

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 772114 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 772114

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **05.07.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **05.07.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **08.01.1978**

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

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

07.07.1976 GB 7628346

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • Novo Industri A/S**, Novo Allé Bagsvaerd, Danmark, TANSKA, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Guddal, Erling**, TOWN UNKNOWN, TANSKA, (DK)

**2 • Borrevang, Poul**, TOWN UNKNOWN, TANSKA, (DK)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Berggren Oy Ab**, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

**Menetelmä penam- ja kefeemijohdannaisien valmistamiseksi**

**Förfarande för framställning av penam- och kefemderivat**

NOVO INDUSTRI A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Tanska

Menetelmä penam- ja kefeemijohdannaisien valmistamiseksi -  
Förfarande för framställning av penam- och kefemderivat

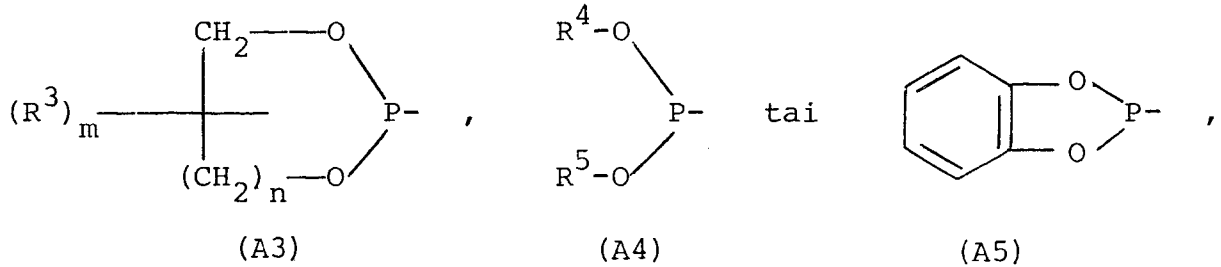
Tämä keksintö koskee menetelmää penam- ja kefeenijohdannaisten valmistamiseksi antamalla fosfiittiamidin, jonka yleiskaava on:



jossa X vastaa ryhmää, jonka yleiskaava on:

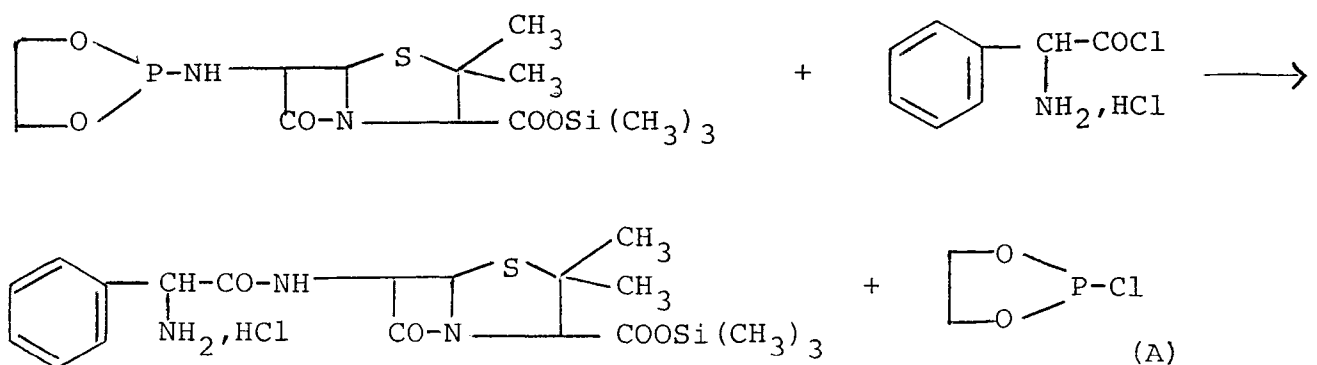


jossa  $\text{COOR}^1$ -ryhmän viereinen hiiliatomi on liittynyt typpiin,  $\text{R}^1$  vastaa substituoitua tai substituoimatonta alkyyl- tai aralkyyli-ryhmää, tai metalliorgaanista ryhmää,  $\text{R}^2$  vastaa vetyä, asetoksi-ryhmää, tai ryhmää  $-\text{S-Het}$ , jossa Het vastaa heterosyklistä ryhmää, ja Z vastaa ryhmää, jonka kaava on:



joissa  $R^3$  vastaa alkyyliryhmää,  $R^4$  ja  $R^5$  ovat samoja tai erilaisia, kumpikin vastaa alkyyliryhmää,  $n$  vastaa lukua 1 tai 2,  $m$  vastaa lukua 0, 1 tai 2, reagoida asyylihaloidin kanssa aproottisessa liuottimessa.

Belgialaisen patentin n:o 809110 määrittelyssä ja samankaltaisessa suomalaisessa patentissa n:o (pat.hak. n:o 760756) paljastetaan menetelmä penam- ja kefeemijohdannaisten valmistamiseksi antamalla 6-aminopenisillaanin hapon tai 7-aminokefalosporaanihapon fosfiittiamidin reagoida asyylihaloidin kanssa aproottisessa liuottimessa. Tässä reaktiossa muodostuu suurin saannoin penam- tai kefeeniyhdisteitä. Reaktiota katalysoi protoni, ja reaktion nopeutta voidaan kontrolloida vaihtelemalla reaktioväliaineen protonikonsentraatiota, esimerkiksi lisäämällä protonilähteeksi vaihtelevia määriä heikon tertiäärin amiinin happoadditiosuolaa valinnaisesti seoksena itse heikon tertiäärin amiinin kanssa. Esimerkkejä tällaisista amiineista ovat pyridiini ja  $N,N$ -dimetyylianiiliini ja esimerkkejä happoadditiosuoloista ovat hydrokloridit. Koko reaktio tapahtuu fosfiittihaloidin eliminoituessa, josta on esimerkkinä seuraava ampisilliinin trimetyylisilyyliesterin syntetisoimis-reaktiokaavio:



