

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 782683 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 782683

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07D 0/

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 01.09.1978

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 01.09.1978

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 20.01.1980

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

19.07.1978 CH 778678

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F HOFFMANN-LA ROCHE & CO AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • MONTAVON MARC, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

2 • REINER ROLAND, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

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

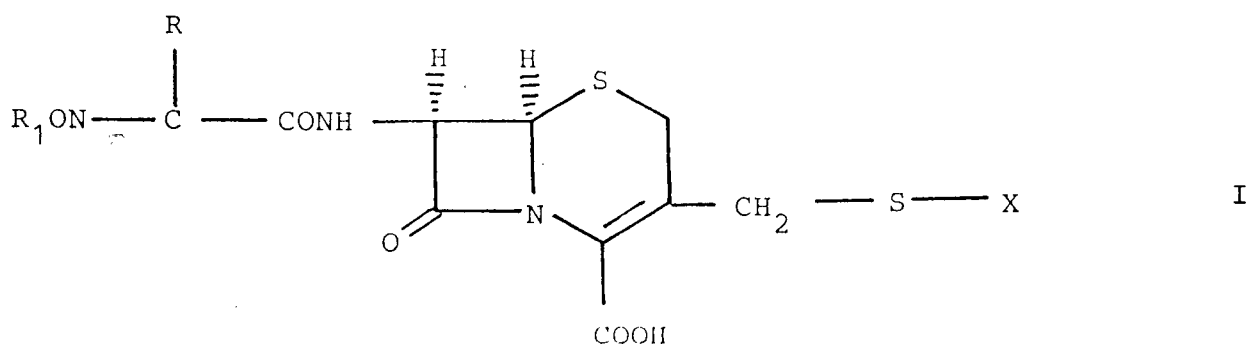
Kefalosporinestrar och -estrar

F. Hoffmann-La Roche & CO. Aktiengesellschaft, Basel, Sveitsi

*Lähtökohdat s. 1-3 ja 1-4
1 P.R.*

Menetelmä kefalosporiiniesterien ja -eetterien valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av cefalosporinestrar och -etrar

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää kaavan



jossa R on furyyli, R₁ on alempi alkyyli ja X on ryhmä, jolla on
jokin seuraavista kaavoista

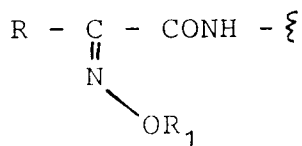
alemmat alkoksikarbonyylioksialkyylietterit, esim. metoksikarbonyylioksimetyyli-, 1-etoksikarbonyylioksietyyli ja 1-isopropoksi-karbonyylioksietyylietteri; laktonyylietterit, esim. ftalidyyli- ja tioftalidyylietteri; alemmat alkoksimetyylietterit, esim. metoksimetyylietteri; ja alemmat alkanoyyliaminometyylietterit, esim. asetamidometyylietteri.

Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet voivat olla hydratoituja. Hydratointi voi tapahtua valmistusmenetelmän yhteydessä tai vähitellen lähinnä vedettömän tuotteen hydroskooppisten ominaisuuksien seurauksena.

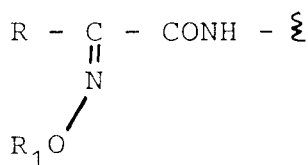
Kaavan I mukaisten yhdisteiden määritelmässä mainitut alemmat alkyyli-ryhmät ovat joko suoraketjuisia tai haarautuneita ja voivat sisältää korkeintaan 7 hiiliatomia ja ovat esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-pentyyli, n-heptyyli. ~~Alemmilla~~ alkoksiryhmillä on vastaava merkitys. Halogeeni merkitsee kaikkia neljää halogeenia, so. fluoria, klooria, bromia ja jodia; edullisina pidetään klooria ja bromia.

~~Edullisena pidettyjä R-ryhmiä on furyyli, tienyyli ja fe-~~
~~nyyli, erityisesti furyyli.~~ R₁:nä on metyyli edullinen. Edullisena pidetty X-ryhmä on ryhmä a, jossa toinen molemmista tähteistä R₂ ja R₃ on vety ja toinen on metyyli, edelleen ryhmät b₁ ja b₂, joissa R₄ on metyyli. Aivan erityisen edullisena pidettyjä X-ryhmiä ovat 1,2,5,6-tetrahydro-2-metyyli-5,6-diokso-as-triatsin-3-yyli-ryhmä, sen vastaava tautomeerinen muoto, 2,5-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli-ryhmä (joka, kuten edellä mainittiin, on eetteröity hydroksiryhmään) ja 1,4,5,6-tetrahydro-4-metyyli-5,6-diokso-as-triatsin-3-yyli-ryhmä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden esterit tai eetterit sekä niiden suolat ja hydraatit voivat esiintyä syn-isomeerisessä muodossa,



tai anti-isomeerisessä muodossa,



tai näiden molempien muotojen seoksina. Edullisena pidetään syn-isomeeristä muotoa tai seoksia, joissa syn-isomeerinen muoto esiintyy vallitsevana.

Edullisena pidettyjä yhdisteitä ovat:

Metyleeni-(6R,7R)-7- $\sqrt{2}$ -(2-furyyli)-2-(metoksi-imino)-asetamido $\sqrt{8}$ -okso-3- $\{[(1,4,5,6\text{-tetrahydro-4-metyyli-5,6-diokso-as-triatsin-3-yyli})\text{tio}] \text{metyyli}\}$ -5-tia-1-atsabisyklo $\sqrt{4,2,0}$ okt-2-eeni-2-karboksyylaatti-pivalaatti (Z-isomeeri),

metyleeni-(6R,7R)-3- $\{[(2,5\text{-dihydro-2-metyyli-5-okso-6-}[(\text{pi-valoyylioksi})\text{-metoksi}]\text{-as-triatsin-3-yyli/tio}] \text{metyyli}\}$ -7- $\sqrt{2}$ -(2-furyyli)-2-(metoksi-imino)asetamido $\sqrt{8}$ -okso-5-tia-1-atsabisyklo $\sqrt{4,2,0}$ okt-2-eeni-2-karboksyylaatti-pivalaatti (Z-isomeeri), ja niiden hydraatit.

Keksinnön mukaisia kefalosporiiniestereitä ja -eettereitä valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että suoritetaan kaavan I mukaiselle karboksyylihapolle tai enolille vastaava esteröinti tai eetteröinti, jonka jälkeen reaktiotuote haluttaessa muutetaan hydraatiksi.

Keksinnön mukaisen menetelmän mukaisesti annetaan kaavan I mukaisen karboksyylihapon reagoida edullisesti vastaavan, esteriryhmän sisältävän halogenidin kanssa, edullisesti jodidin kanssa. Reaktiota voidaan kiihdyttää emäksen avulla, esim. alkalimetallihydroksidin tai -karbonaatin avulla, tai orgaanisen amiinin, kuten trietyyliamiinin avulla. Ryhmän b_2 - joka toimii enolisesti - läsnäollessa eetteröidään tämä vastaavan, helposti hydrolysoitavan eetterin muodostuessa. Tällöin käytetään edullisesti ylimäärää vastaavaa halogenidia. Esteröinti-/eetteröintireaktio suoritetaan edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliasetamidissa, heksametyylifosforihappobromidissa, dimetyylisulfoksidissa tai, edullisesti, dimetyyliformamidissa. Lämpötila on edullisesti noin 0 - 40°C:een välillä.

Mahdollisesti saatu, kaavan I mukaisen yhdisteen syn/anti-seos voidaan erottaa vastaaviksi syn- ja anti-muodoiksi tavanomaisella tavalla, esimerkiksi kiteyttämällä uudelleen tai kromatografisten menetelmien avulla käyttäen sopivia liuottimia tai liuotinseoksia.

Keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on antibioot-tivaikutus, erityisesti bakterisidinen vaikutus. Niiden vaikutus-spektri on laaja ja käsittää gram-positiiviset ja gram-negatiivi-set mikro-organismit, mukaanluettuna β -laktamaasia muodostavat sta-fylokokit ja erilaiset β -laktamaasia muodostavat gram-negatiiviset bakteerit, kuten esim. Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Proteus- ja Klebsiella-lajit.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan käyt-tää infektiotautien hoitoon ja ennaltaehkäisyyn. Aikuisten kohdalla on päivittäinen annos noin 1 g - noin 4 g. Tuotteita voidaan antaa sekä oraalisesti että myös parenteraalisesti.

Farmakologisten kokeiden tulokset

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden antimikrobi-ellisen vaikutuksen osoittamiseksi tutkittiin seuraavia tyypilli-siä edustajia:

Tuote A: metyleeni-(6R,7R)-7-[2-(2-furyyli)-2-(metoksi-imino)aset-amido]-8-okso-3-{[(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyyli]-5,6-di-okso-as-triatsin-3-yyli)tio]-metyyli}-5-tia-1-atsabisyklo-[4,2,0]okt-2-eeni-2-karboksylaatti-pivalaatti (Z-isomeeri)

Tuote B: metyleeni-(6R,7R)-3-{[2,5-dihydro-2-metyyli-5-okso-6-[pivaloyylioksi)metoksi]-as-triatsin-3-yyli/tio]-metyyli}-7-[2-(2-furyyli)-2-(metoksi-imino)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo-[4,2,0]okt-2-eeni-2-karboksi-pivalaatti (Z isomeeri)

Lisäksi tutkittiin seuraavat rakenteellisesti samantapaiset tunnetut yhdisteet:

Tuote X: natrium-7-(2-tienyyliasetamido)-3-(4-etyyli-5-okso-6-hydroksi-4,5-dihydro-1,2,4-triatsin-3-yyli)-tio]-metyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti (tunnettu ranskalaisesta patentis-ta 2 280 381)

Tuote Y: natrium-7-(2-furyyliasetamido)-3-(4-etyyli-5-okso-6-hydrok-si-4,5-dihydro-1,2,4-triatsin-3-yyli)-tio]-metyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (tunnettu ranskalaisesta patentista 2 280 381; tautomeeri on tunnettu suomalaisesta hakemuk-sesta 751815)

Tuote Z: natrium-(7R)-3-{[(1,2,5,6-tetrahydro-2-metyyli-5,6-diokso-as-triatsin-3-yyli)-tio]-metyyli}-7-[2-(2-tienyyli)-aset-amido]-3-kefeemi-4-karboksylaatti (tunnettu suomalaisesta hakemuksesta 751815)

Aktiivisuus in vivo

Koe-eläimille (5 hiirtä) annetaan intraperitoneaalisesti E. coli'n vesisuspensiota. 1, 2,5 ja 4 tunnin kuluttua annetaan tutkittavaa ainetta suun kautta tai ihon alaisesti. Eloonsääntöeläinten lukumäärä määritetään neljäntenä päivänä. Annetaan eri suuruisia annostuksia ja määritetään interpoloimalla se annos, jota käytettäessä 50 % koe-eläimistä jäi eloon (CD_{50} , mg/kg). Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Tutkittu yhdiste	Aktiivisuus	(CD_{50} , mg/kg)
	suun kautta	ihonalaisesti
A	0,05	0,02
B	0,03	0,02
X	11	0,4
Y	18	0,7
Z	>25	0,5

Kuten taulukosta ilmenee, uudet yhdisteet ovat huomattavasti aktiivisempia kuin tunnetut yhdisteet.

Myrkyllisyys

Määritettiin myös uusien yhdisteiden myrkyllisyys. Koe-eläiminä käytettiin hiiriä, ja yhdisteet annettiin oraalisesti. Todettiin kuolleisuus (LD_{50}) 24 tunnin kuluttua aineen antamisesta. Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Tutkittu yhdiste	A	B
LD_{50} , mg/kg	2500 - 5000	1250 - 2500

Esimerkki 1

Metyleeni-(6R,7R)-7- $\sqrt{2}$ -(2-furyyli)-2-(metoksi-imino)-asetamido-8-okso-3- $\{[(1,4,5,6\text{-tetrahydro-4-metyyli-5,6-diokso-as-triatsin-3-yyli})\text{tio}]\text{metyyli}\}$ -5-tia-1-atsabisyklo $\sqrt{4,2,0}$ okt-2-eeni-2-karboksy-laatti-pivalaatti (Z-isomeeri)

5,2 g:aan (7R)-7- $\sqrt{2}$ -(2-furyyli)-2-(metoksi-imino)-asetamido-3- $\{[(1,4,5,6\text{-tetrahydro-4-metyyli-5,6-diokso-as-triatsin-3-yyli})\text{tio}]\text{metyyli}\}$ -3-kefeemi-4-karboksylihappoa lisätään 30 ml:ssa dimetyyliformamidia 0°C:ssa 2,8 ml trietyyliamiinia ja 5,3 g jodimetyylipivalaattia ja sekoitetaan edelleen 10 min. ajan typpisuojakaasus-

sa. Laimennetaan 250 ml:lla etyyliasetaattia ja uutetaan 5-% natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä. Etyyliasetaatti-liuos kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan. Saatu öljy liuotetaan pieneen määrään etyyliasetaattia ja saostetaan alhaalla kiehuvalle petrolieetterillä. Suodatettu aine liuotetaan etyyliasetaattiin ja kromatografoidaan silikageelillä käyttäen etyyliasetaattia. Yhtenäiset fraktiot haihdutetaan ja saatu öljy saostetaan etyyliasetaatista n-heksaanilla. Imusuodatetaan ja kuivataan, jolloin saadaan otsikossa mainittu yhdiste.

$$[\alpha]_D^{25} = -66,1^{\circ} \quad (c = 1 \text{ etyyliasetaatissa})$$

Aine sisältää 0,3 moolia n-heksaania.

Laskettu: C 48,35 %, H 4,84 %, N 12,76 %, S 9,74 %

Todettu: C 48,17 %, H 5,05 %, N 12,39 %, S 9,60 %.

Esimerkki 2

Metyleeni-(6R,7R)-3-{[2,5-dihydro-2-metyyli-5-okso-6-(pivaloyylioksi)metoksi]-as-triatsin-3-yyli/tio}metyyli}-7-[2-furyyli)-2-(metoksi-imino)-asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4,2,0]okt-2-eeni-2-karboksylaatti-pivalaatti (Z-isomeeri)

5,7 g (Z)-(7R)-[2-(2-furyyli)-2-(metoksi-imino)-asetamido]-3-{[2,5-dihydro-6-hydroksi-2-metyyli-5-okso-as-triatsin-3-yyli)-tio}metyyli}-3-kefeemi-4-karboksyylihappo-dinatriumsuolaa jäähdytetään 30 ml:ssa dimetyyliformamidia 0°C:seen, sekoittaen lisätään 2,8 ml trietyyliamiinia ja sen jälkeen 5,3 g jodimetyylipivalaattia ja sekoitetaan edelleen 10 min. ajan typpisuojausjakaasussa. Sen jälkeen kun on laimennettu 250 ml:lla etyyliasetaattia pestään 5-% natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan 12 Torrin paineessa. Saatu öljy liuotetaan pieneen määrään etyyliasetaattia ja saostetaan alhaalla kiehuvalle petrolieetterillä. Imusuodatettu aine liuotetaan etyyliasetaattiin ja kromatografoidaan silikageelillä käyttäen etyyliasetaattia. Yhtenäiset fraktiot haihdutetaan ja saostetaan etyyliasetaatista alhaalla kiehuvalle petrolieetterillä, jolloin saadaan otsikossa mainittu yhdiste.

$$[\alpha]_D^{25} = -200,2^{\circ} \quad (c = 1, \text{ etyyliasetaatissa})$$

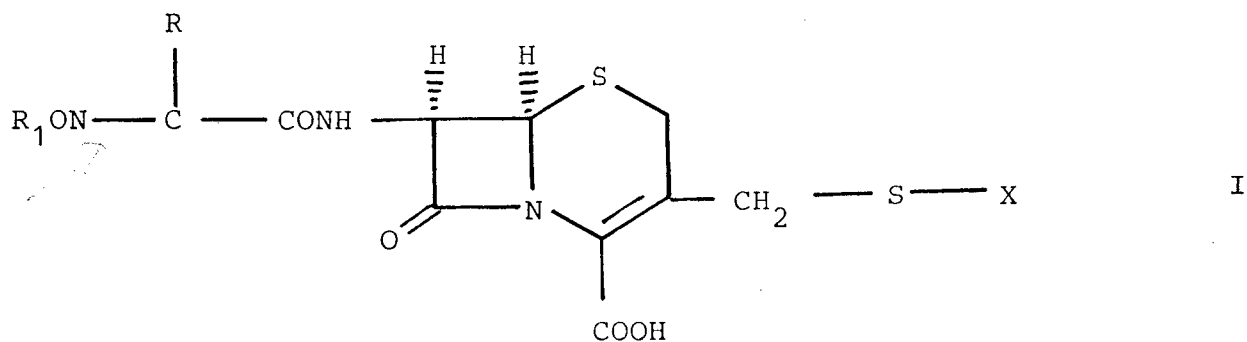
Sulamispiste: alkaen 105°C:sta.

Laskettu: C 49,59 %, H 5,10 %, N 11,19 %, S 8,54 %

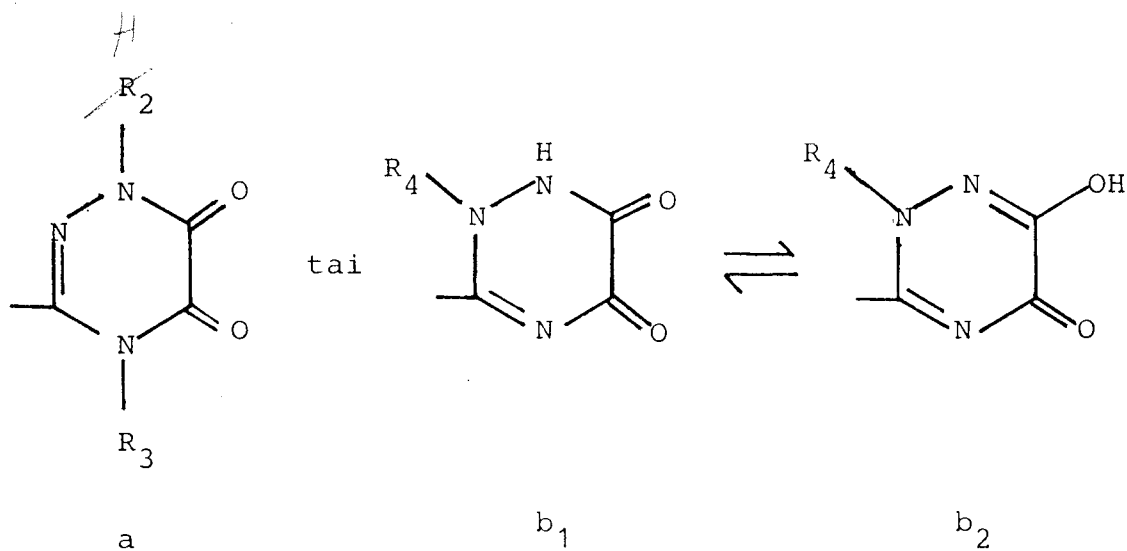
Todettu: C 50,08 %, H 5,22 %, N 11,00 %, S 8,41 %.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan



jossa R on furyyli, R₁ on alempi alkyyli ja X on ryhmä, jolla on jokin seuraavista kaavoista



joissa R₃ ja R₄ on alempi alkyyli,

mukaisten kefalosporiinien helposti hydrolysoitavien esteroiden ja eetteroiden valmistamiseksi, sekä näiden esterien ja eetterien hydraattien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että suoritetaan kaavan I mukaiselle karboksyylihapolle tai enolille vastaava esteröinti tai eetteröinti, jonka jälkeen reaktiotuote haluttaessa muutetaan hydraatiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan I mukaisen karboksyylihapon tai enolin annetaan reagoida emäksen läsnäollessa esteritai eetteriryhmän sisältävän halogenidin kanssa.

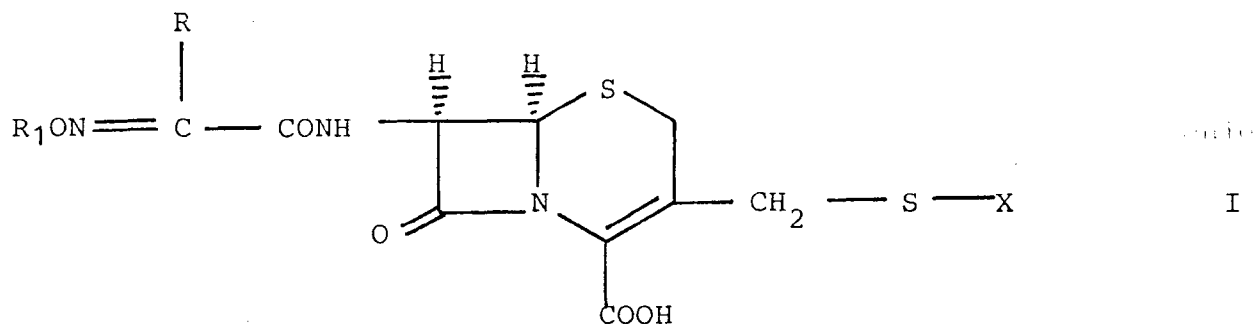
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että emäksenä käytetään trietyyliamiinia ja halogenidina vastaavaa jodidia.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä metyleeni-(6R,7R)-3-{[2,5-dihydro-2-metyyli-5-okso-6-(pivaloyyloksi)-metoksi]-as-triatsin-3-yyli/-tio}metyyli}-7-[2-(2-furyyli)-2-(metoksi-imino)asetamido]-8-okso-5-tia-1-atsabisyklo[4,2,0]okt-2-eeni-2-karboksylaatti-pivalaatin (Z-isomeeri) sekä sen hydraattien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

