



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

73221

C Patentti myönnetty
(45) Patent meddelat 10 09 1987

(51) Kv.Ik.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 501/36

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning 824043
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 24.11.82
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag 24.11.82
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 02.06.83
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 29.05.87
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet 01.12.81

Ranska-Frankrike(FR) 8122506
Toteennäytetty-Styrkt

(71) Sanofi, 40 Avenue George V, Paris, Ranska-Frankrike(FR)

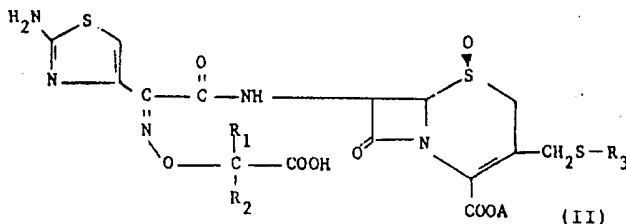
(72) Bernard Labeeuw, Montpellier, Ali Salhi, Saint-Gely-du-Fesc,
Ranska-Frankrike(FR)

(74) Oy Kolster Ab

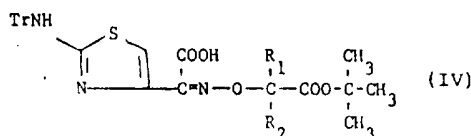
(54) Menetelmä uusien 7-/2-(2-amino-4-tiaatsolyyli)oksi-iminoasetamido/-3-
-kefem-3-heterosyklyylitiometyyli-4-karboksylihappo-1-S-oksidiä
valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya 7-/2-(2-amino-
-4-tiazolyli)oxiiminoacetamido/-3-cefem-3-heterocyklylitiometyl-4-
-karboksylsyra-1-S-oxider

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee uusien, 3-asemassa ryhmällä hetero-
syklinen tähte-tiometyyli substituotujen kefalo-
sporiinien valmistusta, joiden yleinen kaava on (II)



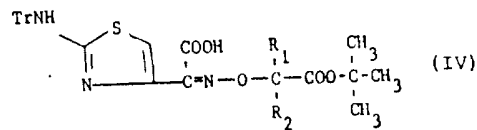
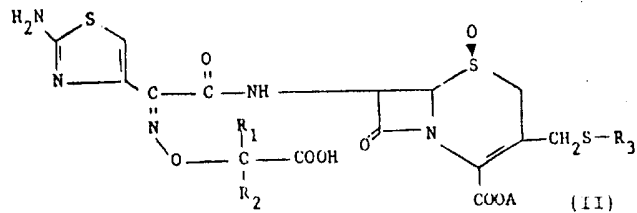
jossa $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ tai R_1 ja R_2 muodostavat yh-
dessä 1,3-propyleeniryhmän, A on H, kationi, es-
teri tai hemiasetaali ja R_3 on heterosyklinen rengas,
joka käsittää viisi tai kuusi atomia, joista ainakin yk-
si on typpiatomi. Keksinnön mukaisessa valmistuk-
sessa suoritetaan peräkkäin seuraavat vaiheet:
t-butyyl-7-amino-3-bromimetyyli-3-kefemkarboksy-
laatti-S-1-oksidi asyloidaan hapolla, jonka kaava
on (IV)



jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (II) ja Tr on trityyliryhmä; saatu yhdiste saatetaan reagoimaan tiolin kanssa, jonka kaava on R_3SH ; amiinin ja hapon suojaryhmät poistetaan tunnetuilla tavoilla.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser framställning av nya cefalosporiner, vilka är substituerade i 3-ställningen med gruppen heterocyklisk rest-tiometyl och vilka har den allmänna formeln (II), vari $R_1 = R_2 = CH_3$ eller R_1 och R_2 bildar tillsammans en 1,3-propylengrupp, A är H, en katjon, en ester eller en hemiacetal och R_3 är en heterocyklisk ring omfattande 5 eller 6 atomer, av vilka åtminstone en utgörs av en kväveatom. Vid framställningen enligt uppfinningen utförs successivt följande steg:
t-butyl-7-amino-3-brommetyl-3-cefemkarboxylat-S-1-oxid acyleras med en syra med formeln (IV), vari R_1 och R_2 har samma betydelse som i formeln (II) och Tr är en tritylgrupp;
den erhållna föreningen omsätts med en tiol med formeln R_3SH ;
skyddsgrupperna för amin och syra avlägsnas på kända sätt.

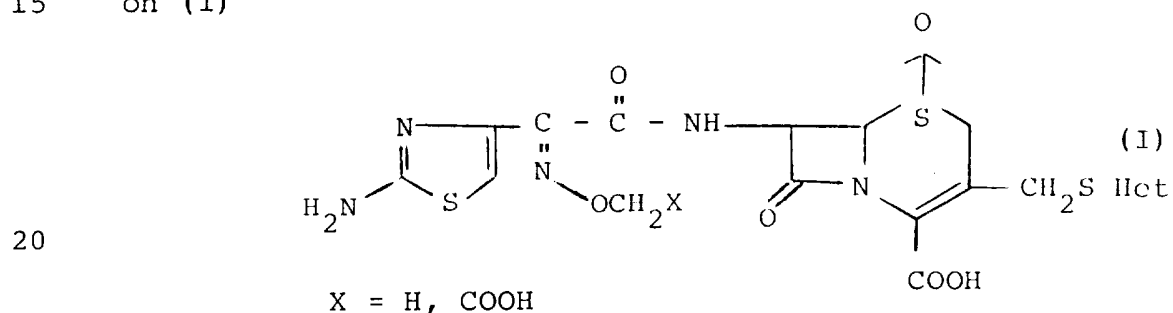


Menetelmä uusien 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)oksi-iminoaset-
amido]-3-kefem-3-heterosyklyylitiometyyli-4-karboksyylihappo-
1-S-oksidiin valmistamiseksi

5 Tämä keksintö koskee menetelmää uusien kefalosporiini-
riinijohdannaisten valmistamiseksi.

Erityisesti keksintö viittaa uusiin kefalosporiini-
neihin, jotka on substituoitu 3-asemassa Het-S-CH₂- ryh-
mällä, jossa Het tarkoittaa heterosyklistä 5-rengasta,
10 jossa on ainakin 2 typpiatomia ja mahdollisesti yksi rik-
kiatomi, tai heterosyklistä 6-rengasta, jossa on 1 typpi-
piatomi.

