aikana 0,89 ml trifluorimetaanisulfonihappoa. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös, tert-butyyl-3-asetoksietyyli-7- $\overline{2}$ -(2,2-dietoksietyyli)-3-tert-butyylidimetyylisilyyli $\overline{7}$ guanidinokef-3-eemi-4-karboksylaatti liuotettiin 50 ml:aan asetonitriiliä
 20 ja seosta käsiteltiin ensin 0,8 ml:lla 50-%:ista (p/+) vesipitoista HF:ää huoneenlämpötilassa 15 minuuttia ja sitten 1,0 ml:lla 12-n vesipitoista HCl:ää huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin, jäännöstä hierrettiin eetterissä ja saatiin tert-butyyl-3-asetoksietyyli-7-(imidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksylaatti suolojen seoksena. Tämä jauhe liuotettiin 5 ml:aan TFA:ta ja liuosta seisotettiin 15 minuuttia huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutettiin ja jäännöstä hierrettiin eetterissä (saanto 7-aminojohdannaisesta laskettua 41 %) ja puhdistettiin sitten kromato-

grafioimalla "Dowex 1"-hartsilla (asetaattimuoto) eluoiden 0,1-%:isella (+/+) vesipitoisella HOAc:lla ja saatiin 3-asetoksimetyyli-7-(imidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappo (saanto 7-aminojohdannaisesta laskettuna 34 %), jonka NMR-arvot D_6DMSO :ssa olivat: 2,1 (s, 3H), 3,45 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,1 (s, 2H), 9,4 (d, 1H).

Lähtöaineena käytetty 1-(2,2-dietoksietyyli)-3-tert-butyylidimetyylisilyylikarbodi-imidi voidaan saada toistamalla esimerkin 1 viimeinen osa käyttäen tert-butyylidimetyylisilyylikloridia trimetyylisilyylikloridin asemesta. Tuotetta ei tislattu ja sen NMR-arvot CCl_4 :ssa olivat 0,25 (s, 6H), 1,05 (s, 9H), 1,3 (t, 6H), 3,25 (d, 2H), 3,4-3,9 (m, 4H), 4,55 (t, 1H).

15 Esimerkki 3

Suspensioon, jossa oli 136 mg 3-asetoksimetyyli-7-aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappoa 10 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta, lisättiin 122 μ l N-trimetyylisilyyli-1-trimetyylisilyylioksiminyyliamiinia, ja sitten seosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa ja saatiin trimetyylisilyylesterin liuos. Tähän liuokseen lisättiin 150 mg 1-(2,2-dietoksietyyli)-3-tert-butyylidimetyylisilyylikarbodi-imidiä ja sitten liuos, jossa oli 45 μ l trifluorimetäänisulfonihappoa 1 ml:ssa kuivaa CH_2Cl_2 :ta, seosta sekoitettiin viisi minuuttia ja haihdutettiin sitten kuiviin. Jäännös, trimetyylisilyyli-3-asetoksimetyyli-7-(2,2-dietoksietyyli)-3-tert-butyylidimetyylisilyyli-guanidiinokef-3-eemi-4-karboksylaatti liuotettiin 5 ml:aan asetonitriiliä ja tähän liuokseen lisättiin 40 μ l 50-%:ista (p/+) vesipitoista HF:ää ja 40 μ l 12-n vesipitoista HCl:ää. Neljän tunnin kuluttua ympäristön lämpötilassa seoksen pH säädettiin arvoon 4 $NaHCO_3$ -vesiliuoksella ja seosta seisotettiin 18 tuntia. Liuotin haihdutettiin kuiviin (saanto 7-aminojohdannaisesta laskettuna 53 %), tuote puhdistettiin ja saatiin 3-asetoksimetyyli-7-(imidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappo, jonka NMR-arvot olivat samat kuin esimerkin 2 tuotteella.

Esimerkki 4

74969

Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineena 3-asetoksimetyyli-7-aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappoa. Näin saatiin 3-asetoksimetyyli-7-
 5 (imidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappo (saanto 7-aminojohdannaisesta laskettuna 50 %), joka oli sama kuin esimerkissä 2 saatu tuote.

Esimerkki 5

Sekoitettiin liuokseen, jossa oli 164 mg tert-
 10 butyyli-3-asetoksimetyyli-7-aminokef-3-eemi-4-karboksy-
 laattia vedettömässä CH_2Cl_2 :ssa huoneenlämpötilassa, lisättiin 0,5 ml vedettömän tolueeni-p-sulfonihapon 1-m
 CH_2Cl_2 -liuosta ja sitten 125 μl 1-(2,2-dietoksietyyli)-
 3-trimetyylisilyylikarbodi-imidiä. Sekoitusta jatkettiin 10 minuuttia ja liuotin haihdutettiin. Jäännös,
 15 tert-butyli-3-asetoksimetyyli-7-~~2~~-(2,2-dietoksietyyli)-
 3-trimetyylisilyyli~~7~~-guanidinokef-3-eemi-4-karboksylaat-
 ti liuotettiin asetonitriiliin ja lisättiin 42 μl 12-n
 vesipitoista HCl :ää. Seosta sekoitettiin 1,5 tuntia
 20 huoneenlämpötilassa ja liuotin haihdutettiin. Jäännök-
 seen, tert-butyli-3-asetoksimetyyli-7-(imidatsol-2-yy-
 li)aminokef-3-eemi-4-karboksylaattiin lisättiin trifluo-
 rietikkahappoa ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia.
 Liuotin haihdutettiin ja jäännös liuotettuna minimi-
 25 määrään CH_2Cl_2 :ta saostettiin eetterillä. Sakka liuo-
 tettiin CH_2Cl_2 - MeOH :hon, liuotin haihdutettiin ja saa-
 tiin 262 mg (puhtaus 42 %) 3-asetoksimetyyli-7-(imidat-
 sol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksyylihappoa, joka
 oli sama kuin esimerkissä 2 saatu tuote (saanto 7-amino-
 30 johdannaisesta laskettuna 65 %).

