



C (45) Patenti myöntetty  
Patent beviljat 25 02 1988

(51) Kv.lk.5 - Int.cl.5

C 07D 501/59, 501/22, 499/70

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	861045
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	13.03.86
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	13.03.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	17.09.86
(44) Nähtävaksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.11.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
	16.03.85 DE 3509618 P

(71) Hakija - Sökande

1. Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Schmidt, Gunter, Pahlkestrasse 63, Wuppertal, BRD, (DE)
2. Zeiler, Hans-Joachim, Elsbecker Strasse 46, Velbert, BRD, (DE)
3. Metzger, Karl Georg, Pahlkestrasse 75, Wuppertal, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

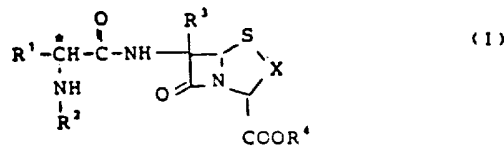
Menetelmä uusien  $\beta$ -laktaamiantibioottien valmistamiseksi  
Förfarande för framställning av nya  $\beta$ -laktamantibiotika

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

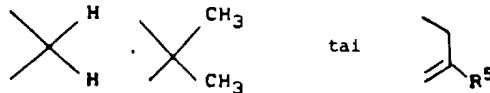
DK C 153405 (C 07D 501/59), EP C 122158 (C 07D 501/20), US A 4138397 (C 07D 499/68),  
US A 4229575 (C 07D 501/56)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää  $\beta$ -laktaamiantibioottien valmistamiseksi,  
joilla on yleinen kaava (I)



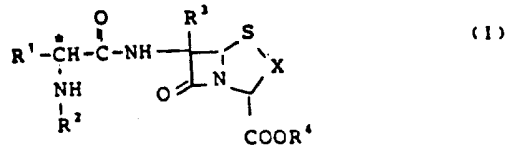
jossa X on ryhmä



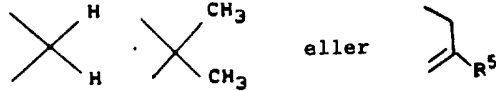
R<sup>1</sup> on mahdollisesti substituoitu di- tai trisyklinen heteroaromaattinen ryhmä, R<sup>2</sup> on vety tai aminonsuojaryhmä, R<sup>3</sup> on vety, alkoksi, alkyylitio, mahdollisesti substituoitu amino tai NHCHO, R<sup>4</sup> on vety, karboksinsuojaryhmä, alkali- tai ammoniumioni tai happiheterosyklinen tai happea sisältävä asyklinen ryhmä ja R<sup>5</sup> on vety, halogeeni, atsido, alkoksi, alkyylitio tai mahdollisesti substituoitu alkyyli, kuten patenttivaatimuksissa on täsmällisemmin määritetty. Näitä yhdisteitä voidaan käyttää lääkeaineina, erityisesti oraalisesti vaikuttavina antibiootteina.

85025

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av  $\beta$ -laktam-antibiotika med den allmänna formeln (I)



vari x är gruppen



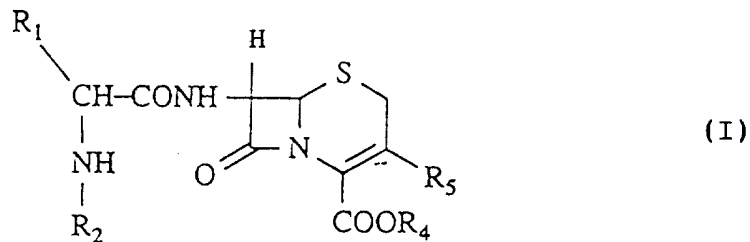
$R^1$  är en eventuellt substituerad di- eller tricyklisk, heteroaromatisk grupp,  $R^2$  är väte eller en aminoskyddsgrupp,  $R^3$  är väte, alkoxi, alkyltio, eventuellt substituerad amino eller NHCHO,  $R^4$  är väte, en karboxiskyddsgrupp, en alkali- eller ammoniumjon eller en syreheterocyklisk eller syrehaltig acyklisk grupp och  $R^5$  är väte, halogen, azido, alkoxi, alkyltio eller eventuellt substituerad alkyl, såsom närmare definierats i patentkraven. Dessa föreningar kan användas som läkemedel, speciellt som oralt aktiva antibiotika.

Menetelmä uusien  $\beta$ -laktaamiantibioottien valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää uusien  $\beta$ -laktaamiantibioottien valmistamiseksi. Näitä yhdisteitä käytetään lääkeaineissa, erityisesti oraalsiesti vaikuttavina antibiootteina.

Ennestään tunnetaan erilaisia  $\alpha$ -aminoasyyli-kefalosporiineja samoin kuin penisilliiniantibiootteja, esim. kefaleksiini (GB-patenttijulkaisu 1 174 335), kefakloori (DE-hakemusjulkaisut 2 408 698 ja 3 728 578), ampisilliini (GB-patenttijulkaisu 938 321) ja amoksisilliini (GB-patenttijulkaisu 1 339 605).

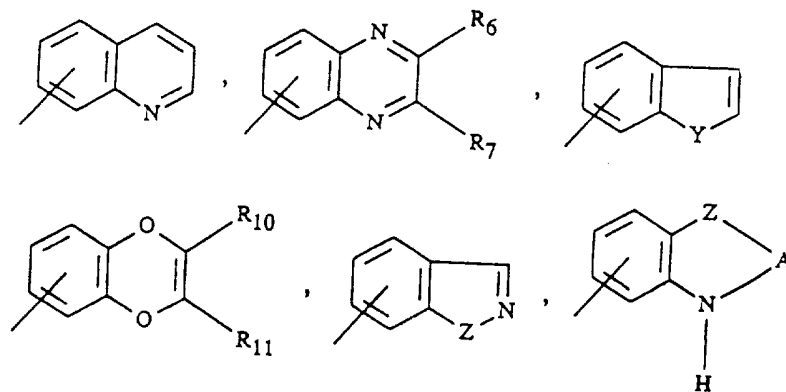
Keksinnön kohteena on menetelmä yleisen kaavan (I) mukaisten  $\beta$ -laktaamiyhdisteiden valmistamiseksi,



jossa

$R^5$  merkitsee vetyä, halogeenia tai suoraketjuista, haaraunutta tai syklistä, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä alkyylia, jossa on enintään kuusi C-atomia,

$R^1$  merkitsee ryhmää, jolla on kaava

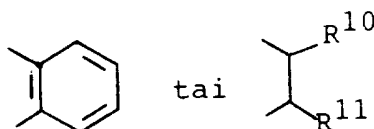


joissa

$R^6$  ja  $R^7$  ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä,  $C_6-C_{10}$ -aryyliä, aminoryhmää tai hydroksiryhmää, Y merkitsee happea tai ryhmää -NH,

5 Z merkitsee happea, rikkiä tai ryhmää -NH,

A merkitsee ryhmää



10  $R^{10}$  ja  $R^{11}$  ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai alkyyliä, jossa on enintään 12 C-atomia,  $R^2$  merkitsee vetyä tai  $\beta$ -laktaamikemiassa tavanomaista aminosuojaryhmää, ja  $R^4$  tarkoittaa vetyä tai  $\beta$ -laktaamikiemiassa tavanomaista karboksisuojaryhmää.

15 Jos  $R^2$  tarkoittaa aminosuojaryhmää, niin se tarkoittaa sellaisia, jotka ovat  $\beta$ -laktaamikemiassa tavallisia, kuten esim. tert-butoksikarbonyyliä (Boc), karbentsoksia (Cbz), trityyliä (Trt), bentsyyliä (Bzl), bentsyylioksikarbonyyliä (Z), formyylia, klooriasetyyliä tai 2-metoksikarbonyyli-1-metyylivinyyliä.

20 Jos  $R^4$  tarkoittaa karboksisuojaryhmää, niin se tarkoittaa edullisesti helposti lohkaistavissa olevia suojaryhmiä, kuten esim. tert-butyylia, dekyyliä, 2,2,2-trikloorietyyliä, bentsyyliä, 4-metoksibentsyyliä, 2-nitrobentsyyliä, trifenyylimetyyliä, difenyylimetyyliä, asetoksimetyyliä, pivaloyylioksimetyyliä, allyyliä tai trimetyylisilyyliä.

30 Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla vapaina happoina, estereinä, sisäisinä suoloina tai ei-myrkyllisinä farmaseuttisesti hyväksyttävänä happamien karboksyyli-ryhmien suoloina, kuten natrium-, kalium-, magnesium-, kalsium-, alumiini- ja ammoniumsuoloina ja eri-myrkyllisinä substituoituina ammoniumsuoloina, jotka on muodostettu sellaisten amiinien kanssa, joita ovat esim. di-, tri-alempi alkyyliamiinit, prokaiini, dibentsyyliamiini, 35 N,N'-dibentsyylietyleenidiamiini, N-bentsyyli- $\beta$ -fenyyli-

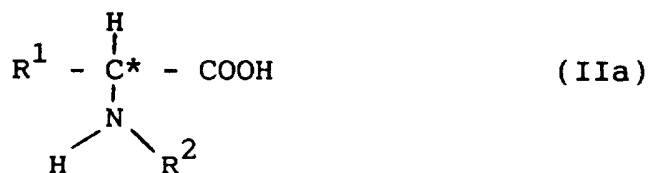
5 etyyliamiini, N-metyyli- ja N-etyylimorfoliini, 1-efeeni-  
amiini, dehydroabietyyliamiini, N,N-bis-dehydroabietyyli-  
etyleenidiamiini, N-alempi-alkyyli-piperidiini ja muut  
amiinit, joita voidaan käyttää penisilliinien ja kefalo-  
sporiinien suolojen muodostukseen.

Asymmetrisen hiiliatomin läsnäolon vuoksi sulkevat  
kavan I mukaiset uudet  $\beta$ -laktaamiantibiootit, piiriinsä  
D-, L- ja D,L-muodot. Edullisia ovat keksinnön mukaisten  
yhdisteiden, joilla on yleinen kaava I, D-muodot.

10 Bakteriaalisten infektiosairauksien käsittelyyn  
voidaan käyttää keksinnön mukaisten yhdisteiden sekä di-  
astereomeeriseoksia ett myös D-muotoa ja L-muotoa.

Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä saadaan si-  
ten, että yhdisteet, joilla on yleinen kaava IIa

15



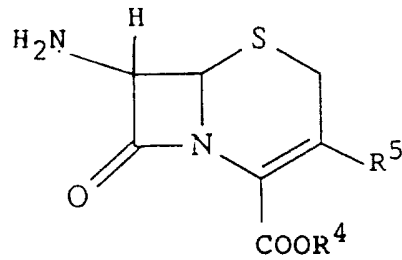
20

jossa

$\text{R}^1$  tarkoittaa samaa kuin edellä on esitetty ja jossa

$\text{R}^2$  tarkoittaa aminosuojaryhmää,

25 karboksyyli-ryhmän aktivoinnin jälkeen, joka suoritetaan  
muuttamalla seka-anhydridiksi, esimerkiksi pivaloyyliklo-  
ridin, kloorimuurahaishappoetyyli- tai isobutyyliesterin  
avulla, metaanisulfonihappokloridin avulla suoritettun me-  
sylaatiksi muuttamisen jälkeen tai aktivoituksi esteriksi  
30 muuttamisen jälkeen, joka suoritetaan esim. 1-hydroksi-  
bentstriatsolin ja disykloheksyylikarbodi-imidin avulla,  
saatetaan reagoimaan yhdisteiden kanssa, joilla on ylei-  
nen kaava III



(III)

5

jossa symboleilla  $R^4$  ja  $R^5$  on edellä mainitut merkitykset, minkä jälkeen suojaryhmät mahdollisesti lohkaistaan pois ja valmistetaan toivotut suolat tai toivotuista suoloista vapaat hapot.

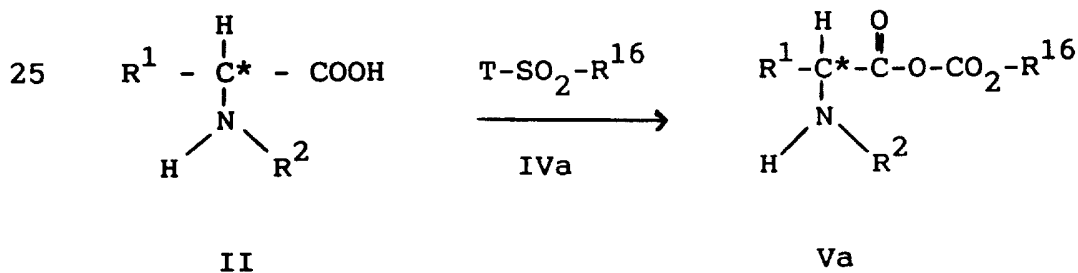
10

Kaavan II mukaisten aminohappojen kytkemiseen kaavan III mukaisiin  $\beta$ -laktaameihin voidaan käyttää lukuisia kefalosporiini- tai penisilliinikemiasta tunnettuja menetelmiä.

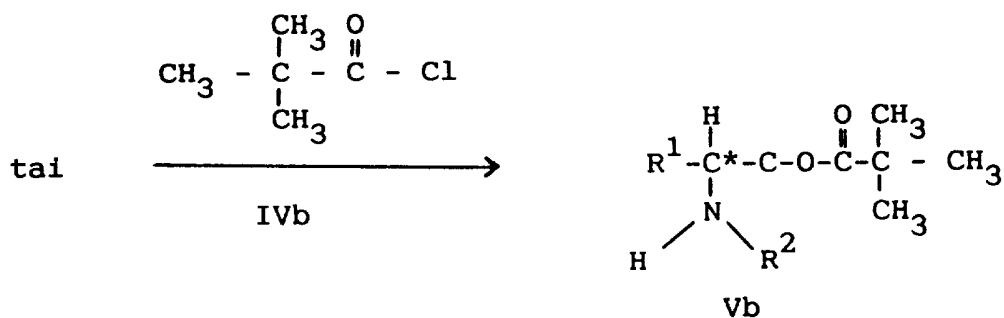
15

On osoittautunut edulliseksi aktivoida yleisen kaavan II mukaiset aminohapot ja sen jälkeen kytkeä yleisen kaavan III mukaisten  $\beta$ -laktaamien kanssa, jotka saatiin liuokseen amiinin kanssa muodostettuina suoloina. Erityisen edullista on aktivointi pivaliinihappokloridin (IVb) tai kaavan IVa mukaisten sulfonihappojohdannaisten kanssa anhydrideiksi, joilla on kaavat Va ja Vb

20



30



35

joissa

R<sup>1</sup> tarkoittaa samaa kuin edellä on esitetty,

R<sup>2</sup> tarkoittaa aminosuojaryhmää,

T tarkoittaa tähdettä R<sup>16</sup>-SO<sub>2</sub>-O tai halogeenia ja

5 R<sup>16</sup> tarkoittaa alkyylia (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), joka mahdollisesti on  
substituoitu fluorilla, kloorilla, syanolla, fenyyllillä,  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyllillä, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksilla tai C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyylioliolla  
tai mahdollisesti fluorilla, kloorilla, bromilla, syanol-  
10 la, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyyllillä, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksilla, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyylioliol-  
la, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyylikarbonyyllillä, nitrolla, trifluorimetyy-  
lillä tai fenyyllillä substituotua fenyyliä.

Jos R<sup>16</sup> on substituoitu, on läsnä edullisesti 1-3  
substituenttia, edullisesti mainitut substituentit.

15 R<sup>16</sup> tarkoittaa aivan erityisen edullisesti metyy-  
li- tai p-tolyylitähdettä.

Kaavojen Va ja Vb mukaisia seka-anhydridejä val-  
mistetaan siten, että kaavan II mukaisia happoja ja 1 -  
1,4 ekvivalenttia amiinia liuotetaan liuottimeen ja anne-  
taan reagoida 1 - 1,2 ekvivalentin kanssa kaavan IVa mu-  
20 kaista sulfonihappojohdannaista tai 1 - 1,2 ekvivalentin  
kanssa kaavan IVb mukaista pivaliinihappokloridia.

Liuottimiksi soveltuvat kaikki liuottimet, jotka  
ovat stabiileja reaktio-olosuhteissa, kuten esim. dietyy-  
lieetteri, tetrahydrofuraani, asetoni, asetoni, me-  
25 tyleenikloridi, kloroformi tai dimetyyliformamidi.

Amiineiksi soveltuvat tertiaariset amiinit, kuten  
esim. trietyyliamiini, etyyliidi-isopropyyliamiini tai  
tributyliamiini, mutta myöskin steerisesti estyneet se-  
kundaariset amiinit, kuten esim. di-isopropyyliamiini.

30 Reaktiot voidaan suorittaa lämpötiloissa, jotka  
ovat -80°C:n ja huoneen lämpötilan välillä, edullisesti  
välillä -60 - 0°C. Aktivointi suoritetaan edullisesti  
Cl-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>:n avulla dimetyyliformamidissa välillä -40 -  
-60°C 0,2 - 24 tunnin ajan, edullisesti 0,5 - 5 tunnin  
35 ajan.

Kaavan III mukaisten yhdisteiden liuottamiseen käytetään kaavan V mukaisten yhdisteiden valmistuksen yhteydessä mainittuja liuottimia samoin kuin emäksenä siinä yhteydessä mainittuja amiineja.