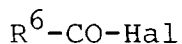
Fosfiittihaloidit, kuten yhdiste, joka on kaava A mukainen, vaikka ovatkin täysin pysyviä aproottisissa olosuhteissa, reagoivat hydroksyyli-reagenssien kuten veden ja alkoholien kanssa. Hydroksyyli-ryhmät ja vastaavat substituentit on sen vuoksi suojattava synteessin ajaksi sopivalla

tavalla. Vaikeuksia voi myös esiintyä jos sellaisten herkkien yhdisteiden kuten penisilliinien ja kefalosporiinien synteisiin sisältyy hydrolyysivaihe, ellei fosfiittihaloidin ja veden välistä kiihkeätä reaktiota kontrolloida sopivalla tavalla. Nyt on yllättäen keksitty, että nämä esteet ovat voitettavissa lisäämällä reaktioseokseen fosfiittihaloidi-neutralointiainetta.

Täten, tämän keksinnön mukaisesti, yleiskaavan I mukaisen fosfiittiamidin ja asyylihaloidin välinen reaktio aproottisessa liuottimessa suoritetaan fosfiittihaloidi-neutralointiaineen läsnäollessa.

Kuten edellä on mainittu,  $R^1$  voi olla substituoitu alkyyl- tai aralkyyliryhmä. Esimerkkejä substituoituista alkyyliryhmistä ovat 2,2,2-trikloorietyyli-, p-bromifenasyyli-, pivaloyylioksimetyyli- ja ftalidyyliryhmät. Esimerkkejä substituoituista aralkyyliryhmistä ovat bentshydryyli- ja bentsyyliryhmät, joiden bentseenirenkaassa on valinnaisesti substituenttina nitroryhmä. Esimerkkejä metalliorgaanisista ryhmistä ovat trialkyylisilyyli- ja, lähinnä, trimetyylisilyyliryhmät. Tässä patenttiselityksessä ja patenttivaatimuksissa termillä alkyyl-, yksinään tai muiden ryhmien yhteydessä käytettynä, tarkoitetaan suora- tai sivuketjuista alkyyliryhmää, jossa on enintään 6 hiiliatomia, ensisijaisemmin 4 hiiliatomia, esim. metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli- ja tert.butyyli-ryhmää. Esimerkkejä kaavan A3 mukaisista ryhmistä ovat 1,3,2-dioksafosfolan-2-yyli- ja ryhmät, jotka ovat yleiskaavan A4 mukaisia, jossa  $R^4$  ja  $R^5$  vastaavat kumpikin etyyli-ryhmää.

On suositeltavaa, että tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettävän asyylihaloidin yleiskaava on:



(II),

jossa  $R^6$  vastaa naftyyli-ryhmää; sykloalkyyli-ryhmää, jossa on substituenttina aminoryhmä ja jossa on valinnaisesti happi- tai rikkiatomi; fenyyli-ryhmää, jossa on substituenttina yksi tai useampi alkoksiryhmä; substituoitua heterosyklyyli-ryhmää; tai metyyli-ryhmää, jossa on substituenttina yksi tai kaksi seuraavista substituentteista: fenoksi, amino, sykloheksyyli-ryhmä, jossa on yksi tai kaksi tyydyttämätöntä sidosta, triatso, substituoitu tai substituoimaton fenoksi-karbonyyli-ryhmä, substituoitu tai substituoimaton fenyyli, alkyyl-, tienyyli-, syano-, hydroksiryhmä, tai substituoimaton tai halogeeni-

substituentin omaava pyridyylitioryhmä, tai vastaavat ryhmät, joiden hydroksi- tai aminoryhmässä on hydroksi- tai aminosuojaryhmä, mikäli sellainen on, ja Hal vastaa halogeenia,  $R^6$  on lähinnä 1-aminosykloheksyyli, 4-aminotetrahydropyran-4-yyli, 4-aminotetrahydrotiopyran-4-yyli, 1-aminosyklopentyyli, fenoksimetyyli, 1-(1,4-sykloheksadienyyli)aminometyyli,  $\alpha$ -triatsobentsyyli,  $\alpha$ -(2,3-dihydroinden-5-yylioksi-karbonyyli)bentsyyli,  $\alpha$ -aminobentsyyli- tai 3-fenyyli-5-metyyli-iso-oksatsol-4-yyli-ryhmä, jossa on valinnaisesti substituenttina halogeeni fenyyli-ryhmän 2- ja 6-asemassa, 2,6-dimetoksifenyyli, p-hydroksi- $\alpha$ -aminobentsyyli, 1-fenoksi-propyyli, tien-2-yyli-metyyli, 1-naf-tyyli, 1-(tien-3-yyli)aminometyyli, 1H-tetratsol-1-yyli-metyyli, tai pyrid-4-yyli-tiometyyli-ryhmä, jossa on valinnaisesti substituenttina halogeeni-2- ja 6-asemassa, syaanimetyyli,  $\alpha$ -hydroksibentsyyli, tai p-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)fenyyli-metyyli-ryhmä, tai vastaavat ryhmät, joiden hydroksi- tai aminoryhmässä on hydroksi- tai aminosuojaryhmä, mikäli sellainen on.