BE-patentissa n:o 866 038 on kuvattu muun muassa
sarja kefalosporiinisulfoksidaa, joiden yleinen kaava
15 on (I)

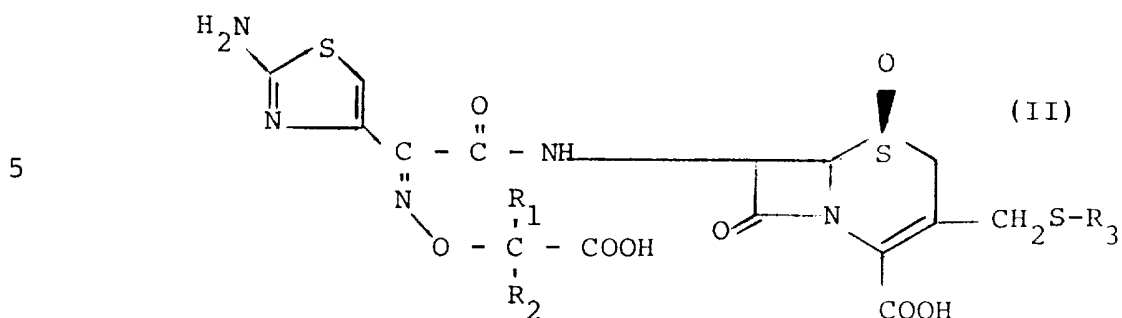


jossa Het tarkoittaa heterosyklistä 5- tai 6-rengasta ja
etenkin 1,2,3-triatsolia, 1,3,4-triatsolia, 1,3,4-tiadiat-
25 solia, tetratsolia tai 2-pyridyyliryhmää mahdollisesti
substituoituina.

Kefalosporiinien uskotaan yleisesti vaikuttavan
hyvin voimakkaasti Gram-positiivisia ja Gram-negatiivi-
30 sia bakteereita vastaan ja olevan tehokkaita penisilli-
naasia tuottavia stafylokokkeja vastaan.

Keksinnön mukaisilla kefalosporiineilla on hyvin
erilainen bakterikirjo kuin edellä mainitun patentin
mukaisilla yhdisteillä. Itse asiassa keksinnön yhdisteil-
lä on huomattava vaikutus enterobakteereihin, mukaanluet-
35 tuina β -laktamaaseja tuottavat bakteerit, samalla kun ne
vaikuttavat hyvin heikosti stafylokokkeihin.

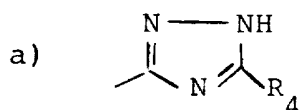
Uusien kefalosporiinien yleinen kaava on:



jossa

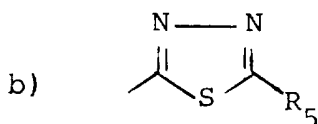
- 10
- R_1 ja R_2 toisistaan riippumatta tarkoittavat metyyli-
 - ryhmää, tai
 - R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä 1,3-propyleeniryhmän;
 - R_3 esittää heterorengasta, jonka kaava on