5 Erityisen edullista on myös yleisen kaavan II mukaisten happojen aktivointi muuttamalla ne aktivoiduksi esteriksi esimerkiksi N-hydroksisukkinimidin ja disykloheksyylikarbodiimidin tai 1-hydroksibentstriatsolin ja disykloheksyylikarbodiimidin avulla.

10 Liuottimiksi soveltuvat kaikki liuottimet, jotka soveltuvat myös kaavan V mukaisten anhydridien valmistukseen.

Reaktiot voidaan suorittaa lämpötiloissa, jotka ovat välillä  $-30 - +100^{\circ}\text{C}$ . Aktivointi suoritetaan edullisesti 1-hydroksibentstriatsolin ja disykloheksyylikarbodiimidin avulla dimetyyliformamidissa huoneen lämpötilassa 2-6 tunnin ajan, jonka jälkeen saostunut disykloheksyylikarbamidi erotetaan imusuodattimella ja reagoitetaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa sen amiinisuo-

15 lan liuoksen muodossa 2-24 tunnin ajan. Kaavan III mukaisten yhdisteiden liuottamiseen voidaan käyttää kaavan V mukaisten yhdisteiden valmistuksen yhteydessä mainittuja liuottimia samoin kuin emäksenä siinä yhteydessä mainittuja amiineja.

25 Kirjallisuutta aminon ja karboksyylin suojausta varten ja karboksin aktivoimiseksi: M. Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, 1984. E. Gross, J. Meienhofer, The Peptides Vol. 2, Academic Press, 1980.

30 Keksinnön mukaisten yhdisteiden, joilla on kaava I, stereokemiallisesti yhtenäisiä D- tai L-muotoja saadaan siten, että diastereomeeriseokset erotetaan komponentteikseen toiminimien Merck, DuPont tai Whatman HPLC-pylväitä käyttäen.

35 Toisaalta saadaan puhdasta D- tai L-muotoa (edullisesti D-muotoa) siten, että jo kaavan II mukaisen ra-

seemisen aminohapon vaiheessa suoritetaan kemiallinen raseemaatin lohkominen, esim. dehydroabietyyliamiinin, fe-  
nyylietyyliamiinin ja kamferisulfonihapon avulla tai raseemaatin lohkominen esim. N-asetyyliaminohappojohdannaisen kautta, esim. subtilisiinin, penisilliiniasyylaasin  
5 tai sianmunuaisasyylaasin avulla ja sen jälkeen reagoitetaan kaavan II mukaisten yhdisteiden stereokemiallisesti yhtenäiset D- tai L-muodot ilmoitetulla tavalla.

Yleisen kaavan II mukaiset yhdisteet ovat vain  
10 osaksi tunnettuja. Kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan syntetisoida kirjallisuudesta tunnettujen menetelmien avulla, kuten esimerkiksi kaaviossa 1 on esitetty, jolloin kaavan VI mukaiset yhdisteet esittävät tärkeimpiä avainyhdisteitä kaavan II mukaisille uusille aminohapoille.  
15



Primaaristen alkoholien hapettaminen mangaani(IV)-  
oksidin tai pyridiniumkloorikromaatin avulla aldehydeiksi  
(2) on kirjallisuudessa tunnettua: Methoden der Organischen  
Chemie, Houben-Weyl, osa 4/1 b; G. Piancatelli et al.,  
5 Synthesis 1982, 245.

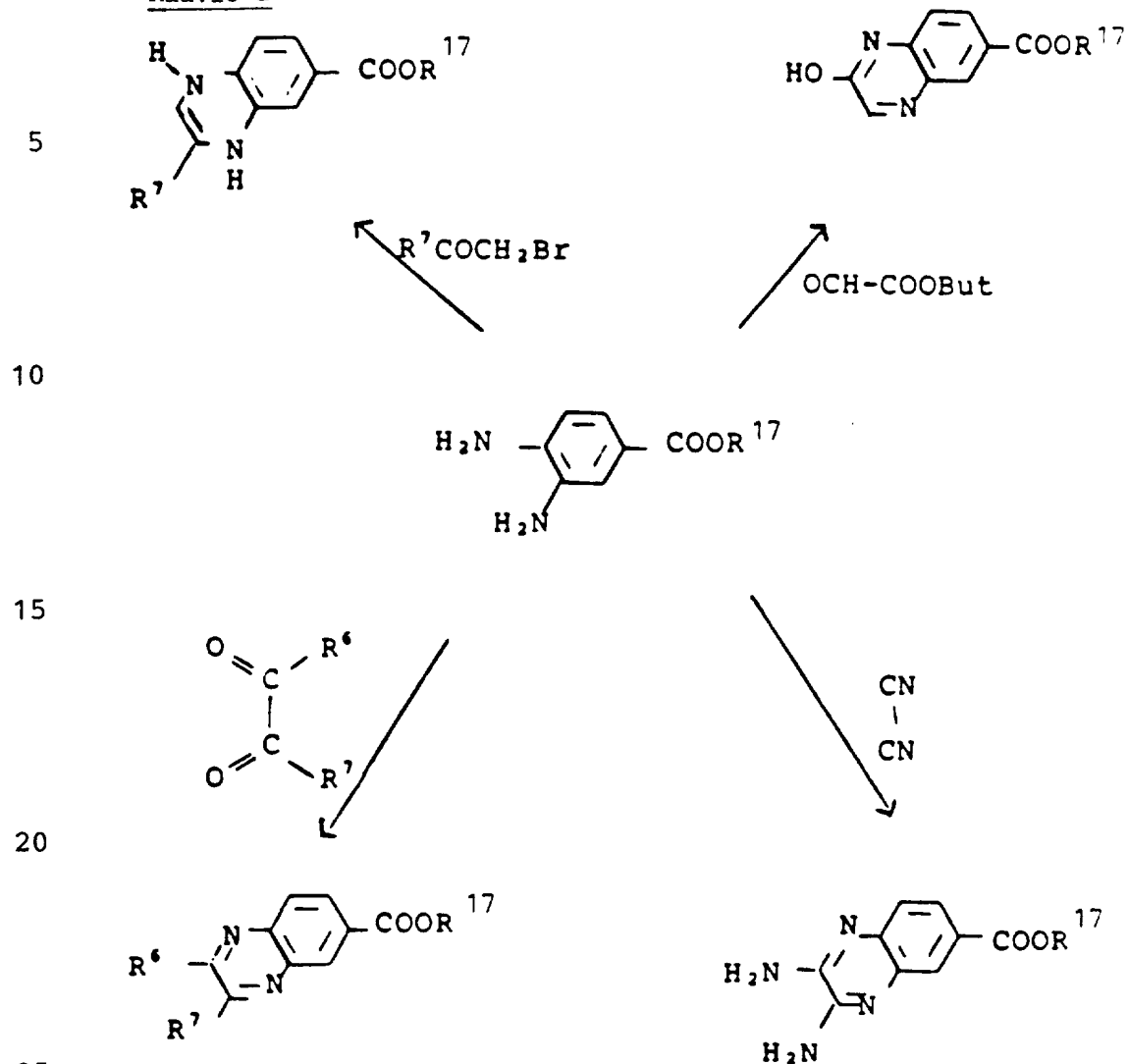
Kaavan IIb mukaisia uusia aminohappoja saadaan rea-  
goittamalla aldehydejä natriumsyanidin ja ammoniumkarbonaa-  
tin kanssa kirjallisuudesta tunnetun menetelmän mukaan  
[E. Ware, Chemical, Reviews 46, 403 (1950)] (vaihe 3) ja  
10 sen jälkeen hydrolysoimalla 10-%:isen natronlipeän,  
48-%:isen bromivetyhapon, bariumhydroksidi- tai litium-  
hydroksidiliuoksen avulla (vaihe 4).

Seuraavassa selostetaan esimerkin luontoisesti  
eräiden uusien aminohappojen II ja niiden esasteiden val-  
15 mistusta, jolloin symboleilla  $R^1$ - $R^7$  on edellä esitetyt  
merkitykset:

1) Kinolyyli-, isokinolyyli- ja kinoksalyyli-gly-  
siinit

Lähtömateriaalia näiden bentsokondensoitujen rengas-  
20 järjestelmien synteesiä varten ovat substituoidut kinolii-  
ni-, isokinoliini- ja kinoksaliini-karboksyylihappojohdan-  
naiset. Substituoituja kinoksaliinikarboksyylihappojohdan-  
naisia valmistetaan esimerkiksi seuraavan synteesisikaavion  
mukaan.

Kaavio 2



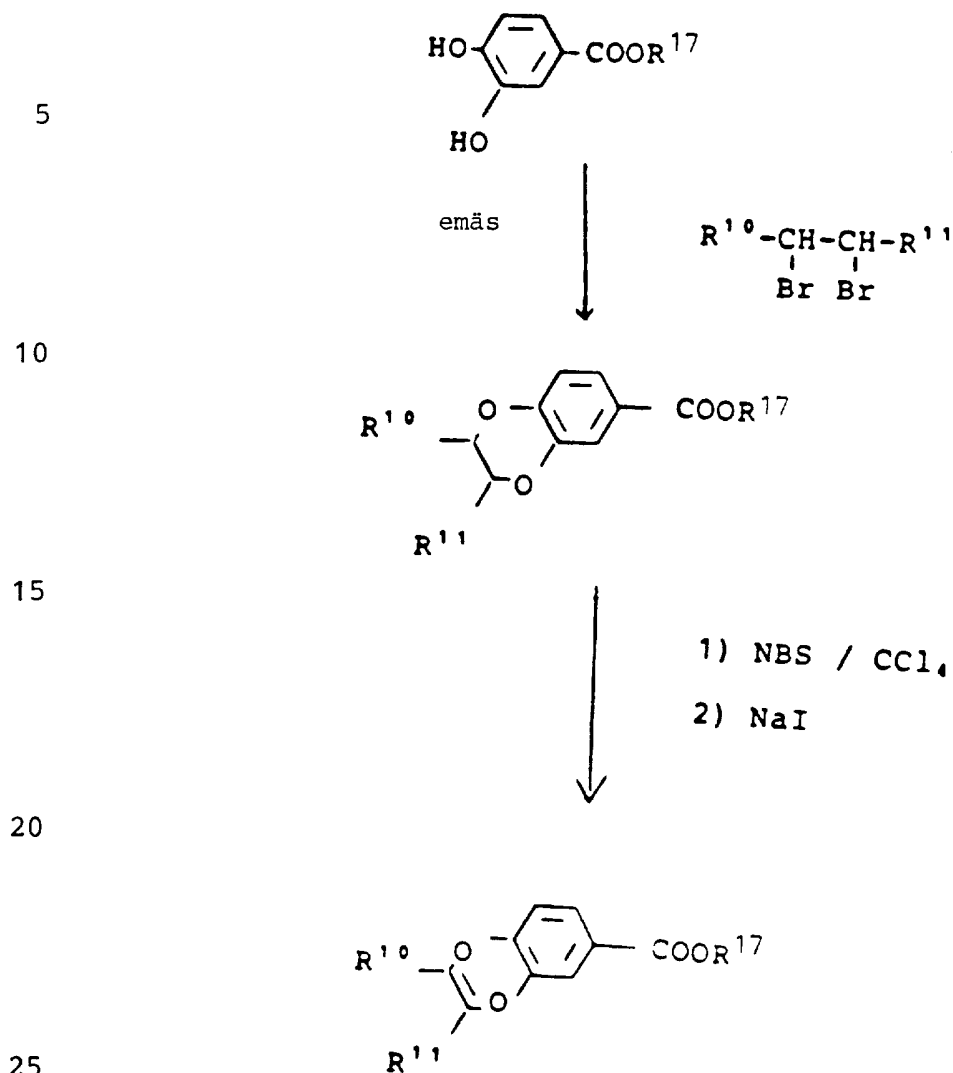
Kirjallisuutta: G.W.H. Cheesman et al., Quinoxaline Chemistry, Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 22. 367, Academic Press (1978).

## 2) 1,4-bentsodioksinyyli-glysiinit

30

Substituoitujen 1,4-bentsodioksinyyli-glysiinien synteesiä varten käytetään lähtöaineena 3,4-dihydroksi-bentsoehappojohdannaisia. Uusia 1,4-bentsodioksiini-6-karboksylihappoestereitä valmistetaan esimerkin seuraavan synteesikaavion mukaan:

Kaavio 3

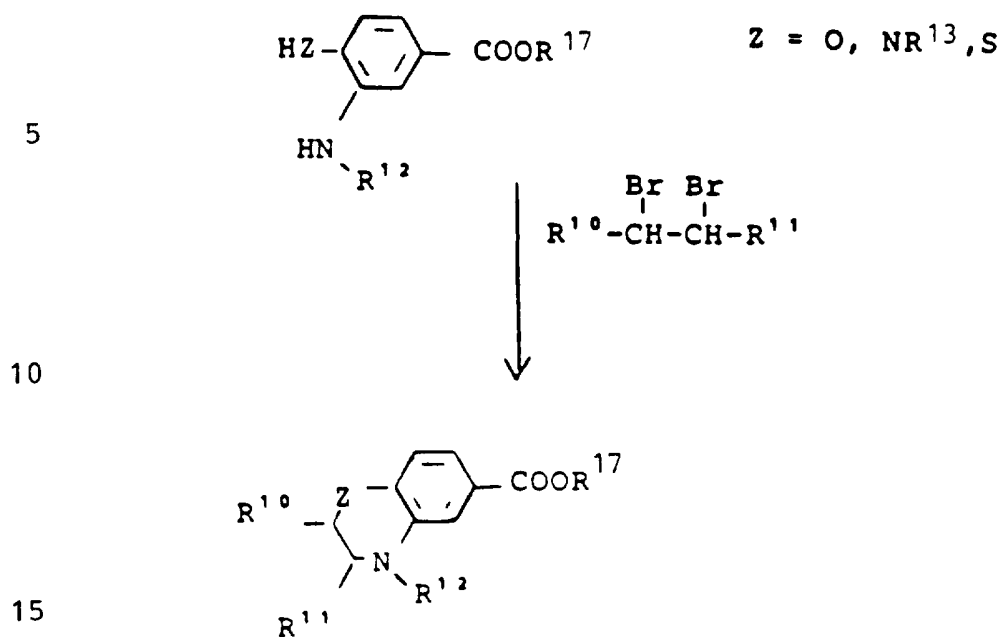


Kirjallisuutta: W. Adam et al., Synthesis 1982, 322.

3) 1,4-bentsoksatsinyyli-, 1,4-bentstiatsinyyli- ja 1,2,3,4-tetrahydrokinoksalyyli-glysiinit

Näiden anelloitujen (anellierten) fenyyliglysiinien synteesiä varten käytetään löhtäaineena 3-hydroksi-4-aminobentsoehappoa, 3-amino-4-hydroksibentsoehappoa, 3-amino-4-merkaptobentsoehappoa ja 3,4-diaminobentsoehappoa niiden esterin muodossa. Uusia bentsokondensoituja karboksyylihap-  
 30 poestereitä valmistetaan esimerkiksi seuraavan synteesi-  
 35 kaavion mukaan:

Kaavio 4

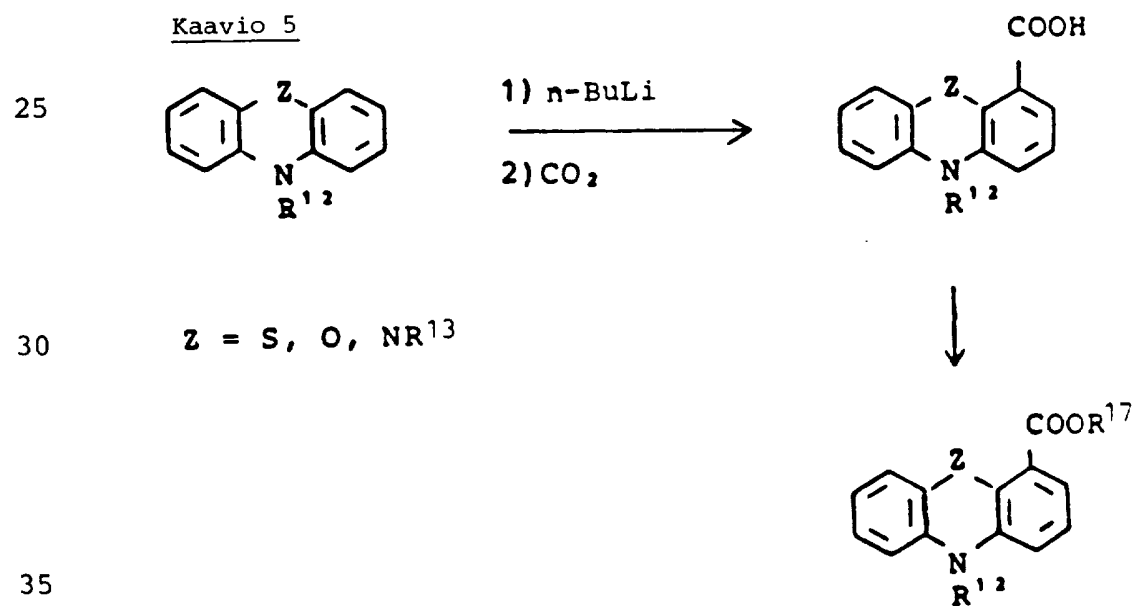


Kirjallisuutta: H. Bartsch et al., J. Heterocyclic Chem. 20, 45 (1983).

4) Fenoksatsinyyli- ja fenotiatsinyyliglysiinit

20 Lähtöaine fenoksatsiini- ja fenotiatsiiniglysiini- johdannaisten synteesiä varten on fenoksatsiini vast. fenotiatsiini.

Kaavio 5



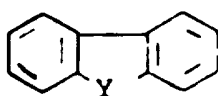
Kirjallisuutta: M. Ionesen et al., Advances in Heterocyclic Chemistry. Vol. 8. 83. Academic Press (1967)

5) Dibentsopyrrolyli- ja dibentsofuryylyglysiinit

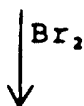
Dibentsofuraani ja dibentsopyrroli ovat lähtöaineita uusien anelloitujen fenylyglysiinien synteesiä varten. Väliyhdisteitä valmistetaan esimerkiksi seuraavan synteesikaavion mukaan:

Kaavio 6

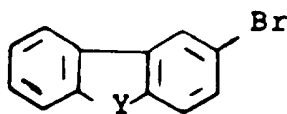
10



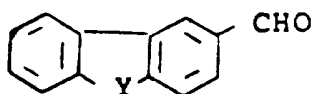
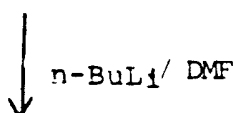
15



20



25



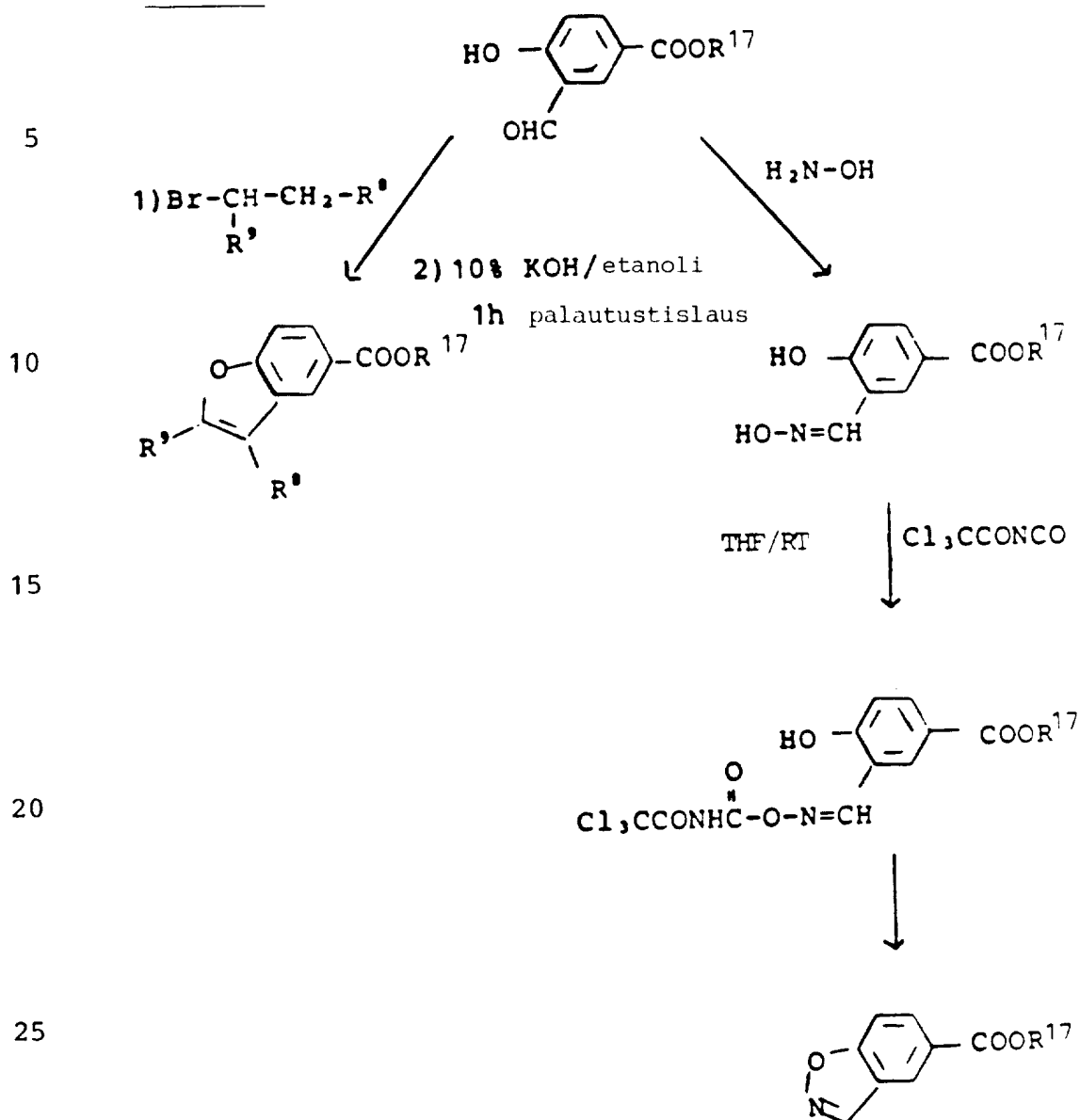
30 Kirjallisuutta: M.L. Tedjamulia et al., J. Heterocyclic Chem. 20. 861 (1983).

6) Bentsofuryyli- ja 1,2-bentsoisoksatsolylyglysiinit

Lähtöaineita bentsofuryyli- ja bentsoisoksatsolylyglysiinien synteesiä varten ovat 3-formyyli-4-hydroksibentsoehappoesterit. Uusia anelloituja bentsoehappojohdannaisia valmistetaan esimerkiksi seuraavan synteesikaavion mukaan.

35

Kaavio 7



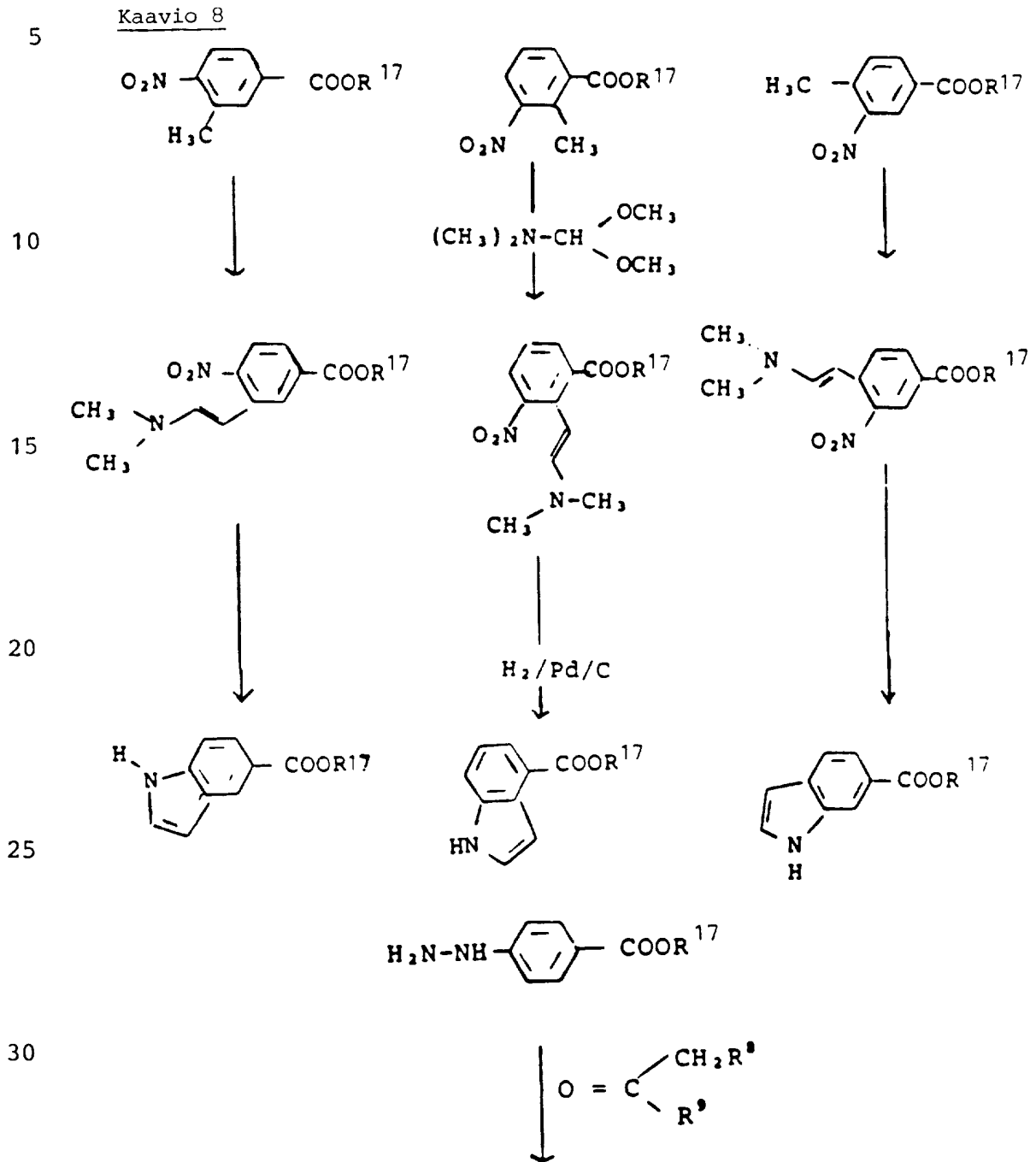
Kirjallisuutta: R.C. Elderfield et al., Benzofuran and its Derivatives, Heterocyclic Compounds. Vol. 2. 1 (1951).

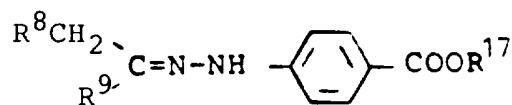
30 J. Wiley & Sons; P. Cagniant et al., Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 18, Academic Press (1975); G. Stokker, J. Org. Chem. 48, 2613 (1983).

### 7) Indolyyliglysiinit

35 Substituoitujen indolyyliglysiinien synteesiä varten käytetään lähtöaineena 3-metyyli-4-nitrobentsoehappoa, 2-metyyli-3-nitrobentsoehappoa, 3-nitro-4-hydratsinobentsoe-

happoa niiden esterin muodossa. Substituoituja indolihap-  
boksyylihappoja valmistetaan esimerkiksi Leimgruber-Batcho-  
ja Fischer-indolisynteesin mukaan:

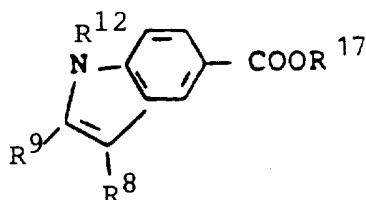




5

Fischer'in indolisynteesi

10



15

Kirjallisuutta: R.K. Brown. Synthesis of the Indol Nucleus. Heterocyclic Compounds, osa I, 227, J. Wiley & Sons (1972); B. Robinson, Chemical Reviews 63, 373 (1963); R.D. Clark et al., Heterocycles 22. 195 (1984).

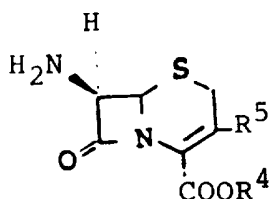
Seuraavia penisilliinin ja kefalosporiinin perusaineita käytetään keksinnön mukaisten yhdisteiden, joilla on kaava I, valmistukseen:

Kefalosporiinin perusaine (III)



25

Tässä käytettyjä tyypillisiä kefalosporiinin perusaineita 7-amino-3-metyyli-3-kefeemi-4-karboksyylihappoa (7-ADCA) ja 7-amino-3-kloori-3-kefeemi-4-karboksyylihappoa (7-ACCA), joita selostetaan aikakauslehdessä J. Med-Chem. 12. (310 C.W. Ryan et al., 1969); US-patentissa 3 925 372, DE-hakemusjulkaisussa 2 606 196 ja US-patentissa 3 994 884, kuvataan seuraavan kaavan avulla:

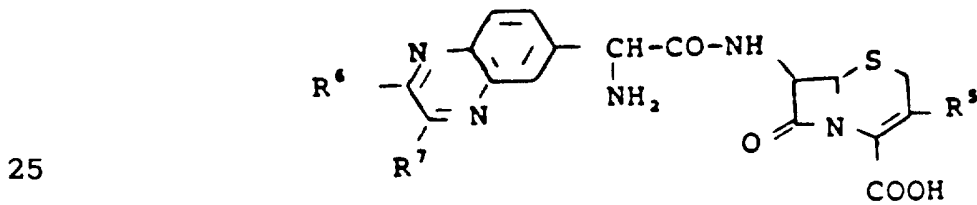
35



(III)

	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
	H	CH <sub>3</sub>
	t-butyyli	CH <sub>3</sub>
5	H	Cl
	-CH- 	Cl
	 	
10	H	H
	trimetyylisilyyli	Cl
	H	Cl
	t-butyyli	CH <sub>3</sub>
	t-butyyli	CH <sub>3</sub>
15	H (tai bentshydryyli)	CH=CH <sub>2</sub>
	H	CH=CH-CH <sub>3</sub>

Seuraavissa taulukoissa on esitetty aivan erityisen edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä, joilla on kaava I.



30

R <sup>5</sup>	R <sub>6</sub>	R <sup>7</sup>
CH <sub>3</sub>	H	H
Cl	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>
CH=CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>

35

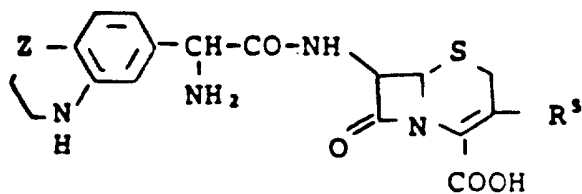
5



10

	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>
	Cl	H	H
	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

15

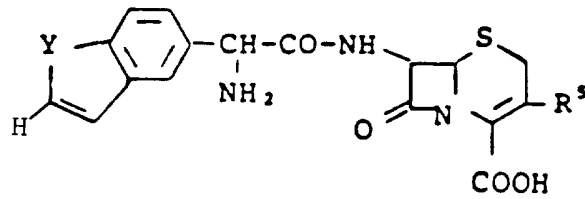


20

	Z	R <sup>5</sup>
	O	Cl
	O	CH <sub>3</sub>
	NH	Cl
	NH	CH=CH <sub>2</sub>
	NH	CH=CH-CH <sub>3</sub>

30

5



10

Y

R<sup>5</sup>

NH tai O

CH<sub>3</sub>

NH tai O

Cl

NH tai O

CH=CH-CH<sub>3</sub>

15

NH tai O

Cl

NH tai O

CH<sub>3</sub>

NH tai O

Cl

20

Keksinnön mukaiset yhdisteet, joilla on kaava I, osoittavat vähäisen myrkyllisyyden ohella laajaa antibakteriaalista spektriä gram-positiivisia ja gram-negatiivisia bakteereita vastaan, erityisesti stafylokokkeja, streptokokkeja, enterokokkeja ja Haemophilus influenzae'ta vastaan.

25

Annettaessa uusia yhdisteitä parenteraalisesti ja erityisesti oraalisesti, ne ovat erittäin tehokkaita sellaisia mikro-organismeja vastaan, kuten stafylokokit, esim. Staph. aureus, Staph. epidermidis, streptokokit, kuten esim. Streptococcus pyogenes, Streptococcus faecalis, Enterobakteerilajit, esim. Escherichia coli, Klebsiella, Salmonella, Shigella, Proteus, esim. Proteus mirabilis.

30

35

Nämä ominaisuudet tekevät mahdolliseksi näiden yhdisteiden käytön kemoterapeuttisina vaikutusaineina ih-

mis- ja eläinlääketieteessä. Seuraavassa taulukossa on esitetty minimiehkäisykonsentraatiota (MHK-arvot, mg/ml) esimerkille 7 kefaklooriin verrattuna.

5 MHK-arvot määritetään agar-laimennuskokeen avulla kiinteässä väliaineessa, jolloin tuloksen tarkistus suoritetaan 18-24 tuntia kestäneen 37°C:ssa suoritettujen inkuboinnin jälkeen. Kasvatusalustana käytetään Isosensitest-agaria.

10	Bakteeri	Esim. 7	Kefakloori
	Staph. 133	0,5	2
	Staph. 25022	0,5	2
	Staph. 25470	128	>128
	Staph. E 25185	0,125	0,5
15	Strept. faec. 27101	64	>128
	Strept. faec. 113	32	>128
	Enterococ. 9790	16	64
	Enterococ. 27158	8	32

20

Seuraavista vertailukoetuloksista käyvät ilmi kaavan (I) mukaisten kefalosporiinijohdannaisten edulliset ominaisuudet lähimpiin tekniikan tasosta tunnettuihin yhdisteisiin nähden.

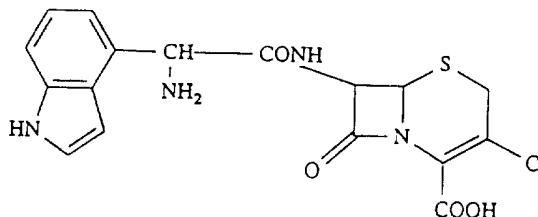
25

Taulukossa 1 on esitetty esillä olevan hakemuksen esimerkkien 4 ja 7 mukaisten yhdisteiden MHK-arvot (mg/ml) tunnettuun kefaklooriin verrattuna. MHK-arvot määritettiin agar-laimennus-standarditestillä kiinteässä ravintoalustassa. Määrittäminen suoritettiin 18-24-tuntisen inkuboinnin jälkeen 37°C:ssa. Kasvatusalustana käytettiin Isosensitest-agaria.

30

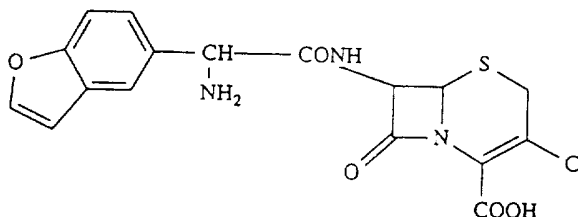
## Esimerkki 4:

5



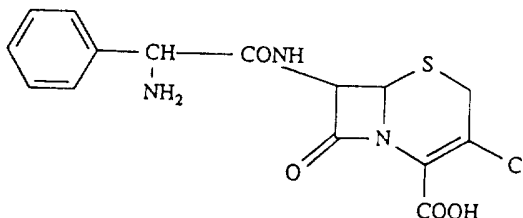
## Esimerkki 7:

10



## Kefakloori:

15



20

Taulukko I

Bakteerikanta	Esimerkki 4	Esimerkki 7	Kefakloori
Staph. 133	1	1	2
Staph. 25022	1	1	2
25 Staph. 25470	128	128	>128
Staph. E 25185	0,125	0,125	0,5
Strept. faec. 27101	64	64	>128
Strept. faec. 113	16	16	>128
Enterococ. 9790	16	16	64
30 Enterococ. 27158	8	8	32

35

Taulukossa II on verrattu esillä olevan hakemuksen esimerkkien 8 ja 9 mukaisten yhdisteiden D-muotojen MHK-arvoja FR-julkaisun 2 418 234 esimerkin 10 mukaisen yhdisteen vastaaviin arvoihin.

Taulukko II

	Bakteerikanta	Esim. 10 FR 2 418 234	Esim. 8	Esim. 9
5	E. coli T7	64	16*	32*
	A 261		4	16
	Neumann	32	4*	16*
	183/58	>128	>128	>128
	F14	128	>128	>128
10	C165	64	4	16*
	4322	32	4*	16*
	Klebs. 57USA	32	16*	16*
	63	64	8*	16*
15	1852	64	64	32*
	6097	128	8*	16*
	Serratia 16001	>128	>128	>128
	16002	>128	>128	>128
20	Provid.12012	128	>128	128
	Prot.morg.932	>128	>128	>128
	vulg.9023	>128	>128	64
	1017	>128	>128	>128
	N6	>128	>128	>128
25	Prot.rettg.10007	>128	>128	>128
	mir.1235	>128	4*	128
	Staph.aur.1756	128	>128	>128
	133	64	0,5*	4*
30	25455	4	-	-
	25470	>128	>128	>128
	Staph.epi 25185	-	0,25	2*
	Strept. faec.27101	128	64*	128
35	113	>128	32*	>128
	Enterococ. 9790	>128	32*	>128
	27158	64	8*	>128
	Psdm.aerug.F41	>128	>128	>128
40	Psdm. Walter	>128	>128	>128
	7035	>128	>128	>128
	7451	>128	>128	>128
	Enterob.cl.5605	>128	>128	>128
	5744	>128	>128	>128
45	Acinetob.14061	>128	1*	>128

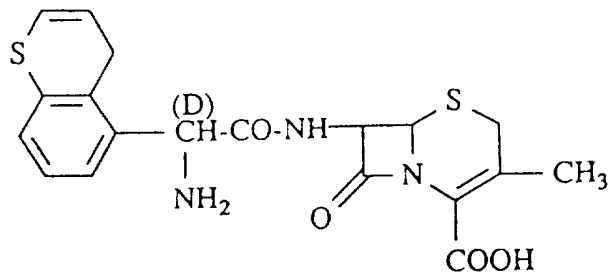
\*erikoisen edullinen

Taulukossa III on esitetty esillä olevan hakemuksen esimekrin 8 mukaisen yhdisteen MHK-arvot ( $\mu\text{g/ml}$ ) julkaisusta EP 122 158 tunnetun yhdisteen vastaaviin arvoihin verrattuna gram-positiivisella alueella. Tuloksista ilmenee, että esillä olevan hakemuksen mukainen yhdiste on huomattavasti tehokkaampi.

EP 122 158

Esimerkki 1:

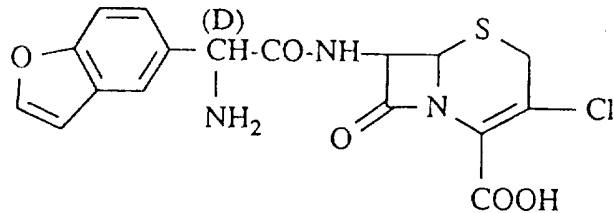
10



15

Esimerkki 8:

20



Taulukko III

	Mikro-orga- nismi	Bakteeri- kanta	EP 122 158 Esimerkki 1 (MHK)	Esimerkki 8 (MHK)
5				
	Staphylococcus aureus	X1,1	2	Staph. aur.133: 0,5
10	Staphylococcus aureus	V41	16	Staph.aur.25023: 0,5
	Staphylococcus aureus	X400	64	
	Staphylococcus aureus	S13E	16	
15				
	Staphylococcus epidermidis	EP11	16	Staph. epiderm. 25185: 0,25
	Staphylcoccus epidermis	222	8	
20				
	Streptococcus pyogenes	C203	0,25	
	Streptococcus pneumoniae	Park I	1	
25	Streptococcus ryhmä D	X66	64	
	Streptococcus ryhmä D	2041	32	Streptococcus faec. 113: 32
30				
	Haemophilus influenzae	C.L.	4	
	Haemophilus influenzae	76	2	
35				Enterococ. 27158: 8

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä voidaan esimerkiksi hoitaa ja/tai estää paikallisia ja/tai systeemisiä sairauksia, joita aiheuttavat edellä mainitut bakteerit.

5 Sairauksina, joita voidaan estää, parantaa ja/tai tervehdyttää keksinnön mukaisten yhdisteiden avulla, mainittakoon esimerkiksi:

10 Hengitysteiden ja nielun sairaudet otitis; pharyngitis; pneumonie; peritonitis; pyelonephritis; cystitis; endocarditis, systeemiset infektiot, bronchitis, arthritis ja paikalliset infektiot.

15 Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisina valmisteina, jotka ei-myrkyllisten, inerttisten farmaseuttisesti sopivien kantaja-aineiden ohella sisältävät yhtä tai useampaa keksinnön mukaista yhdistettä tai koostuvat yhdestä tai useammasta keksinnön mukaisesta vaikutusaineesta.

20 Valmisteet ovat yksittäisten osien muodossa, esim. tabletteina, rakeina, kapseleina, pillereinä, supposito-rioina ja ampulleina, joiden vaikutusainesisältö vastaa yksittäisen annoksen murto-osaa tai monikertaa. Annostusyksiköt voivat sisältää esim. 1, 2, 3 tai 4 yksittäistä annosta tai 1/2, 1/3 tai 1/4 yksittäisannoksesta. Yksittäisannos sisältää edullisesti sellaisen määrän vaikutusainetta, joka annetana yhden lääkkeenannon yhteydessä ja  
25 joka vastaa tavallisesti koko päiväannosta tai puolta, kolmasosaa tai neljäsosaa siitä.

30 Ei-myrkyllisinä, inerttisinä, farmaseuttisesti sopivina kantaja-aineina ymmärretään kaikenlaisia kiinteitä, puolikiinteitä tai juoksevia laimennusaineita, täyteaineita ja valmistuksen apuaineita.

Edullisina farmaseuttisina valmisteina mainittakoon tabletit, rakeet, kapselit, pillerit, rakeistot,

suppositoriot, liuokset, suspensiot ja emulsiot, tahtaatsalvat, hyytelöt, keramat, pesunesteet, puuterit ja suihkeet.

Tabletit, rakeet, kapselit, pillerit ja rakeistot  
5 voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavallisia kantaja-aineita, kuten (a) täyte- ja laimennusaineita, esim. tärkkelyksiä, maitosokeria, ruokosokeria, glukoosia, mannitolia ja piihappoa (b) sideaineita, esim. karboksimeetyyliselluloosaa, alginaatteja, gelatiinia, polyvinyylipyrrolidonia, (c) kosteutta säilyttäviä aineita, 10 esim. glyserolia, (d) hajottavia aineita, esim. agar-agaria, kalsiumkarbonaattia ja natriumkarbonaattia, (e) liukenevista hidastavia aineita, esim. parafiinia, (f) resorptiota nopeuttavia aineita, esim. kvaternaarisia ammoniumyhdisteitä, (g) kostutusaineita, esim. setyylialkoholia, 15 glyserolimonostearaattia, (h) adsorptioaineita, esim. kaoliinia ja bentoniittia ja (i) voiteluaineita, esim. talkkia, kalsium- ja magnesiumstearaattia ja kiinteitä polyetyleeniglykoleja tai kohdissa (a) - (i) mainittujen aineiden seoksia. 20

Tabletit, rakeet, kapselit, pillerit ja rakeistot voivat olla varustettuina tavallisilla, mahdollisesti läpinäkymättömäksi tekeviä aineita sisältävillä päällysteillä ja kuorilla ja myös siten kokoonpantuina, että ne luovuttavat vaikutusaineen tai vaikutusaineet ainoastaan tai 25 edullisesti suolistoalueen määrättyssä osassa mahdollisesti hidastettuna, jolloin immersioaineena voidaan käyttää esim. polymeerisiä aineita ja vahoja.

Vaikutusaine tai vaikutusaineet voivat mahdollisesti olla yhden tai useamman edellä mainitun kantaja-aineen kanssa myös mikrokapseloidussa muodossa. 30

Suppositoriot voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavallisia vesiliukoisia tai veden liukenemattomia kantaja-aineita, esim. polyetyleeniglykoleja, rasvoja, esim. kaakaorasvaa ja korkeampia 35

estereitä (esim. C<sub>14</sub>-alkoholi C<sub>16</sub>-rasvahapon kanssa) tai näiden aineiden seoksia.

Salvat, pastat, kermat ja hyytelöt voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavallisia kantaja-aineita, esim. eläin- ja kasvirasvoja, vahoja, parafiineja, tärkkelyksiä, traganttia, selluloosajohdannaisia, polyetyleeniglykoleja, silikoneja, bentoniitteja, pihappoa, talkkia ja sinkkioksidia tai näiden aineiden seoksia.

Puuterit ja suihkeet voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavallisia kantaja-aineita, esim. maitosokeria, talkkia, pihappoa, alumiinihydroksidia, kalsiumsilikaattia ja polyamidijauhetta tai näiden aineiden seoksia. Suihkeet voivat lisäksi sisältää tavallisia ponneaineita, esim. kloorifluorihilivetyjä.

Liukokset ja emulsiot voivat vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella sisältää tavallisia kantaja-aineita, kuten liuottimia, liukenemista helpottavia aineita ja emulgattoreita, esim. vettä, etyylialkoholia, isopropyylialkoholia, etylikarbonaattia, etyyliasetaattia, bentsyylialkoholia, bentsyylibentsoaattia, propyleeniglykolia, 1,3-butyleeniglykolia, dimetyyliformamidia, öljyä, erityisesti puuvillansiemenöljyä, maapähkinäöljyä, maissinalkioöljyä, oliiviöljyä, risiiniöljyä ja seesamiöljyä, glyserolia, glyseroliformaalia, tetrahydrofurfuryylialkoholia, polyetyleeniglykoleja ja sorbitolin rasvahappoestereitä tai näiden aineiden seoksia.

Parenteraalista lääkkeenantoa varten voivat liukokset ja emulsiot olla myös steriilissä ja veren suhteen isotonisessa muodossa.

Suspensiot voivat vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella sisältää tavallisia kantaja-aineita, kuten nestemäisiä laimennusaineita, esim. vettä, etyylialkoholia, propyleeniglykolia, suspendoimisaineita, esim. etoksyloituja isostearyylialkoholeja, polyoksietyleenisorbitoli- ja sorbitaaniestereitä, mikrokiteistä selluloosaa,

alumiinimetahydroksidia, bentoniittia, agar-agaria ja traganttia tai näiden aineiden seoksia.

Mainitut valmistemuodot voivat sisältää myös väriaineita, säilömisaineita samoin kuin tuoksua ja makua parantavia lisäaineita, esim. piparminttuöljyä tai eukalyptusöljyä sekä makeutusaineita, esim. sakkariinia.

Terapeuttisesti vaikuttavia yhdisteitä tulee edellä mainituissa farmaseuttisissa valmisteissa olla edullisesti konsentraatioltaan noin 0,1 - 99,5, edullisesti noin 10 0,5 - 95 paino-% koko seoksesta.

Edellä mainitut farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää keksinnön mukaisten yhdisteiden lisäksi myös muita farmaseuttisia vaikutusaineita.

Edellä mainittujen farmaseuttisten valmisteiden valmistus tapahtuu tavalliseen tapaan tunnettujen menetelmien mukaan, esim. sekoittamalla vaikutusaine tai vaikutusaineet kantaja-aineen tai kantaja-aineiden kanssa.

Vaikutusaineita tai farmaseuttisia valmisteita voidaan antaa paikallisesti, oraalisesti, parenteraalisesti, 20 intraperitoneaalisesti ja/tai rektaalisesti, edullisesti oraalisesti tai parenteraalisesti, kuten suonensisäisesti tai lihaksensisäisesti.

Yleensä on osoittautunut sekä ihmis- että myös eläinlääketieteessä edulliseksi antaa toivottujen tulosten saavuttamiseksi keksinnön mukaista vaikutusainetta tai vaikutusaineita kokonaismäärältään noin 5 - noin 1 000, edullisesti 10-200 mg/kg kehon painoa jokaista 24 tuntia kohti, mahdollisesti useampien yksittäisten lääkkeenantojen muodossa. Lääkkeen yksittäisanto sisältää keksinnön 30 mukaista vaikutusainetta tai vaikutusaineita edullisesti määrissä, jotka ovat välillä noin 1 - noin 250, erityisesti 3-60 mg/kg kehon painoa. Saattaa kuitenkin olla myös tarpeen poiketa mainituista annostuksista ja tällöin riippuvuussuhteessa käsiteltävän kohteen lajista ja kehon painosta, sairauden lajista ja ankaruudesta, valmisteen lajista ja 35 lääkeaineen antotavasta samoin kuin siitä aikavälistä

tai intervallista, jonka sisällä lääkkeenanto tapahtuu. Siten voi joissakin tapauksissa olla riittävää, että tullaan toimeen vähemmällä kuin edellä mainitulla määrällä vaikutusainetta, kun taas toisissa tapauksissa täytyy edellä mainittu vaikutusainemäärä ylittää. Kulloinkin tarpeellisen optimaalisen annostuksen ja vaikutusaineiden antotavan määrittämisen voi jokainen ammattimies suorittaa helposti ammattitaitonsa avulla.

Kysymyksen ollessa käyttämisestä rehun lisäaineena, voidaan keksinnön mukaisia yhdisteitä antaa tavallisissa konsentraatioissa ja valmisteissa yhdessä rehun tai rehuvalmisteiden kanssa tai juomaveden kanssa. Tämän johdosta voidaan estää, parantaa ja/tai tervehdyttää gram-negatiivisten tai gram-positiivisten bakteerien infektiota samoin kuin saavuttaa kasvun edistymistä ja rehun hyötykäytön parantumista.

Uudet yhdisteet osoittautuvat oivallisiksi voimakkaiden antibakteriaalisten vaikutusten johdosta, jotka koestettiin in vivo ja in vitro sekä oraalisen resorboituvuuden johdosta.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan vaikutusspektrin laajentamiseksi ja vaikutuksen parannuksen saavuttamiseksi erityisesti -laktamaasia muodostavien bakteerien ollessa kysymyksessä yhdistää muiden antimikrobiaalisten aineiden ja laktamaasin inhibiittien, esim. penisilliinien kanssa, jotka ovat erityisesti penisilliinaasia kestäviä ja klavulaanin kanssa. Tällainen yhdistelmä olisi esim. yhdistelmä oksasilliinin tai dikloksasilliinin kanssa.

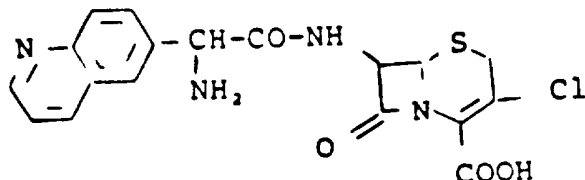
Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan vaikutusspektrin laajentamiseksi ja vaikutuksen parannuksen saavuttamiseksi yhdistää myös aminoglykosidiantibioottien, kuten esim. gentamysiinin, sisomysiinin, kanamysiinin, amikasiinin tai tobramysiinin kanssa.

Keksintöä valaistaan lähemmin seuraavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

DL-7-(kinolyyli-6-glyssyliamido)-3-kloori-3-kefeemi-4-karboksylihappo

5



a) 6-hydroksimetyyli-kinoliini (1a)

10

59,5 g (0,296 mol) kinoliinikarboksylihappo-6-etyyliesteriä hämmennetään yön yli 970 ml:ssa eetteriä  $-70^{\circ}\text{C}$ :ssa 750 ml:n (0,9 mol) kanssa di-isobutyrylialumiinihydridiä (DIBAL, 20-%:inen tolueeniliuos, 1,2 molaarinen). Tämän jälkeen annetaan lämpötilan kohota  $-35^{\circ}\text{C}$ :seen ja

15 joukkoon lisätään 310 ml keittosuolaliuosta, jolloin lämpötila kohoaa hitaasti  $20^{\circ}\text{C}$ :seen. Seosta hämmennetään kolme tuntia  $20^{\circ}\text{C}$ :ssa, alumiinihydroksidi erotetaan sen jälkeen imusuodattimella ja pestään eetteri/etikkaesteriseoksella. Orgaaninen faasi pestään 100 ml:lla keittosuolaliuosta, kuivataan  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :n avulla ja haihdutetaan. Raakatuotteen saanto 40 g.

20

Kromatografian jälkeen, jossa käytetään piihappogeeliä (0,04 - 0,63 mm) ja liuotinjärjestelmää petroliieetteri/etikkaesteri (3:1, 2 l), petroliieetteri/etikkaesteri (1:1, 4 l) ja petroliieetteri/etikkaesteri (1:3, 7-8 l), saadaan puhdasta tuotetta. Saanto 33 g (70 %).

25

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$  (159,2)

NMR (DMSO):  $\delta = 4,89$  (s, 2H), 5,17 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,98-8,05 (m, 2H), 8,75 (dd, 1H) ppm.

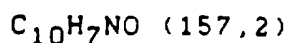
30

b) Kinoliini-6-aldehydi (1b)

35

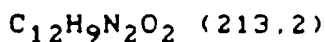
32,6 g (0,205 mol) 1a-tuotetta hämmennetään 1 220 ml:ssa metyleenikloridia 122 g:n (1,4 mol) kanssa mangaan(IV)-oksidia kolme päivää, hapetusaine erotetaan

imusuodattimella ja suodos haihdutetaan kuiviin. Saanto 26 g (81 %).



5 NMR (DMSO):  $\delta = 7,74$  (dd, 1H), 8,2 (s, 2H), 8,64 (dd, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 10,25 (s, 1H) ppm.

c) 5-(kinolyyli-6)-2,4-imidatsolidiinidioni (1c)  
26 g (0,165 mol) 1b-tuotetta lisätään tipoittain 165 ml:aan etanolia liuotettuna liuokseen, joka sisältää 10 12,2 g (0,248 mol) natriumsyanidia ja 63,5 g (0,662 mol) ammoniumkarbonaattia 165 ml:ssa vettä ja seosta hämmennetään 22 tuntia 60°C:ssa. Sen jälkeen kun etanoli on tislattu pois tyhjössä, hapotetaan jäljelle jäänyt liuos 0°C:ssa 2N suolahapolla pH-arvoon 2, sen jälkeen säädetään 15 2N natronlipeällä takaisin pH-arvoon 4,5 ja saostunut hydantoiini erotetaan imusuodattimella. Saanto 27 g (76 %).



20 NMR (DMSO):  $\delta = 5,44$  (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 10,85 (leveä s, 1H) ppm.

d) DL- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -kinolyyli-6-etikkahappo (1d)  
25 27 g (0,127 mol) 1c-tuotetta ja 144,2 g (0,457 mol) bariumhydroksidia hämmennetään 1 200 ml:ssa H<sub>2</sub>O 24 tuntia 100°C:ssa. Tämän jälkeen suspensio laimennetaan 500 ml:lla vettä, siihen johdetaan CO<sub>2</sub> kahden tunnin ajan 100°C:ssa, bariumkarbonaatti erotetaan imusuodattimella ja 30 pestään sen jälkeen kiehuvalle vedelle. Suodos haihdutetaan kuiviin. Saanto 16,6 g.

Jäännökseen lisätään, sen ollessa kiehuva vedessä, voimakkaasti laimennettua rikkihappoa, saostunut tuote erotetaan suodattamalla ja suodos kuivataan jäädyttämällä.  
35 Saanto 12,1 g (38 %).

$C_{11}H_{10}N_2O_2 \cdot 1/2 H_2SO_4$  (251,2)

Laskettu: C 52,58 H 4,41 N 11,4 S 6,38

Saatu: C 51,1 H 4,7 N 10,9 S 5,4

5 NMR (DCOOD):  $\delta = 5,88$  (s, 1H),  $8,36$  (t, 1H),  $8,48$  (d, 1H),  $8,62$  (d, 1H),  $8,74$  (s, 1H),  $9,4-9,48$  (m, 2H) ppm.

e) DL- $\alpha$ -t-butyylioksidikarbonyyliamino- $\alpha$ -kinolyyli-6-etikkahappo (1e)

10 16,6 g (0,066 mol) 1d-tuotetta liuotetaan seokseen, jossa on 166 ml 2N natronlipeää, 166 ml  $H_2O$  ja 338 ml dioksaania, liuokseen lisätään tipoittain 43,2 g (0,198 mol) di-t-butyyli-dikarbonaattia 30 minuutin kuluessa ja seosta hämmennetään 30 tuntia huoneen lämpötilassa. Dioksaani tislataan pois, jäljellä oleva liuos pestään etikkaesteri/petrolieetteriseoksella (1:1) ja vesifaasi hapotetaan samalla jäällä jäädyttäen 2N HCl:llä pH-arvoon 2. Faasi uutetaan etikkaesterillä, orgaaninen faasi pestään keittosuolaliuoksella, kuivataan  $Na_2SO_4$ :n avulla ja haihdutetaan kuiviin.

15 Saanto 10,2 g (51 %).

$C_{16}H_{18}N_2O_4$  (302,3)

f) DL-7-(kinolyyli-6-glysyylimido)-3-kloori-3-kefeemi-4-karboksyylihappo (1f)

Esiastehapon aktivointi

25 2,4 g (7,93 mmol) 1e-tuotetta liuotetaan 30 ml:aan DMF, liuokseen lisätään 1,11 ml (7,93 mmol) trietyyliamiinia, joukkoon suihkutetaan tipoittain  $-40^{\circ}C$ :ssa 0,977 ml (7,93 mmol) pivaloyylikloridia ja seosta hämmennetään kolme tuntia välillä  $-30 - -15^{\circ}C$ .

30 Aminikomponentin valmistus

1,87 g (7,97 mmol) 7-amino-3-kloori-3-kefeemi-4-karboksyylihappoa (7-ACCA) suspendoidaan seokseen, jossa on 15 ml THF ja 7 ml  $H_2O$  ja saatetaan liukenemaan lisäämällä trietyyliamiinia 10-%:ista THF-liuosta. Tämän jälkeen

35 lisätään 2 ml DMF yhtenäisen faasin saamiseksi.

KytKentä ja eristäminen:

7-ACCA-liuos suihkutetaan muodostettuun anhydridiin -40°C:ssa ja seosta hämmennetään sen jälkeen ilman jäähdytyskylpyä. Tunnin kuluttua lisätään joukkoon 5-10 ml H<sub>2</sub>O ja pH säädetään trietyyliamiinin 10-%:isella THF-liuoksella arvoon 7,3. Kun tämän jälkeen on kulunut vielä kaksi tuntia, lisätään joukkoon noin 140 ml H<sub>2</sub>O, joukkoon lisätään samalla hämmentäen etikkaesteriä ja seos hapotetaan 0°C:ssa pH-arvoon 1,7. Orgaaninen kerros erotetaan, pestään keittosuolaliuoksella, kuivataan Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:n avulla ja liuotin tislataan pois tyhjössä.

Jäännös liuotetaan vähäiseen määrään THF ja lisätään hämmentäen petrolietteriin. Saanto 2,6 g (63 %).

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S (519,0)  
 2,5 g (4,82 mmol) Boc:llä suojattua kefalosporiinia liuotetaan 25 ml:aan metyleenikloridia, liuokseen lisätään 0°C:ssa 0,5 ml anisolia ja 25 ml trifluorietikkahappoa (TFE) ja seosta hämmennetään 15 minuuttia ilman jäähdytystä. Tämän jälkeen liuos haihdutetaan tyhjössä kuiviin ja jäännökseen lisätään eetteriä. Trifluoriasetaatti erotetaan imusuodattimella, pestään eetterillä ja kuivataan tyhjössä. Trifluorietikkahapon poistamiseksi aine liuotetaan 200 ml:aan H<sub>2</sub>O ja lisätään pylvääseen, joka on täytetty Amberlite IRA-68:lla (asetattimuoto). Sen jälkeen pestään 150 ml:lla vettä ja koko eluaatti kuivataan jäädyttämällä. Saanto 1,2 g (57 %).

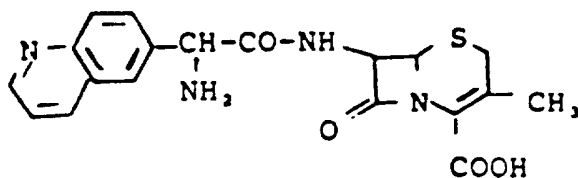
C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S · H<sub>2</sub>O (436,9)

NMR (DCOOD): δ = 3,45-4,0 (m, 2H), 5,28-5,38 (dd, 1H), 5,84-5,89 (dd, 1H), 5,98 (d, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,38-9,48 (m, 2H) ppm.

Esimerkki 2

DL-7-(kinolyyli-6-glyssyliamido)-3-metyyli-3-kefeemi-4-karboksylihappo

5



3,02 g (10 mmol) 1e-tuotetta ja 1,53 g (10 mmol)  
 10 1-hydroksibentstriatsolia liuotetaan typpi-atmosfäärin alai-  
 sena 15 ml:aan THF. 2,06 g (10 mmol) N,N'-disykloheksyyli-  
 karbodi-imidiä (DCC) lisätään liuotettuna 10 ml:aan THF  
 10°C:ssa. Seosta hämmennetään kaksi tuntia huoneen lämpö-  
 tilassa, joukkoon lisätään 0°C:ssa 2,7 g (10 mmol) 7-ami-  
 15 no-3-metyyli-3-kefeemi-4-karboksylihappo-t-butyyliesteriä  
 liuotettuna 10 ml:aan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aktivoituneen esterin liuottami-  
 seksi ja sen jälkeen hämmennetään yön yli ilman jäähdytys-  
 tä. Saostunut karbamidi erotetaan imusuodattimella, pes-  
 tään THF:llä ja suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuo-  
 20 tetaan etikkaesteriin, pestään NaHCO<sub>3</sub>-liuoksella ja vedel-  
 lä, kuivataan Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:n avulla ja suodos haihdutetaan tyh-  
 jössä kuiviin. Saanto 1,9 g (34 %).

C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S (554,7)

1,7 g (3,06 mmol) Boc:llä suojattua kefalosporiinia  
 25 liuotetaan 30 ml:aan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, liuokseen lisätään 0°C:ssa  
 0,5 ml anisolia ja 30 ml TFE ja sitä hämmennetään tunnin  
 ajan huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen liuotin tislataan  
 pois tyhjössä ja öljymäinen jäännös hierretään hienoksi  
 eetterin kanssa. Trifluoriasetaatti erotetaan imusuodatti-  
 30 mella, pestään eetterillä, kuivataan, sen jälkeen liuote-  
 taan 200 ml:aan H<sub>2</sub>O ja lisätään pylvääseen, joka on täytet-  
 ty Amberlite IRA-68:lla (asetiimimuoto). Sen jälkeen pes-  
 tään 100 ml:lla vettä ja koko eluaatti kuivataan jäädyttä-  
 mällä. Saanto 0,8 g (63 %).

$C_{19}H_{18}N_4O_4S \cdot H_2O$  (416,4)

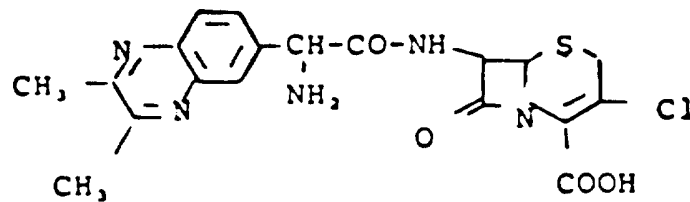
NMR (DCOOD):  $\delta$  = 2,17 (d, 3H), 3,18-3,6 (m, 2H), 5,18-5,27 (dd, 1H), 5,86-6,02 (dd ja s, 2H), 8,34 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,38-9,48 (m, 2H) ppm.

5

Esimerkki 3

DL-7-(2,3-dimetyylikinoksaliini-6-glyssyliamido)-3-kloori-3-kefeemi-4-karboksyylihappo

10



15

a) 2,3-dimetyylikinoksaliini-6-karboksyylihappometyyliesteri (3a)

55,8 g (0,354 mol) 3,4-diaminobentsoehappometyyliesteriä ja 30,5 g (0,354 mol) diasetyyliä kuumennetaan 500 ml:ssa tolueenia kolme tuntia käyttäen palautusjäähdyttäjää, joka on varustettu vedenerottimella. Tolueeni tislataan pois tyhjössä, jäännös liuotetaan etikkaesteroon lämmössä lisäämällä aktiivihiltä, aktiivihilti erotetaan Seitz-suodattimella ja suodos haihdutetaan kuiviin. Saanto 72,6 g (95 %).

25

$C_{12}H_{12}N_2O_2$  (216,2)

NMR (DMSO):  $\delta$  = 2,7 (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 9,0 (d, 1H), 9,13 (d, 1H), 9,42 (s, 1H) ppm.

30

b) 2,3-dimetyyli-6-hydroksimetyyli-kinoksaliini (3b)

72,6 g (0,336 mol) 3a-tuotetta pelkistetään esimerkin 1a mukaisesti 1 100 ml:ssa THF 672 ml:n kanssa DIBAL (25-%:inen tolueeniliuos)  $-70^{\circ}C$ :ssa kinoksaliinialkoholiksi. Saanto 56,8 g (90 %).

$C_{11}H_{12}N_2O$  (188,2)

NMR (DMSO):  $\delta = 2,6$  (s, 6H), 4,67 (d, 2H), 5,45 (t, 1H),  
7,62 (dd, 1H), 7,81-7,89 (s ja d, 2H)  
ppm.

5

c) 2,3-dimetyylikinoksalini-6-karboksialdehydi (3c)  
56,8 g (0,302 mol) 3b-tuotetta hämmennetään esimer-  
kin 1b mukaisesti 1 000 ml:ssa  $CH_2Cl_2$  160 g:n (1,84 mol)  
kanssa mangaani-(IV)-oksidia neljä päivää huoneen lämpöti-  
10 lassa. Raakatuotteen saanto 54 g.

Suorittamalla kromatografia käyttäen piihappogeeliä  
ja liuotinjärjestelmänä tolueeni/etikkaesteriseosta (1:1),  
saadaan 36 g (64 %) puhdasta ainetta.

$C_{11}H_{10}N_2O$  (186,2)

15 NMR (DMSO):  $\delta = 2,75$  (s, 6H), 8,13 (d, 1H), 8,69 (s,  
1H), 10,27 (s, 1H) ppm.

d) 5-(2,3-dimetyylikinoksalin-6-yyli)-4-imidatsoli-  
diinidioni (3d)

20 36 g (0,193 mol) 3c-tuotetta reagoitetaan esimerkin  
1c mukaisesti metanoli/etanoli/vesiseoksessa 77,9 g:n  
(0,813 mol, 4,2 ekv.) kanssa ammoniumkarbonaattia ja  
14,7 g:n (0,230 mol, 1,55 ekv.) kanssa natriumsyanidia.  
Saanto 42,2 g (85 %).

25

$C_{13}H_{12}N_4O_2$  (256,3)

NMR (DMSO):  $\delta = 2,66$  (s, 6H), 5,48 (s, 1H), 7,72  
(dd, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,02 (d, 1H),  
8,66 (s, 1H), 10,98 (leveä s, 1H)  
ppm.

30

e) D- $\alpha$ -t-butyylioksikarbonyyliamino- $\alpha$ -(2,3-dimetyy-  
likinoksalin-6-yyli)etikkahappo (3e)

35 39,7 g (0,155 mol) 3d-tuotetta kuumennetaan 37,1 g:n  
(1,55 mol) kanssa litiumhydroksidia 1 000 ml:ssa vettä 24  
tuntia 100°C:ssa. Liuos suodatetaan kuumana, suodatusjään-  
nös pestään sen jälkeen kuumalla vedellä ja suodos

hapotetaan 0°C:ssa suolahapolla pH-arvoon 2. Liuos säädetään 2N natronlipeällä takaisin pH-arvoon 4,5 ja haihdutetaan tyhjöissä kuiviin. 2,5 g (10,8 mmol) 2,3-dimetyylikinoksaliini-6-glysiiniä reagoitetaan seoksessa, jossa on  
 5 10-%:ista NaHCO<sub>3</sub>-liuosta (50 ml) ja 50 ml dioksaania, 4,7 g:n (21,6 mmol) kanssa di-t-butyylidikarbonaattia ja jatkokäsittely suoritetaan esimerkin 1e mukaisesti. Saanto 1,8 g (50 %, THF/petrolieetteri).

10  $C_{17}H_{21}N_3O_4$  (331,4)  
 NMR (DMSO):  $\delta$  = 1,42 (s, 9H), 2,7 (s, 6H), 5,42 (d, 1H),  
 7,8 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,95-8,02 (s ja d, 2H) ppm.

f) DL-7-(2,3-dimetyylikinoksaliini-6-glysyylimido)-  
 15 3-kloori- $\Delta^2/\Delta^3$ -kefeemi-4-karboksylihappo (3f)  
 -50°C:seen jäädytettyyn liuokseen, joka sisältää 2,0 g (6,03 mmol) 3e-tuotetta seoksessa, jossa on 15 ml DMF ja 15 ml THF, pirskotetaan hitaasti peräkkäisesti 1,05 ml (6,03 mmol) etyylidi-isopropyylimiamiinia ja 0,467 ml  
 20 (6,03 mmol) metaanisulfonylikloridia. Seosta hämmennetään 45 minuuttia -50°C:ssa ja siihen lisätään tipoittain liuos (0°C), joka sisältää 2,54 g (6,33 mmol) 7-amino-3-kloori-3-kefeemi-4-karboksylihappo-difenyylimetyyliesteriä ja 1,1 ml (6,33 mmol) etyylidi-isopropyylimiamiinia seoksessa,  
 25 jossa on 12 ml THF ja 12 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Seosta hämmennetään sen jälkeen 15 minuuttia -50°C:ssa ja tämän jälkeen vielä 45-60 minuuttia ilman jäädytystä. Tämän jälkeen liuotin tislataan pois tyhjöissä, jäännös liuotetaan 300 ml:aan etikkaesteriä, liuos pestään 0,1N suolahapolla, keittosuolaliuoksella, NaHCO<sub>3</sub>-liuoksella ja vedellä. Kuivauksen ja etikkaesterin poistislauksen jälkeen saadaan 3,5 g (81 %) raakatuotetta, joka liuotetaan 100 ml:aan etikkaesteriä lisäämällä samalla pihappogeeliä ja sen jälkeen haihdutetaan tyhjöissä. Jauhe lisätään pylvääseen (100 g pihappogeeliä, 0,04 - 0,068 mm) ja eluoidaan peräkkäisesti  
 35

tolueeni/etikkaesteriseoksella (4:1) ja tolueeni/etikkaesteriseoksella (3:1). Saanto 1,7 g (40 %).

1,6 g:sta BOC:llä suojattua kefalosporiinia poistetaan suojaus esimerkin 2 mukaisesti. Trifluoriasetaatti  
5 muutetaan Amberlite IRA-68:n (asetaatimuoto) avulla beetainiksi. Saanto 0,45 g (42 %).

$C_{19}H_{18}ClN_5O_4S \cdot 2 H_2O$  (483,9)

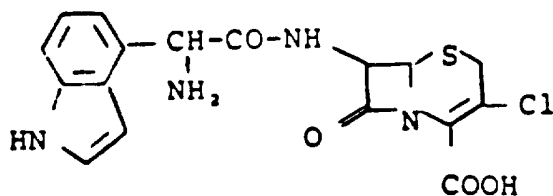
Neljän isomeerisen kefalosporiinin erottaminen suoritetaan preparatiivisen HPLC:n avulla (Hibar 250-25,  
10 RP-18, 7  $\mu$ m) käyttäen eluenttina 0,1-%:ista trifluori-etikkahappo/metanoli(80:20)-seosta.

D-muoto (piikki III):

NMR (DCOOD):  $\delta$  = 3,16 (d, 6H), 3,52 (d, 1H), 3,86 (d,  
15 1H), 5,31 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 6,02  
(s, 1H), 8,4 (s, 1H) 8,56 (d, 1H), 8,71  
(s, 1H) ppm.

Esimerkki 4

DL-7-(indolyyli-4-glyssyliamido)-3-kloori-3-kefeemi-  
20 4-karboksylihappo



25

a) 5-(indolyyli-4-yyli)-2,4-imidatsolidiinidioni (4a)  
7,8 g (53,7 mmol) indoli-4-karboksyaldehydiä reagoitetaan  
esimerkin 1c mukaisesti etanolin ja veden seoksessa  
30 4,05 g:n (82,7 mmol) kanssa natriumsyanidia ja 14,0 g:n  
(146 mmol) kanssa ammoniumkarbonaattia. Saanto 6,4 g (55 %).

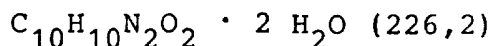
$C_{11}H_9N_3O_2$  (215,2)

Laskettu: C 61,4 H 4,2 N 19,5

Saatu: C 60,4 H 4,3 N 19,7

b) DL- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -indolyyli-4-etikkahappo (4b)

68,0 g (0,316 mol) 4a-tuotetta hämmennetään esimerkiksi 1d mukaisesti 365,5 g:n (1,152 mol) kanssa bariumhydroksidia 2 200 ml:ssa H<sub>2</sub>O 24 tuntia 100°C:ssa. Saanto 40 g  
5 (56 %).



Laskettu: C 53,10 H 6,24 N 12,39

Saatu: C 53,7 H 5,7 N 12,1

10 NMR (DMSO):  $\delta$  = 4,6 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,02 (d, 2H),  
7,32-7,38 (dd, 2H), 7,7-8,1 (leveä s,  
1H), 11,33 (s, 1H) ppm.

c) DL- $\alpha$ -t-butylioksidikarbonyyliamino- $\alpha$ -indolyyli-4-etikkahappo (4c)

15 6,0 g (26,5 mmol) 4b-tuotetta reagoitetaan esimerkiksi 1e mukaisesti 11,5 g:n (53 mmol) kanssa di-t-butyli-dikarbonaattia seoksessa, jossa on dioksaania, vettä ja 2N natronlipeää. Saanto 5,2 g (68 %).



20 NMR (DMSO):  $\delta$  = 1,37 (s, 9H), 5,5 (d, 1H), 6,54 (s, 1H),  
6,98-7,1 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 11,18  
(s, 1H) ppm.

## d) DL-7-[2-(t-butylioksidikarbonyyliamino)indolyyli-4-glysyliamido]-3-kloori-3-kefeemi-4-karboksyylihappo (4d)

25 Seokseen, joka sisältää 7,05 g (24,3 mmol) 4c-tuotetta seoksessa, jossa on 50 ml THF ja 20 ml DMF, lisätään 3,4 ml (24,3 mmol) trietyyliamiinia ja kaksi tippaa N-metyylimorfoliinia ja joukkoon lisätään -30°C:ssa 3,15 ml  
30 (24,3 mmol) kloorimuurahaishappo-isobutyyliesteriä. Sen jälkeen kun seosta on pidetty 60 minuuttia välillä -30 -  
-10°C, lisätään siihen ennakolta jäädytetty trietyyliamiiniliuos, joka sisältää 6,55 g (27,9 mmol) 7-ACCA THF/vesi-seoksessa (3:1). Seosta hämmennetään sen jälkeen 90 minuut-  
35 tia ilman jäädytystä ja pH säädetään arvoon 7,2. Joukkoon lisätään etikkaesterin ja veden seosta ja seos hapotetaan

0°C:ssa pH-arvoon 2. Etikkaesterifaasi erotetaan, pestään, kuivataan Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:n avulla, haihdutetaan 40 ml:n tilavuuteen ja sekoitetaan petrolieetteriin. Saostunut tuote erotetaan imusuodattimella ja kuivataan. Saanto 9,8 g (80 %).

5 C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S (506,9)

NMR (DMSO): δ = 1,4 (s, 9H) 3,6-4,04 (mm, 2H), 5,18-5,26 (dd, 2H), 5,72 (d, 1H), 5,81-5,88 (dd, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 9,22 (t, 1H), 11,18 (d, 1H) ppm.

e) DL-7-(indolyyli-4-glysyylimido)-3-kloori-3-kefeemi-4-karboksylihappo (4e)

15 10 g (19,7 mmol) 4d-tuotetta hämmennetään 15 minuuttia anisolia lisäämättä 50 ml:n kanssa TFE 10°C:ssa. Trifluoriasetaatti eristetään esimerkin 1f mukaisesti betaiinina. Saanto 4,2 g (48 %).

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S · 2 H<sub>2</sub>O (442,9)

20 NMR (DCOOD): δ = 3,43-3,95 (mm, 2H), 5,23-5,32 (dd, 1H), 5,85-5,94 (dd ja d, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,5 (s, 1H), 7,68 (m, 1H) ppm.

#### Esimerkki 5

25 D-7-(indolyyli-4-glysyylimido)-3-kloori-3-kefeemi-4-karboksylihappo (5a) ja L-muoto (5b)

Diastereomeeriseos 4e erotetaan D- ja L-muodoksi käyttäen preparatiivista Merck-pylvästä (Hibar 250-25, RP-18, 7 μm, eluentti: 0,1-%:inen trifluorietikkahappo/metanoliseos (85:15), 220 nm).

30 a) D-muoto (piikki II):

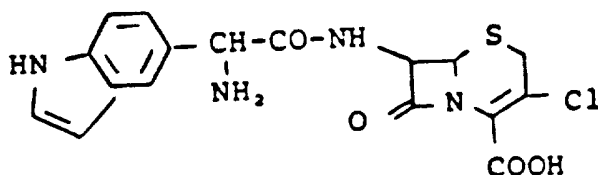
NMR (DCOOD): δ = 3,5 (d, J=18 Hz, 1H), 3,84 (d, J=18 Hz, 1H), 5,25 (d, J=5Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,93 (d, J=5 Hz, 1H), 7,3 (d, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,68 (t, 1H) ppm.

b) L-muoto (piikki I):

NMR (DCOOD):  $\delta = 3,72$  (d, J=18 Hz, 1H), 3,95 (d, J=18 Hz, 1H), 5,33 (d, J=5 Hz, 1H), 5,88 (d, J=5 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,68 (m, 1H) ppm.

Esimerkki 6

DL-7-(indolyyli-5-glysyylimido)-3-kloori-3-kefeemi-4-karboksyylihappo



a) Trans-3- $\beta$ -(dimetyyliamino)vinyyli]-4-nitrobentsoehappometyyliesteri (6a)

Liuosta, joka sisältää 86,4 g (0,443 mol) 3-metyyli-4-nitrobentsoehappometyyliesteriä ja 158,2 g (1,329 mol) N,N-dimetyyliformamididimetyyliasetaaalia 500 ml:ssa DMF, kuumennetaan kuusi tuntia 130°C:ssa. Tämän jälkeen tislataan DMF pois suurtyhjössä ja jäännös kuivataan tyhjössä 20°C:ssa. Raakatuotteen saanto 100,3 g (91 %).

$C_{12}H_{14}N_2O_4$  (250,3)

NMR (DMSO):  $\delta = 2,96$  (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 5,8 (d, J=14 Hz, 1H), 7,1 (d, J=14 Hz, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,85 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H) ppm.

b) Indoli-5-karboksyylihappometyyliesteri (6b)

227 g (1,106 mol) 6a-tuotetta (raakatuotetta) hydrataan 2 000 ml:ssa tolueenia neljä tuntia käyttäen katalyysaattorina 55 g palladiumia aktiivihiilellä (10 % Pd) 10 baarin paineessa vedyn läsnä ollessa. Katalyysaattorin erottamisen ja tolueeniliuoksen haihdutuksen jälkeen kromatografoidaan indolijohdannainen käyttäen piihappogeeliä

(2 300 g, 0,04 - 0,063 mm) ja eluointiaineena petrolieetteri/etikkaesteri(4:1)-seosta ja petrolieetteri/etikkaesteri(3:1)-seosta. Saanto 58,9 g (30 %).

$C_{10}H_9NO_2$  (175,2)

5 NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 3,94 (s, 3H), 6,62 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,68 (leveä s, 1H) ppm.

c) Indoli-5-metanoli (6c)

10 96 g (0,548 mol) 6b-tuotetta käsitellään esimerkin 1a mukaisesti seoksessa, jossa on 1 800 ml eetteriä ja 1 391 ml (1,67 mol) DIBAL (1,2 molaarinen tolueeniliuos). Kromatografian jälkeen, jossa käytetään piihappogeeliä ja gradientti-eluoinnissa petrolieetteri/etikkaesteri(3:1)-  
15 seosta ja petrolieetteri/etikkaesteri(1:1)-seosta, saadaan 39,3 g (49 %) puhdsta tuotetta.

$C_9H_9NO$  (147,2)

20 NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 3,91 (leveä s, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,45 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 9,88 (leveä s, 1H) ppm.

d) Indoli-5-karboksaldehydi (6d)

25 51,1 g (0,347 mol) 6c-tuotetta hämmennetään esimerkin 1b mukaisesti seoksessa, jossa on 1 900 ml  $CH_2Cl_2$  ja 200 ml THF, 190 g:n (2,18 mol) kanssa mangaani-(IV)-oksidia yön yli  $20^\circ C$ :ssa. Saanto 44,3 g (85 %).

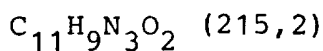
$C_9H_7NO$  (145,2)

30 NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6,71 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,93 (leveä s, 1H), 10,04 (s, 1H) ppm.

e) 5-(indol-5-yyli)-2,4-imidatsolidiinidioni (6e)

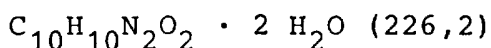
35 14,5 g (0,1 mol) 6d-tuotetta hämmennetään esimerkin 1c mukaisesti etanolin ja veden seoksessa 7,35 g:n (0,15 mol) kanssa natriumsyanidia ja 38,4 g:n (0,4 mol) kanssa

ammoniumkarbonaattia kaksi päivää 60°C:ssa. Saanto 17,3 g (81 %).



f) DL- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -indolyyli-5-etikkahappo (6f)

5            17,3 g (0,08 mol) 6e-tuotetta hämmennetään esimerkin 1d mukaisesti 92,12 g:n (0,292 mol) kanssa bariumhydroksidia 560 ml:ssa vettä 24 tuntia 100°C:ssa. Saanto 12,1 g (67 %).



10 Laskettu: C 53,10 H 6,24 N 12,39

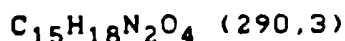
Saatu: C 54,8 H 5,0 N 12,4

NMR (NaOD):  $\delta = 4,43$  (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,65 (s, 1H) ppm.

15

g) DL- $\alpha$ -t-butyylioksidikarbonyyliamino- $\alpha$ -indolyyli-5-etikkahappo (6g)

14,0 g (0,0736 mol) 6f-tuotetta hämmennetään esimerkin 1e mukaisesti 64,2 g:n (0,294 mol) kanssa di-t-butyylikarbonaattia dioksaanin, veden ja 2N natronlipeän seoksessa 30 tuntia huoneen lämpötilassa. Saanto 13,1 g (73 %).



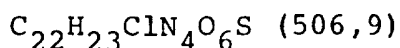
NMR (DMSO):  $\delta = 1,38$  (s, 9H), 5,1 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 7,1 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 11,1 (s, 1H), 12,52 (leveä s, 1H) ppm.

25

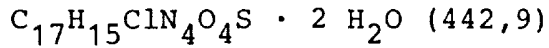
h) DL-7-(indolyyli-5-glysyylimido)-3-kloori-3-kefeemi-4-karboksylihappo (6h)

30            3,5 g (12,1 mmol) 6g-tuotetta reagoitetaan esimerkin 4d mukaisesti seoksessa, jossa on 20 ml THF ja 20 ml DMF, 1,69 ml:n (12,1 mmol) trietyyliamiinia, kahden tipan kanssa N-metyylimorfoliinia, 1,57 ml:n (12,1 mmol) kanssa kloorimuurahaishappo-isobutyyliesteriä ja 2,84 g:n (12,1 mmol) kanssa 7-ACCA. Saanto 4,6 g (75 %).

35



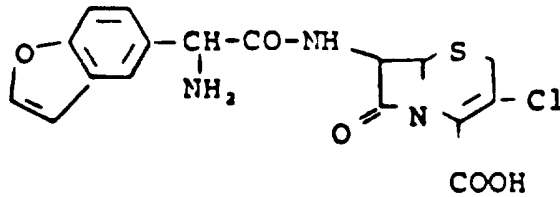
4 g (7,89 mol) Boc:llä suojattua kefalosporiinia hämmennetään seoksessa, jossa on 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 ml TFE ja 10 ml tioanisolia, 10 minuuttia 0°C:ssa argonatmosfäärin alaisena. Trifluorietikkahapon poistaminen ja betaiiniin muodostaminen suoritetaan esimerkin 1g mukaisesti. Saanto 1 g (29 %)



NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta = 3,5-4,02$  (m, 2H), 5,28-5,4 (dd, 1H),  
 5,65-5,92 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,37  
 (m, 2H), 7,68 (m, 1H) ppm.

#### Esimerkki 7

DL-7-(bentsofuryyli-5-glyssyliamido)-3-kloori-3-kefeemi-4-karboksylihappo

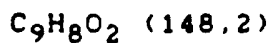


20

a) 5-hydroksimetyyli-bentsofuraani (7a)

5,8 g (32,9 mmol) heksofuraani-5-karboksylihappo-metyyliesteriä hämmennetään esimerkin 1g mukaisesti 50 ml:ssa THF 64,5 ml:n (98,6 mmol) kanssa DIBAL (1,53 moläärinen) -70°C:ssa yön yli. Saanto 3,9 g (80 %).

25



NMR (DMSO):  $\delta = 4,6$  (d, 2 H), 5,24 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), ppm.

30

b) Bentsofuraani-5-karboksialdehydi (7b)

5,3 g (35,8 mmol) 7a-tuotetta hämmennetään esimerkin 1b mukaisesti 360 ml:ssa metyleenikloridia 19,7 g:n (227 mmol) kanssa mangaani-(IV)-oksidia kaksi päivää huoneen lämpötilassa. Saanto: 4,6 g (88 %).

35

$C_9H_6O_2$  (146,1)

NMR (DMSO):  $\delta$  = 7,21 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,12 (s, 1H) ppm.

5

c) DL- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(bentsofur-5-yyli)etikkahappo (7c)

19,0 g (0,13 mol) 7b-tuotetta hämmennetään esimerkin 1c mukaisesti etanolin ja veden seoksessa 9,6 g:n (0,195 mol) kanssa natriumsyanidia ja 49,9 g:n (0,52 mol) kanssa ammoniumkarbonaattia 18 tuntia 60°C:ssa. Saanto 21,3 g (76 %).

$C_{11}H_8N_2O_3$  (216,2)

Hydantoiinia käsitellään 10-%:isella natronlipeällä 30 tuntia 100°C:ssa, sen jälkeen se hapotetaan puoliväkevällä suolahapolla samalla jäällä jäähdyttäen pH-arvoon 2 ja tämän jälkeen säädetään takaisin pH-arvoon 4,5 2N natronlipeällä. Saanto 11,3 g (60 %).

$C_{10}H_9NO_3$  (191,2)

NMR (DCOOD):  $\delta$  = 5,66 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,96 (d, 1H) ppm.

d) DL- $\alpha$ -(t-butyylimoksidikarbonyyliamino- $\alpha$ -bentsofur-5-yyli)etikkahappo (7d)

6,0 g (0,0314 mol) 7c-tuotetta hämmennetään esimerkin 1e mukaisesti 27,4 g:n (0,126 mol) kanssa di-t-butyylimoksidikarbonaattia seoksessa, jossa on 60 ml vettä, 60 ml 2N natronlipeää ja 120 ml dioksaania yön yli. Saanto 6,6 g (73 %).

$C_{15}H_{17}NO_5$  (291,3)

NMR (DMSO):  $\delta$  = 1,38 (s, 9H), 5,22 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,04 (d, 2H) ppm.

30

e) DL-7-(bentsofuryyli-5-glyssyliamido)-3-kloori-3-kefeemi-4-karboksyylihappo (7e)

2,0 g (6,86 mmol) 7d-tuotetta reagoitetaan esimerkin 4d mukaisesti THF:n ja DMF:n seoksessa 0,96 ml:n

5 (6,86 mmol) kanssa trietyyliamiinia, kolmen pisaran kanssa N-metyylimorfoliinia, 0,89 ml:n (6,86 mmol) kanssa kloorimuurahaishappoisobutyryyliesteriä ja 1,77 g:n (7,55 mmol) kanssa 7-ACCA. Saanto 1,6 g (46 %).

$C_{22}H_{22}ClN_3O_7S$  (507,9)

10 1,6 g:sta (3,15 mmol) BOC:llä suojattua kefalosporiinia poistetaan suojaus esimerkin 1g mukaisesti TFE:n (+ 3 tippaa anisolia) avulla ja vapautetaan TFE:stä Amberlite IRA 68:n (asettaattimuoto) avulla. Saanto 0,9 g (65 %).

15  $C_{17}H_{14}ClN_3O_5S \cdot 2 H_2O$  (443,9)

NMR (DCOOD):  $\delta$  = 3,55-4,06 (mm, 2H), 5,33-5,4 (dd, 1H),  
5,75 (s, 1H), 5,9-6,0 (dd, 1H), 7,01  
(s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,74-7,8 (m,  
1H), 7,92-7,98 (m, 2H) ppm.

20

#### Esimerkki 8

D-7-(bentsofuryyli-5-glyssyliamido)-3-kloori-3-kefeemi-4-karboksyylihappo (8a) ja L-muoto (8b)

#### 7e-tuotteen preparatiivinen HPLC-erotus

25 Pylväs: Zorbax DuPont 250 - 21,2 (ODS, 220 nm)

Eluentti: 800 ml  $H_2O$  - 200 ml asetonitriiliä -

1 ml TFE

Syöttö: 0,7 g, kulloinkin 30-50 mg 2 ml:n näytepol-  
vekkeessa

30 Virtaus: 12,5 ml/minuutti

b) L-muoto (piikki I):

Saanto 185 mg

$C_{17}H_{14}ClN_3O_5S \cdot CF_3COOH \cdot H_2O$  (539,9)

Laskettu: C 42,27 H 3,17 S 5,94 F 10,55

35 Saatu: C 42,8 H 3,2 S 6,2 F 9,5

5 NMR (DCOOD):  $\delta$  = 3,73 (d, J=18 Hz, 1H), 3,96 (d, J=18 Hz, 1H), 5,32 (d, J=5 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,84 (d, J=5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,9 (s, 1H) ppm.

a) D-muoto (piikki II):

Saanto 165 mg

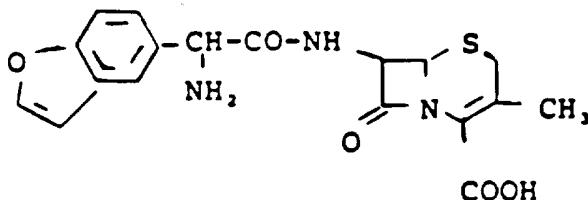
10 NMR (DCOOD):  $\delta$  = 3,5 (d, J=18 Hz, 1H), 3,84 (d, J=18 Hz, 1H), 5,25 (d, J=5 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,9 (d, J=5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,5 (d, J=8 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,99 (s, 1H) ppm.

15

Esimerkki 9

DL-7-bentsofuryyli-5-glyssyliamido)-3-metyyli-3-kefeemi-4-karboksyylihappo

20



25

1 g (3,43 mmol) 7d-tuotetta reagoitetaan esimerkin 3f mukaisesti 16 ml:ssa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0,6 ml:n (3,43 mmol) kanssa etyyliidi-isopropyliamiinia, 0,265 ml:n (3,43 mmol) kanssa metaanisulfonyylikloridia ja 0,927 g:n (3,43 mmol) kanssa 7-amino-3-metyyli-3-kefeemi-4-karboksyylihappo-t-butyyliesteriä, joka liuotetaan 14 ml:aan  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  samalla kun läsnä on 0,597 ml (3,43 mmol) etyyliidi-isopropyliamiinia. Saanto 1,1 g (59 %).

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$  (543,6)

35 1,1 g:sta (2 mmol) Boc:llä suojattua kefalosporiinia poistetaan suojaus esimerkin 3f mukaisesti ja vapautetaan TFE:stä Amberlite IRA-68-pylvään (asetattimuoto) avulla. Saanto 350 mg (42 %).

$C_{18}H_{17}N_3O_5S \cdot 2 H_2O$  (411.4)

NMR (/DCOOD):  $\delta = 2,2$  (d, 3H), 3,22-3,64 (mm, 2H),

5,18-5,24 (dd, 1H), 5,70 (d, 1H),

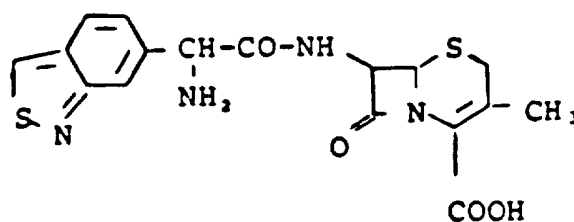
5,78-5,88 (dd, 1H) 6,97 (m, 1H), 7,56

5 (d, 1H), 7,69-7,76 (m, 1H), 7,88 (m,  
1H), 7,94 (s, 1H) ppm.

Esimerkki 10

DL-7-(2,1-bentsisotiatsol-6-yyliglysyliamido)-3-metyyli-3-kefeemi-4-karboksyylihappo

10



15

a) 2,1-bentsisotiatsolikarboksyylihappo-6-metyyliesteri (10a)

Liukseen, joka sisältää 60 g (0,298 mol) 2-sulfinyyliamino-4-metyylibentsoehappometyyliesteriä 200 ml:ssa bentseeniä, lisätään huoneen lämpötilassa argonkaasun läsnä ollessa 51,6 g (0,365 mol) N-sulfinyyli-metaanisulfonamidia 50 ml:ssa bentseeniä. Tämän jälkeen lisätään reaktioseokseen samalla jäillä jäädyttäen annoksittain 24,9 g (0,315 mol) pyridiiniä liuotettuna 75 ml:aan bentseeniä.

25 Seosta hämmennetään sen jälkeen 10 minuuttia 0°C:ssa ja kuumennetaan tämän jälkeen 45 tuntia palautusjäädyttäjää käyttäen. Jäädytyksen jälkeen bentseeni ja pyridiini tislataan pois tyhjöissä, jäljelle jäänyt öljy kaadetaan 150 ml:aan vettä ja hapotetaan 2N HCl:llä pH-arvoon 4.

30 Tällöin syntyy öljystä ruskeaa kiinteää ainetta, joka uutetaan kloroformilla. Kloroformiuutokset pestään vedellä, kuivataan  $MgSO_4$ :n avulla ja haihdutetaan kuiviin. Jäljelle jäänyt öljy kiteytyy siihen n-heksaania lisättäessä ruskean-keltaiseksi aineeksi, joka erotetaan imusuodattimella ja

35 pestään n-heksaanilla. Saanto 44,1 g (80 %).

$C_9H_7NO_2S$  (193,2)

Laskettu: C 55,9 H 3,7 N 7,2 S 16,6

Saatu: C 55,9 H 3,7 N 7,3 S 16,7

Suorittamalla kromatografiaa käyttäen piihappogee-  
5 liä ja liuottimena petroliieetteri/etikkaesteri(5:1)-seos-  
ta saadaan 32,9 g (60 %) puhdasta tuotetta

NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 3,98 (s, 3H), 7,84 (d, 2H), 8,6 (s,  
1H), 9,28 (s, 1H) ppm.

10 b) 6-hydroksimetyyli-2,1-bentsisotiatsoli (10b)  
5,8 g (0,03 mol) 10a-tuotetta hämmennetään esimerkin  
1a mukaisesti 80 ml:ssa THF 58,8 ml:n (0,09 mol) kanssa  
DIBAL (1,53 molaarinen tolueeniliuos) välillä  $-60 - -70^{\circ}C$   
yön yli. Saanto 4,2 g (85 %).

15  $C_8H_7NOS$  (165,2).

NMR (DMSO):  $\delta$  = 4,62 (s, 2H), 5,44 (leveä s, 1H), 7,25  
(d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 9,74  
(s, 1H) ppm.

20 c) 2,1-bentsisotiatsoli-6-karboksialdehydi (10c)  
1,65 g (10 mmol) 10b-tuotetta hämmennetään esimer-  
kin 1b mukaisesti seoksessa, jossa on 100 ml  $CH_2Cl_2$  ja 30 ml  
THF, 5,5 g:n (63,4 mmol) kanssa mangaani-(IV)-oksidia yön  
yli huoneen lämpötilassa. Saanto 1,45 g (89 %).

25  $C_8H_5NOS$  (163,2)

NMR (DMSO):  $\delta$  = 7,66 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,5 (s,  
1H), 9,93 (s, 1H), 10,18 (s, 1H) ppm.

30 d) 5-(2,1-bentsisotiatsol-6-yyli)-2,4-imidatsolidii-  
nidioni (10b)

18,6 g (0,114 mol) 10c-tuotetta hämmennetään esimer-  
kin 1c mukaisesti etanolin, metanolin ja veden seoksessa  
8,4 g:n (0,171 mol) kanssa natriumsyanidia ja 43,8 g:n  
(0,456 mol) kanssa ammoniumkarbonaattia 16 tuntia  $60^{\circ}C$ :ssa.  
35 Saanto 19,8 g (75 %).

$C_{10}H_7N_3O_2S$  (233,2)

Laskettu: C 51,49 H 3,02 N 18,01 S 13,74

Saatu: C 50,6 H 3,2 N 18,0 S 13,2

5 NMR (DMSO):  $\delta$  = 5,38 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 10,96 (s, 1H) ppm.

e) DL- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(2,1-bentsisotiatsol-6-yyli)etikka-  
happo (10e)

10 16,5 g (0,071 mol) 10d-tuotetta kuumennetaan esimerk-  
kin 3e mukaisesti 17,0 g:n (0,171 mol) kanssa litiumhydrok-  
sidia 250 ml:ssa vettä 20 tuntia palautusjäähdyttäjää käyt-  
täten. Saanto 12,1 g.

15  $C_9H_8N_2O_2S$  (208,2; sisältää 12 % LiCl, 4,7 % HCl ja 8,8 %  
H<sub>2</sub>O).

Laskettu: C 37,7 H 2,8 N 9,8

Saatu: C 37,7 H 4,2 N 10,4 Cl 14,7 Li 2,0

20 NMR (DMSO):  $\delta$  = 4,5 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 9,8 (s, 1H) ppm.

f) DL- $\alpha$ -t-butyylioksidikarbonyyliamino- $\alpha$ -(2,1-bents-  
isotiatsol-6-yyli)etikkahappo (10f)

25 8,2 g (39,4 mmol) 10e-tuotetta hämmennetään esimerk-  
kin 3e mukaisesti 17,2 g:n (78,8 mmol) kanssa di-tert-  
butyylidikarbonaattia ja 6,64 g:n (79 mmol) kanssa natrium-  
vetykarbonaattia seoksessa, jossa on 140 ml vettä ja 140 ml  
dioksaania, yön yli huoneen lämpötilassa. Saanto 6,8 g  
(56 %; etikkaesteri/petrolieetteri).

30  $C_{14}H_{16}N_2O_4S$  (308,4)

NMR (DMSO):  $\delta$  = 1,41 (s, 9H), 5,32 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,78-7,85 (s ja d, 2H), 7,94 (d, 1H), 9,8 (s, 1H) ppm.

g) DL-7-(2,1-bentsisotiatsol-6-yyliglysyliamido)-3-metyyli-3-kefeemi-4-karboksylihappo (10 g)

2 g (6,5 mmol) 10f-tuotetta reagoitetaan esimerkin 3f mukaisesti seoksessa, jossa on 32 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ja 2 ml THF, 1,13 ml:n (6,5 mmol) kanssa etyyylidi-isopropyliamiinia, 0,503 ml:n (6,5 mmol) kanssa metaanisulfonyylikloridia ja 1,76 g:n (6,5 mmol) kanssa 7-amino-3-metyyli-3-kefeemi-4-karboksylihappo-t-butyyliesteriä, joka liuotetaan 32 ml:aan  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  yhdessä 1,13 ml:n (6,5 mmol) kanssa etyyylidi-isopropyliamiinia. Saanto 3 g (83 %).

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$  (560,7)

2,9 g:sta (5,17 mmol) Boc:llä suojattua kefalosporiinia poistetaan suojaus esimerkin 3f mukaisesti ja muutetaan betaiiniksi Amberlita IRA-68:n (asetaattimuoto) avulla. Saanto 1,3 g (57 %).

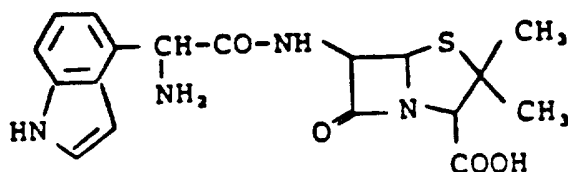
$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (440,5)

NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 2,17 (d, 3H), 3,21-3,64 (mm, 2H), 5,16-5,25 (dd, 1H), 5,76-5,86 (dd, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 8,14-8,20 (q, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,88 (s, 1H) ppm.

#### Esimerkki 11

DL-6-(indolyyli-4-glysyliamido)penisillaanihappo

25



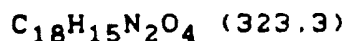
30

a) DL- $\alpha$ -bentsyylioksikarbonyyliamino- $\alpha$ -indolyyli-4-etikkahappo (11a)

10 g (44,2 mmol) 4b-tuotetta suspendoidaan 200 ml:aan  $\text{H}_2\text{O}$  ja pH säädetään 2N natronlapeällä arvoon 9. Kirkas liuos jäädytetään  $5^\circ\text{C}$ :seen ja siihen lisätään tipoittain 9,8 ml (69 mmol) kloorimuurahaishappo-bentsyyliesteriä 30 minuutin kuluessa lisäämällä samanaikaisesti 2N natronlapeää (pH 8-10). Kahden tunnin hämmentämisen jälkeen  $20^\circ\text{C}$ :ssa

35

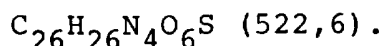
(pH 9,0) uutetaan kertaalleen eetterillä, vesifaasi hapotetaan 2N HCl:llä pH-arvoon 2 ja uutetaan etikkaesterillä. Keittosuolaliuoksella suoritettua pesun, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:n avulla suoritettua kuivauksen ja etikkaesterin poistislauksen jälkeen jäännös kiteytetään eetteri/petrolieetteriseoksesta. Saanto 11,9 g.



NMR (DMSO):  $\delta = 5,07$  (s, 2H),  $5,56$  (d, 1H),  $6,55$  (s, 1H),  $7,0-7,12$  (m, 2H),  $7,34-7,42$  (m, 7H),  $8,03$  (d, 1H),  $11,24$  (s, 1H) ppm.

b) DL-6-[2-(bentsyylioksikarbonyyliamino)indolyyli-4-glysyylimido]penisillaanihappo (11b)

5 g (15,5 mmol) 11a-tuotetta reagoitetaan esimerkin 4d mukaisesti seoksessa, jossa on 50 ml THF ja 25 ml DMF, 2,17 ml:n (15,5 mmol) kanssa trietyyliamiinia, kolmen tilan kanssa N-metyylimorfoliinia, 1,49 ml:n (15,5 mmol) kanssa kloorimuurahaishappoetyyliesteriä ja 3,7 g:n (17,1 mmol) kanssa 6-aminopenisillaanihappoa, joka suspendoidaan seokseen, jossa on 30 ml H<sub>2</sub>O ja 50 ml THF ja saatetaan liukenemaan 0,5N natronliperään avulla. Saanto 5,9 g (73 %).



Laskettu: C 59,8 H 5,0 N 10,7 S 6,1

Saatu: C 58,9 H 5,4 N 9,6 S 5,3

c) Natrium-DL-6-(indolyyli-4-glysyylimido)penisillanaatti (11c)

Suspension läpi, joka sisältää 20 g palladiummustaa 200 ml:ssa vettä, saatetaan virtaamaan tunnin ajan vetyä ja joukkoon lisätään tämän jälkeen 5,7 g (10,9 mmol) 1b-tuotetta, joka sitä ennen muutetaan asetoni/vesiseoksessa 0,1N natronliperään avulla natriumsuolaksi. Suspensiota huuhdellaan kahden tunnin ajan vedyllä, sen jälkeen katalysaattori erotetaan, pestään vedellä ja suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan veteen, liuoksen pH säädetään 2N HCl:llä arvoon 1,8 ja uutetaan etikkaesterillä. Vesifaasi kuivataan jäädyttämällä, lyofilisaatti suspendoidaan

300 ml:aan  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , jäädytetään  $-10^\circ\text{C}$ :seen ja joukkoon lisätään 2,9 ml trietyyliamiinia. Liuos kuivataan  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :n avulla ja suodosta käsitellään 12 ml:n kanssa natrium-2-etyyli-heksanoaatin 1M liuosta eetteri/metanoliseoksessa.

5 Eetterin lisäyksen jälkeen saostuu sakkaa, joka erotetaan imusuodattimella ja kuivataan tyhjöissä. Saanto 0,4 g.

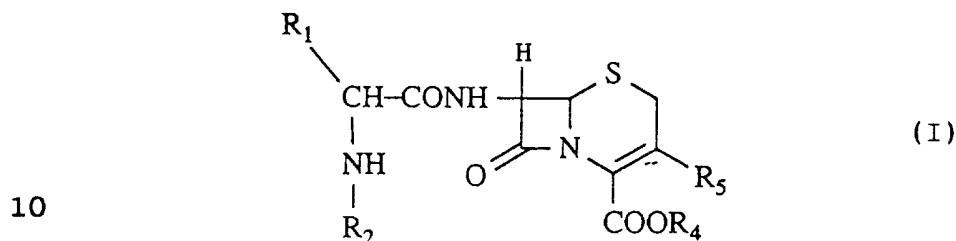
$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4\text{S}$  (410.4)

10 NMR (DMSO):  $\delta = 1.56$  (dd, 6H). 3.96 (d, 1H). 4.81 (d, 1H). 5.46 (dd, 2H). 6.63 (m, 1H). 6.97-7.08 (m, 2H). 7.31-7.36 (m, 2H). 8.77 (leveä s, 1H) 11.24 (leveä s, 1H) ppm.

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yleisen kaavan (I) mukaisten  $\beta$ -lak-  
taamiyhdisteiden valmistamiseksi,

5

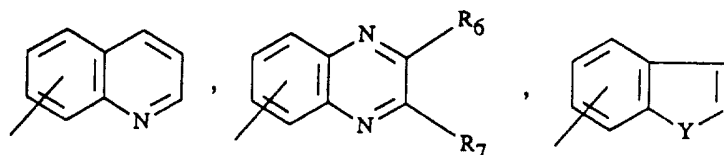


jossa

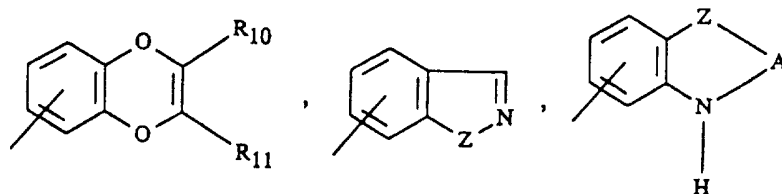
15  $R^5$  merkitsee vetyä, halogeenia tai suoraketjuista, haa-  
rautunutta tai syklistä, tyydyttynyttä tai tyydyttymätön-  
tä alkyylia, jossa on enintään kuusi C-atomia,

$R^1$  merkitsee ryhmää, jolla on kaava

20



25



30

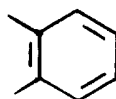
joissa

$R^6$  ja  $R^7$  ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät  
vetyä,  $C_6$ - $C_{10}$ -aryyliä, aminoryhmää tai hydroksiryhmää,  
Y merkitsee happea tai ryhmää -NH,

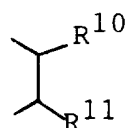
35

Z merkitsee happea, rikkiä tai ryhmää -NH,

A merkitsee ryhmää

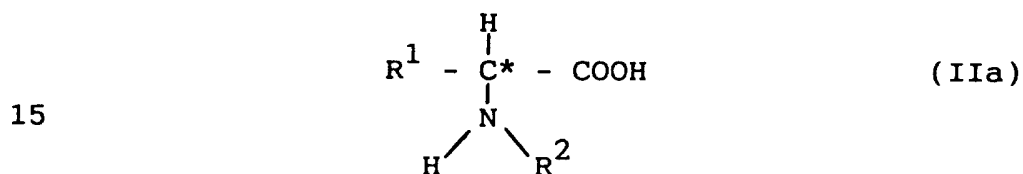


tai



5  $R^{10}$  ja  $R^{11}$  ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä tai alkyylia, jossa on enintään 12 C-atomia,  $R^2$  merkitsee vetyä tai  $\beta$ -laktaamikemiassa tavanomaista aminosuojaryhmää, ja

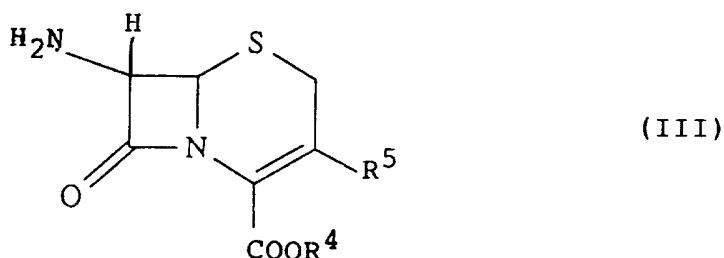
10  $R^4$  tarkoittaa vetyä tai  $\beta$ -laktaamikemiassa tavanomaista karboksijaryhmää, t u n n e t t u siittä, että yhdisteet, joilla on yleinen kaava (IIa)



jossa symbolilla  $R^1$  on edellä esitetty merkitys ja jossa  $R^2$  merkitsee aminosuojaryhmää, 20 saatetaan karboksyyli-ryhmän aktivoinnin jälkeen, joka suoritetaan muuttamalla seka-anhydridiksi, mesylaatiksi muuttamisen jälkeen tai aktivoituksi esteeriksi muuttamisen jälkeen, reagoimaan yhdisteiden kanssa, joilla on yleinen kaava III

25

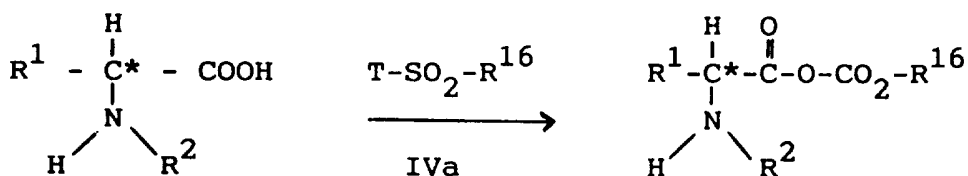
30



35 jossa symboleilla  $R^4$  ja  $R^5$  on edellä esitetty merkitys, jonka jälkeen suojaryhmät mahdollisesti lohkaistaan ja valmistetaan halutut suolat tai halutuista suoloista vapaat hapot.

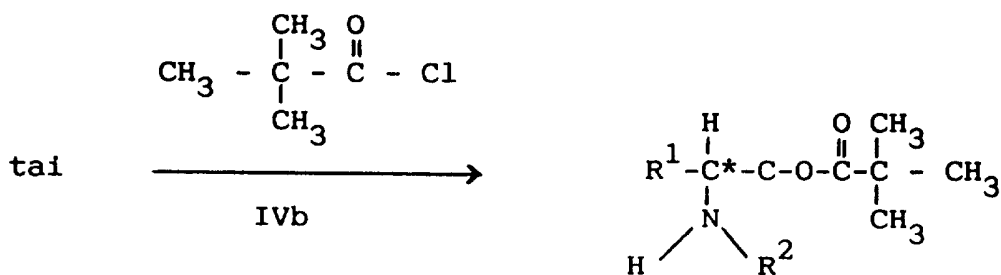
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
 t u n n e t t u siitä, että aktivoidaan yleisen kaavan  
 (II) mukaiset aminohapot, ja sen jälkeen kytketään ne  
 yleisen kaavan (III) mukaisten β-laktaamien kanssa, jotka  
 on saatettu liuokseen amiinin kanssa muodostettuina suo-  
 5 loina.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,  
 t u n n e t t u siitä, että aktivointi pivaliinihappo-  
 kloridin (IVb) tai kaavan (IVa) mukaisten sulfonihappo-  
 johdannaisten kanssa kaavojen (Va) ja (Vb) mukaisiksi an-  
 10 hydrideiksi suoritetaan seuraavan reaktiokaavion mukaan



II

Va



Vb

30 jossa

symbolilla  $\text{R}^1$  on patenttivaatimuksessa 1 esitetty merki-  
 tys,  $\text{R}^2$  merkitsee aminosuojaryhmää,

T merkitsee ryhmää  $\text{R}^{16}\text{-SO}_2\text{-O}$  tai halogeenia ja

$\text{R}^{16}$  merkitsee alkyylää ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), joka mahdollisesti on

35 substituoitu fluorilla, kloorilla, syanolla, fenyyllillä,  
 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyllillä,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksilla tai  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyliotiolla

tai mahdollisesti fluorilla, kloorilla, bromilla, syanol-  
la, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyylikarbonyylillä, nitrolla, trifluorimetyy-  
lillä tai fenyyllillä substituotua fenyyliä.

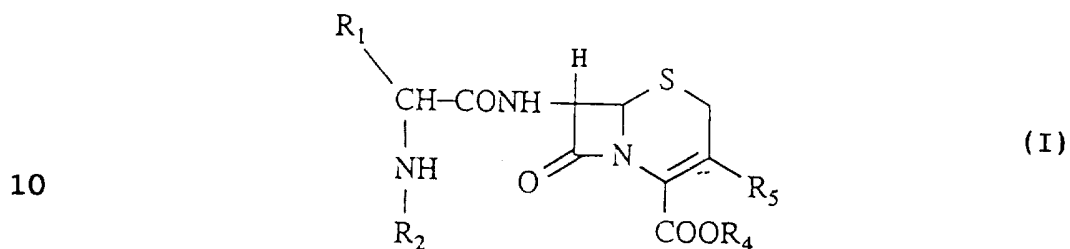
5 4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen mene-  
telmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan  
dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa, asetonitriilis-  
sä, asetonissa, metyleenikloridissa, kloroformissa tai  
dimetyyliformamidissa.

10 5. Jonkin patenttivaatimuksen 1-4 mukainen mene-  
telmä, t u n n e t t u siitä, että reaktiot suoritetaan  
lämpötiloissa, jotka ovat välillä -30 - +100°C.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av  $\beta$ -laktamföreningar med den allmänna formeln (I),

5

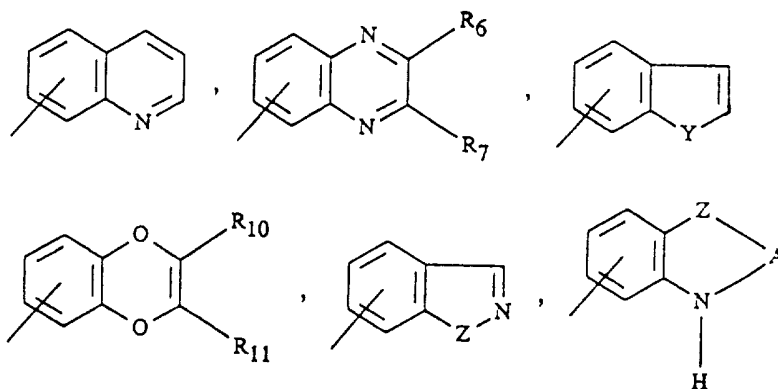


där

15  $R^5$  betecknar väte, halogen eller en rakkedjad, förgrenad eller cyklisk, mättad eller omättad alkyl med högst sex C-atomer,

$R^1$  betecknar en grupp med formeln

20



25

30

där

$R^6$  och  $R^7$  är lika eller olika och betecknar väte,  $C_6-C_{10}$ -aryl, en aminogrupp eller en hydroxigrupp,

Y betecknar syre eller gruppen -NH,

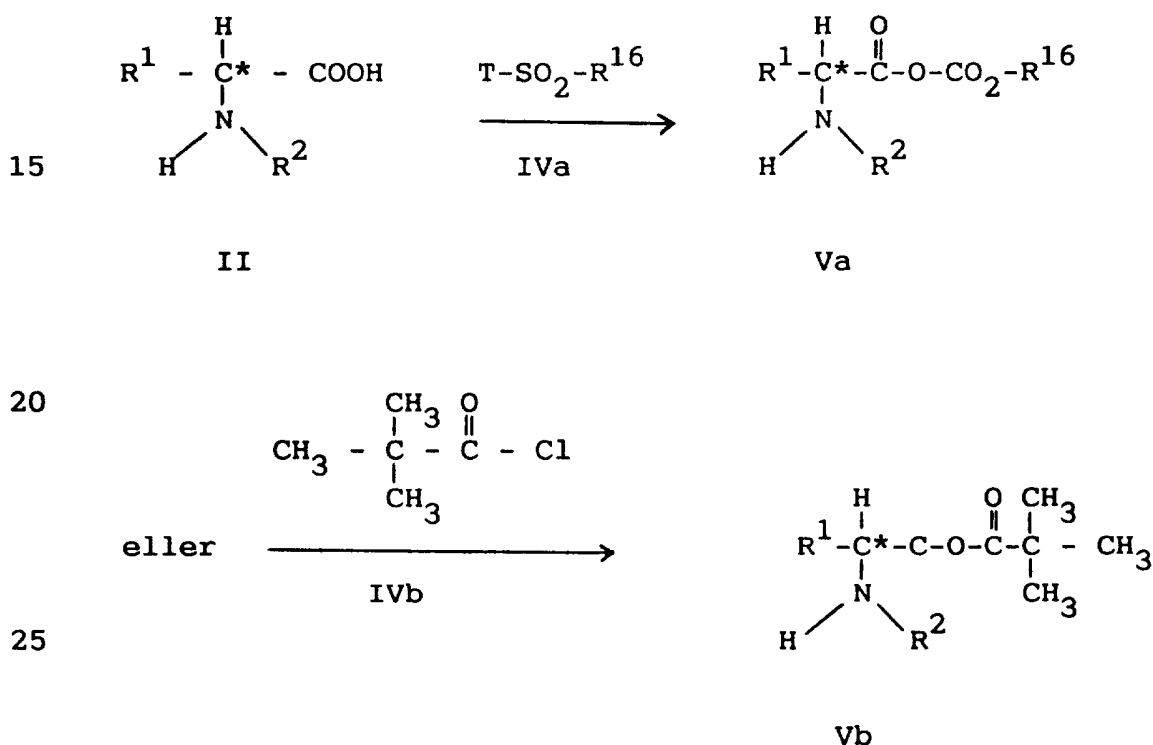
35

Z betecknar syre, svavel eller gruppen -NH,



2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att aminosyrorna med den allmänna  
formeln (II) aktiveras och därefter kopplas med  $\beta$ -lakta-  
merna med den allmänna formeln (III), vilka bringats till  
5 lösning som salter med en amin.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att aktiveringen med pivalinsyra-  
klorid (IVb) eller sulfonsyraderivat med formeln (IVa)  
till anhydrider med formlerna (Va) och (Vb) utförs enligt  
10 följande reaktionsschema:



där symbolen  $\text{R}^1$  betecknar samma som i patentkravet 1,  
30  $\text{R}^2$  betecknar en aminoskyddsgrupp,  
T betecknar gruppen  $\text{R}^{16}\text{-SO}_2\text{-O}$  eller halogen och  
 $\text{R}^{16}$  betecknar alkyl ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), som eventuellt är substitue-  
rad med fluor, klor, cyano, fenyl,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -al-  
koxi eller  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyltio eller fenyl som eventuellt är  
35 substituerad med fluor, klor, brom, cyano,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl-  
karbonyl, nitro, trifluormetyl eller fenyl.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionen utförs i dietyleter, tetrahydrofuran, acetonitril, aceton, metylenklorid, kloroform eller dimetylformamid.

5 5. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att reaktionerna utförs vid temperaturer mellan  $-30 - +100^{\circ}\text{C}$ .