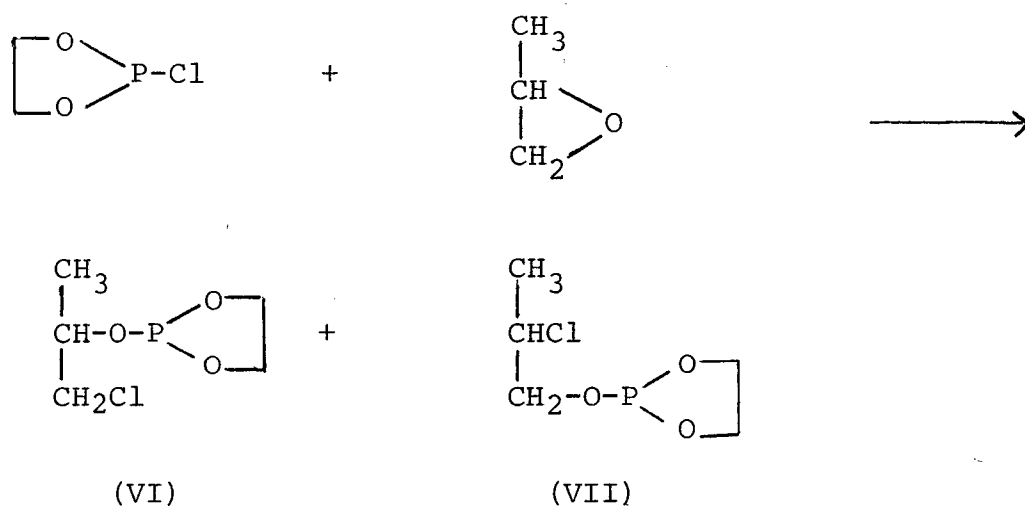
Kuten edellä on mainittu,  $R^2$  voi olla -S-Het-ryhmä, jossa Het vastaa heterosyklistä ryhmää. Esimerkkejä tällaisista heterosykklisistä ryhmistä ovat tetratsoli, 1,2,3-triatsoli, 1,3,4-tiadiatsoli, ja alkyyli- tai karboksialkyyli-substituoitu tetratsoli, 1,2,3-triatsoli ja 1,3,4-tiadiatsoliryhmät, kuten metyyli-tetratsoli, karboksimetyyli-tetratsoli, ja 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsoliryhmät.

Tässä patenttiselityksessä ja patenttivaatimuksissa termillä halogeeni, yksinään tai muiden ryhmien yhteydessä käytettynä, tarkoitetaan bromia, klooria ja fluoria, ensisijaisesti klooria.

Esimerkki aminosuojaryhmän sisältävästä yhdisteestä on kaavan II mukainen yhdiste, joska  $R^6$ :ssa on ryhmä, jonka kaava on  $-NH_3^+Z^-$ , jossa HZ on orgaaninen tai epäorgaaninen happo. HZ vastaa lähinnä HCl:a. Esimerkkinä hydroksyyli-ryhmän suojaryhmistä on trialkyylisilyyli, lähinnä trimetyylisilyyli-ryhmä, mikä tarkoittaa, että  $R^6$ :ssa on p-trialkyylisilyylioksi-, lähinnä p-trimetyylisilyylioksi-ryhmä. Käyttökelpoisia ovat muutkin yhdisteet, joissa on suojaryhmä, edellyttäen, että mainittu suojaryhmä voidaan myöhemmin lohkaista helposti pois, jolloin saadaan haluttua penam- tai kefeemiyhdistettä.

Esimerkkejä keksinnön menetelmässä käyttökelpoisista neutraloivista aineista ovat epoksidit ja vinyylieetterit, jotka pystyvät reagoi-

maan kvantitatiivisesti tai melkein kvantitatiivisesti fosfiittihaloidin kanssa kuten esimerkissä 1 on esitetty, jossa 2-kloori-1,3,2-dioksafosfolaaania ja propyleenioksidia on käytetty kontrollireaktion reagensseina. Tämä reaktio on kuvattavissa seuraavan kaavion avulla:



joka kuitenkin on pelkästään kuvaava, ei rajoittava keksinnön mukaisessa mielessä.

Koska fosfiittihaloidi-neutralointiaine ei häiritse kaavion 1 mukaisesta amidimuodostumisreaktiota, neutralointiaineen kuten epoksidin tai vinyylieetterin läsnäolo mahdollistaa reaktion suorittamisen myös reagenssia käyttäen, jossa on suojaamaton hydroksyyli ryhmä, kuten esim. D-(-)-p-hydroksifenyyli glyssyylikloridi-hydrokloridissa, jota käytetään valmistettaessa p-hydroksiampisilliiniä.

Ensisijaisten fosfiittihaloidineutralointiaineiden alaryhmän, jotka aineet soveltuvat käytettäväksi tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä, muodostavat yhdisteet, joiden yleiskaava on:



jossa Q vastaa ryhmää, jonka kaava on  $-CH=CH-O-$  tai  $-\underset{\text{O}}{\underset{|}{CH-CH-}}$ ,

ja  $R^7$  ja  $R^8$  ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin vastaa vetyä, substituoitua tai substituoimatonta alkyyli ryhmää, tai aryyli ryhmää, tai  $R^7$  ja  $R^8$  yhdessä Q:n kanssa muodostavat heterosyklisen renkaan, edellyttäen, että kumpikaan symboleista  $R^7$  tai  $R^8$ , joka on liittynyt kaavan  $-CH=CH-O-$  mukaisen ryhmän Q happiatomiin, ei vastaa vetyä.

