

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 832385 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **832385**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **29.06.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **29.06.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **31.12.1983**

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

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

30.06.1982 GB 8218874 02.08.1982 GB 8222236

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Glaxo Group Limited, 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Looker, Brian Edgar, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Kefalosporiiniantibiootteja.

Kefalosporin-antibiotika.

Kefalosporiini-antibiootteja

Tämä keksintö kohdistuu parannuksiin kefalosporiineissa tai niiden suhteen. Tarkemmin sanottuna se kohdistuu uusiin kefalosporiiniyhdisteisiin ja niiden johdannaisiin, joilla on arvokas antibioottinen vaikutus.

Kefalosporiiniyhdisteitä kutsutaan tässä esitteessä nimellä "kefami" julkaisun J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400 mukaan ja termi "kefemi" tarkoittaa yhden kaksoisidoksen sisältävää peruskefamirakennetta.

Kefalosporiini-antibiootteja käytetään laajalti hoidettaessa tauteja, jotka aiheutuvat patogeenisistä bakteereista ihmisissä ja eläimissä ja ne ovat erikoisen käyttökelpoisia hoidettaessa tauteja, jotka aiheutuvat muille antibiooteille, kuten penisilliiniyhdisteille vastustuskykyisistä bakteereista ja hoidettaessa penisilliinille herkkiä potilaita. Useissa tapauksissa on edullista käyttää kefalosporiini-antibioottia, joka on tehokas sekä gram-positiivisia että gram-negatiivisia mikro-organismeja vastaan ja merkittävä tutkimuspanos on kohdistettu eri tyyppisten, laajan spektrin omaavien kefalosporiini-antibioottien kehittämiseksi.

Täten esimerkiksi GB-patentissamme 1 399 086 olemme esittäneet uuden luokan kefalosporiini-antibiootteja, jotka sisältävät 7β -(α -eetteröity oksimino)asyyliaminoryhmän, jolloin oksiminoryhmällä on syn-rakenne. Tälle antibioottiyhdisteiden luokalle on tunnusomaista suuri antibioottinen vaikutus useisiin gram-positiivisiin ja gram-negatiivisiin organismeihin, mihin liittyy erikoisen suuri stabiilisuus β -laktamaaseja vastaan, joita useat gram-negatiiviset organismit muodostavat.

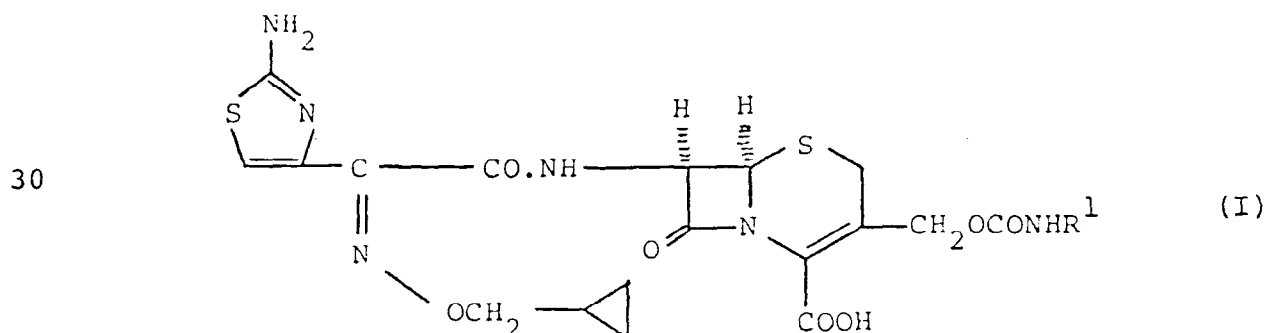
Tämän yhdisteluokan keksiminen on aiheuttanut jatkotutkimuksia samalla alueella pyrittäessä löytämään yhdisteitä, joiden ominaisuudet esimerkiksi määrättyjä organismiluokkia erikoisesti gram-negatiivisia organismeja vastaan ovat parantuneet.

GB-patenttiesitteemme 1 453 049 esittelee, mm. yhdisteen (6R,7R)-3-karbamoyylioksimetyyli-7-[(Z)-2-(fur-2-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido]kef-3-emi-4-karboksyylihappi, joka tunnetaan myös arvostetulla nimellä "cefuroxime".

5 GB-patentissa 1 604 971 on esitetty suuri määrä kefalosporiiniantibiootteja, joissa 7 -asemassa oleva sivuketju voidaan valita mm. 2-(2-aminotiatsoli-4-yyli)-2-(eetteröity oksi-imino)asetamidoryhmästä, jossa eetteröivä ryhmä useiden mahdollisten määritysten joukosta voi olla sykloalkyyli-ryhmällä substituoitu alkyyli-ryhmä, vaikka ei mainita määrättyä
10 esimerkkiä tämän ryhmän sisältävistä yhdisteistä. 3-asemassa oleva ryhmä voidaan myös valita useiden vaihtoehtojen joukosta ja mahdollinen 3-substituentti on haluttaessa substituoitu karbamoyylioksimetyyli-ryhmä. Muita kefalosporiini-
15 yhdisteitä, joissa on 2-(2-aminotiatsoli-4-yyli)-2-eetteröity oksi-imino)asetamidoryhmä 7 β -asemassa, on esitetty esimerkiksi GB-patenteissa 1 584 398 ja 2 029 824.

Olemme nyt havainneet, että valitsemalla (Z)-2-(2-aminotiatsoli-4-yyli)-2-syklopropyyli-2-metoksi-iminoasetamidoryhmä 7 β -asemaan yhdessä määrättyjen ryhmien kanssa 3-asemassa saadaan kefalosporiiniyhdisteitä, joiden vaikutuskyky (esitetään yksityiskohtaisemmin myöhemmin) suurta ryhmää vastaan tavallisesti esiintyviä patogeenisiä organismeja on erikoisen edullinen.

25 Täten esitämme yleisen kaavan (I)



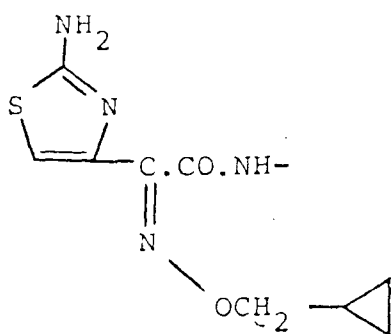
35 mukaisia kefalosporiiniantibiootteja, jolloin R¹ tarkoittaa vetyatomia tai metyyli- tai 2-kloorietyyli-ryhmää ja niiden

myrkyttömiä suoloja sekä myrkyttömiä, metabolisesti labiileja estereitä.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat syn-isomeerejä. Syn-

5 isomeerillä tarkoitetaan ryhmän $-O.CH_2-$  mukaista rakennetta karboksiamidoryhmän suhteen. Tässä esitteessä syn-rakenne esitetään rakenteellisesti seuraavasti

10



15

On huomattava, että koska keksinnön mukaiset yhdisteet ovat geometrisia isomeerejä, voi esiintyä hieman sekoittumista vastaavan anti-isomeerin kanssa.

Keksinnön alueeseen kuuluvat myös solvaatit (erikoisesti hydraatit) saatuina kaavan (I) mukaisista yhdisteistä ja niiden myrkyttömät suolat. Sen alueeseen kuuluvat myös 25 kaavan (I) mukaisten yhdisteiden myrkyttömien, metabolisesti labiilien esterien myrkyttömät suolat ja solvaatit. On huomattava, että solvaattien täytyy olla farmakologisesti hyväksyttäviä.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet voivat 30 esiintyä tautomeerisissä muodoissa (esimerkiksi 2-amino-tiatsolyyliryhmän suhteen) ja on ymmärrettävä, että nämä tautomeeriset muodot, esimerkiksi 2-iminotiatsolinyyli-
limuoto, kuuluvat keksinnön alueeseen.

Keksinnön mukaiset yhdisteet omaavat laajaspektrisen 35 antibioottisen tehon sekä in vitro että in vivo. Niiden tehokkuus on suuri sekä gram-positiivisia että gram-negatii-

visia organismeja vastaan mukaan luettuina useat β -laktamaasia muodostavat lajit. Yhdisteiden stabiilisuus useiden gram-negatiivisten ja gram-positiivisten organismien muodostamia β -laktamaaseja vastaan on suuri.

- 5 Keksinnön mukaisten yhdisteiden on havaittu olevan erittäin tehokkaita *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ja *Streptococcus*-luokan lajeja vastaan mukaan luettuina näiden gram-positiivisten bakteerien penisilliinaasia muodostavat lajit. Tähän liittyy suuri tehokkuus erilaisia *Enterobacteriaceae*-lajeja vastaan (esimerkiksi *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* lajit sekä indoli-positiiviset *Proteus*-organismit, kuten *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani* ja *Providencia*-lajit) ja *Haemophilus influenzae* ja *Acinetobacter calcoaceticus* sekä hyvä teho *Pseudomonas*-lajeja vastaan. Tämä suuren vaikutuksen yhdistelmä gram-positiivisten organismien suhteen suuren vaikutuksen kanssa gram-negatiivisten organismien suhteen, minkä keksinnön mukaiset yhdisteet omaavat, on erittäin epätavallinen.
- 20 Myrkyttömiin suolajohdannaisiin, joita voidaan muodostaa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden sisältämän karboksyyli-ryhmän reaktion avulla, kuuluvat epäorgaaniset emäkset suolat, kuten alkalimetallisuolat (esimerkiksi natrium- ja kaliumsuolat) ja maa-alkalimetallisuolat (esimerkiksi kaliumsuolat); aminohappojen suolat); aminohappojen suolat (esimerkiksi lyysiini- ja arginiini-suolat); orgaanisten emästen suolat (esimerkiksi prokaiini-, fenyylietyyli-bentsyyliamiini-, dibentsyylietyleenidiamiini-, etanoliamiini-, dietanoliamiini- ja N-metyyli-glukosamiinisuuolat). Muihin myrkyttömiin suolajohdannaisiin kuuluvat happoadditiosuolat, jotka on muodostettu esimerkiksi suolahapon, bromivetyhapon, rikkihapon, typpihapon, fosforihapon ja trifluorietikkahapon avulla. Suolat voivat olla myös resinaatteina, jotka on muodostettu esimerkiksi polystyreenihartsin tai risti-
- 30 liitetyn polystyreeni/divinyyli-bentseeni-kopolymeerihartsin kanssa, jotka sisältävät amino- tai kvaternäärisiä amino-

ryhmiä tai sulfonihapporyhmiä tai hartsin kanssa, joka sisältää karboksyyli-ryhmiä, esimerkiksi polyakryylihappohartsin kanssa. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden liukenevia emäksisiä suoloja (esimerkiksi alkalimetallisuoloja, kuten 5 natriumsuolaa) voidaan käyttää terapeuttisissa sovellutuksissa näiden suolojen nopean jakaantumisen vuoksi kehoon antosteltaessa. Jos kuitenkin halutaan kaavan (I) mukaisten yhdisteiden liukenemattomia suoloja määrättyyn sovellutukseen, esimerkiksi varastovalmisteissa, voidaan näitä suoloja 10 ja muodostaa tavanomaisella tavalla esimerkiksi sopivan orgaanisen emäksen kanssa.