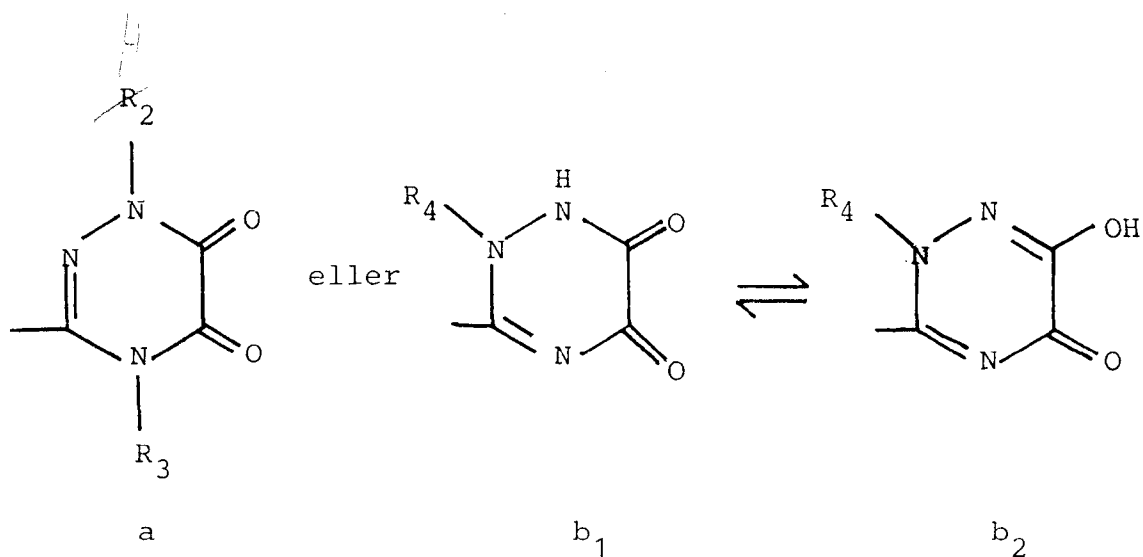
5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä metyleeni-(6R,7R)-7-[2-(2-furyyli)-2-(metoksi-imino)asetamido]-8-okso-3-{[(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyyli-5,6-diokso-as-triatsin-3-yyli)-tio}metyyli}-5-tia-1-atsabisyklo[4,2,⁰okt-2-eeni-2-karboksylaatti-pivalaatin (Z-isomeeri) sekä sen hydraattien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että käytetään vastaavasti substituoituja lähtöyhdisteitä.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av lätt hydrolyserbara estrar och etrar av kefalosporiner med formeln



vari R är furyl, R₁ är lägre alkyl och X är en grupp med någon av följande formler



vari R₄ är lägre alkyl, jämte hydrat av dessa estrar och etrar, k ä n n e t e c k n a t därav, att en karboxylsyra eller enol med formeln I underkastas en motsvarande förestring resp. företring, varefter reaktionsprodukten eventuellt överförs i ett hydrat.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter karboxylsyran resp. enolen med formeln I i närvaro av en bas med en en ester- resp. etergrupp innehållande halogenid.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man såsom bas använder trietylamin och såsom halo-
genid motsvarande jodid.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3 för fram-
ställning av metylen-(6R,7R)-3-{[2,5-dihydro-2-metyl-5-oxo-6-[(pi-
valoyloxi)metoxi]-as-triazin-2-yl/tio]metyl}-7-[2-(2-furyl)-2-(met-
oxiimino)-acetamido]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-
karboxylat-pivalat (Z-isomer) samt dess hydrater, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att man insätter motsvarigt substituerade utgångsför-
eningar.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3 för fram-
ställning av metylen-(6R,7R)-7-[2-(2-furyl)-2-(metoxiimino)acetami-
do]-8-oxo-3-{[(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-5,6-dioxo-as-triazin-3-
yl)tio]metyl}-5-tia-1-azabicyklo[4,2,0]okt-2-en-2-karboxylat-pivalat
(Z-isomer), samt dess hydrater, k ä n n e t e c k n a t därav, att
man insätter motsvarigt substituerade utgångsföreningar.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

781754 (C07D 501/36), 751815 (C07D 501/36)

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI P 64803 (C07D 501/36)

CH

DE

DK

FR P 2280381 (A61K 31/545, C07D 501/18)

GB

NO

SE

US

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

3.5.1985 Ritta A. Hyytiäinen
Allekirjoitus