Esimerkki 6

Toistettiin esimerkissä 5 kuvattu menetelmä käyttäen kefalosporiinidifenyyylimetyyliesteriä vastaavan
 tert-butyliesterin asemesta ja saatiin sama tuote
 35 (saanto 7-aminojohdannaisesta laskettuna 62 %).

74969

Esimerkki 7

- Seosta, jossa oli 306 mg tert-butylyli-7-amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksylaattihiydrokloridia ja 200 mg 1-(2,2-dietoksietyyli)-3-metoksimetyylikarbodiimidiä 5 ml:ssa asetonitriiliä, sekoitettiin hiydrokloridisuolan liukenemiseen saakka (30 minuuttia). Näin saatiin tert-butylyli-7-~~2~~-(2,2-dietoksietyyli)-3-metoksimetyyli-7-guanidino-3,3-metyylikef-3-eemi-4-karboksy-
- 10 laatin liuos, johon lisättiin 1,5 ml 2-n vesipitoista HCl:ää, ja seosta seisotettiin 18 tuntia. Liuos haihdutettiin, jäännös puhdistettiin kromatografioimalla silikalla eluoiden CH₂Cl₂-MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 96:4:2 ja saatiin tert-butylyli-7-(5-hydroksi-1-metoksimetyyli-imidatsolin-2-yyli)amino-3-metyylikef-3-eemi-
- 15 4-karboksylaatti diastereoisomeerien seoksena. Liuosta, jossa oli 20 mg tätä tuotetta 1,0 ml:ssa DMF:ää, kuumennettiin 15 minuuttia 90°C:ssa. Liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin ohutkerroskromatografioimalla silikalla eluoiden CH₂Cl₂-MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 85:15:5. Näin saatiin 2 mg tert-butylyli-3-metyyli-
- 20 7-(imidatsol-2-yyli)aminokef-3-eemi-4-karboksylaattia ja 3 mg tert-butylyli-3-metyyli-7-(1-metoksimetyyli-imidatsol-2-yyli)aminokef-2-eemi-4-karboksylaattia. Tuotteita käsiteltiin erikseen trifluorietikkahapolla ja
- 25 saatiin vastaavat hapot. 3-metyyli-7-(imidatsol-2-yyli)-aminokef-3-eemi-4-karboksyylihapon NMR-arvot d₆DMSO:ssa olivat: 2,075 (s, 3H), 3,48 (dd, 2H), 5,13 (d, 1H), 5,5 (q, 1H), 7,07 (s, 2H), 0,45 (d, 1H).

- Lähtöaineena käytetty 1-(2,2-dietoksietyyli)-3-
- 30 metoksimetyylikarbodi-imidi voidaan saada seuraavasti: Liuokseen, jossa oli 23,4 g natriumisotiosyanaattia 100 ml:ssa asetonia, lisättiin tiputtaen 16 ml kloorimetyylieetteriä. Viidentoista minuutin kuluttua suspensio suodatettiin, suodos haihdutettiin ja jäännös
- 35 otettiin eetteriin. Tämä liuos suodatettiin, suodos haihdutettiin kuiviin ja saatiin 11 g metoksimetyyli-

isotiosyanaattia, joka käytettiin lisäpuhdistamatta.

Liukseen, jossa oli 8 g tätä isotiosyanaattia 100 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta, lisättiin tiputtaen ja sekoittaen huoneenlämpötilassa liuos, jossa oli 11,6 ml 2,2-dietoksietyyliamiinia 100 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta. Tunnin kuluttua liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin kromatografioimalla 200 g:lla silikageeliä eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH:lla tilavuussuhteessa 95:5. Näin saatiin 16 g 1-(2,2-dietoksietyyli)-3-metoksimetyyllitioureaa öljynä, joka kiteytyi.

Seosta, jossa oli 16 g yllä saatua tioureaa, 58 g merkurioksidia ja 20 g rikkiä 200 ml:ssa asetonia, kuumennettiin pystyjäähdyttäen ja sekoittaen 1,5 tuntia. Suspensio suodatettiin MgSO_4 -kerroksen läpi ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin tislamalla lyhyen kolonnin kautta $170^\circ/0,2$ mm ja saatiin 8,5 g 1-(2,2-dietoksietyyli)-3-metoksimetyyllikarbodi-imidiä, jonka NMR-arvot CDCl_3 :ssa olivat: 1,2 (t, 6H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,4 (s, 3H), 4,55 (t, 1H), 4,65 (s, 2H).