15



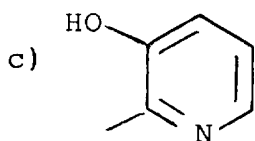
jossa $R_4 = H, NH_2$

20



jossa $R_5 = NH_2SH$

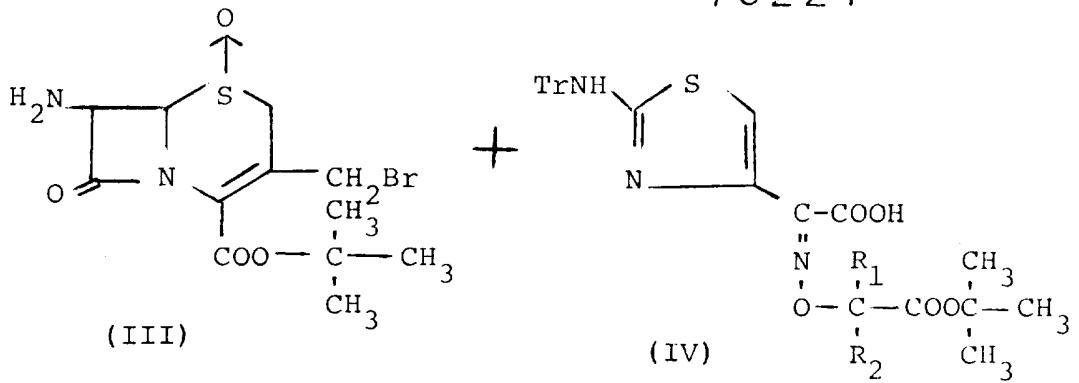
25



30

Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

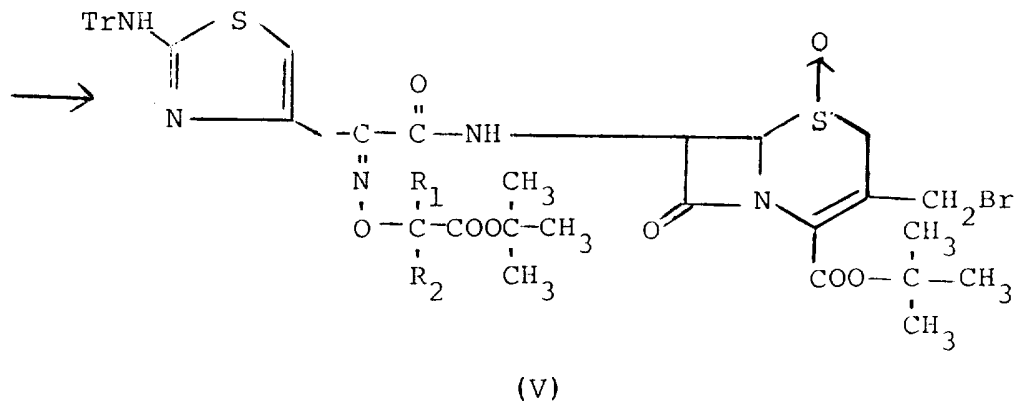
5



Tr = trityyli

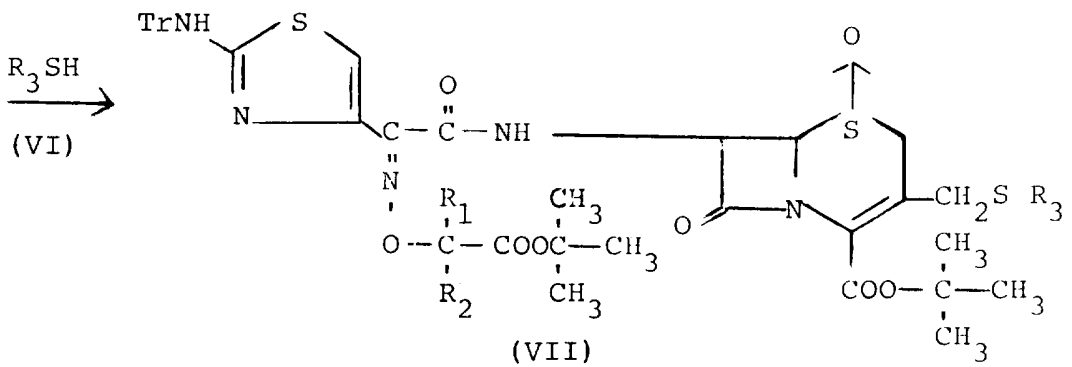
10

15



20

25



30



35

Ensimmäisessä vaiheessa asyloidaan 7-amino-3-bromimetyyli-3-kefemkarboksyylihapon tert-butyyliesterin l-S-oksidi (III) hapolla (LV). Ennen asylointireaktiota on

suotavaa suojata hapon (IV) aminoryhmä ryhmällä, joka on lopuksi helppo poistaa.

5 Voidaan käyttää orgaanisissa synteeseissä tavallisesti käytettäviä aminon suojaryhmiä ja erityisesti trityyliryhmää.

Asylointireaktion suorittamiseksi on välttämätöntä aktivoida yhdisteen (IV) karboksyyliiryhmä edullisesti muuttamalla happo anhydridiksi käyttämällä jotakin karbodi-imidiä kuten disykloheksyylikarbodi-imidiä.

10 Aktivointireaktio suoritetaan sopivassa orgaanisessa liuottimessa kuten tetrahydrofuraanissa 0-50°C:n lämpötilassa ja edullisesti huoneen lämpötilassa. Aktivointireaktiota helpottaa näissä olosuhteissa jonkin hydroksyloidun johdannaisen kuten l-hydroksibentsotriatsolin lisäys.

15 Näin saatu asylointireagenssin liuos, josta on poistettu muodostunut disykloheksyyliurea suodattamalla, lisätään yhdisteen (III) liuokseen liuottimessa kuten dimetyyliformamidissa. Näiden kahden reagenssin lisäys voidaan myös suorittaa päinvastaisessa järjestyksessä.

20 Antamalla näin saadun yhdisteen (V) reagoida tiolin R_3SH (VI) kanssa, joka on mahdollisesti substituoitu heterorenkassa, saadaan yhdiste (VII). Reaktio suoritetaan saattamalla nämä kaksi reagenssia reagoimaan keskenään sopivassa liuottimessa kuten dimetyyliformamidissa tai N,N-dimetyyliasetamidissa 0-50°C:n lämpötilassa ja edullisesti huoneen lämpötilassa. Reaktio suoritetaan alkaalisen reagenssin kuten trietyyliamiinin tai kaliumbikarbonaatin läsnäollessa.

30 Yhdiste (VII) eristetään laimentamalla vedellä, puhdistetaan sitten tavanomaisilla menetelmillä ja erityisesti silikageelikromatografialla.

35 Tioli voidaan myös korvata natriumsuolallaan. Reaktiossa käytetään samoja liuottimia ja toimitaan siis ilman alkaalista ainetta.

Lopuksi, jotta päästäisiin yhdisteisiin (II), poistetaan aminon suojaryhmä tunnetulla menetelmällä, erityisesti hydrolysoimalla happamassa ympäristössä käyttämällä epäorgaanista tai orgaanista happoa kuten kloorivetyhappoa etikkahapossa tai trifluorietikkahapossa.

Mitä tulee tässä menetelmässä käytettyihin raaka-aineisiin, yhdisteet (III) ja yhdisteet (IV) sekä niiden johdannaiset, joissa aminoryhmä on suojattu, ovat tunnettuja.

Syn ja anti-isomeerit saadaan valitsemalla sopivat reagenssit.

Seuraavien esimerkkien avulla voi paremmin ymmärtää keksintöä.

Niin kuin on tavallista tämän sukuisilla yhdisteillä, seuraavilla keksinnön mukaisilla yhdisteillä ei ole selvää sulamispistettä eivätkä pelkästään hajoamislämpötilat riitä luonnehtimaan niitä.

Yhdisteet karakterisoidaan siten ydinmagneettisten resonanssispektriensä avulla 60 MHz:n taajuudella heksadimetyylisiloksaani sisäisenä standardina.

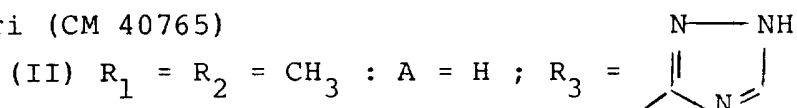
Seuraavia lyhenteitä käytetään:

- S : singletti
- D : dupletti
- Q = kvartetti
- D de D : dupletin dupletti
- S. E. : leventynyt singletti
- AB : AB-systeemi
- J : esittää kytkentä vakiota

Lisäksi alkuaineiden mikroanalyysit on suoritettu kussakin tapauksessa ja ovat sopusoinnussa annettujen kaavojen kanssa.

Esimerkki 1

7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(2-karboksi-2-propyylioksi-imino)asetamido-7-3-(1H-1,2,4-triatsoli-3-yyli-tiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihapon 1S-oksidin syn-isomeeri (CM 40765)



a) 7-[(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(2-t-butoksi-karbonyyli-2-propyylioksi-imino)asetamido]-3-bromimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylihapon tert-butyyliesterin 1S-oksidin syn-isomeeri.

5 (V) $R_1 = R_2 = CH_3$

Liukseen, jossa on 5 g 7-amino-3-bromimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylihapon tert-butyyliesterin 1S-oksidin hydrokloridia 90 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 1,72 ml trietyyliamiinia, 7,57 g 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(2-t-butoksikarbonyyli-2-propyylioksi-imino)etikkahappoa, 2,84 g disykloheksyylikarbodi-imidiä ja 0,1 g hydroksibentsotriatsolia. Seosta sekoitetaan 15 tuntia huoneen lämpötilassa, sitten suodatetaan muodostunut disykloheksyyliurea.