Ensisijaisen yleiskaavan III mukaisten yhdisteiden alaryhmän muodostavat yhdisteet, joiden yleiskaava on:



jossa  $\text{R}^9$  vastaa vetyä, substituoitua tai substituoimatonta alkyyliryhmää tai aryyli-ryhmää, ja lähinnä yhdisteet, joissa  $\text{R}^9$  vastaa metyyliä, kloorimetyyliä tai fenyyli-ryhmää.

Edelleen ensisijaisen yleiskaavan III mukaisten yhdisteiden alaryhmän muodostavat yhdisteet, joiden yleiskaava on:



jossa  $\text{R}^{11}$  vastaa vetyä tai alkyyliryhmää, ja  $\text{R}^{10}$  vastaa alkyyliryhmää, tai  $\text{R}^{10}$  ja  $\text{R}^{11}$  yhdessä  $\text{-CH=CH-O-}$ ryhmän kanssa muodostavat heterosyklisen renkaan, ja lähinnä yhdisteet, joissa  $\text{R}^{11}$  vastaa vetyä, ja  $\text{R}^{10}$  vastaa etyyli- tai butyyli-ryhmää, tai  $\text{R}^{10}$  ja  $\text{R}^{11}$  yhdessä vastaavat trimetyleeniryhmää.

Olisi voitu odottaa, että suoritettaessa fosfiittiamidin asylointia asyylihaloidin kanssa, jossa on vapaa hydroksiryhmä (esim.  $\text{R}^6$ :n vastatessa p-hydroksi- $\alpha$ -aminobentsyyli-ryhmää) ylimääräisen heikosti emäksisenkin tertiäärisen amiinin läsnäollessa, seurauksena olisi reaktio suojaamattoman hydroksyyli-ryhmän kanssa, mikä johtaisi tertiäärisen fosfiittiesterin muodostumiseen. Fosfiittihaloideineutralointiaineen tehokkuutta estää tämä reaktio heikon emäksen, nimittäin N,N-dimetyylianiilin läsnäollessa, demonstroidaan seuraavassa esimerkissä 9.

Tämän keksinnön mukaista menetelmää valaistaan edelleen seuraavin keksintöä rajoittamattomin esimerkein.

#### Esimerkki 1

2-kloori-1,3,2-dioksafosfolaania (0,9 ml, 0,1 millimoolia) liuotetaan huoneen lämpötilassa kuivaan metyleenikloridiin (5,6 ml), ja lisätään propyleenioksidia (3,5 ml, 50 millimoolia). Tapahtuu lievästi eksoterminen reaktio, jolloin muodostuu kahden yhdisteen seosta kuten GLC-analyysi osoittaa. Reaktioseoksen  $^{31}\text{P}$ -NMR-spektreissä on kaksi signaalia kohdalla  $\delta = 143$  ppm ja  $\delta = 134$  ppm ja ne

osoittavat, että muodostuneet kaksi yhdistettä ovat kaavojen VI ja vastaavasti VII mukaiset. Mitään lähtöaineen signaalia ( $\delta = 168$  ppm) ei voitu havaita. Spektrit taltioitiin kohdalta 36,43 MHz, ja ulkoisena standardina käytettiin 85-prosenttista fosforihappoa.

Kun reaktioseokseen oli lisätty vettä kloridi-ioneja ei havaittu lisättäessä hopeanitraattiliuosta, sen sijaan havaittiin metallisen hopean saostumista.

Kaasunestekromatografia osoitti, että kaavojen 2 yhteydessä mainittuja yhdisteitä VI ja VII vastaavia kahta propyleenikloorihydriiniä oli muodostunut suhteessa noin 2:1.

## Esimerkki 2

### p-hydroksiampiiliini

Di-isopropyyliamiini (84 ml, 0,6 moolia) jäädytetään kuivaan metyleenikloridiin (400 ml) liuotettuna 0°C:een, ja tässä lämpötilassa lisätään tiputtamalla 2-kloori-1,3,2-dioksafosfolaania (27 ml, 0,3 moolia). 30 minuutin kuluttua lämpötilan annetaan kohota huoneen lämpötilaan ja lisätään 6-aminopenisollanihappoa (64,8 g, 0,3 moolia) ja trimetyylikloorisilaania (38 ml, 0,3 moolia). Lievästi eksotermisen reaktion päätyttyä seosta sekoitetaan kolme tuntia, jäädytetään 0°C:een ja suodatetaan saostuneen amiinihydrokloridin poistamiseksi. Jäähtyneeseen suodokseen lisätään voimakkaasti sekoittaen pyridiinihydrokloridia (2,32 g, 20 millimoolia), propyleenioksidia (70 ml, 1 mooli) ja D-(-)-hydroksifenyylyglysylikloridi-hydrokloridia (54,5 g, 0,2 moolia). Reaktio on päättynyt 40 minuutin kuluttua. B. cereus-penisillinaasin avulla hydrolysoimisen jälkeen suoritettun titrauksen perusteella saannon arvioidaan olevan 94 %. Tämän liuoksen  $^{31}\text{P}$ -NMR-spektrissä oli kaksi esimerkissä 1 mainittua signaalia kohdilla  $\delta = 143$  ja  $\delta = 134$ .

Reaktioseos kaadetaan voimakkaasti sekoittaen jääveteen, ja seoksen pH säädetään arvoon 2 natriumhydroksidiliuoksella. 30 minuuttia kestäneen sekoittamisen jälkeen orgaaninen faasi poistetaan, vesifaasi pestään kahdesti metyleenikloridilla, ja tuote saostetaan säätämällä pH arvoon 4,9 ammoniakin vesiliuoksella. Kahden tunnin kuluttua tuote eristetään suodattamalla ja pestään suodattimella vedellä. Saanto: 69,2 g, (82,5 %) raakaa ainetta, jonka puhtausasteeksi todettiin 83 % biologisesti *Sarcina lutea*'a vastaan määritettynä. Jatkopuhdistus voidaan suorittaa tunnetuin menetelmin.

Esimerkki 3

Esimerkissä 2 selostetulla tavalla valmistetaan reaktioseos 6-amino-penisillaanihaposta (3,18 g, 15 millimoolia), D-(-)-hydroksifenyyli-glysylikloridi.hydrokloridista (2,72 g, 10 millimoolia) ja propy-leenioksidista (3,5 ml, 50 millimoolia), lisäämättä kuitenkaan pyri-diinihydrokloridia. Tästä reaktiosta käytetään nimitystä reaktio A.

Samalla tavalla valmistettiin toinen reaktioseos, tällä kertaa lisää-mällä pyridiinihydrokloridia (116 mg, 1 millimooli). Tästä reaktiosta käytetään nimitystä reaktio B.

Näitä reaktioita seurattiin titraamalla entsymaattisesti penisilliini-pitoisuus aikavälein:

| Aika minuutteina | Saantoprosentti: |           |
|------------------|------------------|-----------|
|                  | Reaktio A        | Reaktio B |
| 5                | 3                | 47        |
| 15               | 18               | 80        |
| 35               | 65               | 90        |
| 60               | 77               | 95        |
| 90               | 85               | 95        |
| 120              | 90               |           |

Esimerkki 4

Valmistettiin kaksi reaktioseosta muuten esimerkissä 3 <sup>B</sup> seloste-tulla tavalla, mutta propyleenioksidi korvattiin dihydropyraanilla (4,5 ml) ja pyridiinihydrokloridin määrät olivat seuraavat:

Reaktio A: 116 mg (1 millimooli)  
 Reaktio B: 1,74 g (15 millimoolia)

Reaktiota seurattiin titrimetrisesti:

| Aika         | Saantoprosentti |           |
|--------------|-----------------|-----------|
|              | Reaktio A       | Reaktio B |
| 5 minuuttia  | 2               | 80        |
| 10 minuuttia | 15              | 80        |
| 60 minuuttia | 60              | 80        |
| 2 tuntia     | 74              |           |
| 3 tuntia     | 85              |           |
| 24 tuntia    | 85              |           |

Esimerkki 5

Reaktioseos valmistettiin muuten esimerkissä 3 B selostetulla tavalla, mutta ei lisätty propyleenioksidia. Pyridiinihydrokloridin määrä oli 116 mg (1 millimooli). Reaktiota seurattiin titrimetrisesti:

| Aika minuutteina | Saantoprosentti |
|------------------|-----------------|
| 3                | 66              |
| 6                | 68              |
| 15               | 44              |
| 30               | 31              |

Esimerkki 6

Reaktioseos valmistettiin muuten kuten esimerkissä 3 B on selostettu, mutta propyleenioksidi korvattiin etyylivinyylietterillä (4,8 ml). Saannon arvioitiin olevan titrimetrisesti määritettynä kahden ja neljän tunnin kuluttua 77 prosenttia.

Esimerkki 7

Esimerkissä 2 selostetun reaktioseoksen propyleenioksidi korvattiin 4 ml:lla epikloorihydriiniä (1-kloori-2,3-epoksipropania). Amoksisilliinin saanto (saatu titraamalla) oli 90 % 45 minuutin kuluttua.

Esimerkki 8

Esimerkissä 2 selostetun reaktioseoksen propyleenioksidi korvattiin 10,5 ml:lla styreenioksidia. Amoksisilliinin saanto (saatu titraamalla) oli 85 prosenttia 45 minuutin kuluttua.

Esimerkki 9

Liuos, jossa oli 2,8 ml (20 millimoolia) di-isopropyyliamiinia liuotettuna 15 ml:aan kuivaa metyleenikloridia, jäähdytettiin 0°C:een, ja tiputtamalla lisättiin liuos, jossa oli 0,9 ml (10 millimoolia) 2-kloori-1,3-dioksafosfolaania liuotettuna 5 ml:aan metyleenikloridia. 30 minuuttia kestäneen sekoittamisen jälkeen lämpötila nostettiin 20°C:een ja lisättiin 2,16 g 6-aminopenisillaanihappoa, ja sen jälkeen 1,2 ml (10 millimoolia) trimetyylikloorisilaania. Kun seosta oli sekoitettu 3 tuntia huoneen lämpötilassa, se jäähdytettiin 0°C:een, ja saostunut di-isopropyyliamiinihydrokloridi poistettiin suodattamalla. Suodos jäähdytettiin -15°C:een, ja lisättiin 0,93 ml 2-n N,N-dimetyylianiiliinihydrokloridin metyleeniklo-

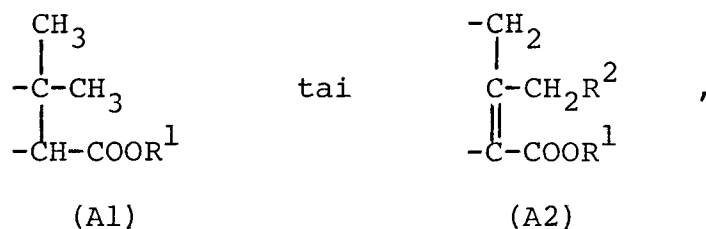
ridiliuosta, 1,3 ml N,N-dimetyylianiiliinia ja 3,5 ml propyleenioksidia, ja sen jälkeen 2,4 g (9 millimoolia) p-hydroksifenyyli glyssylikloridi.hydrokloridia. Jäähdytys haude poistettiin ja lämpötila nostettiin 15°C:een 10 minuutin kuluessa. 30 minuutin reaktion jälkeen edellä mainitut yhdisteet VI ja VIII identifioitiin reaktioseoksessa kaasukromatograafisesti. Saanto, laskettuna standardin mukaiseen liuokseen verrattuna, oli 65 %. Penisilliinin saanto, arvioituna entsymaattisen titrauksen perusteella, oli 70 %.

Patenttivaatimukset

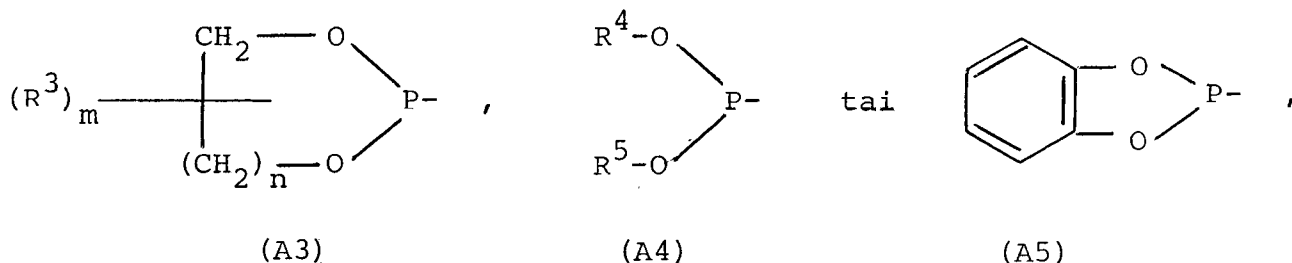
1. Menetelmä penam- tai kefeemijohdannaisten valmistamiseksi antamalla fosfiittiamidin, jonka yleiskaava on:



jossa X vastaa ryhmää, jonka yleiskaava on:



joissa  $\text{COOR}^1$ -ryhmän viereinen hiiliatomi on liittynyt typpiin,  $\text{R}^1$  vastaa substituoitua tai substituimatonta alkyyli- tai aralkyyli-ryhmää, tai metalliorganista ryhmää,  $\text{R}^2$  vastaa vetyä, asetoksiryhmää tai ryhmää  $-\text{S-Het}$ , jossa Het vastaa heterosyklistä ryhmää, ja Z vastaa ryhmää, jonka kaava on:



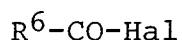
joissa  $\text{R}^3$  vastaa alkyyli-ryhmää,  $\text{R}^4$  ja  $\text{R}^5$  ovat samoja tai erilaisia, ja kumpikin vastaa alkyyli-ryhmää, n vastaa lukua 1 tai 2, m vastaa lukua 0, 1 tai 2, reagoida asyylihaloidin kanssa aproottisessa liuotuksessa, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan fosfiittihaloidi-neutralointiaineen läsnäollessa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että  $\text{R}^1$  on trialkyylisilyyliä.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että  $\text{R}^1$  on trimetyylisilyyliä.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että X vastaa ryhmää, jonka yleiskaava on A1, jossa  $\text{R}^1$  on trimetyylisilyyliä ja Z on 1,3,2-dioksafosfolan-2-yyliä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että asyylihaloidin yleiskaava on:



(II)

jossa  $R^6$  on naftyyliä; sykloalkyyliä, jossa on substituenttina aminoryhmä ja jossa on valinnaisesti happi tai rikkiatomi; fenyyliä, jossa on substituenttina (substituentteina) yksi tai useampi alkoksiryhmä; substituoitua heterisyklyyliä; tai metyyliä, jossa substituenttina (substituentteina) on yksi tai kaksi seuraavista substitueista: fenoksi, amino, sykloheksyyli, jossa on yksi tai kaksi tyydyttämätöntä sidosta, triatsoa, substituoitua tai substituoimatonta fenoksikarbonyyliä, mahdollisesti substituoitua tai substituoimatonta fenyyliä, alkyliä, tienyyliä, syaania, hydroksia tai substituoimatonta tai halogeeni-substituentin sisältävää pyridyylitioryhmää; tai vastaa ryhmiä, joiden hydroksi- tai aminoryhmässä on hydroksi- tai aminoryhmän suojaryhmä, mikäli sellainen on, ja Hal vastaa halogeenia.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että  $R^6$  vastaa 1-aminosykloheksyyliä, 4-aminotetrahydropyran-4-yyliä, 4-aminotetrahydropyran-4-yyliä, 1-aminosyklopentyyliä, fenoksi-metyyliä, 1-(1,4-sykloheksadienyli)aminometyyliä,  $\alpha$ -triatsobentsyyliä,  $\alpha$ -(2,3-dihydroinden-5-yylioksikarbonyyli)bentsyyliä,  $\alpha$ -aminobentsyyliä, tai 3-fenyyli-5-metyyli-isoksatsol-4-yyliä, jossa on valinnaisesti fenyyliäryhmän 2- tai 6-aseussa substituenttina halogeeni, 2,6-dimetoksifenyyliä, p-hydroksi- $\alpha$ -aminobentsyyliä, 1-fenoksi-propyyliä, tien-2-yyli-metyyliä, 1-naftyyliä, 1-(tien-3-yyli)aminometyyliä, 1H-tetratsol-1-yyli-metyyliä, tai pyrid-4-yyli-tiometyyliä, jossa on valinnaisesti substituenttina halogeeni 2- ja 6-aseussa, syanimetyyliä,  $\alpha$ -hydroksibentsyyliä, tai p-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)fenyylimetyyliä, tai vastaavia ryhmiä, joiden hydroksi- tai aminoryhmässä on hydroksi- tai aminoryhmän suojaryhmä, mikäli sellainen on.