Esimerkki 8

Liukseen, jossa oli 810 mg tert-butyli-7-amino-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksylaattia ja 726 mg 1-(2,2-dietoksietyyli)-3-(tetrahydropyran-2-yyli)karbodi-imidiä 8 ml:ssa kuivaa CH_2Cl_2 :ta typpisuojassa ja huoneenlämpötilassa, lisättiin tiputtaen 30 minuutin aikana 1,5 ml HCl:n 2-n eetteriliuosta 4 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta. Seosta seisotettiin vielä 30 minuuttia ja haihdutettiin sitten kuiviin. Liukseen, jossa oli 1,7 g jäännöstä tert-butyli-7- $\sqrt{2}$ -(2,2-dietoksietyyli)-3-(tetrahydropyran-2-yyli)guanidino-7-3-metyylikef-3-eemi-4-karboksylaattia 8 ml:ssa asetonitriiliä, lisättiin 1 ml 3-n vesipitoista HCl:ää, seosta kuumennettiin kaksi tuntia 50°C :ssa ja haihdutettiin sitten kuiviin 30°C :ssa. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden CH_2Cl_2 -MeOH-HOAc:lla tilavuussuhteessa 89:10:1 ja saatiin CH_2Cl_2 -liuoksesta eetterillä saosta-

misen jälkeen 900 mg tert-butylyli-3-metyyli-7-~~5~~-hydroksi-1-(tetrahydropyran-2-yyli)imidatsolin-2-yyli~~7~~-aminokef-3-eemi-4-karboksylaattia diastereoisomeerien seoksena.

- 5 Liuosta, jossa oli tämä tuote trifluoriasetanhydridissä, seisotettiin huoneenlämpötilassa typpisuojassa kuusi tuntia ja haihdutettiin sitten kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä ja saatiin tert-butylyli-3-metyyli-7-(imidatsol-2-yyli)-
10 aminokef-3-eemi-4-karboksylaatti. Tätä yhdistettä käsiteltiin trifluorietikkahapolla ja saatiin vapaa happo, joka oli sama kuin esimerkissä 7 saatu tuote.

- Lähtöaineena käytetty 1-(2,2-dietoksietyyli)-3-(tetrahydropyran-2-yyli)karbodi-imidi voidaan valmis-
15 taa seuraavasti:

- Liuokseen, jossa oli 17,64 g dihydropyraania 50 ml:ssa bentseeniä, lisättiin tiputtaen ja jäähdyttäen liuos, jossa oli isotiosyaanihappoa bentseenissä (0,21 moolia 100 ml:ssa). Seosta seisotettiin tunti
20 huoneenlämpötilassa, suodatettiin, suodos haihdutettiin kuiviin ja saatiin 30 g tetrahydropyraani-2-isotiosyanaattia keltaisena öljynä.

- Liuokseen, jossa oli 4,4 g tätä öljyä 40 ml:ssa eetteriä, lisättiin sekoittaen ja typpisuojassa jäähdyttäen liuos, jossa oli 4,4 ml aminoasetaldehydietyyli-
25 liasetaalia 40 ml:ssa eetteriä. Seosta seisotettiin tunti huoneenlämpötilassa ja pestiin kahdesti vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja liuotin haihdutettiin. Jäännöstä hierrettiin petrolieetterissä
30 (kp. 40-60°C) ja saatiin 7,5 g 1-(2,2-dietoksietyyli)-3-(tetrahydropyran-2-yyli)tioureaa, sp. 61-62°C.

- Liuokseen, jossa oli 4,6 g tätä tioureaa 100 ml:ssa bentseeniä, lisättiin sekoittaen 14,43 g merkurioksidia ja 100 mg rikkiä. Seosta kuumennettiin 15 tuntia, jääh-
35 dytettiin, suodatettiin, suodos haihdutettiin kuiviin

ja saatiin 1-(2,2-dietoksietyyli)-3-(tetrahydropyran-2-yyli)karbodi-imidi, joka käytettiin lisäpuhdistamatta.

Esimerkki 9

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 5,44 g 7-amino-
 5 3-asetoksimetyyli-kef-3-eemi-4-karboksyylihappoa ja
 25 ml asetonitriiliä argonsuojassa ja ympäristön läm-
 pötilassa (22-24°C), lisättiin 4,93 ml N-trimetyyli-
 silyyli-1-trimetyylisilylioksisivinyyliamiinia kahden
 minuutin aikana ja seosta sekoitettiin 2,5 tuntia ym-
 10 päristön lämpötilassa ja saatiin kirkas oranssivärinen
 liuos. Tähän jäissä jäähdytettyn liuokseen lisättiin
 4,6 g 1-(2,2-dietoksietyyli)-3-trimetyylisilylikarbo-
 di-imidiä kahden minuutin aikana ja sitten 1,06 ml
 väkevää rikkihappoa 13 minuutin aikana pitäen reaktio-
 15 seoksen lämpötila alle 7°C. Liuoksen lämpötila pidet-
 tiin 30 minuuttia 0°C:ssa ja sitten lisättiin vielä
 0,46 g 1-(2,2-dietoksietyyli)-3-trimetyylisilylikarbo-
 di-imidiä ja vielä 95 ml väkevää rikkihappoa. Reaktio-
 seoksen lämpötila pidettiin alle 3°C. Kun oli vielä
 20 pidetty toiset 30 minuuttia 0°C:ssa, lisättiin samat
 määrät näitä reagensseja. Kullankeltaista liuosta
 seisotettiin tunti 0°C:ssa ja sitten säilytettiin
 (käytännön syistä) kaksi vuorokautta argonsuojassa
 -20°C:ssa. Tähän jäähauteessa jäähdytettyn trime-
 25 tyylisilyli-3-asetoksimetyyli-7-~~2~~- (2,2-dietoksi-
 etyyli)-3-trimetyylisilyli~~7~~-guanidinokef-3-eemi-
 4-karboksylaatin liuokseen lisättiin kuuden minuutin
 aikana 7,3 ml 40-%:ista (p/p) booritrifluoridi-etik-
 kahappokompleksia pitäen reaktioseoksen lämpötila
 30 alle 5°C. Liuoksen lämpötila pidettiin 0-1°C:ssa
 7,5 tuntia ja sitten säilytettiin (käytännön syis-
 tä) 18 tuntia argonsuojassa -20°C:ssa. Liuos laimen-
 nettiin 100 ml:lla jääkylmää vettä pitäen seoksen
 lämpötila alle 5°C ja sitten uutettiin kylmällä di-
 35 kloorimetaanilla (60 ml, 2 x 40 ml). Vesikerros lai-
 mennettiin 100 ml:n lisämäärällä jääkylmää vettä ja