15 Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös kromatografoidaan silikageelipylväessä (250 g). Eluotaessa heksaani-etyyliasetatin 50/50 (til/til) seoksella saadaan 4,3 g haluttua yhdistettä.

NMR-spektri (deuteroidussa dimetyylisulfoksidi-liuoksessa)

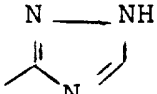
1H 8,70 ppm:ssä (NH-Trit, S) - 1H 8,07 ppm:ssä (NH-CO, D, J=9 Hz) - 15 H 7,25 ppm:ssä (H trit, S) - 1 H 6,72 ppm:ssä (H tiatsoli, S) - 1 H 5,88 ppm:ssä (H_7 , D de D, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 4$ Hz) - 1H 4,96 ppm:ssä (H_6 , D, J = 4 Hz) - 2 H 4,50 ppm:ssä (CH_2Br , AB, $J_{AB} = 12$ Hz) - 2 H 3,77 ppm:ssä

(CH_2 asemassa 2, S. e.) - 9 H 1,45 ppm:ssä ($- \overset{\overset{CH_3}{|}}{C} - CH_3$, S)

S) - 6 H, 1,37 ppm:ssä

30 ($- \overset{\overset{CH_3}{|}}{C} -$, S) - 9 H 1,27 ppm:ssä ($- \overset{\overset{CH_3}{|}}{C} - CH_3$, S).

b) 7-[(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(2-t-butoksi-karbonyyli-2-propyylioksi-imino)asetamido]-3-(1H-1,2,4-triatsoli-3-yyliotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylihapon tert-butyyliesterin 1S-oksidin syn-isomeeri

(VII) $R_1 = R_2 = CH_3$; $R_3 =$ 

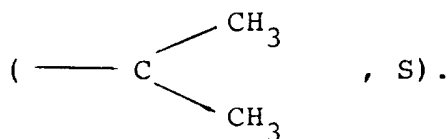
Liuokseen, jossa on 2,8 g edellä saatua bromattua johdannaista 20 ml:ssa N,N-dimetyyliasetamia, lisätään 0,308 g 3-merkaptio-1H-1,2,4-triatsolia ja sitten 0,4 ml trietyyliamiinia. Kolmen tunnin sekoituksen jälkeen huoneen lämpötilassa liuotin haihdutetaan vakuuissa ja jäännös liuotetaan 80 ml:aan metyleenikloridia. Kromatografoidaan 120 g:n silikageelipylväässä. Eluoitaessa etyyliasetaatilla saadaan 2,3 g haluttua yhdistettä.

c) - CM 40 765

10 Sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa 1,6 g edellä saatua yhdistettä 10 ml:ssa trifluorietikkahappoa. Haihdutetaan vakuuissa, kunnes on jäljellä 5-6 ml, sitten saostetaan lisäämällä 200 ml vedetöntä eetteriä. Sakka kuivataan ilmassa, pestään vedettömällä eetterillä ja kuivataan. Edellinen vaihe toistetaan kerran, jolloin saadaan samalla tavalla 0,6 g haluttua yhdistettä.

NMR-spektri

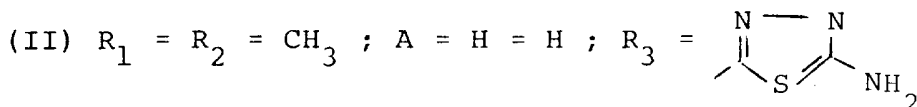
5 H (9:n ja 10,5:n ppm:n välillä) (NH triotsoli, NH₂, 2 COOH, S e.) - 2H 8,40 ppm:ssä (NHCO, H triatsoli, M) - 1 H 6,87 ppm:ssä (H tiatsoli, S) - 1 H 5,97 ppm:ssä (H₇, M) - 1 H 4,92 ppm:ssä (H₆, D, J = 4 Hz) - 1 H 4,5 ppm:ssä (CH₃S-, AB:n A, J_{AB} = 13 Hz) - 1H 4,30 ppm:ssä (CH₂S, AB:n B, J_{AB} = 13 Hz) - 2 H 3,80 ppm:ssä (CH₂S → 0,8. e.) - 6H 1,45 ppm:ssä



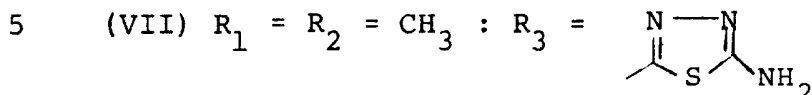
Esimerkki 2

7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(2-karboksi-2-propyylioksi-imino)asetamid $\overline{0}$ -3-(2-amino-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyliotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylihapon 1S-oksidin syn-isomeeri (CM 40 803).

35



a) 7- $\overline{2}$ -(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-(2-t-butoksidikarbonyylioksi-imino)asetamid $\overline{7}$ -3-(2-amino-1,3,4-tiadiatsoli-5-yyllitiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihapon tert-butyyliesterin 1S-oksidin syn-isomeeri.



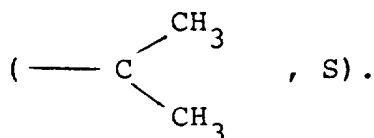
Sekoitetaan 16 tuntia huoneen lämpötilassa seosta, jossa on 1 g esimerkin 1 a) bromattua johdannaista, 0,18 g 2-amino-5-merkpto-1,3,4-tiadiatsolia ja 0,12 g
10 kaliumbikarbonaattia 10 ml:ssa dimetyyliformamidia. Liuotin haihdutetaan vakuuissa ja jäännös liuotetaan metyleenikloridiin. Liuos pestään vedellä, sitten kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella. Kuivataan magnesiumsulfaatilla, sitten liuos konsentroidaan 5 ml:aan Kromatografoidaan 25 g:n silikageelipylvässä. Eluoimalla etyyliasetatti-heksaani 90/10 (til/til) seoksella saadaan 1 g haluttua yhdistettä.

b) - CM 40 803

Sekoitetaan 45 minuuttia 20°C:ssa seosta, jossa
20 on 0,55 g edellä saatua suojattua yhdistettä ja 6 ml trifluorietikkahappoa. Konsentroidaan vakuuissa noin 3 ml:n tilavuuteen, sitten saostetaan lisäämällä eetteriä. Kiinteä aine kuivataan ilmassa ja fosforipentoksidin päällä. Saadaan 0,39 g haluttua yhdistettä.