7. Patenttivaatimuksen 5 tai 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Hal vastaa klooria.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 5-7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että  $R^6$  vastaa ryhmää, jossa on ryhmä, jonka kaava on  $-NH_3^+Cl^-$ .

9. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että  $R^6$  vastaa  $\alpha$ -aminobentsyyliryhmää tai substituoitua tai substituoimatonta p-hydroksi- $\alpha$ -aminobentsyyliryhmää, ja Hal vastaa klooria.

10. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että fosfiittihaloidi-neutralointiaine on epoksidi tai vinyylieetteri.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että fosfiittihaloidi-neutralointiaineen yleiskaava on:



jossa Q vastaa ryhmää, jonka kaava on  $-CH=CH-O-$  tai  $-CH-CH-$ ,  


ja  $R^7$  ja  $R^8$  ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin vastaa vetyä, substituoitua tai substituoimatonta alkyyli ryhmää, tai aryyli ryhmää, tai  $R^7$  ja  $R^8$  yhdessä Q:n kanssa muodostavat heterosyklisen renkaan, edellyttäen, että kumpikaan symboleista  $R^7$  tai  $R^8$ , joka on liittynyt kaavan  $-CH=CH-O-$  mukaisen ryhmän Q happiatomiin, ei vastaa vetyä.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että neutralointiaineen yleiskaava on:



jossa  $R^9$  vastaa vetyä, substituoitua tai substituoimatonta alkyyli ryhmää, tai aryyli ryhmää.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että  $R^9$  on metyyliä, kloorimetyyliä tai fenyyliä.

14. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että neutralointiaineen yleiskaava on:



jossa  $R^{11}$  on vetyä tai alkyyliä, ja  $R^{10}$  on alkyyliä, tai  $R^{10}$  ja  $R^{11}$

yhdessä  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$  ryhmän kanssa muodostavat heterosyklisen renkaan.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että  $\text{R}^{10}$  ja  $\text{R}^{11}$  yhdessä vastaavat trimetyleenä.

16. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että  $\text{R}^{11}$  on vetyä, ja  $\text{R}^{10}$  on etyyliä tai butyyliä.

17. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-16 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktioseokseen lisätään protonin luovuttajaa.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että protonin luovuttajana on heikon tertiäärisen amiinin happoadditiosuola.

19. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että protonin luovuttajana on heikon tertiäärisen amiinin happoadditiosuolan ja mainitun heikon tertiäärisen amiinin seos.

20. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että amiini on pyridiini tai N,N-dimetyylianiiliini.

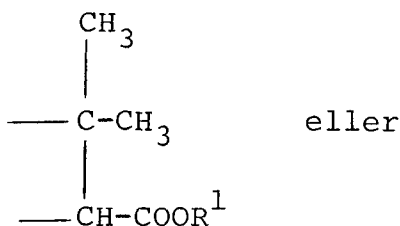
21. Patenttivaatimuksen 18 tai 19 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että happoadditiosuola on hydrokloridi.

# Patentkrav

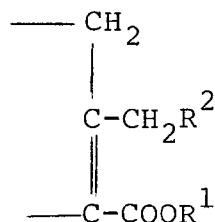
1. Förfarande för framställning av penam- eller cefemderivat genom reaktion av en fosfitamid med formeln:



vari X betecknar en grupp av formeln:

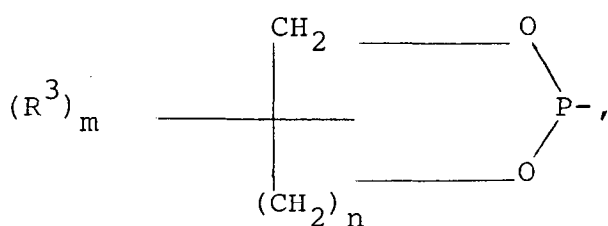


(A1)

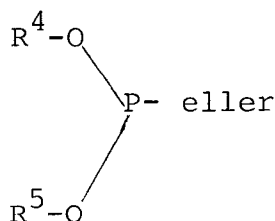


(A2)

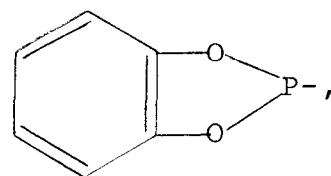
vari kolatomen intill  $\text{COOR}^1$ -gruppen är bunden till kväveatomen,  $\text{R}^1$  betecknar en substituerad eller icke-substituerad alkyl- eller aralkylgrupp eller en metallorganisk grupp,  $\text{R}^2$  betecknar väte, en acetoxigrupp eller -S-Het, vari Het betecknar en heterocyklisk grupp, och Z betecknar en grupp med följande formel:



(A3)



(A4)



(A5)

vari  $\text{R}^3$  betecknar en alkylgrupp,  $\text{R}^4$  och  $\text{R}^5$  är lika eller olika och vardera betecknar en alkylgrupp, n betecknar 1 eller 2, m betecknar 0, 1 eller 2, med en acylhalogenid i ett aprotiskt lösningsmedel, k ä n n e t e c k n a d därav, att reaktionen utförs i närvaro av en radikalfångare för fosfithalogenider.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att  $\text{R}^1$  betecknar en trialkylsilylgrupp.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att  $\text{R}^1$  betecknar en trimetylsilylgrupp.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att X betecknar en grupp med formeln A1, vari  $\text{R}^1$  betecknar

en trimetylsilylgrupp och Z betecknar en 1,3,2-dioxafosfolan-2-yl-grupp.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att acylhalogeniden har den allmänna formeln:



vari  $R^6$  betecknar en naftylgrupp; en cycloalkylgrupp, som är substituerad med en aminogrupp och eventuellt innehåller en syre- eller svavelatom; en fenylgrupp, som är substituerad med en eller flera alkoxigrupp(er); en substituerad heterocyklylgrupp; eller en metylgrupp, som är substituerad med en eller två av de följande substituenterna: en fenoxi-, amino-, cyklohexylgrupp, som innehåller en eller två omättade bindning(ar), en triazo-, en substituerad eller icke-substituerad fenoxikarbonylgrupp, en substituerad eller icke-substituerad fenyl-, alkyl-, tienyl-, cyano- eller hydroxy-, eller en icke-substituerad eller halogensubstituerad pyridyltiogrupp; eller motsvarande grupper innehållande en hydroxi- eller aminoskyddsgrupp på en hydroxi- eller aminogrupp, om en sådan finns närvarande, och Hal betecknar halogen.

6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a d därav, att  $R^6$  betecknar en 1-aminocyklohexyl, 4-aminotetra-hydropyran-4-yl-, 4-aminotetrahydropyran-4-yl-, 1-aminocyklo-pentyl-, fenoximetyl-, 1-(1,4-cyklohexadienyl)aminometyl-,  $\alpha$ -tria-zobensyl- $\alpha$ -(2,3-dihydroinden-5-yloxikarbonyl)bensyl-,  $\alpha$ -aminobensyl- eller en 3-fenyl-5-metyl-isooxazol-4-ylgrupp, som eventuellt är substituerad med halogen i 2- eller 6 positionen av fenylgruppen, en 2,6-dimetoxifenyl- p-hydroxi-  $\alpha$ -aminobensyl-, 1-fenoxipropyl-, tien-2-ylmetyl-1-naftyl-, 1-(tien-3-yl)aminometyl-, 1R-tetrazol-1-ylmetyl-, eller pyrid-4-yltiometylgrupp, som eventuellt är substituerad med halogen i 2- och 6 positionen, en cyanometyl-,  $\alpha$ -hydroxi-bensyl- eller p-(3,4, -5,6,-tetrahydropyrimidin-2-yl)fenylmetylgrupp eller motsvarande grupper innehållande en hydroxi- eller aminoskyddsgrupp, om en sådan finns närvarande.

7. Förfarande enligt patentkravet 5 eller 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att Hal betecknar klor.

8. Förfarande enligt något av patentkravetn 5 - 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att  $R^6$  betecknar en grupp, som innehåller en grupp med formeln  $-NH_3^+Cl^-$ .

9. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att  $R^6$  betecknar en  $\alpha$ -aminobensylgrupp eller en substituerad eller icke-substituerad p-hydroxi- $\alpha$ -aminobensylgrupp, och Hal

betecknar klor.

10. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att radikalfrågaren för fosfit-halogenider är en epoxid eller en vinyleter.

11. Förfarande enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k - n a t därav, att radikalfångaren för fosfithalogenider har formeln



vari Q betecknar en grupp med formeln  $-CH=CH-O-$  eller  $-CH-\underset{\text{O}}{\underset{|}{CH-}}$

och  $R^7$  och  $R^8$  är lika eller olika och vardera betecknar väte, en substituerad eller icke-substituerad alkylgrupp, eller en arylgrupp, eller  $R^7$  och  $R^8$  tillsammans med Q bildar en heterocyklisk ring, med det förbehåll att varken gruppen  $R^7$  eller  $R^8$ , som är bundna till syreatomen i Q med formeln  $-CH=CH-O-$  betecknar väte.

12. Förfarande enligt patentkravet 11, k ä n n e t e c k - n a t därav, att radikalfångaren har formeln:



vari  $R^9$  betecknar väte, en substituerad eller icke-substituerad alkylgrupp eller en arylgrupp.

13. Förfarande enligt patentkravet 12, k ä n n e t e c k n a t därav, att  $R^9$  betecknar en metyl-, klorometyl- eller fenylgrupp.

14. Förfarande enligt patentkravet 11, k ä n n e t e c k - n a t därav, att radikalfångaren har formeln



15. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k - n a t därav, att  $R^{10}$  och  $R^{11}$  tillsammans betecknar en trimetylengrupp.

16. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k - n a t därav, att  $R^{11}$  betecknar väte och  $R^{10}$  betecknar en etyl- eller butylgrupp.

17. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 16, k ä n n e t e c k n a d därav, att man tillsätter en proton-donator till reaktionsblandningen.

18. Förfarande enligt patentkravet 17, k ä n n e t e c k -

n a t därav, att protondonatorn är ett syraadditionsalt av en svag tertiär amin.

19. Förfarande enligt patentkravet 17, k ä n n e t e c k - n a t därav, att protondonatorn är en blandning av ett syraadditionssalt av en svag tertiär amin och den svaga tertiära aminen.

20. Förfarande enligt patentkravet 18, k ä n n e t e c k - n a t därav, att aminen är pyridin eller N,N-dimetylanilin.

21. Förfarande enligt patentkravet 18 eller 19, k ä n n e t e c k n a t därav, att syraadditionssaltet är en väteklorid.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

3973/73

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-  
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland \_\_\_\_\_

Iso-Britannia - Storbritannien \_\_\_\_\_

Norja - Norge \_\_\_\_\_

Ranska - Frankrike \_\_\_\_\_

Ruotsi - Sverige \_\_\_\_\_

Saksa - BRD - Tyskland \_\_\_\_\_

Sveitsi - Schweiz \_\_\_\_\_

Tanska - Danmark K 136217 (C07D 499/12)

USA \_\_\_\_\_

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron  
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

15.3.1982 Riitta L. Kyyrönen

Allekirjoitus