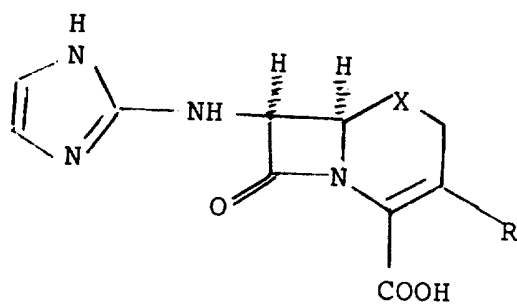
- pH säädettiin arvoon 4 10 ml:lla 9-n natriumhydroksidi-vesiliuosta. Liuos kaadettiin pylvääseen, jossa deionisoidussa vedessä oli Daion HP-20-hartsia (täytteen tilavuus 160 ml). Hartsi pestiin 160 ml:lla vettä ja sit-
- 5 ten tuote eluoitiin asetonitriili-vedellä tilavuussuhteessa 20:80. Runsaasti tuotetta sisältävää fraktiota (noin 110 ml) seisotettiin tunti huoneenlämpötilassa, jolloin tuote kiteytyi ohuina värittöminä neulasina. Seosta seisotettiin kaksi vuorokautta 0°C:ssa ja kiin-
- 10 toaine eristettiin suodattamalla, pestiin 2 x 5 ml:lla kylmää asetonitriiliä, kuivattiin vakuuissa ja saatiin 3,94 g 3-asetoksimetyyli-7-(imidatsol-2-yyli)-amino-kef-3-eemi-4-karboksyylihappoa, jonka analyysi oli: puhtaus 88,5 % (HPLC-vertailu tunnetun puhtauden omaa-
- 15 vaan autenttiseen näytteeseen), vesipitoisuus 9,7 %.

Esimerkki 10

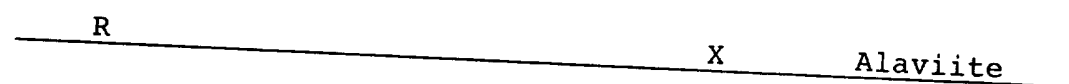
- Voidaan toistaa esimerkissä 4, 5 tai 6 kuvattu menetelmä käyttäen ekvimolaarista määrää asianmukaisesti 3-substituoidun 7-aminokef-3-eemi-4-karboksyyli-
- 20 hapon trimetyylisilyyli-, tert-butyyl- tai difenyyli-metyyliesteriä vastaavan 3-asetoksimetyyli-7-amino-kef-3-eemi-4-karboksyylihapon esterin asemesta ja saadaan seuraavat yhdisteet.

74969

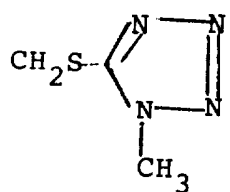
5



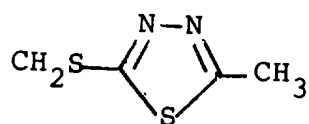
10



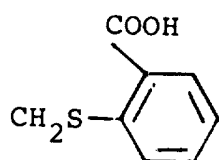
15



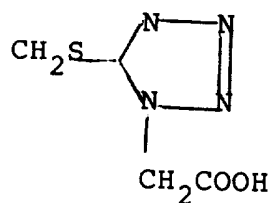
20



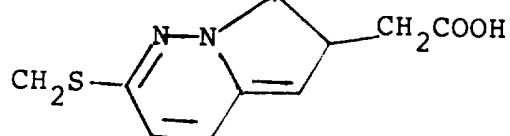
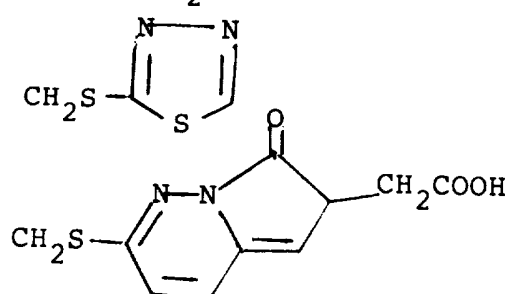
25



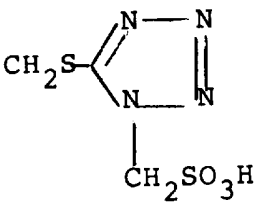
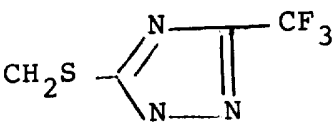
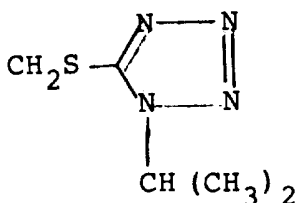
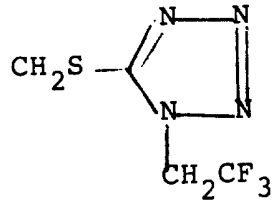
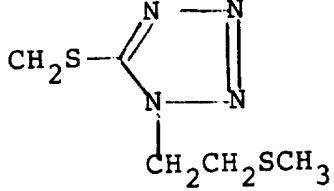
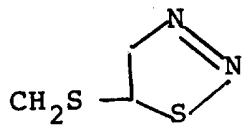
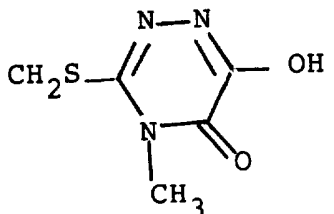
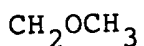
30