25 NMR-spektri

1 H 8,5 ppm:ssä (NHCO, D, J = 9 Hz) - 6 H 6,5:n ja 8,5:n pp:n välillä (2 NH₂, 2 COOH, M) - 1 H 6,90 ppm:ssä (H tiatsoli, S) - 1H 5,97 ppm:ssä H₇, M) - 1 H 4,96 ppm:ssä (H₆, D, J = 4 Hz) - 1 H 4,45 ppm:ssä (CH₂S, AB:n A, J_{AB} = 13 Hz) - 1 H 3,90 ppm:ssä (CH₂S, AB:n B, J_{AB} = 13 Hz)
30 - 2 H 3,85 ppm:ssä (CH₂S→O, S. e) - 6 H 1,45 ppm:ssä



Esimerkit 3-5

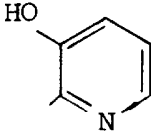
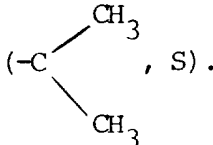
Toimitaan kuten esimerkissä 2a) käyttämällä lähtöaineena esimerkissä 1a) saatua bromattua johdannaista ja muuntelemalla käytetyn tiolin luonnetta.

- 5 Suorittamalla sitten saatujen yhdisteiden suojaavien ryhmien poisto kuten esimerkissä 2b) saadaan erilaiset yhdisteet (II), jotka on koottu taulukkoon 1.

Taulukko 1

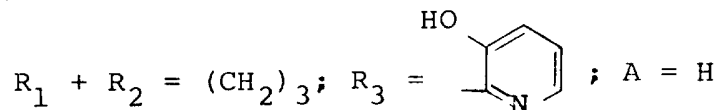
5				
10	Esimerkki n:o	Yhdisteen koodi no.	R ₃	NMR-spektri
15	3	40 804		<p>1 H 8,40 ppm:ssä (NHCO, D, J=9 Hz - 4 H 8,5:n ja 10 ppm:n välillä (NH₂, 2 COOH) - 1 H 6,83 ppm:ssä (H triat- soli, S) - 1 H 5,96 ppm:ssä (H₇, D - D, J₁=9 Hz, J₂=4Hz) - 1 H 4,93 ppm:ssä (H₆, D, J=4 Hz) - 1H 4,60 ppm:ssä (CH₂S, AB:n A, J_{AB}=13 Hz) - - 1 H 4,05 ppm:ssä (CH₂S, AB:n B, J_{AB}= 13 Hz) - 2H 3,81 ppm:ssä (CH₂S → O, S.</p>
20				<p>e.) -6 H 1,42 ppm:ssä (-C(CH₃)₂, S).</p>
25				<p>7 H 8:n ja 10:n ppm:n välillä (NH triat- soli, 2 NH₂, 2 COOH, S.e.) - 1 H 8,45 ppm:ssä (NHCO, D, J=9 Hz) - 1H 6,85 ppm:ssä (H tiatsoli, S) - 1 H 5,97 ppm:ssä (H₇, D - D, J₁=9 Hz) - J₂=4 Hz) - 1 H 4,95 ppm:ssä (H₆, D, J=4Hz) - 1 H 4,30 ppm:ssä (CH₂S, AB:n A, J_{AB}=13 Hz) - 1 H 3,90 ppm:ssä (CH₂S, AB:n B, J_{AB}= 13 Hz) - 2 H 3,85 ppm:ssä (CH₂S - O, S.e.) - 6 H 1,45 ppm:ssä (-C(CH₃)₂, S).</p>
30	4	40 805		<p>7 H 8:n ja 10:n ppm:n välillä (NH triat- soli, 2 NH₂, 2 COOH, S.e.) - 1 H 8,45 ppm:ssä (NHCO, D, J=9 Hz) - 1H 6,85 ppm:ssä (H tiatsoli, S) - 1 H 5,97 ppm:ssä (H₇, D - D, J₁=9 Hz) - J₂=4 Hz) - 1 H 4,95 ppm:ssä (H₆, D, J=4Hz) - 1 H 4,30 ppm:ssä (CH₂S, AB:n A, J_{AB}=13 Hz) - 1 H 3,90 ppm:ssä (CH₂S, AB:n B, J_{AB}= 13 Hz) - 2 H 3,85 ppm:ssä (CH₂S - O, S.e.) - 6 H 1,45 ppm:ssä (-C(CH₃)₂, S).</p>
35				<p>S.e.) - 6 H 1,45 ppm:ssä (-C(CH₃)₂, S).</p>

Taulukko 1 (jatkoa)

Esimerkin n:o	Yhdisteen koodi n:o	R ₃	NMP-spektri
5	5	40 953	5 H 9,0 ppm:ssä (2 COOH, NH ₂ , OH M) - 1 H 8,43 ppm:ssä (NHCO, D, J=9 Hz) - 1 H 7,87 ppm:ssä (H ₆ pyridiini, M) - 3 H 6,95 ppm:ssä (H ₄ ja H ₅ pyridiini, H tiatsoli, M) - 1 H 5,95 ppm:ssä (H ₇ , D - D, J ₁ =9 Hz, J ₂ =5 Hz) - 1 H 4,95 ppm:ssä (H ₆ , D, J=5 Hz) - 1 H 4,60 ppm:ssä (CH ₂ S, AB:n A, J _{AB} =13 Hz) - 3 H 3,80 ppm:ssä (CH ₂ S → O ja CH ₂ S, AB:n B, M) - 6 H 1,45 ppm:ssä
10			
15			

Esimerkki 6

20 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(1-karboksisyklobutyylioksi-imino)-asetamido $\sqrt{7}$ -3-(3-hydroksi-2-pyridyyli-tiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylihapon 1S-oksidin syn-isomeeri (CM 41 646).



25

a) 7- $\sqrt{2}$ -(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(1-t-butoksykarbonyyli-1-syklobutyylioksi-imino)asetamido $\sqrt{7}$ -3-bromimetyyli-3-kefeemi-4-karboksylihapon tert-butyyliesterin 1S-oksidin syn-isomeeri.

