



**SUOMI—FINLAND**  
**(FI)**

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU**  
**UTLÄGGNINGSSKRIFT 56841**

C (45) Patentti myönnetty 10 04 1980  
Patent meddelat

(51) Kv.lk./Int.Cl.<sup>8</sup> C 07 D 501/04  
C 07 D 499/04

(21) Patenttihakemus — Patentansökning 3206/72  
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 15.11.72  
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag 15.11.72  
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 30.05.73  
(44) Nähtäväksiapanon ja kuuljulkaisun pvm. —  
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 31.12.79  
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 29.11.71

USA(US) 203056

(71) Merck & Co., Inc., 126 E. Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey, USA(US)

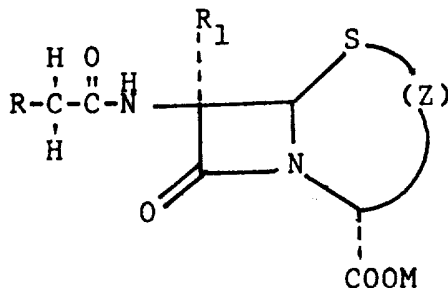
(72) Raymond Armond Firestone, Fanwood, New Jersey, Lovji Dadi Cama,  
Edison, New Jersey, Burton Grant Christensen, Scotch Plains, New Jersey,  
USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä 7-asyyliaminokefalosporaanihappojohdannaisten ja 6-asyyliamino-  
penisillaanihappojohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställ-  
ning av 7-acylaminocefalosporansyraderivat och 6-acylaminopenicillansyra-  
derivat

Tämä keksintö koskee uutta menetelmää yhdisteiden valmistami-  
seksi, jotka tunnetaan kemiallisesti 7-asyyliaminokefalosporaanihappo-  
johdannaisina, joissa on substituentti 7-asemassa, ja 6-asyyliamino-  
penisillaanihappojohdannaisina, joissa on substituentti 6-asemassa.

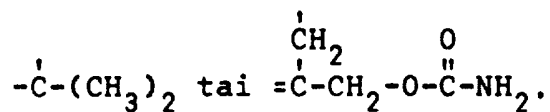
Keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on kaava:



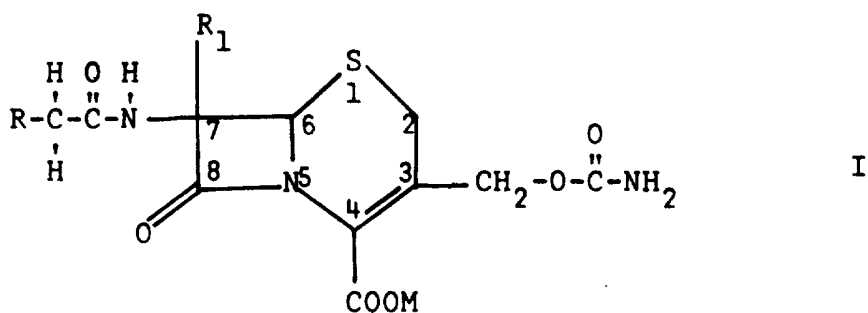
jossa R on fenyyli tai tienyyli, M on natrium, kalium, bentsyyli,  
bentshydriyli tai etoksimetyyli, R<sub>1</sub> on hydroksi, formyylioksi, metoksi

56841

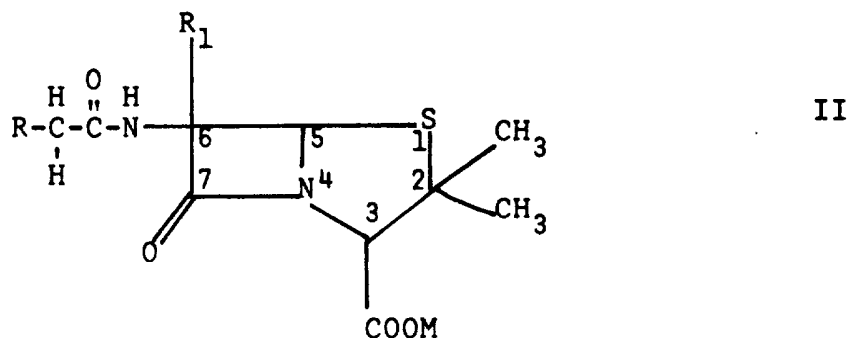
tai syano, ja (Z) on ryhmä



Siten kefalosporaanihappojohdannaisilla on kaava:

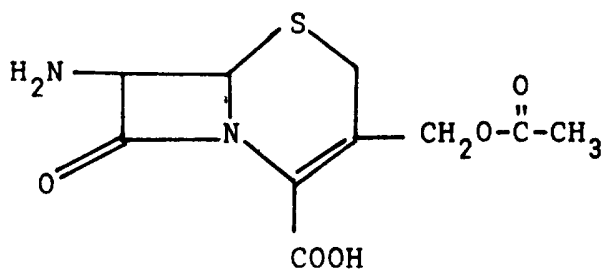


ja penisillaanihappojohdannaisilla on kaava:

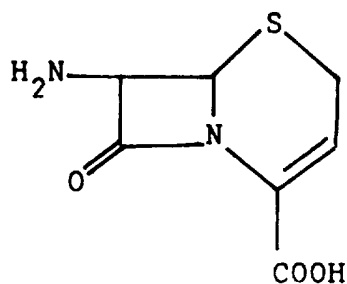


Tässä hakemuksessa käytettyä nimitystä määritellään seuraavasti.