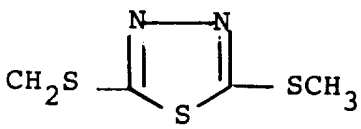
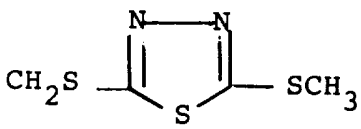
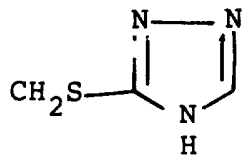
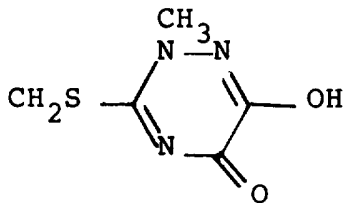
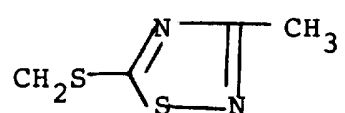
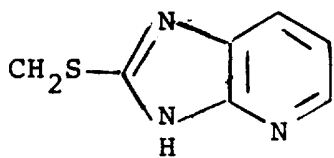
35

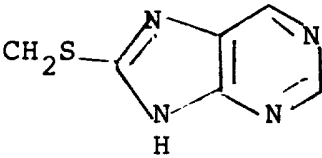
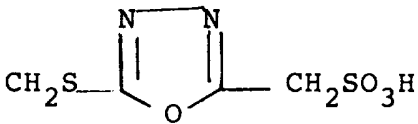
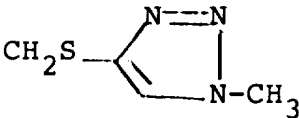
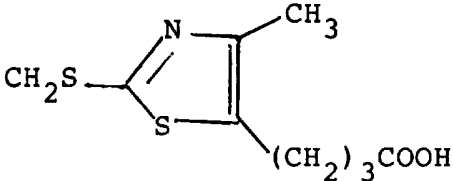
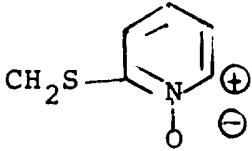
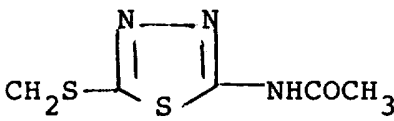
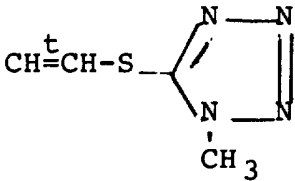


74969

	R	X	Alaviite
5		S	8
10		S	9
15		S	10
20		S	11
25		S	12
30		S	13
35		S	14
		S	15

74969

	R	X	Alaviite
	CH_2OCOPh	S	16
5	H	S	17
		S	18
10		S	19
	CH_2N_3	S	20
15	CH_2NH_2	S	21
	$\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$	S	22
20	Cl	S	23
		S	24
25		S	25
30		S	26
35		S	27

	R	X	Alaviite
5		S	28
10		S	29
	CH ₂ OH	S	30
15	CH ₂ OCONH ₂	S	31
		S	32
20		S	33
25		S	34
		S	35
30		S	36
35	CH ₂ OCOCH ₃	S-O	37
	Cl	S-O	38
	CH ₂ OCICH ₃	S-O	39

Alaviitteet

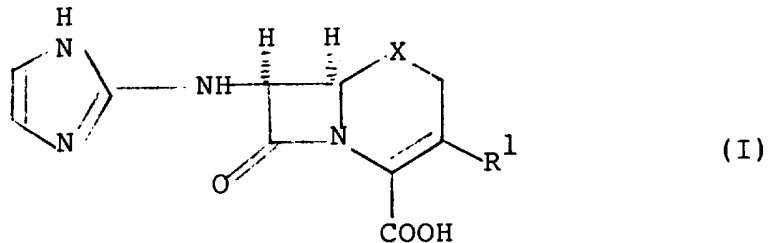
1. NMR D_2O :ssa: 3,1 (s, 6H), 3,6-4,0 (m, 4H), 4,2 (m, 2H), 4,9 (m, 2H), 5,3-5,5 (2d, 2H), 6,9 (s, 2H).
- 5 2. sp. 120-125°C ja NMR d_6DMSO :ssa: 3,7 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,5 (dd, 1H), 7,0 (s, 2H), 9,4 (d, 1H).
3. sp. 140-145°C ja NMR d_6DMSO :ssa: 2,6 (s, 3H), 3,4 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (dd, 1H), 6,9 (s, 2H), 9,2 (s, 1H).
- 10 4. sp. 175-180°C ja NMR $d_6DMSO + CD_3COOD$:ssa: 3,5 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 7,0 (s, 2H), 7,2-8,0 (m, 3H).
5. NMR $CD_3OD + D_2O$:ssa: 3,65 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,5 (dd, 1H), 7,0 (s, 2H).
- 15 6. NMR $d_6DMSO + CD_3COOD$:ssa: 3,52 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,6 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 6,83 (s, 2H), 9,49 (s, 1H).
7. dihydraatin NMR $D_2O + TFA$:ssa: 3,3 (d, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,93 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,25 (d, 1H).
- 20 8. tolueeni-p-sulfonaatin NMR $d_6DMSO + CD_3COOD$:ssa: 2,32 (s, 3H), 3,64 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,17 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 7,06 (s, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,54 (d, 2H).
- 25 9. sp. 244°C, NMR $D_2O + TFA$:ssa: 3,03 (d, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 6,32 (s, 2H).
10. Hydraatin sp. 219-220°C (hajoa) ja NMR $D_2O + TFA$:ssa: 1,5 (d, 6H), 3,6 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 4,2 (s, 2H), 4,6-5,1 (m, 1H), 5,48 (d, 1H), 6,82 (s, 2H).
- 30 11. NMR $D_2O + TFA$:ssa: 3,35 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,98 (d, 1H), 5,0 (q, 2H), 5,26 (d, 1H), 6,64 (s, 2H).
12. NMR $d_6DMSO + CD_3COOD$:ssa: 2,05 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 3,52 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 4,36 (bs, 2H), 4,51 (t, 2H), 5,09 (d, 1H), 5,52 (d, 12H), 6,82 (s, 2H).
- 35