30 (V) $R_1 + R_2 = (\text{CH}_2)_3$

Liuokseen, jossa on 4,4 g 7-amino-3-bromimetyyli-3-kefeemikarboksylihapon tert-butyyliesterin 1S-oksidin hydrokloridia 70 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia, lisätään typpi-atmosfäärissä 1,5 ml trietyyliamiinia, 5,1 g 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(1-t-butoksykarbonyyli-1-syklobutyylioksi-imino)etikkahapon syn-isomeeriä,

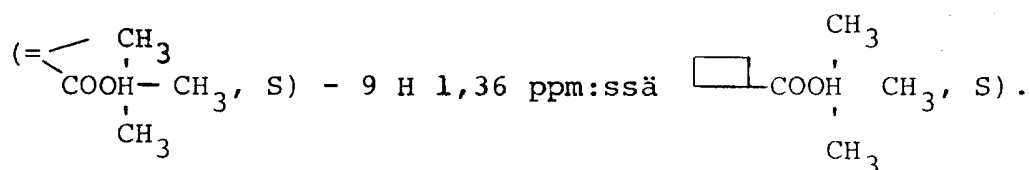
35

2,4 g disykloheksyylikarbodi-imidiä ja 0,1 g 1-hydroksibentsotriatsolia. Sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa, sitten muodostunut disykloheksyyliurea suodatetaan ja liuos konsentroidaan 20 ml:ksi vakuuissa.

5 Kromatografoidaan silikageelipylväessä (150 g). Eluoimalla heksaani-etyyliasetatti 40 - 60 (til/til)-seoksella saadaan liuottimen haihduttamisen jälkeen 4,3 g haluttua yhdistettä.

10 NMR-spektri: 1 H 7,90 ppm:ssä (NHCO, D, J=9 Hz) - 15 H 7,26 ppm:ssä (aromaattiset H:t, S) - 1 H 6,97 ppm:ssä (NH-trityyli, S.e) - 1 H 6,65 ppm:ssä (H tiatsoli, S) - 1 H 6,18 ppm:ssä (H₇, D - D, J₁=9 Hz, J₂=4,5 Hz) - 2 H 3,4 ppm:ssä (CH₂S → 0, S.e) - 6 H 1,5:n ja 2,6:n ppm:n välillä (syklobutyli, M) - 9 H 1,46 ppm:ssä

15



20

b) 7- $\bar{2}$ -(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli-2-(1-t-butoksykarbonyyli-1-syklobutylioksi-imino)asetamido $\bar{7}$ -3-(3-hydroksi-2-pyridyyliotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylihapon tert-butyliesterin 1S-oksidiin syn-isomeeri. Liuokseen, jossa on 0,164 g 3-hydroksi-2-merkaptopyridiiniä 6 ml:ssa

25 dimetyyliformamidia, lisätään 0,128 g kaliumbikarbonaattia, sitten 1 g edellä saatua bromattua johdannaista. Sekoitetaan 16 tuntia huoneen lämpötilassa, kaadetaan sitten 50 ml:aan jäävettä. Sakka kuivataan ilmassa ja pestään vedellä. Kiinteä aine liuotetaan uudelleen metyleenikloridiin, liuos kuivataan magnesiumsulfaatilla ja konsentroidaan 5 ml:aan. Kromatografoidaan 20 g:n silikageelipylväessä. Eluoimalla heksaani-etyyliasetatin 40 - 60 (til/til) seoksella saadaan 0,85 g haluttua yhdistettä.

30

c) - CM 41 646

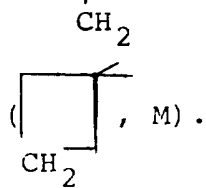
35

Pidetään huoneen lämpötilassa 45 minuuttia liuosta, jossa on 0,8 g b)-kohdassa saatua yhdistettä 8 ml:ssa

trifluorietikkahappoa. Liuos häihdutetaan kuiviin vakuu-
missa ja jäännös hienonnetaan eetterissä. Kiinteä aine
kuivataan ilmassa ja kuivataan vakuuissa fosforipentok-
sidin läsnäollessa, jolloin saadaan 0,5 g haluttua yhdis-
tettä.

5 NMR-spektri: 1 H 10,40 ppm:ssä (OH, S.e.) - 1 H
8,70 ppm:ssä (NHCO, D, J=8 Hz), 1 H 7,80 ppm:ssä (H₆'
pyridiini, D, J=5 Hz) - 2 H 7,10 ppm:ssä (NH₂, S.e.) -
2 H 6,95 ppm:ssä (H₄' ja H₅' ja pyridiini, M) - 1 H 6,80
10 ppm:ssä (H tiatsoli, S) - 1 H 5,90 ppm:ssä (H₇, D - D,
J₁ = 8 Hz, J₂ = 5 Hz) - 1 H 4,95 ppm:ssä (H₆, D, J =
5 Hz) - 1 H 4,65 ppm:ssä (CH₍₂₎S, D, J = 14 Hz) - 3 H
3,80 ppm:ssä (CH₂S - O ja CH₍₂₎S, M) - 4 H 2,40 ppm:ssä
(CH₂C → COOH, M) - 2 H 1,90 ppm:ssä

15



20

Kaavan (II) mukaisten yhdisteiden farmakologisia
ominaisuuksia ja etenkin niiden bakteriostaattisia vai-
kutuksia on tutkittu.

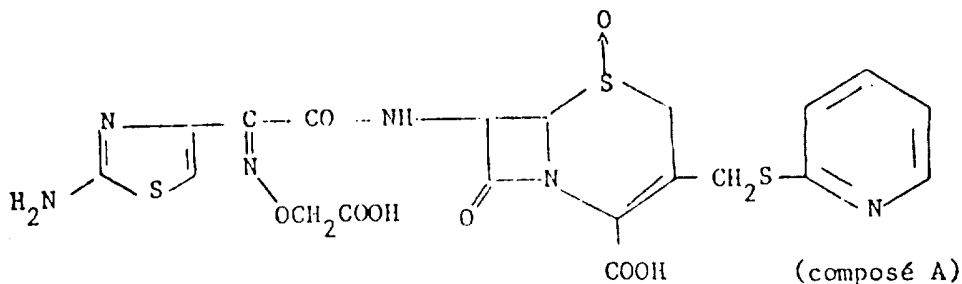
Bakteriostaattinen vaikutus in vitro on määritetty
kiinteällä alustalla laimennusmenetelmällä. Tulokset on
ilmaistu pienimpinä estävinä pitoisuuksina (CMI - ug/ml)
25 ja koskien eri enterobakteeri- ja Pseudomonas-kantoja.

Vertailun vuoksi on lisätty tulokset, jotka on
saatu kahdella alalla ennen julkaistulla lähisukuisella
yhdisteellä (BE-patentti n:o 866 038), nimittäin

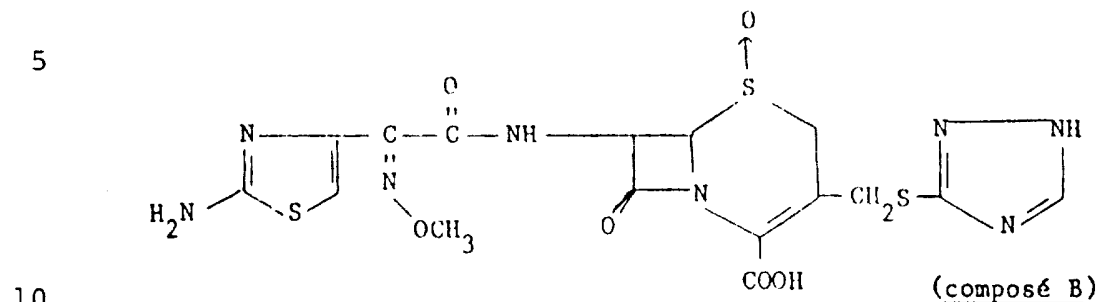
30

- 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-karboksimetoksi-
iminoasetamido $\sqrt{7}$ -3-(2-pyridyylitiometyyli)-3-kefeemi-4-
karboksyylihapon 1S-oksidin syn-isomeeri:

35



- 7- $\overline{2}$ -(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido $\overline{7}$ -3-(1,2,4-triatsoli-3-yylitiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihapon 1S-oksidin syn-isomeeri.



15 Saadut tulokset on koottu taulukkoon 2. Tulokset osoittavat, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on mielenkiintoisia vaikutuksia bakteerikantoihin, jotka ovat yleensä vähän herkkiä kefalosporiinien sukuisille anti-

15 biooteille, nimittäin Enterobakteereihin ja Pseudomonas-kantoihin.

20 Vertailuyhdisteisiin A ja B verrattuna kaavan (II) mukaisilla yhdisteillä on hämmästyttävä vaikutus Pseudomonas-kantoihin, hyvä vaikutus Enterobakteereihin samalla kuin niillä on vertailuyhdisteisiin verrattuna ainakin yhtä suuri vaikutus Proteus-, Serratia- ja Escherichia coli-bakteereihin.

Lisäksi eläimillä suoritetuissa kokeissa keksinnön yhdisteillä ei ole ilmennyt mitään myrkyvaikutuksia.

25 Keksinnön yhdisteitä voidaan siten käyttää antibiootteina ihmis- ja eläinlääketieteessä. Niitä voidaan käyttää kaikkiin niille herkkien bakteerien aiheuttamiin bakteri-infektioihin.

30 Farmaseuttiset valmisteet on tehty käyttämällä kaavan (II) mukaisia yhdisteitä hapon muodossa tai, kun niiden liukoisuus on riittämätön, suolan muodossa.

35 Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteitä tai nesteitä, olla esimerkiksi tabletteina, kapseleina, rakeina, salvoina, voiteina, geeleinä tai injektoitavina valmisteina.

Annostus voi vaihdella suuresti, erityisesti hoidettavan infektion tyypistä ja vakavuudesta sekä annostustavasta riippuen. Useimmiten injektoitaessa aikuiselle annos on 0,250 g - 4 g päivässä.

5 Esimerkkinä farmaseuttisesta valmisteesta, joka sisältää yhtä keksinnön yhdistettä, voidaan valmistaa injektoitava ampulli, joka sisältää:

CM 40 953 1 g

Vettä injektoitavaan valmisteeseen 5 ml

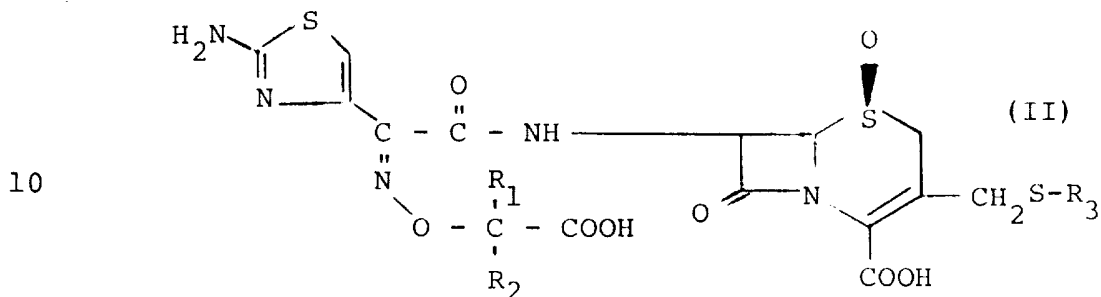
10 Natriumkarbonaattia, kunnes pH = 6,5

Taulukko 2

Kanta	Yhdiste							
	40765	40803	40804	40805	40953	41646	A	B
Pseudomonas RL 112	4	4	8	4	8	16	256	512
Pseudomonas 8203	8	4	8	4	16	16	256	256
Pseudomonas 526	8	4	8	4	16	16	>256	512
Pseudomonas A 22 IP	8	8	8	8	16	32	>256	512
Pseudomonas 103 IFE	8	4	8	8	16	16	>256	256
Proteus 1510	0,125	<0,125	<0,125	<0,125	<0,125	-	0,25	0,25
Serratia RL 72	4	1	4	4	8	8	32	8
Enterobacter P 99	8	2	4	2	8	-	16	32

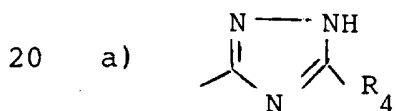
Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)oksi-iminoasetamido]-3-kefem-3-heterosyklyylitiometyyli-4-karboksyylihappo-1-S-oksidiin valmistamiseksi, joiden kaava on:

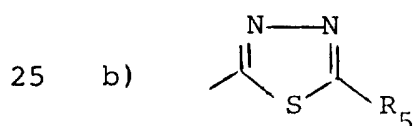


jossa

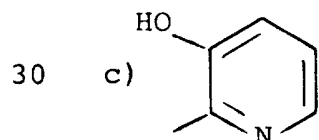
- 15
- R_1 ja R_2 toisistaan riippumatta tarkoittavat metyyli-ryhmää tai
 - R_1 ja R_2 muodostavat yhdessä 1,3-propyleeniryhmän:
 - R_3 on heterorengas, jonka kaava on



jossa $R_4 = H, NH_2$

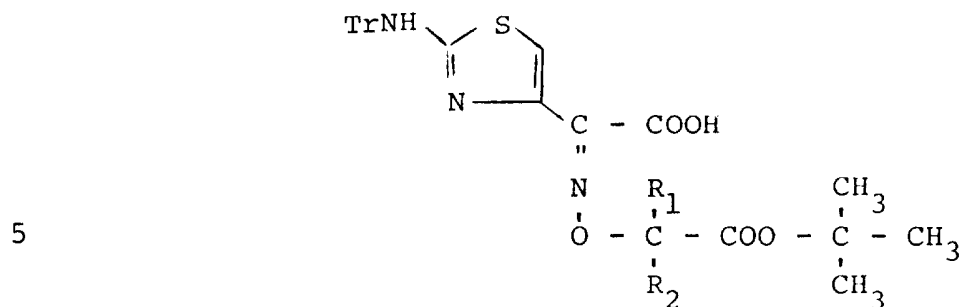


jossa $R_5 = NH_2, SH$



t u n n e t t u siitä, että seuraavat reaktiot suoritetaan peräkkäin:

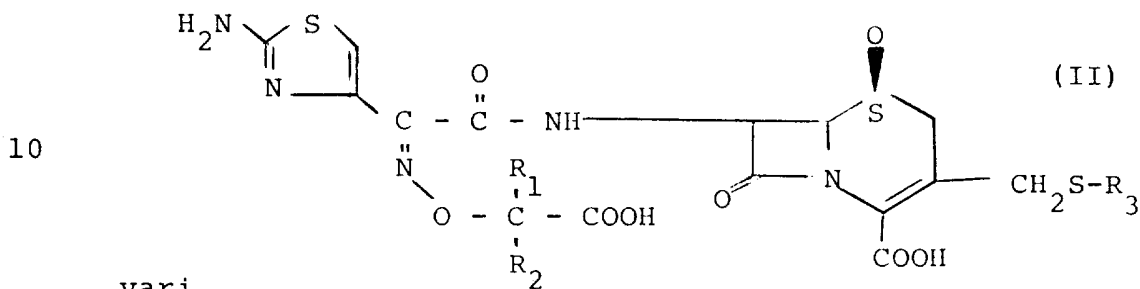
- 35
- 7-amino-3-bromimetyyli-3-kefemkarboksyylihapon tert-butyyliesteri-1-S-oksidi asyloidaan hapolla, jonka kaava on



- jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Tr on suojaryhmä, esimerkiksi trityyli, jolloin happo on aktivoitu muuttamalla esimerkiksi anhydridiksi, asylointi-reaktio on suoritettu liuoksessa, esimerkiksi dimetyyli-formamidissa,
- 15
- näin saatu yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan $R_3\text{SH}$ mukaisen tiolin kanssa sopivassa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa 0-50°C:n lämpötilassa ja edullisesti alkaalisen aineen läsnäollessa,
 - aminoryhmän suojaryhmä poistetaan tunnetulla tavalla, esimerkiksi hydrolyysillä,
 - happoryhmä muutetaan haluttaessa suolaksi.

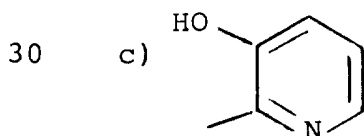
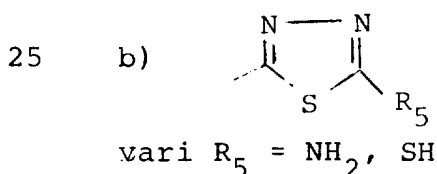
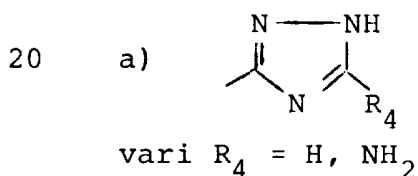
Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt använd-
bara 7-[2-(2-amino-4-tiazolyl)oxiiminoacetamido]-3-cefem-3-
heterocyklyltiometyl-4-karboxylsyra-1-S-oxider, med formeln



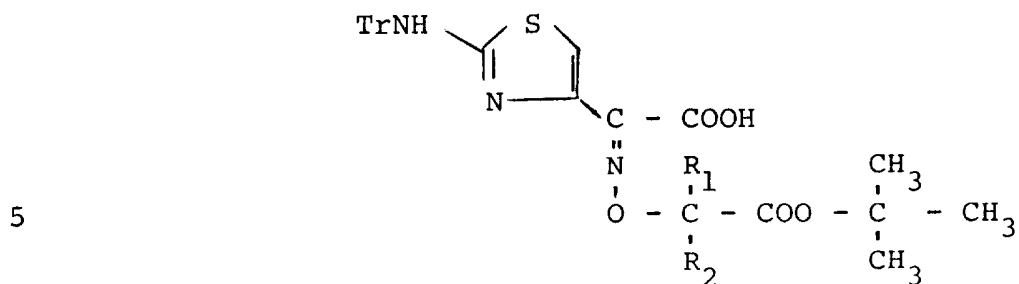
vari

- 15
- R_1 och R_2 oberoende av varandra betecknar en metylgrupp eller
 - R_1 och R_2 bildar tillsammans en 1,3-propylengrupp,
 - R_3 är en heteroring med formeln



k ä n n e t e c k n a t därav, att följande reaktioner
utförs i följd:

- 35
- en tert-butylester-1-S-oxid av 7-amino-3-brommetyl-3-cefemkarboxylsyra acyleras med en syra med formeln



10 vari R_1 och R_2 har ovan angivna betydelse och Tr är en skyddsgrupp, exempelvis trityl, varvid syran aktive-

rats genom omvandlande av densamma till anhydrid och acyleringsreaktionen utförts i lösning, exempelvis i dimetylformamid,

15 - den sålunda erhållna föreningen omsätts med en tiol med formeln $R_3\text{SH}$ i ett lämpligt lösningsmedel, såsom dimetylformamid, vid en temperatur av $0-50^\circ\text{C}$ och företrädesvis i närvaro av ett alkaliskt ämne,

- skyddsgruppen för aminogruppen avlägsnas på känt sätt, exempelvis genom hydrolys;

- om så önskas omvandlas syragruppen till ett salt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-