Myrkyttömiin, metabolisesti labiileihin esterijohdannaisiin, joita voidaan muodostaa esteröimällä kaavan (I) mukaisen perusyhdisteen karboksyyli-ryhmää, kuuluvat asyyli- 15 oksialkyyliesterit, esimerkiksi alemmat alkanoyylioksi-metyyli- tai -etyyliesterit, kuten asetoksi-metyyli- tai -etyyli- tai pivaloyylioksi-metyyliesterit ja alkoksikarbo-nyylioksi-alkyyliesterit esimerkiksi alemmat alkoksikarbo-nyylioksi-etyyliesterit, kuten etoksikarbonyylioksi-etyyliesteri. 20 Edellä mainittujen esterien lisäksi esillä olevan keksinnön alueeseen kuuluvat kaavan (I) mukaiset yhdisteet muiden fysiologisesti hyväksyttävien ekvivalenttien muodossa, esimerkiksi fysiologisesti hyväksyttävät yhdisteet, jotka, kuten metabolisesti labiilit esterit, muuttuvat in vivo kaavan (I) mukaiseksi antibioottiseksi perusyhdisteeksi. 25 si.

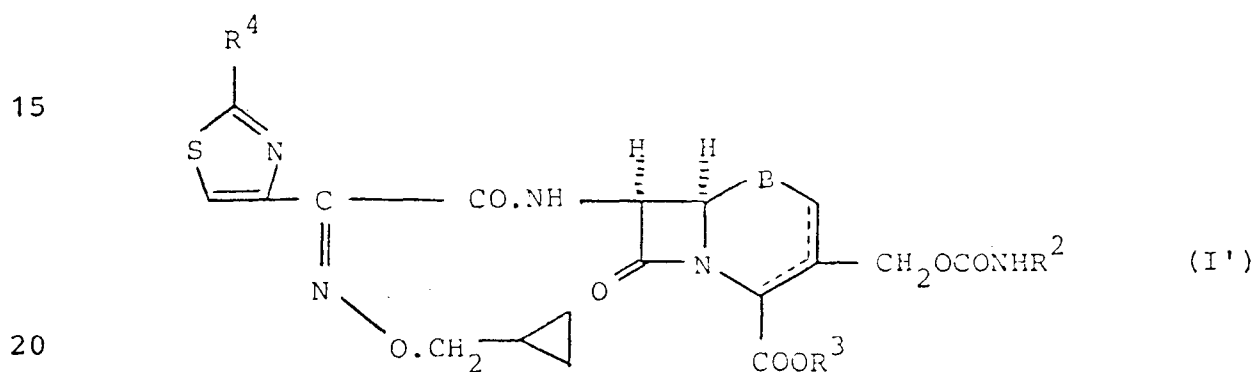
Näitä ja muita suola- ja esterijohdannaisia, kuten suoloja tolueeni-p-sulfonihapon ja metaanisulfonihapon kanssa ja estereitä t-butyli- tai difenyyli-metyyli-esteröinti-ryhmän kanssa, voidaan käyttää välituotteina valmistettaessa ja/tai puhdistettaessa esillä olevia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä esimerkiksi seuraavassa esiteltävissä menetelmissä. 30

Suosittelava keksinnön mukainen yhdiste on (6R,7R)- 35 7-[(Z)-2-(2-aminotiatsoli-4-yyli)-2-syklopropyyli-metoksi-iminoasetamido]-3-karbamoyylioksi-metyyli-kef-3-emi-4-

karboksyylihappo ja sen myrkyttömät suolat ja myrkyttömät metabolisesti labiilit esterit.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää hoidettaessa useita patogeenisten bakteerien ihmisissä ja eläimissä aiheuttamia sairauksia, kuten hengitystieinfektioita ja virtatiehyttinfektioita.

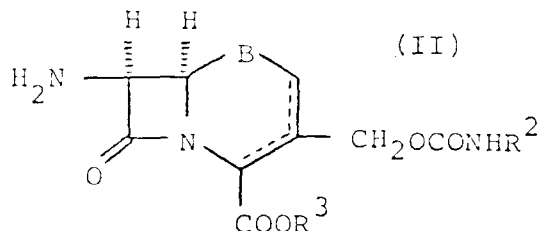
Keksinnön toisen kohteen mukaan esittelemme menetelmän edellä määriteltujen, yleisen kaavan (I) mukaisten antibioottisten yhdisteiden tai niiden myrkyttömien suolojen tai myrkyttömien, metabolisesti labiilien esterien valmistamiseksi, mikä menetelmä käsittää kaavan



mukaisen yhdisteen muodostamisen (jolloin R^2 on edellä määriteltä ryhmä R^1 tai N-suojaryhmä, esimerkiksi labiili ryhmä, kuten asyyli-ryhmä, erikoisesti alempi alkanoyyli-ryhmä, kuten mono-, di- tai triklooriasetyyli, kloorisulfonyyli- tai bromisulfonyyli-ryhmä esimerkiksi 2,2,2-trikloorietoksykarbonyyli; R^3 tarkoittaa vetyä tai karbonyylisulkyryhmää esimerkiksi esterin muodostavan alifaattisen tai aralifaattisen alkoholin tai esterin muodostavan fenolin, silanolin tai stannanolin tähdettä (mainittu alkoholi, fenoli, silanoli tai stannanoli sisältää edullisesti 1-20 hiiliatomia); R^4 on amino tai suojattu aminoryhmä; B on $\geq S$ tai $\geq S \rightarrow O$ (α - tai β -); ja 2-, 3- ja 4-asetat silloittava katkoviiva osoittaa, että yhdiste on kef-2-emi tai kef-3-emi-yhdiste) tai sen suolan muodostamisen

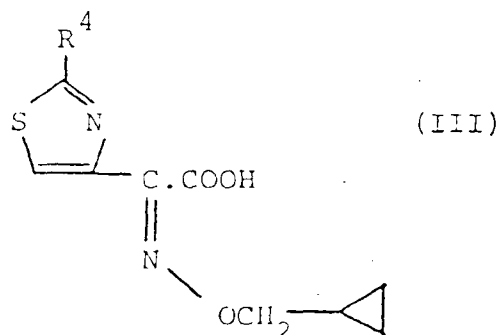
(A) asyloimalla kaavan

5



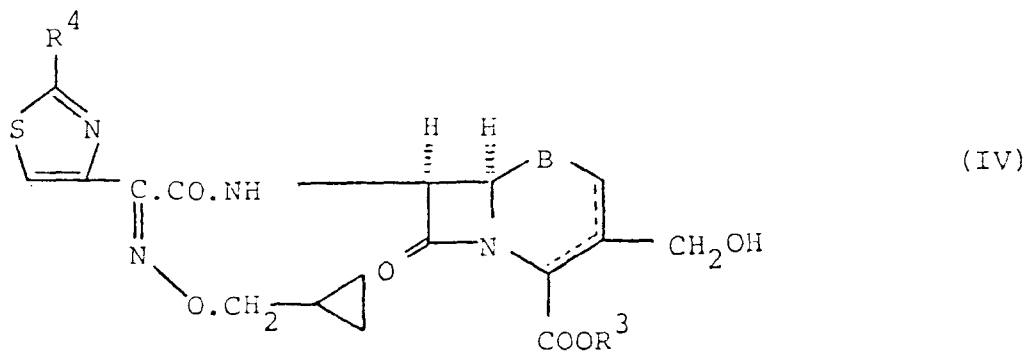
- 10 mukainen yhdiste (jolloin R^2 , R^3 , B ja katkoviiva on määriteltä edellä) tai sen suola, esimerkiksi happoadditiosuola (muodostettu esimerkiksi mineraalihapon, kuten suolahapon, bromivetyhapon, rikkihapon, typpihapon tai fosforihapon tai orgaanisen hapon, kuten metaanisulfonihapon tai tolueeni-p-sulfonihapon kanssa) tai sen 7-N-silyyli-johdannainen kaavan
- 15

20



- 25 mukaisen hapon (jolloin R^4 on määriteltä edellä) tai sen suolan tai sitä vastaavan asylointiaineen kanssa tai (B) antamalla kaavan

30



35

mukaisen yhdisteen (jolloin R^3 , R^4 ja katkoviiva on määritetty edellä) tai sen suolan reagoida ryhmän $-CH_2OCONHR^2$ mukaisen ryhmän muodostamiseksi käytettävän asyloivan aineen kanssa (jolloin R^2 on määritetty edellä) 3-asemassa, minkä
 5 jälkeen tarvittaessa tai/ja haluttaessa jokaisessa tapauksessa suoritetaan jotkut seuraavista reaktioista sopivassa järjestyksessä:

- i) Δ^2 -isomeerin konversio halutuksi Δ^3 -isomeeriksi,
- ii) yhdisteen, jossa B on $\text{>S} \rightarrow \text{O}$ pelkistys yhdisteeksi,
 10 si, jossa B on >S ,
- iii) karboksyyli-ryhmän konversio myrkyttömäksi, metabolisesti labiiliksi esteritoiminnaksi,
- iv) myrkyttömän suolan muodostus ja
- v) mahdollisen karboksyyli-sulku- ja/tai N-suojaryhmän poisto.
 15

Edellä esitetyt reaktiot i-v voidaan suorittaa tavanomaisella tavalla.

Edellä esitetyssä menetelmässä (A) kaavan (II) mukainen lähtömateriaali on edullisesti yhdiste, jossa B on >S
 20 ja katkoviiva tarkoittaa kef-3-emi-yhdistettä.

Asyloiviin aineisiin, joita voidaan käyttää kaavan (I) mukaisia yhdisteitä valmistettaessa, kuuluvat happohalidit, erikoisesti happokloridit tai -bromidit. Näitä asyloivia aineita voidaan valmistaa antamalla hapon (III) tai
 25 sen suolan reagoida halogenoivan aineen, esimerkiksi fosforipentakloridin, tionyylikloridin tai oksalylikloridin kanssa.

Asyloinnit, joissa käytetään happohalideja, voidaan suorittaa vesipitoisessa tai vedettömässä reaktioväliaineessa, sopivasti alueella $-50 - +50^\circ\text{C}$, edullisesti alueella
 30 $-40 - +30^\circ\text{C}$ olevassa lämpötilassa haluttaessa happoa sitovan aineen läsnäollessa. Sopiviin reaktioväliaineisiin kuuluvat vesipitoiset ketonit, kuten vesipitoinen asetoni, vesipitoiset alkoholit, kuten vesipitoinen etanoli, esterit, kuten
 35 etyyliasetatti, halogenoidut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, amidit, kuten dimetyyliasetamidi, nitriilit, kuten

asetonitriili tai kahden tai useamman näiden liuottimien seokset. Sopiviin happoa sitoviin aineisiin kuuluvat tertiääriset amiinit (esimerkiksi trietyyliamiini tai dimetyyliamiini), epäorgaaniset emäkset (esimerkiksi kalsiumkarbonaatti tai natriumbikarbonaatti) ja oksiraanit, kuten alemmat 1,2-alkyleenioksidit (esimerkiksi etyleenioksidi tai propyleenioksidi), jotka sitovat asylointireaktiossa vapautuvan vetyhalidin.