13. NMR d_6 DMSO + CD_3COOD :ssa: 3,47 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 4,36 (s, 2H), 5,13 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 6,81 (s, 2H), 8,88 (s, 1H).
14. NMR d_6 DMSO:ssa: 3,3 (s, 3H), 3,5 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,7 (m, 1H), 6,9 (s, 2H).
15. TFA-suolan NMR d_6 DMSO:ssa: 3,2 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 4,2 (s, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 6,9 (d, 2H).
16. TFA-suolan NMR d_6 DMSO + CD_3CO_2D :ssa: 3,6 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,4-8,1 (m, 5H).
17. TFA-suolan NMR d_6 DMSO + CD_3COOD :ssa: 3,65 (s, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 7,0 (s, 2H).
18. TFA-suolan NMR d_6 DMSO + CD_3COOD :ssa: 2,8 (s, 3H), 3,7 (d, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 7,0 (s, 2H).
19. TFA-suolan NMR d_6 DMSO + CD_3COOD :ssa: 3,5 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 4,1 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 6,8 (s, 2H).
20. 20 % delta-2 -isomeeriä sisältävän TFA-suolan NMR d_6 DMSO + CD_3CO_2D :ssa: 3,55 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 7,0 (s, 2H).
21. 30 % delta-2 -isomeeriä sisältävän ditrifluoriasetaatin NMR d_6 DMSO + CD_3COOD :ssa: 3,2-3,8 (m, 4H), 5,05 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 6,9 (s, 2H).
22. NMR d_6 DMSO + CD_3COOD :ssa: 1,9 (s, 3H), 3,3 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 6,8 (s, 2H), 8,2 (s, 3H).
23. HCl-suolan NMR TFA:ssa: 3,6 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 5,4 (s, 1H), 5,6 (s, 1H), 6,85 (s, 2H).
24. HCl-suolan NMR d_6 DMSO:ssa: 3,8 (s, 2H), 4,35 (q, 2H), 5,15 (q, 2H), 7,08 (s, 2H), 9,11 (s, 1H).
25. NMR d_6 DMSO + TFA:ssa: 3,2 (d, 1H), 3,6 (d, 1H), 3,7 (s, 3H), 4,1 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,51 (d, 1H), 7,05 (s, 2H).
26. NMR d_6 DMSO + TFA:ssa: 2,65 (s, 3H), 3,45-4,0 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 6,9 (s, 2H).

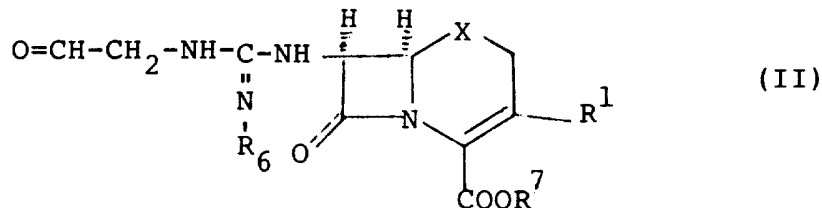
27. NMR d_6 DMSO:ssa: 3,6 (s, 2H), 3,8-4,1 (m, 2H), 5,05 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,8-8,1 (m, 3H).
28. NMR D_2O + TFA:ssa: 3,95 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 5,0 (br, 2H),
 5,52 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,2 (s, 2H), 9,0-9,3 (m, 2H).
29. NMR d_6 DMSO/HOAc:ssa: 3,35-3,85 (m, 2H), 3,65-4,15 (m, 2H), 4,0 (s, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,35 (br, 1H), 7,0 (s, 2H).
30. NMR D_2O + pyridiinissä: 3,34 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 6,65 (d, 2H).
31. NMR d_6 DMSO + CD_3COOD :ssa: 3,56 (q, 2H), 4,8 (q, 2H), 5,18 (d, 1H) 5,58 (d, 1H), 6,96 (s, 1H).
32. NMR d_6 DMSO + CD_3COOD :ssa: 3,46 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,86 (d, 1H) 4,09 (s, 3H), 4,17 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 6,84 (s, 2H), 8,69 (s, 1H).
33. NMR d_6 DMSO + CD_3COOD :ssa: 1,71 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,24 (s, 3H) 2,7 (t, 3H), 3,44 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 6,8 (s, 2H).
34. NMR d_6 DMSO + CD_3COOD :ssa: 3,46 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 4,17 (s, 2H), 5,16 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 6,8 (s, 2H), 8,28 (dd, 1H), 7,05-7,69 (3H).
35. NMR d_6 DMSO + CD_3COOD :ssa: 2,13 (s, 3H), 3,41 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 6,71 (s, 2H).
36. NMR d_6 DMSO + CD_3COOD :ssa: 3,62 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 5,1 (d, 1H), 5,5 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,75 (s, 2H).
37. S-O β -konfiguraationa, trifluoriasetaattisuolan NMR CD_3COOD :ssa: 2,0 (s, 3H), 3,44 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 6,87 (s, 2H).
38. 1-asemassa olevien α - ja β -isomeerien seoksen NMR d_6 DMSO + TFA:ssa: 4,0 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,95 ja 5,1 (d, 1H), 5,7 ja 5,8 (d, 1H), 7,05 (s, 2H).
39. S-O α -konfiguraationa, tolueeni-p-sulfonaattisuolan NMR d_6 DMSO + CD_3COOD :ssa: 2,05 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,65 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,3 (q, 4H).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 7-imidatsolyyliaminokefalosporiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I