Yhdistettä



kutsutaan 7-aminokefalosporaanihapoksi. Sivuketju 3-asemassa sisältyy luonnostaan nimeen. Vertailun vuoksi runkoa

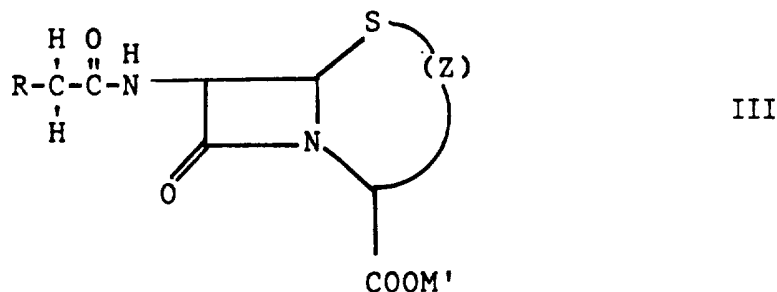


kutsutaan 7-aminodekefalosporaanihapoksi. Tämän yhdisteen johdannaiset, joissa on substituentit 3-asemassa, ovat nimeltään 7-amino-3-R-dekefalosporaanihappoja.

Edellä mainituissa rakennekaavoissa yhdiste I on 7-asyyliamino-7- $R_1$ -3- $CH_2A$ -dekefalosporaanihappo ja yhdiste II on 6-asyyliamino-6- $R_1$ -penisillaanihappo.

Lyhyesti sanottuna keksinnön avulla on aikaansaatu keino halutun  $R_1$ -ryhmän liittämiseksi halutun kefalosporiinin (tai penisilliinin) asemaan 7 (tai 6).

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tällöin tunnusomaista se, että yhdisteen, jolla on kaava



jossa R ja Z merkitsee samaa kuin edellä ja  $M'$  on bentsyyli, bentsyhydriyli tai etoksimetyyli, annetaan reagoida

- a) fenyyllitium-yhdisteen kanssa  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa,
- b) sitten lisätään t-butyylhypokloriittia,
- c) sitten lisätään ekvivalenttinen määrä reagenssia  $R_1H$ , jossa  $R_1$  merkitsee samaa kuin edellä, vastaavan  $R_1$ -substituentin muodostamiseksi, ja että saatu yhdiste mahdollisesti muutetaan sen suolaksi.

Suomalaisessa patenttihakemuksessa 1674/71 on kuvattu menetelmä samanlaisten 6-asyyliamino-6-substituoitu-penisillaanihappojen valmistamiseksi kuin mitä valmistetaan keksinnön mukaisella menetelmällä. Valmistusmenetelmät eroavat kuitenkin olennaisesti toisistaan. Patenttihakemuksen 1674/71 mukaan lähtöaineena on 6-amino-6-substituoitu-penisillaanihapon esteri, joka asyloidaan, kun taas keksinnön mukaisessa menetelmässä lähtöaineena on 6-asyyliamino-penisillaanihappo, johon liitetään 6-asemaan substituentti. Suomalaisessa patenttihakemuksessa 1675/71 on kuvattu vastaavien 7-asyyliamino-7-substituoitu-kefalosporaanihappojen valmistusmenetelmä. Tämäkin menetelmä eroaa olennaisesti keksinnön mukaisesta menetelmästä. Mainitun hake-  
muksen mukaisessa menetelmässä lähtöaineena on 7-diatsokefalospora-naatti, joka muutetaan atsidi-välituotteeksi, johon liitetään 7-ase-

maan substituentti, ja sen jälkeen atsidiryhmä pelkistetään aminoryhmäksi, joka sitten asyloidaan.

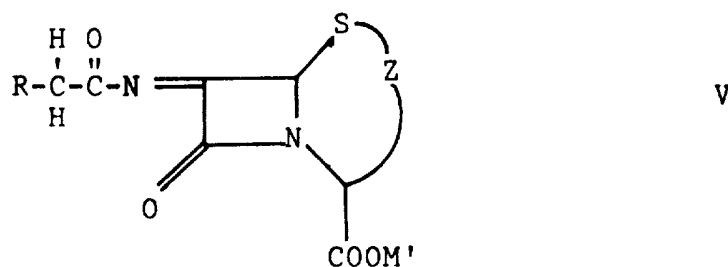
Z:n käyttö keksinnön mukaisen menetelmän kaavassa on tarkoituksenmukaista, koska substituentit voivat riippua renkaan tästä osasta sekä penisilliini- että kefalosporiini-sarjoissa. Keksinnön mukaiseen menetelmään ei vaikuta substituentti kohdassa Z.

Menetelmässä käytetyt lähtöaineet valmistetaan asyloimalla haluttu kefalosporiini tai penisilliini, jossa on vapaa 7- (tai 6-) aminoryhmä. Asyloimisaine on substituoitu etikkahappohalogenidi tai -anhydridi; edullisesti substituoidulla etikkahappokloridilla on kaava:



Vapaan aminon sisältävä yhdiste ja asyloimisaine sekoitetaan keskenään suunnilleen ekvimolaarisissa määrissä inertissä liuottimessa. Reaktio tapahtuu voimakkaasti ja nopeasti päättyen muutamien tuntien kuluessa. 7-asyyliaminokefalosporaani tai 6-asyyliaminopenisilliini (III) otetaan sen jälkeen talteen ja puhdistetaan käyttäen tunnettuja menetelmiä.

Sen jälkeen lähtöaine III liuotetaan inerttiin liuottimeen, esim. metyleenikloridiin, tetrahydrofuraaniin tai senkaltaiseen ja jäähdytetään noin  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen inertissä atmosfäärissä kuten työssä. Sen jälkeen lisätään ekvivalentti fenyylilitiumia. Sen jälkeen kun fenyylilitiumlisäys on päättynyt lisätään 1-3 ekvivalenttia t-butyylhypokloriittia. Tämän viimeksimainitun lisäyksen jälkeen seoksen annetaan olla 1-5 minuuttia ja sen jälkeen saatetaan lämpimämpään lämpötilaan, noin  $-20$  -  $-10^{\circ}\text{C}$ :seen. Tänä aikana muodostuu litium-t-butoksidia in situ. Tämä reagenssi reagoi aktivoituneen välituotteen kanssa reaktioseoksessa muodostaen uuden yhdisteen, jolla on kaava:



jossa R, M' ja Z merkitsee samaa kuin edellä.

Vaikkakin litium-t-butoksidi muodostuen in situ on riittävä keksinnön mukaisen menetelmän toteuttamiseksi, niin on todettu että saanto paranee lisäämällä vielä ekvivalentti litium-t-butoksidia reaktioseokseen ennen kuin seoksen annetaan lämmitä korkeampaan lämpötilaan.

Kun reaktioseos on lämpötilassa  $-20 - -10^{\circ}\text{C}$  ja edullisesti noin  $-17 - 15^{\circ}\text{C}$  lisätään haluttu reagenssi. Reagenssin spesifinen valinta riippuu halutusta ryhmästä kefalosporiinin tai penisilliinin 7- (tai 6-) asemassa. Metanolia käytetään haluttaessa metoksiryhmä; vettä käytetään hydroksiryhmän muodostamiseksi; vetysyanidia käytetään syano-substituentin muodostamiseksi. Formyylioksiryhmä voidaan muodostaa käyttämällä muurahaishappoa reagenssina.

Muita reagensseja voidaan kaikkia kuvata kaavalla:



VI

jossa  $\text{R}_1$  on hydroksi, formyylioksi, metoksi tai syano.

Reagensseja voidaan käyttää paitsi vapaina happoina myös anioneina teriäarisessä aminosuolassa. Sopivia tertiäarisiä amiinikationeja ovat tri-alempi-alkyyliammonium, kuten trietyyliammonium ja pyridinium. Tyypillinen esimerkki käyttökelpoisesta suolasta on trietyyliammoniumformaatti. Tertiäarisiä amiinisuoloja voidaan helposti valmistaa ja käyttää seuraavassa kuvattavassa reaktiossa.

Kaikkia reagensseja käytetään suunnilleen ekvimolaarisissa määrissä. Seoksen annetaan sen jälkeen reagoida samalla haluttaessa sekoittaen 5-60 minuuttia ja lämpötilan annetaan nousta ympäristön lämpötilaan. Sen jälkeen reaktio keskeytetään lisäämällä liuotinta, kuten bentseeniä, joka sisältää pienen määrän etikkahappoa. Sitten liuos pestään ja käsitellään sinänsä tunnetulla tavalla halutun lopputuotteen I tai II saamiseksi.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut yhdisteet ovat käyttökelpoisia bakteerinvastaisena aineena sekä gram-positiivisia että gram-negatiivisia bakteereja vastaan. Lisäksi on niillä todettu olevan vastustuskyky  $\beta$ -laktamaaseihin nähden. Vaikutus-spektriin sisältyy tehokkuus useita bakteereja, mukaanluettuna in vivo *Proteus morgani* ja lisäksi *E. coli*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *S. schottmuelleri*, *K. pneumoniae* AD, *K. pneumoniae* B ja *P. arizoniae* vastaan.

Happoryhmän suojaryhmä kefalosporiininireenkaan 4-asemassa (tai penisilliinin 3-asemassa) voidaan poistaa minkä tahansa keksinnön mukaisen reaktion jälkeen. Poistaminen voidaan suorittaa käyttämällä sinänsä tunnettuja menetelmiä.

Lähtöaineet, jotka ovat käyttökelpoisia keksinnön mukaisissa reaktioissa kuvattujen loppuyhdisteiden valmistamiseksi, voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan, esim. belgialaisen patentin 650,444 tai US-patentin 3,117,126 mukaisesti tai käyttämällä seuraavia valmistuksia.

#### Valmistus 1

3-karbamoyylioksimetyyli-7-aminodekefalosporaanihappo

7-aminokefalosporaanihappoa käsitellään 5-butoksikarbonyyliatsidilla 7 $\beta$ -(t-butoksikarbonyyli)-johdannaisen muodostamiseksi sinänsä tunnetulla tavalla. Tämä johdannainen saadaan sen jälkeen tehokkaaseen kosketukseen citrus-asetyyliesteriäsin kanssa vesipitoisessa fosfaattipuskurissa pH-arvossa 6,5-7 15 tunnin ajan ja 3-hydroksimetyyli-7 $\beta$ -(t-butoksikarbonyyli)amino-dekefalosporaanihappo otetaan talteen saadusta reaktioseoksesta.

0,2 g:aan 3-hydroksimetyyli-7 $\beta$ -(t-butoksikarbonyyli)aminodekefalosporaanihappoa suspensoituna 5 ml:aan asetonitriiliä, jäähdytettyinä 0°C:seen ja pidettynä typpi-atmosfäärissä lisätään 0,15 ml kloorisulfonyyli-isosyanaattia. Reaktioseosta sekoitetaan 70 minuuttia ja sitten haihdutetaan vähennetyssä paineessa kuiviin. Saatu jäännös otetaan 10 ml:aan etyyliasetaatia ja 10 ml:aan 0,1 N fosfaattipuskuria. Vesikerroksen pH saatetaan arvoon noin 1,6 ja seosta sekoitetaan 2 1/2 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen pH saatetaan arvoon noin 8 trikaliumfosfaatin vesiliuoksella ja vesipitoinen faasi eroitetaan. Orgaaninen faasi uutetaan 10 ml:lla fosfaattipuskuria pH-arvossa 8. Yhdistetty vesipitoinen faasi saatetaan pH arvoon 2,1 kloorivetyhapolla ja uutetaan kahdesti etyyliasetaatilla. Etyyliasetattiutteet kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan vähennetyssä paineessa, jolloin saadaan 0,055 g jäännöstä. Tämä jäännös pestään eetterillä 3-karbamoyylioksimetyyli-7 $\beta$ -(t-butoksikarbonyyli)-aminodekefalosporaanihapon saamiseksi, joka otetaan talteen keltaisena aineena.

3-karbamoyylioksimetyyli-7 $\beta$ -(t-butoksikarbonyyli)-aminodekefalosporaanihappoa (0,5 g) 3,5 ml:ssa anisolia sekoitetaan 2 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa 0°C:ssa 5 minuuttia. Saatu reaktioseos haihdutetaan vähennetyssä paineessa 3-karbamoyylioksimetyyli-7-aminodekefalosporaanihapon saamiseksi, joka puhdistetaan kiteyttämällä etyyliasetaatista.

## Valmistus 2

Bentshydriyli-7-(2-tienyyliasetamido)-3-karbamoyylioksimetyyli-dekefalosporanaatti

A. 7-amino-3-karbamoyylioksimetyylidekefalosporaanihappobentshydriyliesteri

272 mg 7-amino-3-karbamoyylioksimetyylidekefalosporaanihappoa lietetään 5 minuuttia 25°C:ssa 7 ml:aan dioksaania yhdessä 170 mg:n kanssa p-tolueenisulfonihappo.H<sub>2</sub>O:ta. Lisätään 2 ml metanolia ja liuottimet poistetaan tyhjössä ja lisätään kahdesti dioksaania ja haihdutetaan tyhjössä. Lisätään 8 ml dioksaania ja sen jälkeen 290 mg difenyylidiatsometaania. Sen jälkeen kun typen haihtuminen on päättynyt tislataan liuotin pois tyhjössä ja jäännöstä sekoitetaan 10 ml:n kanssa metyleenikloridia ja 10 ml:n kanssa vettä, joka sisältää riittävästi K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> pH:n saamiseksi arvoon 8. Kerrokset erotetaan ja vesipitoinen osa uutetaan kahdesti vielä CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan, jolloin jällelle jää öljymäisiä kiteitä. Ne pestään eetterillä, jolloin saadaan kuiva tuote, joka on 7-amino-3-karbamoyylioksimetyylidekefalosporaanihappo-bentshydriyliesteriä, sp. 110-115°C (150 mg; 35 %).

B. Bentshydriyli-3-karbamoyylioksimetyyli-7-(2-tienyyliasetamido)dekefalosporanaatti

452 mg bentshydriyli-7-amino-3-karbamoyylioksimetyylidekefalosporanaattia ja 161 mg tienyyliasetyylikloridia saatetaan reagoimaan 25 ml:ssa metyleenikloridia, joka sisältää 0,5 ml pyridiiniä.

Reaktioseosta pidetään 0°C:ssa 15-60 minuuttia ja sen jälkeen lämpötila nostetaan huoneen lämpötilaan ja pidetään siinä 15-60 minuuttia. Sitten seos pestään vedellä, laimealla fosforihapolla (puskuroitu pH-arvoon 2), vedellä ja laimealla natriumbikarbonaatilla. Kuivataan MgSO<sub>4</sub>:llä, suodatetaan ja haihdutetaan. Raaka kiinteä aine puhdistetaan kromatograafisesti käyttäen silikageeliä ja eluoiden esim. 4:1 suhteessa kloroformi/etyyliasetaatilla. Valmistettu tuote on bentshydriyli-7-(2-tienyyliasetamido)-3-karbamoyylioksimetyylidekefalosporanaatti.

## Valmistus 3

Bentsyyli-6-(2-fenyyliasetamido)-penisillanaatti

6-APAn bentsyyliesterin annetaan reagoida 2-fenyyliasetyylikloridin kanssa käyttäen edellä kuvattuja reaktio-olosuhteita. Tuote bentsyyli-6-(2-fenyyliasetamido)-penisillanaatti otetaan talteen ja identifioidaan.

## Esimerkki 1

Bentsyyli-6 $\alpha$ -metoksi-6 $\beta$ -(2-fenyyliasetamido)-penisillanaatti  
 Bentsyyli-6-(2-fenyyliasetamido)-penisillanaattia (0,25 millimoolia) 5 ml:ssa tetrahydrofuraania jäähdytetään -78°C:seen typpi-atmosfäärissä. Lisätään yksi ekvivalentti (0,109 ml; 2,3 M) fenyyllilitiumia ja sen jälkeen 35 mikrolitraa t-butyylhypokloriittia. Tämän seoksen annetaan seistä 60 sekunttia samalla kun lämpötilan annetaan nousta -17°C:seen ja sen jälkeen lisätään 1 ml metanolia liuokseen. Seos poistetaan jäähauteelta ja sekoitetaan 5 minuuttia ja sitten lisätään 40 ml bentseeniä, joka sisältää 0,1 ml etikkahappoa. Liuos pestään vedellä, joka sisältää pH 2 fosfaattipuskuria, vedellä ja lopuksi vedellä, joka sisältää pH 8 fosfaattipuskuria, kuivataan magnesiumsulfaattilla, suodatetaan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 87 mg raakaa bentsyyli-6 $\alpha$ -metoksi-6 $\beta$ -(2-fenyyliasetamido)-penisillanaattia. Puhdas tuote (13 mg) saadaan sen jälkeen kun on puhdistettu kromatograafisesti käyttäen 5 g silikageeliä ja eluoiden 4:1 kloroformi/etyyliasetaatilla.

IR: ( $\nu$  yksikköinä) 5,65 ( $\beta$ -laktaami), 5,75 (esteri) ja leveä nauha 5,92-6,02 (amidi); NMR: 2,63 ja 2,68 (s, fenyyli) 4,3 (s, 5H) 4,8 (s, bentsyylioksi) 5,53 (s, 3H), 6,35 (s, fenyyliasetyyli) 6,51 (s, metoksi), 8,43 ja 8,61 (gem CH<sub>3</sub>).

## Esimerkki 2

Bentsyyli-6 $\alpha$ -hydroksi-6 $\beta$ -(2-fenyyliasetamido)-penisillanaatti  
 0,106 g (0,25 mmoolia) bentsyyli-6 $\beta$ -(2-fenyyliasetamido)-penisillanaattia 5 ml:ssa tetrahydrofuraania jäähdytetään -78°C:een typpi-atmosfäärissä. Lisätään 1 ekvivalentti (0,109 ml, 2,3 M) fenyyllilitiumia ja sen jälkeen 0,060 ml t-butyylhypokloriittia. 1 minuutin jälkeen -78°C:ssa lisätään liuos, jossa on 0,024 ml t-butyylialkoholia ja 0,109 ml 2,3M fenyyllilitiumia 2 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseos lämmitetään -17°C:seen, jolloin muodostuu imino-väliyhdiste in situ.

Tähän liuokseen lisätään 0,1 ml vettä 2 ml:ssa tetrahydrofuraania -17°C:ssa. Reaktioseosta sekoitetaan 5 minuuttia jäähauteella ja sen jälkeen lisätään 40 ml bentseeniä, joka sisältää 0,1 ml etikkahappoa. Liuos pestään vedellä, joka sisältää pH 2 fosfaattipuskuria, vedellä ja lopuksi vedellä, joka sisältää

pH 8 fosfaattipuskuria, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja suodatetaan ja haihdutetaan, jolloin saadaan raakatuote. Kromatografoimalla käyttäen silikageeliä ja eluoiden 4:1  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$  saadaan 25 mg puhdasta bentsyyli-6 $\alpha$ -hydroksi-6 $\beta$ -(2-fenyyliasetamido)-penisillanaattia.

IR: ( $\nu$  yksikköinä) ( $\text{CHCl}_3$ -liuos): 2,93 (NH,OH) 5,63 ( $\beta$ -laktaami), 5,72 (esteri) 5,92 (amidi); NMR: ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,37 (s, 3-H) 5,47 (s, 5,4) 3,57 (s, bentsyylioksi) 5,17 (s, fenyyliasetyyli). Massa-spektri: 449,250.

#### Esimerkki 3

Bentsyyli-6 $\alpha$ -syano-6 $\beta$ -(2-fenyyliasetamido)-penisillanaatti  
0,106 g bentsyyli-6 $\beta$ -(2-fenyyliasetamido)penisillanaattia  
5 ml:ssa tetrahydrofuraania jäähdytetään  $-78^\circ\text{C}$ :seen typpi-atmosfäärissä. Lisätään 0,109 ml 2,3 M fenyyllilitiumia ja sen jälkeen 0,060 ml t-butyylhypokloriittia. 1 minuutin kuluttua lisätään liuos, jossa on 0,2 ml vetysyanidia ja 0,164 ml fenyyllilitiumia 2 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan 20 minuutin aikana ja sen jälkeen käsitellään esimerkissä 2 kuvatulla tavalla. Kromatografoitaessa saadaan pieni määrä bentsyyli-6 $\alpha$ -syano-6 $\beta$ -(2-fenyyliasetamido)-penisillanaattia, joka identifioidaan massaspektroskopian avulla. Massa-spektri: 449,250.

#### Esimerkki 4

Bentsyyli-6 $\beta$ -(2-fenyyliasetamido)-6 $\alpha$ -formyylioksisipenisillanaatti

Käyttäen esimerkissä 2 kuvattua yleistä menetelmää kuumentaan imino-välituotteen liuosta  $-17^\circ\text{C}$ :ssa 0,075 ml:n kanssa vedetöntä muurahaishappoa ja 0,278 ml ml:n kanssa trietyyliamiinia 4 ml:ssa tetrahydrofuraania. Sen jälkeen kun on sekoitettu 5 minuuttia lisätään 40 ml bentseeniä ja reaktioseos pestään kahdesti vedellä. Seos puhdistetaan edellä kuvatulla tavalla, jolloin saadaan 9 mg bentsyyli-6 $\beta$ -(2-fenyyliasetamido)-6 $\alpha$ -formyylioksisipenisillanaattia.

IR ( $\nu$  yksikköinä) ( $\text{CHCl}_3$ ): 2,9 (NH) 5,63 ( $\beta$ -laktaami) 5,72 (esteri) 5,92 (amidi); NMR: ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,61 (s, fenyyliasetyyli), 4,38 (s, 3-H), 5,18 (s, bentsyylioksi) 5,55 (s, 5-H); Massa-spektri: 468,250.

## Esimerkki 5

Bentshydriyli-7 $\beta$ -(2-tienyyliasetamido)-7 $\alpha$ -metoksi-3-karbamoyylioksimetyyli-dekefalosporanaatti

Käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menetelmää ja käyttäen bentshydriyli-7 $\beta$ -(2-tienyyliasetamido)-3-karbamoyylioksimetyyli-dekefalosporanaattia lähtöaineena saadaan bentshydriyli-7 $\beta$ -(2-tienyyliasetamido)-7 $\alpha$ -metoksi-3-karbamoyylioksimetyyli-dekefalosporanaatti. TLC:llä se antaa yksinkertaisen täplän. IR: (CHCl<sub>3</sub>) 1740, 1800 cm<sup>-1</sup>; UV:  $\lambda$  maks. 263, um  $\epsilon$  5800  
NMR: (liuotin - CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 3,45 (-OCH<sub>3</sub>, s),  $\sim$  3,4 (2-H<sub>2</sub>, d), 5,02 (6-H, s),  $\sim$  4,92 (10-H<sub>2</sub>, osaksi näkyvä), 3,85 (13-H<sub>2</sub>, s).

## Esimerkki 6

3-karbamoyylioksimetyyli-7-metoksi-7-(2-tienyyliasetamido)-dekefalosporaanihappo

300 mg bentshydriyli-3-karbamoyylioksimetyyli-7-metoksi-7-(2-tienyyliasetamido)-dekefalosporanaattia 0,5 ml:ssa anisolia ja 2,5 ml:ssa trifluorietikkahappoa saatetaan reagoimaan 15 minuuttia 10°C:ssa. Saatu seos haihdutetaan vähennetyssä paineessa ja huuhdotaan kahdesti anisolilla. Jäännös liuotetaan metyleenikloridiin ja huuhdotaan natriumbikarbonaatin 5 %:lla liuoksella. Vesiliuos saatetaan pH-arvoon 1,8 5 %:lla fosforihapolla ja huuhdotaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen liuos kuivataan ja haihdutetaan puhtaan 3-karbamoyylioksimetyyli-7-metoksi-7-(2-tienyyliasetamido)-dekefalosporaanihapon saamiseksi, sp. 165-167°C. UV- ja NMR-analyysit antavat arvot, jotka ovat yhdenmukaiset oletetun rakenteen kanssa.

UV: (pH 7 puskuri)  $\lambda$  maks. 263, u  $\epsilon$  8840; 236, u  $\epsilon$  14000  $\alpha$  D (C=1, CH<sub>3</sub>OH)=+199°

NMR: (liuotin - CD<sub>3</sub>CN + D<sub>2</sub>O)  $\delta$  = 3,48 (-OCH<sub>3</sub>, s),  $\sim$  3,4 (2-H<sub>2</sub>, osaksi näkyvä), 5,05 (6-H, s), 4,91 (10-H<sub>2</sub>, d), 3,86 (13-H<sub>2</sub>, s).

Alkuaineanalyysi C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>:

Lask: C, 44,96; H, 4,01; N, 9,83;

Löyd.: C, 44,86; H, 3,99; N, 9,21; S, 15,00.

## Esimerkki 7

Natrium-3-karbamoyylioksimetyyli-7-metoksi-7-(2-tienyyliasetamido)-dekefalosporanaatti

Esimerkin 6 mukaisesti, mutta säätämällä pH arvoon 8,0 laimeal-

la natriumhydroksidilla ja väkevöimällä tyhjössä liuottimien poistamiseksi saadaan 3-karbamoyylioksimetyyli-7-metoksi-7-(2-tienyyliasetamido)dekefalosporaanihapon mononatriumsuola.

#### Esimerkki 8

7-(2-tienyyli)asetamido-7-metoksi-3-karbamoyylioksimetyyli-dekefalosporaanihapon etoksimetyyliesteri

Fenyyllilitiumia (0,1 millimoolia) bentseenin ja heksaanin 2,4M liuoksessa lisätään hyvin sekoitettuun liuokseen, jossa on 114 ml 7-(2-tienyyli)asetamido-3-karbamoyylioksimetyyli-dekefalosporaanihappo-etoksimetyyliesteriä 20 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania  $-78^{\circ}\text{C}$ :ssa. Minuutin kuluttua lisätään liuos, jossa on 30,1 t-butyylihypokloriittia, 0,5 ml kuivaa metanolia ja 2 ml tetrahydrofuraania jäähdytettynä  $-78^{\circ}\text{C}$ :seen. 15 minuutin kuluttua reaktio keskeytetään lisäämällä 0,1 ml etikkahappoa. Liuos lämmitetään huoneenlämpötilaan ja lisätään 5 ml 0,1 M fosfaattipuskuria ( $\text{pH} = 7,0$ ). Orgaaniset liuottimet haihdutetaan paineessa. Märkää jäänöstä käsitellään 30 ml:lla etyyliasetaattia ja vesikerroksen  $\text{pH}$  saatetaan arvoon 8,0 lisäämällä natriumhydridiä. Sitten vesikerros erotetaan ja uutetaan 5 ml:lla etyyliasetaattia. Etyyliasetaatifraktiot yhdistetään ja pestään natriumtiosulfaatin ja natriumkloridin vesiliuoksilla. Senjälkeen kun on kuivattu vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettu ja liuotin haihdutettu saadaan 1,22 mg (45 % saanto) keltaista ainetta. UV- ja NMR-arvot ovat identtisiä halutun tuotteen arvojen kanssa, joka tuote on 7-(2-tienyyli)asetamido-7-metoksi-3-karbamoyylioksimetyyli-dekefalosporaanihapon etoksimetyyliesteri. NMR osoittaa metoksinauhan kohdassa  $\Delta 3,4$ , joka vastaa muilla menetelmillä valmistetun tuotteen arvoa. UV-piikit metanolissa osoittavat arvoja  $E\%$  125 kohdassa  $\lambda 263$  ja  $E\%$  243 kohdassa  $\lambda 237$ .

Etoksimetyyliesteri pelkistetään käsittelemällä yhdistettä laimeassa kloorivetyhapossa huoneenlämpötilassa. Sitten liuosta käsitellään natriumhydroksidilla lopputuotteen natriumsuolan saamiseksi (98 % saanto). Natriumsuola on valkoista ainetta, jolla ei ole tarkkaa sulamis- tai hajoamispistettä. UV-absorptio, optinen kiertokulma ja IR-absorptio ovat seuraavat:

UV-absorptio (fosfaattipuskurin 1% vesiliuoksessa pH-arvossa 6,0).

1 %

A 1 cm. kohdassa 261 nm = 200

1 %

A 1 cm. kohdassa 236 nm = 334

Optinen kiertokulma  $\left[\alpha\right]_D^{25}$  (C = 1 vesipitoisessa puskurissa pH-arvossa 7,0).

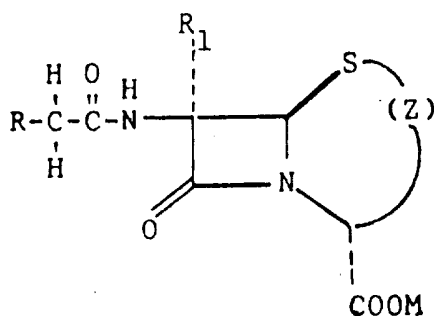
= 183°C.

IR-absorptio (KBr-menetelmä). Maksimi-arvot todetaan lähellä seuraavia aaltolukuja ( $\text{cm}^{-1}$ ) tai aaltopituuksia ( $\mu\text{m}$ )

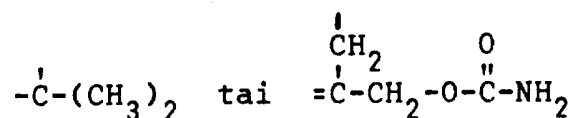
|                       |                        |
|-----------------------|------------------------|
| 3280 $\text{cm}^{-1}$ | (3,05 $\mu\text{m}$ )  |
| 1760 $\text{cm}^{-1}$ | (5,70 $\mu\text{m}$ )  |
| 1680 $\text{cm}^{-1}$ | (5,95 $\mu\text{m}$ )  |
| 1600 $\text{cm}^{-1}$ | (6,25 $\mu\text{m}$ )  |
| 1390 $\text{cm}^{-1}$ | (7,15 $\mu\text{m}$ )  |
| 1320 $\text{cm}^{-1}$ | (7,80 $\mu\text{m}$ )  |
| 1080 $\text{cm}^{-1}$ | (9,25 $\mu\text{m}$ ). |

## Patenttivaatimus:

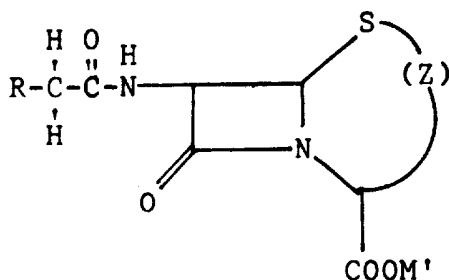
Menetelmä 7-asyyliaminokefalosporaanihappojohdannaisten ja 6-asyyliaminopenisillaanihappojohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava



jossa R on fenyyli tai tienyyli, M on natrium, kalium, bentsyyli, bentshydriyli tai etoksimetyyli,  $R_1$  on hydroksi, formyylioni, metoksi tai syano, ja (Z) on ryhmä



t u n n e t t u siitä, että yhdisteen, jolla on kaava:

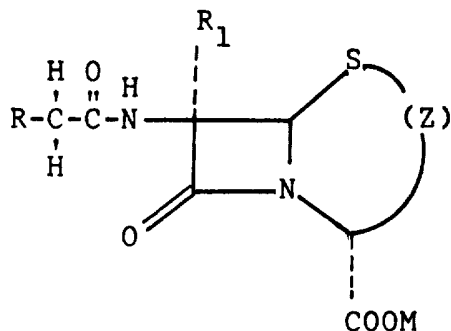


jossa R ja Z merkitsee samaa kuin edellä ja M' on bentsyyli, bentshydriyli tai etoksimetyyli, annetaan reagoida

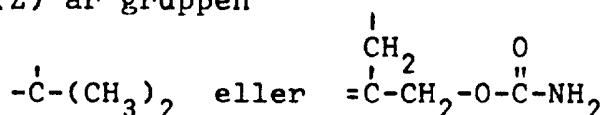
- fenyylilithium-yhdisteen kanssa  $-78^\circ\text{C}$ :ssa,
- sitten lisätään t-butyylhypokloriittia,
- sitten lisätään ekvivalenttinen määrä reagenssia  $R_1\text{H}$ , jossa  $R_1$  merkitsee samaa kuin edellä, vastaavan  $R_1$ -substituentin muodostamiseksi, ja että saatu yhdiste mahdollisesti muutetaan sen suolaksi.

## Patentkrav:

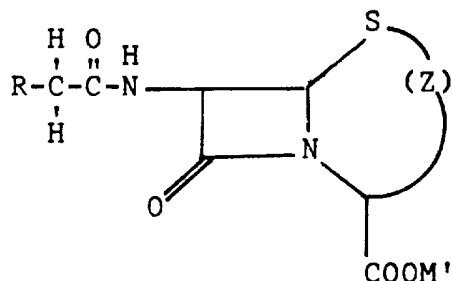
Förfarande för framställning av 7-acylaminocefalosporansyra-derivat och 6-acylaminopenicillansyraderivat med formel



vari R är fenyl eller tienyl, M är natrium, kalium, bensyl, benshydryl eller etoximetyl,  $R_1$  är hydroxi, formyloxi, metoxi eller cyano, och (Z) är gruppen



k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar en förening med formel:



vari R och Z är såsom ovan definierats och M' är bensyl, benshydryl eller etoximetyl med

- en fenyllitiumförening vid  $-78^\circ\text{C}$ ,
- varefter t-butylhypoklorit tillsätts,
- varefter man tillsätter en ekvivalent mängd av reagensen  $R_1\text{H}$ , vari  $R_1$  är såsom ovan definierats, för bildande av motsvarande  $R_1$ -substituent, och att den erhållna föreningen möjligen omvandlas till dess salt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar:  
1674/71, 1675/71