Kaavan (III) mukaisia happoja voidaan itseään käyttää asyloivina aineina kaavan (I) mukaisia yhdisteitä valmistettaessa. Asyloinnit, joissa käytetään happoja (III), suoritetaan edullisesti kondensoivan aineen, kuten N,N'-disykloheksyylikarbodiimidin tai N-etyyli-N'- γ -dimetyyliaminopropyylikarbodiimidin; karbonyyliyhdisteen, kuten karbonyylidiimidatsolin tai isoksatsoliumsuolan, kuten N-etyyli-5-fenyyli-isoksatsoliumperkloraatin läsnäollessa.

Asylointi voidaan suorittaa myös muiden kaavan (III) mukaisten happojen amidin muodostavien johdannaisten, kuten esimerkiksi aktivoidun esterin, symmetrisen anhydridin tai seka-anhydridin (muodostettu esimerkiksi pivalihapon tai haloformiaatin, kuten alemman alkyylihaloformiaatin avulla) kanssa. Seka-anhydridejä voidaan muodostaa myös fosforihappojen (esimerkiksi fosfori(III)- tai fosfori(V)hapon), rikkihapon tai alifaattisten tai aromaattisten sulfonihappojen (esimerkiksi tolueeni-p-sulfonihapon) kanssa. Aktivoitu esteri voidaan sopivasti muodostaa in situ käyttäen esimerkiksi 1-hydroksibentsotriatsolia kondensoivan aineen läsnäollessa, kuten edellä on mainittu. Vaihtoehtoisesti aktivoitu esteri voidaan muodostaa etukäteen.

Asylointireaktiot, joissa käytetään vapaita happoja tai niiden edellä mainittuja amidin muodostavia johdannaisia, suoritetaan edullisesti vedettömässä reaktiovälineessä, esimerkiksi metyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa, dimetyylliformamidissa tai asetonitriilissä.

Vaihtoehtoinen aktivointimenetelmä on esimerkiksi kaavan (III) mukaisen hapon reaktio liuoksen tai suspension

kanssa, joka on muo-ostettu etukäteen lisäämällä karbonyylihalidia, erikoisesti oksalyyli-
 kloridia tai fosgeenia tai fosforyylihalidia, kuten fosfori(III)oksikloridia liuot-
 5 meen, kuten halogenoituun hiilivetyyn, esimerkiksi metyleeni-
 kloridiin, joka sisältää alempaa asyyli-tertiääristä amidia, kuten N,N-dimetyyli-
 formamidia. Kaavan (III) mukaisen hapon aktivoidun muodon voidaan sitten antaa reagoida
 kaavan (II) mukaisen 7-aminoyhdisteen kanssa sopivassa liuottimessa tai
 liuotinseoksessa, esimerkiksi halogenoidussa hiilivedyssä,
 10 kuten dikloorimetaanissa. Asylointireaktio voidaan suorittaa sopivasti
 alueella $-50 - +50^{\circ}\text{C}$, edullisesti alueella $-40 - +30^{\circ}\text{C}$ olevassa
 lämpötilassa haluttaessa happoa sitovan aineen, kuten esimerkiksi edellä
 esitetyn aineen (esimerkiksi dimetyyli-
 aniliinin) läsnäollessa.

15 Haluttaessa edellä mainitut asylointireaktiot voidaan suorittaa käyttäen
 katalyyttiä, kuten 4-dimetyyliamino-pyriiniä.

Kaavan (III) mukaiset hapot ja niitä vastaavat asylointiaineet voidaan
 haluttaessa valmistaa ja käyttää niiden happoadditiosuolojen muodossa.
 20 Täten esimerkiksi happoklorideja voidaan sopivasti käyttää hydrokloridisuoloinaan
 ja happobromideja hydrobromidisuoloinaan.

Kaavan (IV) mukaisten 3-hydroksimetyyliyhdisteiden karbamoylointi voidaan
 suorittaa tavanomaisten menetelmien avulla sopivia karbamoylointiaineita
 25 käyttäen. Tällaisiin sopiviin karbamoylointiaineisiin kuuluvat kaavan R^5NCO
 (jolloin R^5 on labiili substituenttiryhmä tai metyyli- tai 2-kloorietyyli-
 ryhmä) mukaiset isosyanaatit yhdisteen saamiseksi, joka sisältää kaavan
 (jossa R^5 on määriteltä edellä) mukaisen 3-asemassa olevan substituentin.
 30 Labiili ryhmä R^5 voi haluttaessa olla lohkaistu esimerkiksi hydrolyysin
 avulla 3-karbamoyylioksimetyyli-ryhmän muodostamiseksi. Esimerkkeihin
 labiileista ryhmistä R^5 , jotka voidaan helposti lohkoa seuraavassa
 käsittelyssä, kuuluvat ne labiilit ryhmät, jotka on edellä esitetty
 35 ryhmän R^2 esimerkkeinä. Näitä labiileja ryhmiä voidaan yleensä lohkoa hapon
 tai emäksellä

katalysoidun hydrolyysin (esimerkiksi natriumbikarbonaattia käyttävän emäksellä katalysoidun hydrolyysin) avulla.

Reaktiotuote voidaan erottaa reaktioseoksesta, joka voi sisältää esimerkiksi muuttumatonta kefalosporiini-lähtö-
5 materiaalia ja muita aineita, lukuisten menettelyjen avulla mukaan luettuina uudelleenkiteytys, ionoforeesi, pylväskromatografiset menettelyt ja ioninvaihtajien käyttö (esimerkiksi kromatografisesti ioninvaihtohartsilla) tai makroretikulaaristen hartsien avulla.

10 Keksinnön mukaisen menetelmän avulla saatu Δ^2 -kefalosporiiniesterijohdannainen voidaan muuttaa vastaavaksi Δ^3 -johdannaiseksi esimerkiksi käsittelemällä Δ^2 -esteriä emäksellä, kuten pyridiinillä tai trietyyliamiinilla.

Kef-2-emi-reaktiotuote voidaan myös hapettaa vastaavan kef-3-emi-1-oksidin saamiseksi esimerkiksi reaktion
15 avulla perhapon, kuten peretikkahapon tai m-klooriperbentsoehapon kanssa; saatu sulfoksidi voidaan sitten pelkistää, kuten seuraavassa esitetään vastaavan halutun kef-3-emi-sulfidin saamiseksi.

20 Jos saadaan yhdiste, jossa B on $\text{>S} \rightarrow \text{O}$, voidaan tämä muuttaa vastaavaksi sulfidiksi esimerkiksi pelkistämällä vastaava asyylioksisulfonium- tai alkoksisulfonium-suola, joka on valmistettu in situ reaktion avulla esimerkiksi asetyylikloridin kanssa asetoksisulfoniumsuolan tapauksessa,
25 jolloin pelkistys suoritetaan esimerkiksi natriumditioniitin avulla tai käyttäen jodi-ionia kaliumjodidin liuoksessa veteen sekoittuvassa liuottimessa, esimerkiksi etikkahapossa, asetonissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, dimetyyli-formamidissa tai dimetyyliasetamidissa. Reaktio voidaan
30 suorittaa $-20 - +50^\circ\text{C}$ lämpötilassa.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen metabolisesti labiileja esterijohdannaisia voidaan valmistaa antamalla kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan tai suojatun johdannaisen reagoita sopivan esteröivän aineen, kuten asyylioksisalkyyli-
35 halidin tai alkoksikarbonyylioksisalkyylihalidin (esimerkiksi -jodidin) kanssa sopivasti inertissä orgaanisessa

liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa tai asetonissa, minkä jälkeen tarvittaessa poistetaan mahdolliset suojaryh-
mät.

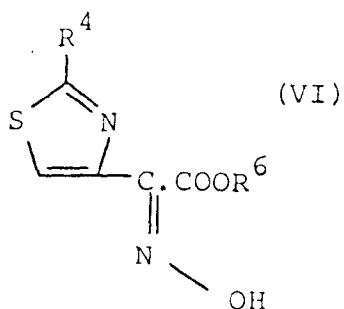
Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden emäksisiä suoloja
5 voidaan valmistaa antamalla kaavan (I) mukaisen hapon rea-
goida sopivan emäksen kanssa. Täten esimerkiksi natrium-
tai kaliumsuoloja voidaan valmistaa käyttäen vastaavaa
2-etyyliheksanoaatti- tai vetykarbonaattisuolaa. Happoaddi-
tiosuoloja voidaan valmistaa antamalla kaavan (I) mukaisen
10 yhdisteen tai sen metabolisesti labiilin esterijohdannaisen
reagoida sopivan hapon kanssa.

Jos kaavan (I) mukainen yhdiste saadaan isomeerien
seoksena, syn-isomeeri voidaan saada esimerkiksi tavanomais-
ten menetelmien, kuten kiteytyksen tai kromatografisten me-
15 nettelyjen avulla.

Keksinnön mukaisten yleisen kaavan (I) yhdisteiden
valmistukseen käytetään lähtömateriaaleina edullisesti ylei-
sen kaavan (III) mukaisia yhdisteitä ja niiden amidin muo-
dostavia johdannaisia, kuten niitä vastaavia happohalideja
20 ja anhydridejä niiden syn-isomeerimuodossa tai syn-isomee-
rien seoksia yhdessä vastaavien anti-isomeerien kanssa, jol-
loin seokset sisältävät vähintään 90 % syn-isomeerejä.

Kaavan (III) mukaisia happoja ja niiden johdannaisia
voidaan valmistaa eetteröimällä kaavan

25

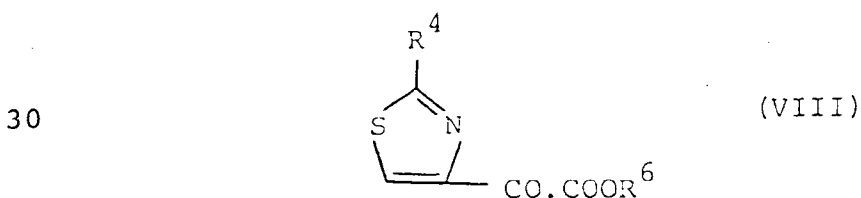


30

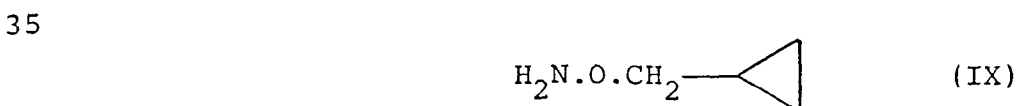
mukainen yhdiste (jolloin R^4 on edellä määriteltä ja R^6
35 tarkoittaa vetyä tai karbonyylisulkyryhmää) tai sen suola
selektiivisen reaktion avulla yleisen kaavan



- mukaisen yhdisteen kanssa, (jolloin T on halogeeni, kuten
 5 kloori, bromi tai jodi; sulfaatti; tai sulfonaatti, kuten
 tosylaatit), minkä jälkeen poistetaan mahdollinen karbok-
 syylisulfonyyryhmä R^6 . Isomeerien erotus voidaan suorittaa jo-
 ko ennen tätä eetteröintiä tai sen jälkeen. Eetteröintireak-
 tio suoritetaan sopivasti emäksen, esimerkiksi kaliumkarbo-
 10 naatin tai natriumhydridin läsnäollessa ja suoritetaan se
 edullisesti orgaanisessa liuottimessa esimerkiksi dimetyyli-
 sulfoksidissa, syklisessä eetterissä, kuten tetrahydrofuraa-
 nissa tai dioksaanissa tai N,N-disubstituoidussa amidissa,
 kuten dimetyyliformamidissa. Näissä olosuhteissa oksi-imino-
 15 ryhmän rakenne säilyy oleellisesti muuttumattomana eette-
 röintireaktiossa. Jos kaavan (VI) mukaista yhdistettä käy-
 tetään vapaana happona tai suolana emäksen kanssa, suori-
 taan eetteröintireaktio tavallisesti voimakkaan emäksen,
 esimerkiksi kalium-t-butoksidin, läsnäollessa, jolloin lisä-
 20 tään riittävästi emästä dianionin muodostamiseksi. Lisäksi
 reaktio täytyisi suorittaa emäksen läsnäollessa, jos käy-
 tetään kaavan (VI) mukaisen yhdisteen happoadditiosuolaa, jol-
 loin emäksen määrän täytyy olla riittävän neutraloimaan no-
 peasti kyseessä oleva happo.
 25 Kaavan (III) mukaisia happoja voidaan valmistaa myös
 kaavan



mukaisen yhdisteen (jolloin R^4 ja R^6 on määritelty edellä)
 reaktion avulla kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa, minkä jälkeen poistetaan mahdollinen karboksyyilisulkuryhmä R^6 ja tarvittaessa erotetaan toisistaan syn- ja anti-isomeerit.

5 Kaavan (III) mukaiset hapot voidaan muuttaa vastaaviksi happohalideiksi ja anhyrideiksi sekä happoadditiosuoloiksi tavanomaisten menettelyjen avulla, kuten esimerkiksi edellä on esitetty.

10 Kaavan (IV) mukaisia lähtömateriaaleja voidaan valmistaa menetelmien avulla, jotka ovat analogisia GB-patentissa 1 474 519 ja US-patentissa 3 976 546 esitettyjen menetelmien kanssa. Vaihtoehtoisesti voidaan niitä valmistaa asyloimalla vastaavia 7-amino-3-hydroksimetyyliyhdisteitä esimerkiksi edellä esitetyn menetelmän (A) mukaisella tavalla.

15 On huomattava, että eräissä edellä esitetyissä muunnoksissa voi olla välttämätöntä suojata mahdolliset herkätyhmittä kyseessä olevan yhdisteen molekyylissä epäsuotavien sivureaktioiden välttämiseksi. Esimerkiksi jonkin edellä mainitun reaktiojakson aikana voi olla välttämätöntä suojata
20 aminotiatsolyyliosan NH_2 -ryhmä esimerkiksi trityloimalla, asyloimalla (esimerkiksi klooriasetyloinnin tai formyloinnin avulla), protonoimalla tai muun tavanomaisen menetelmän avulla. Suojaryhmä voidaan sitten poistaa jollain sopivalla tavalla, joka ei aiheuta halutun tuotteen hajoamista, esimerkiksi trityyliryhmän tapauksessa käyttämällä haluttaessa halogenoitua karboksyylihappoa, esimerkiksi etikkahappoa, muuraishaappoa, kloorietikkahappoa tai trifluorietikkahappoa
25 tai käyttämällä mineraalihappoa, esimerkiksi suolahappoa tai näiden happojen seoksia, edullisesti proottisen liuottimen, kuten veden läsnäollessa tai klooriasetyyliryhmän tapauksessa käsittelemällä tiourealla.

30 Karboksyyლისuojaryhmittä, joita käytetään valmistettaessa kaavan (I) mukaisia yhdisteitä tai valmistettaessa tarvittavia lähtömateriaaleja, ovat edullisesti ryhmiä, jotka
35 voidaan helposti poistaa lohkaisemalla reaktiojakson sopivassa vaiheessa, sopivasti viimeisessä vaiheessa. Eräissä

tapauksissa voi kuitenkin olla edullista käyttää myrkyttömiä, metabolisesti labiileja karboksyyliuojaryhmiä, kuten asyylioksimetyyli- tai -etyyliryhmiä (esimerkiksi asetoksimetyyli- tai -etyyli- tai pivaloyylioksimetyyliryhmää) tai alkoksikarbonyylioksiaalkyyliiryhmiä (esimerkiksi etoksikarbonyylioksietyyliryhmää) ja säilyttää ne lopputuotteeseen kaavan (I) mukaisen yhdisteen sopivan esterijohdannaisen saamiseksi.

Sopivat karboksyyllisuojarahmät ovat alalla hyvin tun-
netut ja luettelo edustavista karboksyyllisuojarahmistä on
liitetty GB-patenttiin 1 399 086. Suositeltaviin karboksyy-
llisuojarahmiin kuuluvat aryyli-alempi alkoksikarbonyyliryh-
mät, kuten p-metoksibentsyylioksikarbonyyli, p-nitrobentsyy-
lioksikarbonyyli- ja difenyylietoksikarbonyyli; alemmat
alkoksikarbonyyliryhmät, kuten t-butoksikarbonyyli; ja alem-
mat haloalkoksikarbonyyliryhmät, kuten 2,2,2-trikloorietok-
sikarbonyyli. Suojaava karbonyyliryhmä voidaan sitten pois-
taa jonkin kirjallisuudessa esitetyn sopivan menetelmän
avulla; täten esimerkiksi hapolla tai emäksellä katalysoitua
hydrolyysiä voidaan käyttää useissa tapauksissa, kuten myös
entsyymeillä katalysoituja hydrolyyseyä.

Keksinnön mukaiset antibioottiset yhdisteet voidaan valmistaa annostusta varten jollakin sopivalla tavalla, jotka vastaavat muille antibiooteille käytettyjä menettelyjä ja keksinnön alueeseen kuuluvat täten farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät keksinnön mukaista antibioottista yhdistettä sovitettuna käytettäväksi ihmisen tai eläimen lääkinnässä. Näitä valmisteita voidaan muodostaa käytettäviksi tavanomaisella tavalla mahdollisesti tarvittavien farmaseuttisten kantajien tai laimentimien auttamina.

Keksinnön mukaisia antibioottisia yhdisteitä voidaan muotoilla injektiota varten ja voidaan niitä käyttää yksikköannoksina ampulleissa tai moniannossäiliöissä haluttaessa lisäten säilytysaineita. Koostumuksia voidaan käyttää myös suspensioina, liuoksina tai emulsioina öljymäisessä tai vesikantajassa ja ne voivat sisältää valmistusaineita, kuten

suspendoivia, stabiloivia ja/tai dispergoivia aineita. Vaihtoehtoisesti aktiivinen aineosa voi olla jauheena uudelleenmuodostamista varten sopivaan kantajaan, esimerkiksi steriiliin, pyrogeenivapaaseen veteen, ennen käyttöä.

5 Haluttaessa nämä jauhekoostumukset voivat sisältää sopivaa myrkytöntä emästä aktiivisen aineosan vesiliukoisuuden parantamiseksi ja/tai sen takaamiseksi, että kun jauhe lisätään veteen, saadun vesivalmisteen pH-arvo on fysiologisesti hyväksyttävä. Vaihtoehtoisesti emästä voi sisältyä
10 siihen veteen, jonka kanssa jauhe liuotetaan. Emäs voi olla esimerkiksi epäorgaaninen emäs, kuten natriumkarbonaatti, natriumbikarbonaatti tai natriumasetaatti tai orgaaninen emäs, kuten lyysiini tai lyysiiniasetaatti.

Koostumuksia voidaan myös käyttää muodossa, joka so-
15 veltuu absorboituvaksi ruoansulatuskanavaan, esimerkiksi tabletteina, kapseleina, siirappeina tai suspensioina oraalista annostusta varten sekä suppositoreina.

Koostumukset eläinlääkintää varten voidaan valmistaa esimerkiksi utareiden sisäisiksi valmisteiksi joko pitkä-
20 vaikutteisiksi tai nopeasti vapautuviksi.

Koostumukset voivat sisältää 0,1 %:sta alkaen, esimerkiksi 0,1 - 99 % aktiivista materiaalia annostusmenetelmästä riippuen. Jos koostumus muodostaa yksikköannoksia, jokainen annos sisältää edullisesti 100 - 3 000 mg aktiivista aineosaa, esimerkiksi 200 - 2 000 mg. Päivittäiset annokset aikuisten ihmisten hoitoa varten sisältävät edullisesti
25 200 - 12 000 mg, esimerkiksi 1 000 - 9 000 mg vuorokautta kohti aktiivista ainetta riippuen mm. infektion luonteesta ja annostustavasta ja sen taajuudesta. Yleensä käytetään
30 suonensisäistä tai lihaksen sisäistä annostusta, käyttäen esimerkiksi 400 - 4 000 mg vuorokaudessa aktiivista aineosaa aikuisia ihmisiä hoidettaessa. Käsiteltäessä Pseudomonas-infektioita voidaan tarvita suurempia päivittäisiä annoksia. On huomattava, että eräissä tapauksissa, esimerkiksi käsiteltäessä
35 neonaatteja, voi olla edullista käyttää pienempiä annosyksiköitä ja päivittäisiä annoksia.

Keksinnön mukaisia antibioottisia yhdisteitä voidaan annostella yhdessä muiden terapeuttisten aineiden, kuten antibioottien, esimerkiksi penisilliinin tai muiden kefalosporiinien kanssa.

- 5 Seuraavat esimerkit esittelevät keksintöä. Kaikki lämpötilat ovat Celsius-asteita. Sorbsil U30 on piigeeli, jotka valmistaa Joseph Crosfield, Warrington, Lancashire, England. MDSO on dimetyylisulfoksidi.

Valmiste 1

- 10 Etyyli-(Z)-2-syklopropyyliimetoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsoli-4-yyli)asetaat

- Etyyli-(Z)-2-hydroksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsoli-4-yyli)asetaatia, hydrokloridisuolaa (30 g), sekoitettiin syklopropyyliimetyyli-bromidin (13,5 g) kanssa dimetyylisulfoksidissa (150 ml), joka sisälsi kaliumkarbonaattia (30 g),
 15 typen alla 21°C:ssa seitsemän tuntia. Seos jaettiin metyleenikloridin ja veden kesken. Vesiliuosta uutettiin metyleenikloridin lisämäärällä ja yhdistetyt orgaaniset liuokset pestiin vedellä. Kuivauksen jälkeen magnesiumsulfaatin kanssa
 20 liuos väkevöitiin ja pantiin Sorbsil U30 piigeelipylvääseen (200 g). Pylvästä eluoitettiin etyyliasetaatilla (10-30 %) petrolieetterissä (kp. 40-60°C). Haihdutettaessa sopivat jakeet, saatiin otsikkoyhdistettä (20,9 g); $\lambda_{\max}$ (etanoli) 234,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 403); λ_{inf} 254,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 302), 259,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 229),
 25 271,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 190) ja 294 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 111); $\nu_{\max}$ (CHBr₃) 3398 (NH), 1730 (esteri) ja 1593 ja 1491 cm⁻¹ (aromaattinen kaksoissidos).

Valmiste 2

- 30 (Z)-2-syklopropyyliimetoksi-imino-2-(2-trityyliamino-tiatsoli-4-yyli)etikkahappo

- Valmisteen 1 mukaista tuotetta (20 g) liuotettiin etanoliin (200 ml) ja lisättiin natriumhydroksidia (3,12 g) vedessä (40 ml). Seosta keitettiin palauttaen 45 minuuttia,
 35 minä aikana tapahtui saostuminen. Osa etanolista (noin 150 ml) poistettiin tislamalla ja jäännös jäähdytettiin.

Seos jaettiin metyleenikloridin ja veden kesken, joka sisälsi 2N suolahappoa (170 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja jokainen vesipitoinen kerros uutettiin takaisin metyleenikloridin lisämäärällä. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset
 5 kuivattiin magnesiumsulfaatin kanssa ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (20 g); $\lambda_{\text{inf.}}$ (etanoli) 234,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 383) 259,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 242), 266,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 217); ν_{max} (Nujol) 3260 (NH) ja 1685 cm^{-1} (happo).

Valmiste 3

- 10 (a) (6R,7R)-3-(N-metyylikarbamoyylioksimetyyli)-7-(tien-2-yyli)asetamido-kef-3-emi-4-karboksyylihappo
- Liuosta, joka sisälsi (6R,7R)-3-hydroksimetyyli-7-(tien-2-yyli)asetamido-kef-3-emi-4-karboksyylihappoa (3,4 g) kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (150 ml), sekoitettiin
 15 0-5°C lämpötilassa ja sitä käsiteltiin trietyyliamiinilla (2,8 ml) ja sitten metyyli-isosyanaatilla (5,0 ml). Liuosta sekoitettiin 4°C:ssa 3,25 tuntia ja kaadettiin sitten 3-%:iseen natriumbikarbonaattiliuokseen (1,0 l), jota oli pesty etyyliasetaatilla. Vesipitoinen osuus peitettiin etyyliasetaatilla ja pH alennettiin arvoon 2,0 ortofosforihapolla. Kerros erotettiin ja vesiosuutta uutettiin edelleen etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteen pestiin 0,5N suolahapolla ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (1,39 g); ν_{max} (Nujol)
 25 3420 ja 3270 (NH), 2600 ja 1728 (CO_2H), 1760 (β -laktami), 1702 ja 1530 cm^{-1} (CONH); τ (DMSO- d_6) 0,81 (d, J9Hz, NH), n. 2,50 (aromaattisia protoneja), 4,24 (dd, J5 ja 9Hz, C7-H), 6,16 (s, CH_2CONH), 6,41 ($\text{C}_2\text{-CH}_2$) ja 7,37 (d, J5Hz, CH_3NH).
- (b) Difenyyylimetyyli-(6R,7R)-3-(N-metyylikarbamoyylioksimetyyli)-7-(tien-2-yyli)asetamido-kef-3-emi-4-karboksy-
 30 laatti

Suspensiota, joka sisälsi (6R,7R)-3-(N-metyylikarbamoyylioksimetyyli)-7-(tien-2-yyli)asetamido-kef-3-emi-4-karboksyylihappoa (2,0 g) tetrahydrofuraanissa (50 ml), sekoitettiin 20°C:ssa ja lisättiin liuos, joka sisälsi difenyyliatsometaania dikloorimetaanissa (15 ml, 0,28M).

Seosta sekoitettiin 20°C:ssa. Lisättiin vielä difenyyylidiatsometaanina dikloorimetaanissa (1,0 ml, 1,44M) kahden tunnin kuluttua ja uudestaan vielä tunnin kuluttua. Kaikkiaan neljän tunnin kuluttua reaktioseos haihdutettiin. Jäännöstä trituroitiin dietyylieetterillä, sekoitettiin ja suodatettiin. Kiinteä aine pestiin pienellä määrällä dietyylieetteriä ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (2,75 g); $\nu_{\max}$ (Nujol) 3354 ja 3310 (NH), 1790 (β -laktami), 1704 ja 1536 (NHCO₂R), 1656 ja 1536 cm⁻¹ (amidi); τ (DMSO-d₆) 0,78 (d, J9Hz, CH₂CONH), n. 2,2 - n. 2,9 (tienyyli- + difenyyliprotoneja + NHCH₃), 3,00 (s, CH(C₆H₅)₂) ja 7,39 (d, J5Hz, NHCH₃).

Esimerkki 1

(a) Difenyylimetyyli-(6R,7R)-3-karbamoyylioksimetyyli-7-[(Z)-2-syklopropyyliimetoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsoli-4-yyli)asetamido]-7-kef-3-emi-4-karboksylaatti

Oksalyylikloridia (0,37 ml) lisättiin liuokseen, joka sisälsi N,N-dimetyyliformamidia (0,38 ml) metyleenikloridissa (10 ml), -20°C:ssa sekoittaen. Viiden minuutin kuluttua 0°C:ssa seos jäädytettiin uudestaan -20°C lämpötilaan ja lisättiin (Z)-2-syklopropyyliimetoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsoli-4-yyli)etikkahappoa (1,94 g). Liuosta sekoitettiin 0°C:ssa 10 minuuttia ennen jäädyttämistä uudelleen -20°C lämpötilaan. Lisättiin liete, joka sisälsi difenyylimetyyli-(6R,7R)-7-amino-3-karbamoyylioksimetyyli-7-kef-3-emi-4-karboksylaattia (1,76 g) metyleenikloridissa (10 ml), joka sisälsi N,N-dimetyylianiiliinia (1,26 ml). Liuoksen annettiin lämmetä 21°C lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 1,5 tuntia. Laimentamisen jälkeen metyleenikloridilla liuos pestiin laimealla suolahapolla ja vedellä, jolloin jokaisella kertaa uutettiin takaisin metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin (magnesiumsulfaatin kanssa) ja väkevöitiin. Liuos pantiin Sorbsil U30 pylvääseen (70 g), jota uutettiin etyyliasetaattigradiantilalla (10-100 %) petrolieetterissä (kp. 40-60°C). Haihdutettaessa asianmukainen eluaatti saatiin otsikkoyhdistettä (3,03 g)

vaahtona, $[\alpha]_D^{21} +10,7^{\circ}$ (c, 1,03, CHCl_3); λ_{infl} 238,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 278), 258,5 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 278), 258,5 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 227), 264,5 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 186) ja 296,5 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 88).

(b) (6R,7R)-[(Z)-2-(2-aminotiatsoli-4-yyli)-2-syklo-
5 propyyylimetoksi-iminoasetamido]-3-karbamoyylioksimetyyli-kef-
3-emi-4-karboksyylihappo, trifluoriasetaattisuola.

Vaiheesta (a) saatua yhdistettä (2,86 g) liuotettiin anisoliin (6 ml) ja lisättiin trifluorietikkahappoa (24 ml) 21°C:ssa sekoittaen. Lisättiin vettä (1,5 ml) 1,25 tunnin kuluttua. Liuos haihdutettiin viiden minuutin kuluttua puoleen tilavuuteen ja lisättiin di-isopropyylieetteriä (n. 100 ml). Sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin di-isopropyylieetterillä ja kuivattiin ilmassa. Tämä kiinteä aine liuotettiin muurahaishappoon (7 ml) ja lisättiin vettä (3 ml). Liuos haihdutettiin 1,5 tunnin kuluttua öljyksi, jota trituroitiin di-isopropyylieetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (1,50 g), $[\alpha]_D^{21} +34,1^\circ$ (c 0,7, kloroformi); $\lambda_{\max} 235 \text{ nm}$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 308); $\lambda_{\text{infl}} 249,5 \text{ nm}$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 281) ja $293,5 \text{ nm}$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 117).

20 Esimerkki 2

(a) (6R,7R)-7-[(Z)-2-syklopropyyliimetoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsoli-4-yyli)asetamido]-3-hydroksimetyyli-kef-3-emi-4-karboksyvlihapo

Oksalyylikloridia (0,50 ml) lisättiin typen alla
25 liuokseen, joka sisälsi N,N-dimetyyliformamidia (0,48 ml)
dikloorimetaanissa (13 ml), -20°C:ssa. Seosta sekoitettiin
0°C:ssa 10 minuuttia ja jäähdytettiin -20°C lämpötilaan. Li-
sättiin (Z)-2-syklopropyyli-metoksi-imino)-2-(2-trityyliami-
notiatsoli-4-yyli)etikkahappoa (2,528 g) ja liuosta sekoit-
30 tettiin 0°C:ssa 20 minuuttia. Tämä liuos lisättiin liuok-
seen, joka sisälsi (6R,7R)-7-amino-3-hydroksimetyyli-kef-
3-emi-4-karboksyylisälinä (1,110 g) metyloidussa teollisuus-
spriissä (20 ml), vettä (2 ml) ja trietyyliamiinia (5 ml),
0°C lämpötilassa. Tätä seosta sekoitettiin 0°C:ssa 30 mi-
35 nuuttia ja haihdutettiin. Kiinteää ainetta sekoitettiin ve-
den (20 ml), etyyliasetaatin (20 ml) ja metyyli-isobutyryyli-

ketonin (20 ml) kanssa. Tämän seoksen pH säädettiin arvoon 3,0 20-%:isella fosforihapolla. Kiinteä aine pestiin vedellä, etyyliasetaatilla, sitten eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikkohappoa, joka sisälsi 0,67 moolia trietyyliamiinia (1,736 g); $[\alpha]_D^{20} +39^{\circ}$ (c 0,75 DMSO:ssa), uv. (etanolissa) oli $\lambda_{\max}$ 238 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 327) ja $\lambda_{\inf}$ 259 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 250).

(b) (6R,7R)-3-karbamoyylioksimetyyli-7- ζ (Z)-2-syklopropyyliimetoksi-imino-2-(2-trietyyliaminotiatsoli-4-yyli)-asetamido-7-kef-3-emi-4-karboksyylihappo, natriumsuola

10 Liuos, joka sisälsi kloorisulfonyyli-isosyanaattia (150 mg) asetonissa (1 ml) -10°C lämpötilassa, lisättiin liuokseen, joka sisälsi valmistein 3 mukaista tuotetta (565 mg) asetonissa (5 ml), -20°C :ssa typen alla. Suspensiota sekoitettiin 15 minuutin kuluttua 0°C :ssa. Yhden tunnin kuluttua lisättiin kloorisulfonyyli-isosyanaatin (150 mg) 15 liuos etyyliasetaatissa (1 ml) ja seosta sekoitettiin edelleen yksi tunti. Lisättiin vielä kloorisulfonyyli-isosyanaattia (150 mg) ja sitten vettä (1 ml) 0°C :ssa. Suspensiota sekoitettiin $10-20^{\circ}\text{C}$:ssa tunti liuoksen saamiseksi, jonka pH 20 säädettiin arvoon 2,5 lisäämällä natriumhydroksidin vesiliuosta. Saatua liuosta uutettiin etyyliasetaatilla, joka oli pesty, kuivattiin natriumsulfaatin kanssa ja väkevöitiin, jolloin saatiin kiinteää ainetta (62 mg), joka poistettiin suodattamalla ja suodos, joka haihdutettiin, jolloin saatiin 25 vaahtoa (0,47 g). Osaa (0,42 g) vaahdosta asetonissa (10 ml) sekoitettiin natrium-2-etyyliheksanoatin liuoksen kanssa (0,57 ml 1M liuosta laimennettuna 2 ml:aan), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä jauheena (225 mg), uv.-infektiot kohdissa 236 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 333) ja 259 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 255).

30 (c) (6R,7R)-7- ζ (Z)-2-(2-aminotiatsoli-4-yyli)-2-syklopropyyliimetoksi-iminoasetamido-7-3-karbamoyylioksimetyyli-kef-3-emi-4-karboksyylihappo

Liuosta, joka sisälsi edellä vaiheesta (a) saatua tuotetta (136 mg) muurahaishapossa (1,5 ml), laimennettiin 35 vedellä (0,5 ml) ja sekoitettiin 20°C :ssa yksi tunti. Seos suodatettiin ja kiinteää ainetta pestiin muurahaishapon ja

veden seoksella (3:1). Suodos haihdutettiin, jolloin saatiin kumia, jota trituroitiin eetterillä, jolloin saatiin otsikkohappoa (74 mg); uv. (etanoli) $\lambda_{\max}$ 237 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 321) ja λ_{infl} 257 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 256); $\nu_{\max}$ (Nujol) 3700-2500 (NH_2 , NH , OH ja vesi), 1768 (β -laktami), 1710 (CO_2H ja karbamaatti) ja 1560 ja 1530 cm^{-1} (amidi).

Esimerkki 3

(a) (6R,7R)-3-karbamoyylioksimetyyli-7-[(Z)-2-syklopropyyli-
 10 asetamido]-kef-3-emi-4-karboksyylihappo

Oksalyylikloridia (0,37 ml) lisättiin N,N-dimetyyli-
 formamidin (0,38 ml) liuokseen metyleenikloridissa (10 ml)
 sekoittaen typen alla -20°C :ssa. 10 minuutin jäävesijäähdy-
 tyksen jälkeen seos jäähdytettiin uudestaan -20°C lämpöti-
 15 laan ja lisättiin (Z)-2-syklopropyyli-
 metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsoli-4-yyli)etikkahappoa (1,94 g) ja liuos-
 ta sekoitettiin jäävedellä jäähdyttäen 10 minuuttia. Liuos
 jäähdytettiin uudestaan -20°C lämpötilaan ja lisättiin
 liuokseen, joka sisälsi (6R,7R)-7-amino-3-karbamoyylioksi-
 20 metyyli-kef-3-emi-4-karboksyylihappoa (1,09 g) metyloidussa
 teollisuusspriissä (12 ml) ja vettä (3 ml), joka sisälsi
 trietyyliamiinia (2,4 ml), -10°C lämpötilassa voimakkaasti
 sekoittaen. Viiden minuutin kuluttua liuos jaettiin veden
 ja metyleenikloridin kesken. Lisättiin laimeaa suolahappoa
 25 vesikerroksen pH-arvon säätämiseksi suuremmaksi kuin 2. Ve-
 sikerrosta uutettiin metyleenikloridin lisämäärällä ja yh-
 distetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä, kuivattiin
 magnesiumsulfaatin kanssa ja haihdutettiin. Jäännöstä tri-
 turoitiin dietyylieetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdis-
 30 tettä (2,32 g); $[\alpha]_D^{21} +15,88^\circ$ (c 0,69, CHCl_3); $\nu_{\max}$ (Nujol)
 3540-3100 (NH , NH_2 , OH ja vesi), 1785 (β -laktami), 1720
 (happo ja karbamaatti) ja 1683 ja 1510 cm^{-1} (amidi).

(b) 1-asetoksi-1-etyyli-(6R,7R)-3-karbamoyylioksimet-
 35 tyyli-7-[(Z)-2-syklopropyyli-
 metoksi-imino-2-(2-trityyliamino-
 tiatsoli-4-yyli)asetamido]-kef-2-emi-4-karboksylaatti

(6R,7R)-3-karbamoyylioksimetyyli-7-[(Z)-2-syklopro-
 pyyli-
 metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsoli-4-yyli)-

asetamido γ -kef-3-emi-4-karboksyylihappoa (1,1 g) sekoitettiin kaliumkarbonaatin (105 mg) kanssa N,N-dimetyyliformamidissa (5 ml) jäävedellä jäähdyttäen typen alla. Viiden minuutin kuluttua lisättiin 1-asetoksi-1-etyyli-bromidia (300 mg). Tunnin kuluttua jäähaudelämpötilassa ja 2,5 tunnin kuluttua 21°C lämpötilassa seos jaettiin etyyliasetaatin ja vesipitoisen suolahapon kesken. Vesikerrosta uutettiin etyyliasetaatin lisämäärällä ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatin kanssa ja haihdutettiin vaahdoksi. Tälle suoritettiin kromatografinen käsittely Sorbsil U30 pylväässä (50 g) etyyliasetaatilla (10-70 %) petrolieetterillä (kp. 40-60°C), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (840 mg); $\nu_{\max}$ (CHBr₃) 3538, 3403 (NH ja NH₂), 1785 (β -laktami), 1730 (esteri ja karbamaatti) ja 1688 ja 1513 cm⁻¹ (amidi); τ (CDCl₃) mukaan lukien 3,04 (NH ja OCHCH₃), 3,22 (tiatsoliprotoni), 4,19 ja 4,70 (7-H ja 6-H), 4,8 - 5,6 (3CH₂ ja NH₂) ja 5,90 (-CH₂O).

(c) 1-asetoksi-1-etyyli-(1S,6R,7R)-3-karbamoyylioksi-metyyli-7-[(Z)-2-syklopropyyli-metoksi-imino-2-(2-trityyli-aminotiatsoli-4-yyli)asetamido γ -kef-3-emi-4-karboksylaatti, 1-oksidi

Vaiheen (b) tuotetta (2,7 g) sekoitettiin 3-klooriperbentsoehapon (734 mg) kanssa metyleenikloridissa (20 ml) jäävedellä jäähdyttäen 30 minuutin ajan. Liuos pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, jolloin jokainen kerta uutettiin takaisin metyleenikloridin lisämäärällä. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin magnesiumsulfaatin kanssa ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti Sorbsil U30 (50 g) pylväässä etyyliasetaatilla/petrolieetterillä (kp. 40-60°C) (1:1), sitten laimentamattomalla etyyliasetaatilla, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (2,26 g); $[\alpha]_D^{21} +47,7^\circ$ (c 0,75, CHCl₃); $\nu_{\max}$ (Nujol) 3700-3100 (NH ja NH₂), 1789 (β -laktami), 1729 (esteri), 1705 (karbamaatti), 1698 ja 1520 (amidi) ja 1069 cm⁻¹ (sulfoksid).

(d) 1-asetoksi-1-etyyli-(6R,7R)-3-karbamoyylioksime-
tyyli-7-[(Z)-2-syklopropyyliimetoksi-imino-2-(2-trityyliami-
notiatsoli-4-yyli)asetamido]kef-3-emi-4-karboksylaatti

Vaiheen (c) tuotetta (2,1 g) liuotettiin N,N-dimetyy-
5 liformamidiin (35 ml) ja lisättiin kaliumjodidia (1,63 g)
sekoittaen ja jäädyttäen jää/vesiseoksella. Lisättiin
asetyylikloridia (0,35 ml). Noin tunnin kuluttua lisättiin
vielä asetyylikloridia (0,17 ml). Vielä 30 minuutin kuluttua
liuos jaettiin etyyliasetaatin ja natriummetabisulfiitin
10 vesiliuoksen kesken. Vesikerrosta uutettiin lisämäärällä
etyyliasetaatia ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin
peräkkäin laimealla suolahapolla ja ruokasuolaliuoksella
(kahdesti). Kuivauksen jälkeen magnesiumsulfaatin kanssa
liuos väkevöitiin ja sille suoritettiin kromatografinen kä-
15 sittely Sorbsil U30 (50 g) pylväässä etyyliasetaatilla (50-
70 %) petrolieetterillä (kp. 40-60°C), jolloin saatiin otsik-
koyhdistettä (1,73 g); $[\alpha]_D^{21} +23,1^\circ$ (c 1,1, CHCl₃); $\nu_{\max}$
(CHBr₃) 3540, 3403 (NH ja NH₂), 1791 (β -laktami), 1752 ja
1732 (esterit) 1720 (karbamaatti) ja 1689 ja 1517 cm⁻¹ (amidi).

20 (e) 1-asetoksi-1-etyyli-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-
tiatsoli-4-yyli)-2-syklopropyyliimetoksi-iminoasetamido]3-
karbamoyylioksimetyyli-kef-3-emi-4-karboksylaatti

1-asetoksi-1-etyyli-(6R,7R)-3-karbamoyylioksimetyyli-
7-[(Z)-2-syklopropyyliimetoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiat-
25 soli-4-yyli)asetamido]kef-3-emi-4-karboksylaattia (1,5 g)
liuotettiin muurahaishappoon (15 ml) ja lisättiin vettä
(7,5 ml). Seos suodatettiin 1,5 tunnin kuluttua 21°C:ssa ja
suodatinkakkua uutettiin muurahaishappo/vesi-seoksella (2:1).
Yhdistetyt uutteen väkevöitiin ja jäännös sekoitettiin iso-
30 propanolin kanssa, jolloin muodostui liuos. Tämä haihdutet-
tiin kuiviin ja jäännös jaettiin etyyliasetaatin ja natrium-
bikarbonaatin vesiliuoksen kesken. Vesikerrosta uutettiin li-
sämäärällä etyyliasetaattia ja yhdistetyt orgaaniset kerrok-
set pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaa-
35 tin kanssa. Haihduttamisen jälkeen jäännös trituroitiin
isopropanolilla (5 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä

(540 mg); $[\alpha]_D^{21} +17,9^\circ$ (c 1,2, CHCl_3); λ_{max} (etanoli) 238,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 287), λ_{infl} 256 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 249) ja λ_{infl} 280 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 179).

Esimerkki 4

5 (a) 1-etoksikarbonyyli-1-etyyli-(6R,7R)-3-karbamoyylioksimetyyli-7-[(Z)-2-syklopropyylimetoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsoli-4-yyli)asetamido]kef-3-emi-4-karboksy-laatti

(6R,7R)-3-karbamoyylioksimetyyli-7-[(Z)-2-syklopropyylimetoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsoli-4-yyli)asetamido]kef-3-emi-4-karboksylihappoa (1,1 g) liuotettiin N,N-dimetyyliformamidiin (5 ml) ja sekoitettiin kaliumkarbonaatin (105 mg) kanssa typen alla jäädyttären jää/vesi-seoksella. 10 minuutin kuluttua lisättiin 1-etoksikarbonylioksi-1-etyyllibromidia. Tunnin kuluttua seoksen annettiin lämmetä 21°C lämpötilaan ja sitä sekoitettiin sitten kolme tuntia. Seos jaettiin etyyliasetaatin ja vesipitoisen suolahapon kesken. Vesikerrosta uutettiin lisämäärällä etyyliasetaatia ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kahdesti suolaliuoksella, kuivatettiin magnesiumsulfaatin kanssa ja väkevöitiin. Jäännökselle suoritettiin kromatografinen käsittely Sorbsil U30 (50 g) pylväässä etyyliasetaatilla (10-60 %) petrolieetterissä (kp. 40-60°C), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (930 mg); $[\alpha]_D^{21} +44,0^\circ$ (c 1,36, CHCl_3); λ_{max} (etanoli) 230 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 312), λ_{infl} 236 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 295) ja λ_{infl} 259 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 226).

(b) 1-etoksikarbonylioksi-1-etyyli-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiatsoli-4-yyli)-2-syklopropyylimetoksi-iminoasetamido]-3-karbamoyylioksimetyyli-kef-3-emi-4-karboksyylaatti

30 Vaiheen (a) tuotetta (810 mg) liuotettiin muurahais-happoon (8 ml) ja lisättiin vettä (4 ml) sekoittaen 21°C:ssa. Sakka poistettiin 1,25 tunnin kuluttua suodattamalla ja suodatinkakkua uutettiin muurahaishappo/vesi-seoksella (2:1). Yhdistetyt utteet väkevöitiin ja jäännöstä trituroitiin 35 dietyylieetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (340 mg); $[\alpha]_D^{21} +56,35^\circ$ (c 1,3, CHCl_3 + 1 tippa DMSO); ν_{max} (Nujol)

3700-3100 ($\text{NH}_2 + \text{NH}$), 1768 (β -laktami), 1722 (esteri), 1704 (karbamaatti) ja 1678 ja 1535 cm^{-1} (amidi).

Esimerkki 5

(a) Difenyyylimetyyli-(6R,7R)-7-[(Z)-2-syklopropyyli-
5 metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsoli-4-yyli)asetamido]-
3-(N-metyylikarbamoyylioksimetyyli)kef-3-emi-4-karboksyyli-
happo

Liuos, joka sisälsi difenyyylimetyyli-(6R,7R)-3-(N-
metyylikarbamoyylioksimetyyli)-7-(tien-2-yyli)asetamido-
10 kef-3-emi-4-karboksylaattia (500 mg) metyleenikloridissa
(26 ml), jäähdytettiin 5°C lämpötilaan typen alla ja lisät-
tiin pyridiiniä (0,11 ml) ja sitten fosforipentakloridia
(0,28 g). Seosta sekoitettiin 5°C :ssa 1,5 tuntia ja lisät-
tiin vielä fosforipentakloridia (51 mg) ja pyridiiniä
15 (0,02 ml). Sekoittamisen jälkeen edelleen 30 minuuttia seos
siirrettiin 5°C :ssa butaani-1,3-diolin (0,87 ml) liuokseen
metyleenikloridissa (8,7 ml) myös 5°C :ssa typen alla. Liuos-
ta sekoitettiin 5°C :ssa 40 minuuttia ja lisättiin vettä
(8,7 ml). Seosta sekoitettiin 10°C :ssa 50 minuuttia ja or-
20 gaaninen kerros erotettiin. Vesifaasia uutettiin lisämääräl-
lä metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kui-
vattiin ja ne väkevöitiin pieneen tilavuuteen, jolloin saa-
tiin difenyyylimetyyli-(6R,7R)-7-amino-3-(N-metyylikarbamo-
yylioksimetyyli)kef-3-emi-4-karboksylaatin liuos (liuos A).
25 Oksalyylikloridia (0,09 ml) lisättiin N,N-dimetyyli-
formamidin (0,09 ml) liuokseen metyleenikloridissa (2,3 ml)
 -20°C :ssa. Seosta sekoitettiin -20°C :ssa yksi minuutti ja
sitten jäähähteessä 10 minuuttia ennen jäähdyttämistä uu-
delleen -20°C lämpötilaan. Lisättiin (Z)-2-syklopropyyli-
30 metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsoli-4-yyli)etikkahap-
poa (440 mg) ja liuosta sekoitettiin jäähähteessä 10 minuut-
tia ennen jäähdyttämistä uudelleen -20°C lämpötilaan (liuos
B). Liuosta A (noin 5 ml) käsiteltiin N,N-dimetyylianiili-
nilla (0,28 ml) ja lisättiin sitten nopeasti liuokseen B
35 -20°C :ssa. Seosta sekoitettiin 0°C :ssa 10 minuuttia ja sen
annettiin sitten lämmetä huoneen lämpötilaan. Sekoittamisen

jälkeen huoneen lämpötilassa 30 minuutin ajan laimennettiin reaktioseos dikloorimetaanilla ja pestiin 2N suolahapon vesiliuoksella ja sitten vedellä. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin raaka tuote.

- 5 Tälle suoritettiin kromatografinen käsittely piigeeilillä etyyliasetaatin ja petrolieetterin seoksessa (40-60°C, jolloin saatiin otsikkocasteriä vaahtona (0,413 g); $[\alpha]_D^{21} +28,6^\circ$ (c 1,05, DMSO); $\nu_{\max}$ (CHBr₃) 3456 ja 3400 (NH), 1790 (β -lak-tami), 1728 (esteri), 1688 (OCONHCH₃), 1683 ja 1516 (amidi)
10 ja 753 ja 739 cm⁻¹ (fenyyli).

(b) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiatsoli-4-yyli)-2-syklopropyyliimetoksi-iminoasetamido]-3-(N-metyylikarbamoyylioksimetyyli)-kef-3-emi-4-karboksyylihappo

- Vaiheen (a) tuotetta (0,34 g) liuotettiin trifluori-
15 etikkahappoon (3,6 ml) ja sekoitettiin 5°C:ssa viisi minuut-tia ja sitten huoneen lämpötilassa 35 minuuttia. Liuos lai-mennettiin di-isopropyylieetterillä. Saatu kiinteä aine otet-tiin talteen suodattamalla, pestiin di-isopropyylieetteril-lä ja kuivattiin. Se liuotettiin 98-%:iseen muurahaishappoon
20 (2 ml) ja lisättiin vettä (1,0 ml). 30 minuutin sekoittami-sen jälkeen muodostunut sakka erotettiin suodattamalla ja suodatinkakkua pestiin muurahaishapon ja veden seoksella. Suodos väkevöitiin ja lisättiin di-isopropyylieetteriä. Muo-dostunut kiinteä aine otettiin talteen, pestiin di-isopro-
25 pyylieetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikkoyh-distettä kiinteänä aineena (93 mg); $[\alpha]_D^{20} +25,0^\circ$ (c 0,60, DMSO); $\nu_{\max}$ (Nujol) 3700-2100 (NH + MH₃⁺ + OH), 1776 (β -lak-tami), 1660 ja 1543 (amidi) ja 1720-1600 cm⁻¹ (OCONHCH₃ + CO₂⁻ + CO₂H).

30 Esimerkki A

Kuiva jauhe injeksiota varten

- Täytä steriiliä (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiatsoli-4-yyli)-2-syklopropyyliimetoksi-iminoasetamido]-3-karbamoyylioksimetyyli-kef-3-emi-4-karboksyylihappoa, natriumsuola,
35 aseptisesti lasipulloihin siten, että jokainen pullo sisältää määrän, joka vastaa 1,0 g antibioottista happoa. Puhalla

pullojen yläosat steriilillä typellä ja sulje pullot käyttäen kumilevyjä tai -tulppia ja metallisulkimia puristamalla kiinnitettyinä. Valmista tuote käyttökontoon välittömästi ennen annostusta liuottamalla veteen injektioita varten
5 tai muuhun sopivaan steriiliin kantajaan.

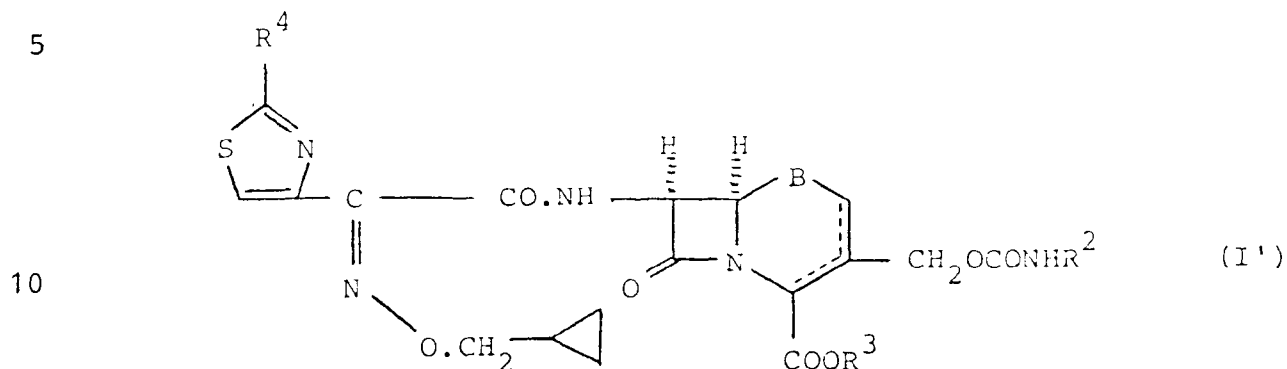
Edellä mainittu natriumsuola voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla, esimerkiksi antamalla esimerkin 2 mukaisen yhdisteen reagoida sopivan emäksen kanssa.

Esimerkki B

- 10 Kuiva jauhe injektioita varten
 (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiatsoli-4-yyli)-2-syklopropyyli-
 metoxy-2-iminoasetamido]-3-karbamoyylioksi-
 metyyli-kef-3-emi-4-karboksyylisappoa 1,00 g
 Natriumkarbonaattia (vedetöntä) 0,140 g
- 15 Sekoita steriili kefalosporiini-antibiootti aseptisesti natriumkarbonaatin kanssa jauhesekoittimessa. Täytä seoksella aseptisesti lasipulloja, siten että jokainen pullo sisältää määrän, joka vastaa 500 mg kefalosporiini-antibioottia. Puhalla pullojen yläosiin steriiliä typpeä ja sulje
 20 pullot käyttäen kumilevyjä tai -tulppia ja metallisulkimia kiinnitettyinä puristamalla. Valmista tuote käyttökontoon välittömästi ennen annostusta liuottamalla se veteen injektioita varten tai muuhun sopivaan steriiliin kantajaan.

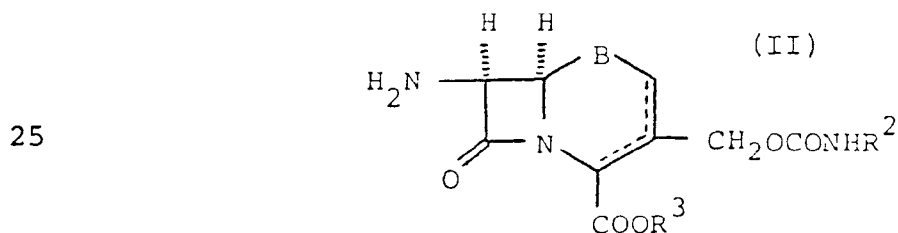
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan

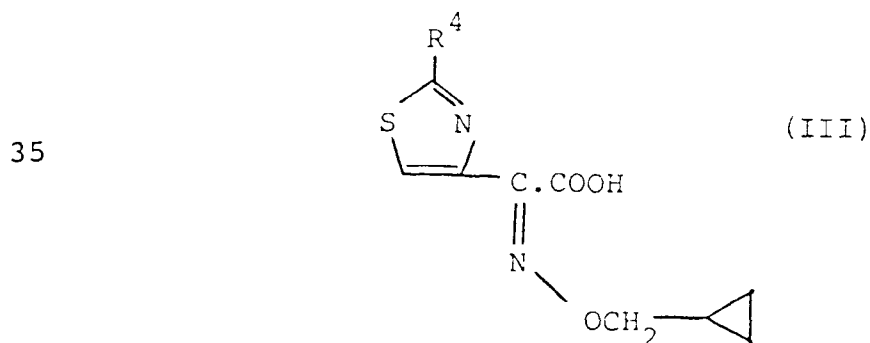


mukaisen yhdisteen (jolloin R^2 tarkoittaa vetyatomia tai
 15 metyyli-, 2-kloorietyyli- tai N-suojaryhmää; R^3 tarkoittaa
 vetyatomia karboksyyilisulkuryhmää; B on $>S$ tai $>S \rightarrow O$; ja
 katkoviiva, joka silloittaa 2-, 3- ja 4-asetat, osoittaa,
 että yhdiste on kef-2-emi- tai kef-3-emi-yhdiste) tai sen
 suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että mene-
 20 telmä käsittää

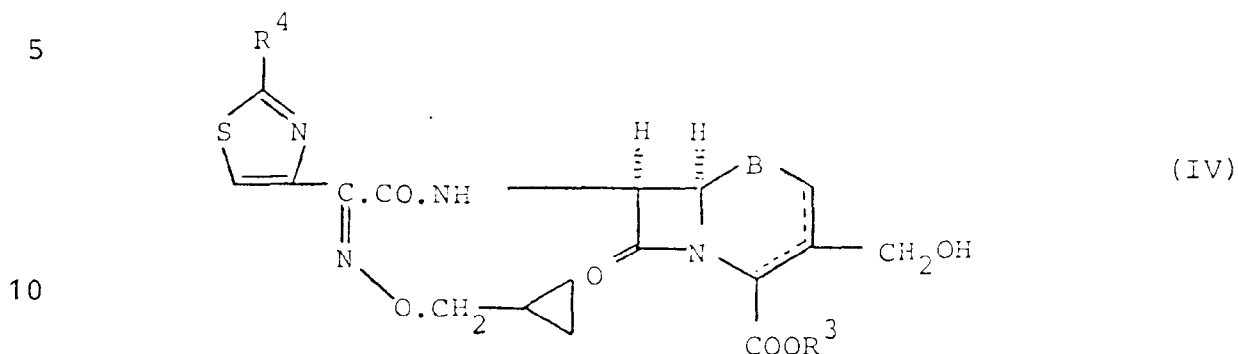
(A) kaavan



mukaisen yhdisteen (jolloin R^2 , R^3 , B ja katkoviiva on mää-
 30 ritelty edellä) tai sen suolan tai N-silyyli johdannaisen
 asyloimisen kaavan

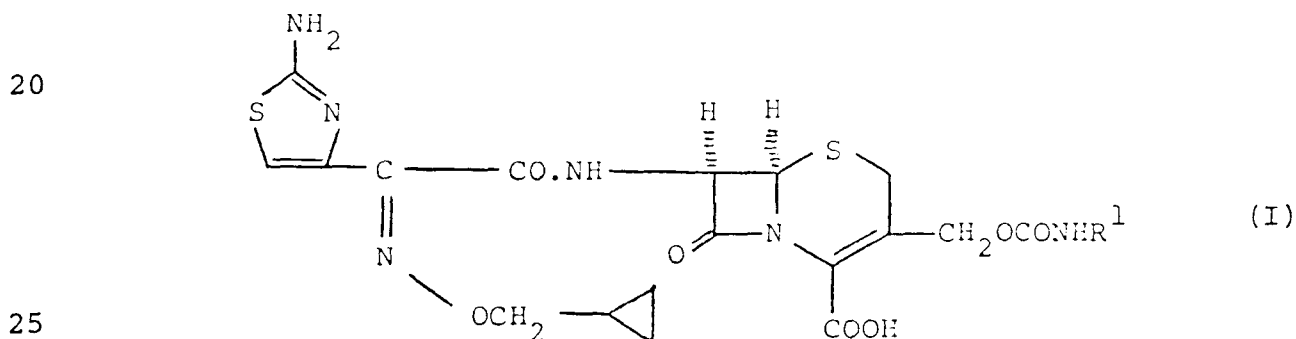


mukaisen yhdisteen (jolloin R^4 on määriteltä edellä) tai sen suolan tai sitä vastaavan asyloivan aineen kanssa tai (B) kaavan



mukaisen yhdisteen (jolloin R^3 , R^4 , B ja katkoviiva on määriteltä edellä) tai sen suolan reaktion asyloivan aineen kanssa, joka muodostaa ryhmän $-CH_2OCONHR^2$ (jolloin R^2 on määriteltä edellä) 3-asemaan.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan



mukaisen yhdisteen (jolloin R^1 tarkoittaa vetyatomia tai metyyli- tai 2-kloorietyyliryhmää) tai sen myrkyttömän suolan tai myrkyttömän, metabolisesti labiilin esterin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että tarvittaessa ja/tai haluttaessa suoritetaan menetelmien (A) tai (B) jälkeen jotkut seuraavista reaktioista jossain sopivassa järjestyksessä:

i) Δ^2 -isomeerin konversio halutuksi Δ^3 -isomeeriksi,

ii) yhdisteen, jossa B on $>S \rightarrow O$, pelkistys yhdisteen, jossa B on $>S$, muodostamiseksi,

iii) karboksyyli-ryhmän konversio myrkyttömäksi, metabolisesti labiiliksi esteritoiminnaksi,

iv) myrkyttömän suolatoiminnan muodostus ja

5 v) mahdollisten karboksyyli-sulku- ja/tai N-suojaryhmien poisto.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että haluttu kaavan (I) mukainen yhdiste on (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiatsoli-4-yyli)-2-syklopropyyli-metoksi-iminoasetamido]-3-karbamoyylioksimetyyli-
10 kef-3-emi-4-karboksyyli-happo tai sen myrkytön suola tai myrkytön, metabolisesti labiili esteri.

10

15

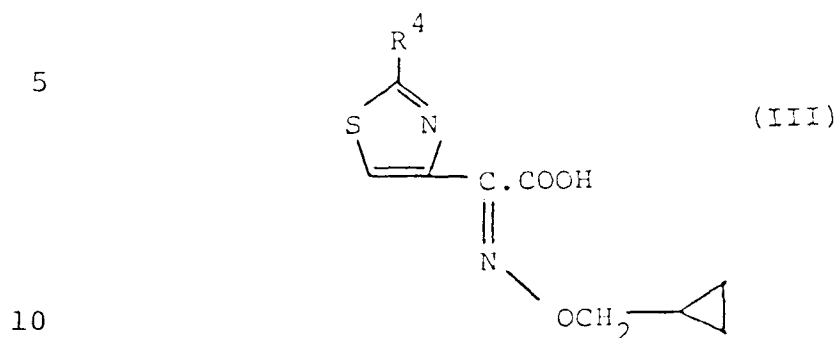


25 (A) acylerar en förening med formeln

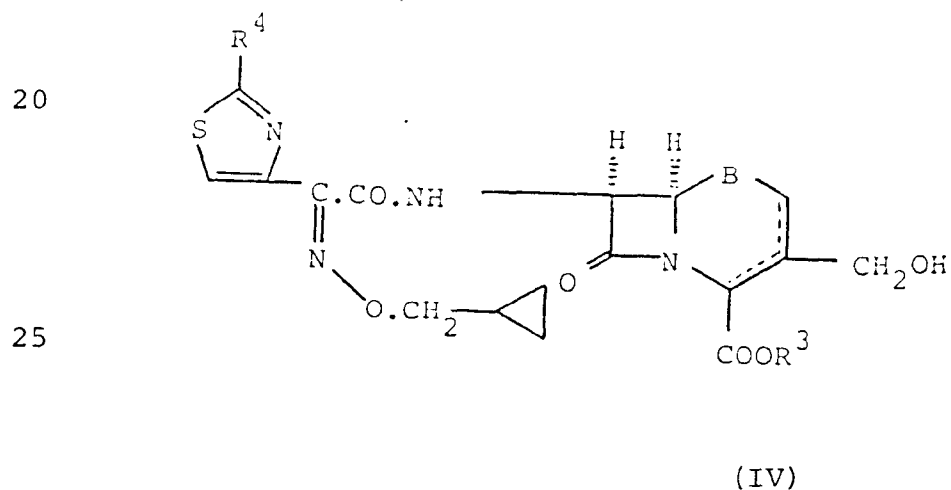


35

därav, med en syra med formeln

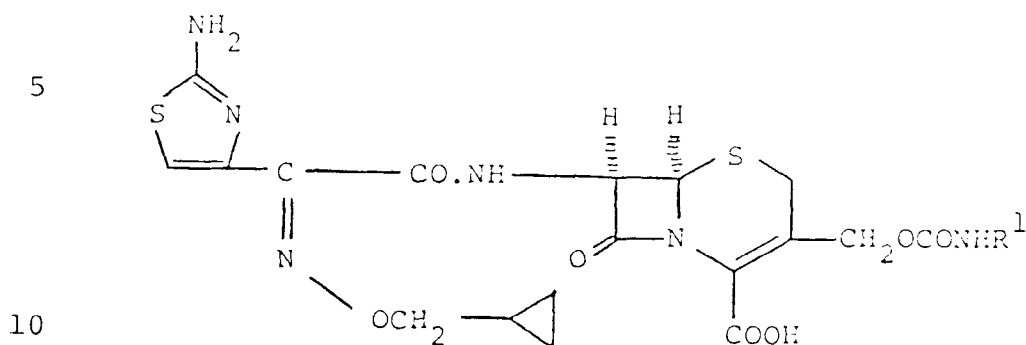


(vari R^4 är som ovan definierats) eller ett salt där-
av, eller med ett acyleringsmedel som motsvarar den-
samma, eller
15 (B) reagerar en förening med formeln



30 (vari R^3 , R^4 , B och den streckade linjen är som ovan
definierats) eller ett salt därav, med ett acylerings-
medel, vilket tjänstgör för bildande av gruppen
-CH₂OCONHR² (vari R^2 är som ovan definierats) vid 3-
ställningen.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av en förening med formeln



(I)

(vari R¹ betecknar en väteatom eller en metyl- eller 2-kloretylgrupp) eller av ett giftfritt salt eller en giftfri, metaboliskt labil ester därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man ifall behövt och/eller önskvärt efter steget (A) eller (B) utför någon av de nedanstående reaktionerna i vilken lämplig ordning som helst:

- i) omvandlar en Δ^2 -isomer till önskad Δ^3 -isomeren,
- ii) reducerar en förening, vari B är $>S \rightarrow O$, för bildande av en förening, vari B är $>S$,
- iii) omvandlar en karboxylgrupp till en giftfri, metaboliskt labil esterfunktion,
- iv) bildar en giftfri saltfunktion, och
- v) avlägsnar eventuella karboxylblockerande och/eller N-syddande grupper.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att den önskad föreningen med formeln (I) är (6R,7R)-7- λ (Z)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-cyklopropylmetoxi-iminoacetamido-3-karbamoyloximetylkef-3-em-4-karbonsyra eller ett giftfritt salt eller en giftfri, metaboliskt labil ester därav.