jossa X on rikki tai sulfinyyli ja R^1 on mikä tahansa C_3 -substituentti, joka tunnetaan bakteerien vastaisiin kefalosporiineihin liittyvän tekniikan alalla, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditio- ja emäsadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että syklisoidaan yhdiste, jolla on kaava II



tai sen johdannainen, jossa karbonyyliryhmä on suojattu, tai sen happoadditiosuola, jolloin X ja R^1 merkitsevät kuten yllä, R^6 on typen suojaryhmä ja R^7 on vety tai jokin tekniikan alalla tunnetuista kefalosporiini-3-karboksyylihapon suojaryhmistä; jonka jälkeen, jos tuotteessa on syklisoinnin jälkeen suojaryhmä R^7 (jolloin R^7 on muu kuin vety), suojaryhmä R^7 korvataan tavanomaisin keinoin vedyllä; ja jonka jälkeen, jos kaavan I mukainen yhdiste saadaan vapaan emäksen tai suolan muodossa ja halutaan saada vastaavasti farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai vapaa emäs, suoritetaan tavanomaisin keinoin tarvittava konversio vapaan emäksen ja suolan välillä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yh-

diste, jossa R^1 on vety, halogeeni, C_{1-6} -alkyyli, joka
 on substituomaton tai jossa on substituenttina halogee-
 ni, hydroksi, C_{2-7} -alkanoyyli, amino, atside, bentsoyyli-
 oksi, karbamoyylioksi, C_{2-7} -alkanoyylioksi tai fenyyli-
 5 joka on mahdollisesti substituoitu karboksyyllillä, tai R^1
 on 2-(1-metyylitetratsol-5-yyli- ti) $-trans$ -vinyyli, 1-metyy-
 li-1H-tetratsol-5-yyli- ti metyyli, 1-karboksimetyyli-1H-
 tetratsol-5-yyli- ti metyyli, 1-(2-dimetyyliamino)etyyli-
 1H-tetratsol-5-yyli- ti metyyli, 1-sulfometyyli-1H-tetratsol-
 10 5-yyli- ti metyyli, 1-isopropyyli-1H-tetratsol-5-yyli- ti me-
 tyyli, 1-(2,2,2-trifluori)etyyli-1H-tetratsol-5-yyli- ti o-
 metyyli, 1-(2-metyyli- ti)etyyli-1H-tetratsol-5-yyli- ti o-
 metyyli, 1,3,4-tiadiatsol-2-yyli- ti metyyli, 5-metyyli-1,3,4-
 tiadiatsol-2-yyli- ti metyyli, 1,2,3-tiadiatsol-5-yyli- ti o-
 15 tyyli, 1H-1,2,3-triatsol-4-yyli- ti metyyli, 5-trifluorime-
 tyyli-1H-1,2,4-triatsol-2-yyli- ti metyyli, (6-karboksimetyy-
 li-7-hydroksipyrrolo- $\overline{[1,2,b]}$ -pyridatsin-2-yyli) ti metyyli,
 2-metyyli- ti o-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli- ti metyyli, 2-merkapt-
 1,3,4-tiadiatsol-5-yyli- ti metyyli, 2-asetyyliamino-1,3,4-
 20 tiadiatsol-5-yyli- ti metyyli, 5-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-
 3-yyli- ti metyyli, 2-sulfometyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli-
 ti metyyli, 4-metyyli-5-(3-karboksipropyyli) ti atsol-2-
 yyli- ti metyyli, 1H-1-metyyli-1,2,3-triatsol-4-yyli- ti metyy-
 li, 1H-1,2,4-triatsol-2-yyli- ti metyyli, 4,5-dihydro-6-hyd-
 25 roksi-4-metyyli-5-okso-1,2,4-triatsin-3-yyli- ti metyyli,
 2,5-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-1,2,4-triatsin-3-
 yyli- ti metyyli, 1-oksidopyrid-1-yyli- ti metyyli, imidatso-
 $\overline{[4,5-b]}$ -pyrid-2-yyli- ti metyyli tai imidatso/ $\overline{[4,5-d]}$ /pyrimi-
 din-2-yyli- ti metyyli.

30 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
 n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yh-
 diste, jossa X on rikki ja R^1 on 1H-1,2,3-triatsol-4-yyli-
 ti metyyli tai asetoksimetyyli.

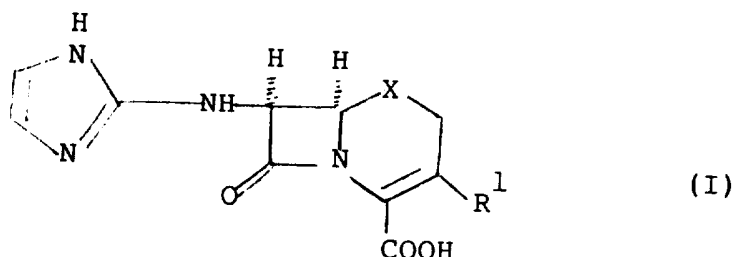
35 4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetel-
 mä, t u n n e t t u siitä, että R^6 on trialkyylisilyyli,
 C_{1-6} -alkoksimetyyli tai tetrahydropyran-2-yyli ja R^7 on

trialkyyllisilyyli, C_{1-6} -alkyyli tai difenyyylimetyyli.

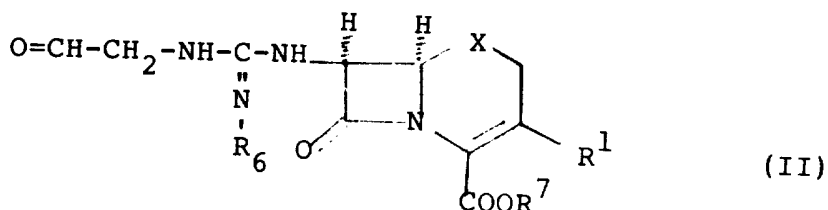
5. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että karbonyyliryhmä on suojattu dietoksimetyyliryhmänä.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 7-imidazolylamino-
cefalosporinderivat med formeln I



vari X är svavel eller sulfinyl och R^1 är någon av de C_3 -
substituenten, vilka är kända inom tekniken för antibakte-
riella cefalosporiner, samt farmaceutiskt godtagbara syra-
additions- och basadditionssalter av dessa, k ä n n e -
15 t e c k n a t därav, att man cykliserar en förening med
formeln II



eller ett derivat därav, vari karbonylgruppen är skyddad,
eller ett syraadditionssalt därav, varvid X och R^1 anger
25 samma som ovan, R^6 är en skyddsgrupp för kväve och R^7 är
väte eller någon av de inom tekniken kända skyddsgrupperna
för cefalosporin-3-karboxylsyror, varefter, om produkten
efter cykliseringen innehåller en skyddsgrupp R^7 (varvid
 R^7 är annat än väte), ersätts skyddsgruppen R^7 med väte
30 på sedvanligt sätt, och varefter, om föreningen med formeln
I erhålls i form av en fri bas eller ett salt, och ett far-
maceutiskt godtagbart salt respektive en fri bas erfordras,
utförs den nödvändiga konversionen mellan fri bas och salt
på sedvanligt sätt.

35 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att en förening med formeln I fram-

ställs, i vilken R^1 är väte, en halogen, en C_{1-6} -alkyl, vilken är osubstituerad eller substituerad med halogen, hydroxi, C_{2-7} -alkanoyl, amino, azido, bensoyloxi, karbamoyloxi, C_{2-7} -alkanoyloxi eller fenyltio, eventuellt substituerad med en karboxyl eller R^1 är 2-(1-metyltetrazol-5-yltio)-trans-vinyl, 1-metyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl, 1-karboximetyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl, 1-(2-dimetylamino)etyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl, 1-sulfometyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl, 1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl, 1-(2,2,2-trifluor)etyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl, 1-(2-metyltio)etyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl, 1,3,4-tiadiazol-2-yltiometyl, 5-metyl-1,3,4-tiadiazol-2-yltiometyl, 1,2,3-tiadiazol-5-yltiometyl, 1H-1,2,3-triazol-4-yltiometyl, 5-trifluormetyl-1H-1,2,4-triazol-3-yltiometyl, (6-karboximetyl-7-hydroxipyrrolo[1,2-b]pyridazin-2-yl)-tiometyl, 2-metyltio-1,3,4-tiadiazol-5-yltiometyl, 2-merkapto-1,3,4-tiadiazol-5-yltiometyl, 2-asetylamino-1,3,4-tiadiazol-5-yltiometyl, 5-metyl-1,2,4-tiadiazol-3-yltiometyl, 2-sulfometyl-1,2,4-oxadiazol-5-yltiometyl, 4-metyl-5-(3-karboxipropyl)tiazol-2-yltiometyl, 1H-1-metyl-1,2,3-triazol-4-yltiometyl, 1H-1,2,4-triazol-2-yltiometyl, 4,5-dihydro-6-hydroxi-4-metyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yltiometyl, 2,5-dihydro-6-hydroxi-2-metyl-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yltiometyl, 1-oxidopyrid-2-yltiometyl, imidazo[4,5-b]pyrid-2-yltiometyl eller imidazo[4,5-d]pyrimidin-2-yltiometyl.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln I framställs, i vilken X är svavel och R^1 är 1H-1,2,3-triazol-4-yltiometyl eller acetoximetyl.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^6 är trialkylsilyl, C_{1-6} -alkoximetyl eller tetrahydropyran-2-yl och R^7 är trialkylsilyl, C_{1-6} -alkyl eller difenylmetyl.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att karbonylgruppen är skyddad som en dietoximetylgrupp.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer