

19



Octroiraad  
Nederland

11 192740

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 8304409

22 Ingediend: 22.12.83

51 Int.Cl.<sup>6</sup>  
C07D498/04, A61K31/545,  
A61K31/535, A01N43/90

30 Voorrang:  
23.12.82 JP 0234472/82

43 Ter inzage gelegd:  
16.07.84 I.E. 84/14

44 Openbaargemaakt:  
01.09.97 I.E. 97/09

47 Dagtekening:  
06.01.98

45 Uitgegeven:  
02.03.98 I.E. 98/03

73 Octrooihouder(s):  
Shionogi & Co., Ltd. te Osaka, Japan (JP).

74 Gemachtigde:  
Ir. P.N. Hoorweg c.s. te 2517 GK Den Haag.

54 Oxadethiacefalosporinederivaat met antibacteriële werking, alsmede bereidingswijze daarvoor en antibacteriaal preparaat daaruit.

### Oxadethiacefalosporinoderivaat met antibacteriële werking, alsmede bereidingswijze daarvoor en antibacterieel preparaat daaruit

De uitvinding betreft een oxadethiacefalosporinoderivaat met antibacteriële werking, welk derivaat een methoxirest op de plaats 7 $\alpha$ , een gesubstitueerde thioacetamidorest op de plaats 7 $\beta$ , en een 1-gesubstitueerd-1H-tetrazool-5-yl-rest op de plaats 3 van het cefemskelet draagt.

Een dergelijk oxadethiacefalosporinoderivaat is bekend uit Voorbeeld 1 van DE-A-30 41 160, waarbij de rest op de 7 $\beta$ -plaats nog een aminogroep en een carboxil-groep bevat, terwijl de tetrazoolrest op de 3-plaats nog een methylgroep als substituant draagt. Zie formule 9 op het bijgaande formuleblad. Daarbij kan de carboxilgroep op de 4-plaats nog zouten vormen met een alkalimetaal, een basisch aminozuur of een organische base, en ook esters vormen met een farmaceutisch aanvaardbare alcohol.

Het bekende derivaat heeft een geringe giftigheid en een goede antibacteriële werking tegen gram-negatieve en gram-positieve bacteriën, waaronder bacteriestammen die tegen andere cefalosporinen resistent zijn.

Bij nader onderzoek, dat tot de uitvinding leidde, is nu gevonden dat door een geschikte keuze van de substituenten op de plaatsen 7 en 3 de antibacteriële werking nog verbeterd kan worden. Met name kunnen sterk verbeterde resultaten worden bereikt met een cefalosporinoderivaat van het aangegeven type, waarin de gesubstitueerde thioacetamidorest op de plaats 7 een fluorhoudende rest is en de tetrazoolkern van de rest op de plaats 3 een hydroxiethylsubstituent draagt.

Het zo verkregen derivaat wordt weergegeven door formule 1 van het formuleblad, waarin R een waterstofatoom, een farmaceutisch aanvaardbaar licht metaalatom of een farmaceutisch aanvaardbaar kation van een organische base voorstelt. Op grond van de gebruikelijke nomenclatuur gaat het hier om 7 $\beta$ -difluormethylthioacetatmido-7 $\alpha$ -methoxy-3-[1-(2-hydroxiethyl)-1H-tetrazool-5-yl]-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-carbonzuur en zouten daarvan. Als merknaam is hiervoor de naam "flomoxef" gekozen.

De goede antibacteriële werkzaamheid van dit derivaat wordt geïllustreerd door de volgende Tabel A, die proefresultaten met de stof van formule 1 en met de stof uit voorbeeld 1 van DE-A-30 41 160 weergeeft. Aangegeven zijn de MIC<sub>50</sub> de minimale concentratie van het derivaat betekent, waarmee 50% van de onderzochte bacterie in zijn groei kan worden geremd.

30

TABEL A

Bacterie	Stam	MIC <sub>50</sub> formule 1	MIC <sub>50</sub> formule 9
S. aureus	JC-1	0,2	3,13
S. pyogenes	C-203	0,39	1,56
S. pneumoniae	type 1	0,1	0,78
E. colli	JC-2	0,1	0,78
K. pneumoniae	SRL-1	0,05	0,39
Enterobacter sp.	ATCC 13047	50	100
P. mirabilis	PR-4	0,2	0,78
Porteus sp.	MOR-9	0,78	3,13
S. marcescens	ATCC 13880	0,78	6,25

45

Uit deze tabel blijkt dat de verbinding volgens de uitvinding (formule 1) een antibacteriële werking tegen gram-positieve en gram-negatieve bacteriën heeft, die ten opzichte van de antibacteriële werking van de vergelijkingsverbinding uit DE-A-30 41 160 (formule 9) sterk verbeterd is. Tegen S. aureus heeft de verbinding van formule 1 zelfs een werking die 16 maal zo groot is.

50

De uitvinding verschaft derhalve een oxadethiacefalosporine-derivaat van het in de aanvang genoemde type, met als kenmerk, dat het derivaat wordt weergegeven door formule 1 van het formuleblad, waarin R een waterstofatoom, een farmaceutisch aanvaardbaar licht metaalatom of een farmaceutisch aanvaardbaar kation van een organische base voorstelt.

Tevens verschaft de uitvinding een bereidingswijze voor een dergelijk oxadethiacefalosporinoderivaat, alsmede een antibacterieel preparaat dat een dergelijk oxadethiacefalosporinoderivaat als actief bestanddeel bevat.

Het oxadethiacefalosporinoderivaat met formule 1 kan op diverse gebruikelijke wijzen worden bereid.

Hiervan kunnen worden genoemd:

1) Amidering op de plaats 7β.

Volgens Reactieschema 1 wordt een uitgangsverbinding met formule 3, die nog een vrije aminogroep op de plaats 7β heeft, of een reactief derivaat daarvan, op de genoemde plaats geamideerd met behulp van een difluormethylthioazijnzuur met formule 2 of een reactief derivaat daarvan, onder verkrijging van een verbinding met formule 4. In deze formules kunnen de symbolen R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup> beide een waterstofatoom of een beschermende groep voorstellen. Het verkregen tussenproduct met formule 4 wordt vervolgens door verwijdering van de beschermende groepen en eventueel zoutvorming in een derivaat met formule 1 omgezet.

De uitgangsverbinding met formule 3 kan bv. worden bereid volgens de methode van de Japanse octrooiaanvraag (Kokai) SHO-56-32993. Reactieve derivaten van deze verbinding zijn bv. derivaten waarin de aminogroep op de plaats 7β door een silyrest, een stannylrest, een alkyleenrest, een alkylideenrest of een zuurrest is geactiveerd.

Het difluormethylthioazijnzuur met formule 2 kan worden bereid door omzetting van een difluormethylhalogenide met een alkylester van thioglycolzuur. Reactieve derivaten van deze verbinding zijn zuuranhydriden, zuurhalogeniden, reactieve esters, reactieve amiden of reactieve aziden.

De amidierungsreactie volgens Reactieschema 1 kan als volgt worden uitgevoerd:

- a) Als de verbinding met formule 2 in de vorm van het vrije zuur verkeert, worden 1-2 molequivalenten van deze verbinding met de uitgangsverbinding met formule 3 omgezet, bij voorkeur in aanwezigheid van 1-2 molequivalenten condensatiemiddel (een carbodiimide, een carbonylverbinding, een isoxazoliniumzout; een acylamineoverbinding), en bij voorkeur in een niet-protonisch oplosmiddel, bv. een halogeenkoolwaterstof, een nitril, een ether of een amide.
- b) Als de verbinding met formule 2 in de vorm van een zuuranhydride (een symmetrisch anhydride, een gemengd anhydride of een intramoleculair anhydride) verkeert, wordt de uitgangsverbinding met formule 3 bij voorkeur met 1-2 molequivalenten van het zuuranhydride omgezet, in aanwezigheid van 1-10 molequivalenten zuurbindend middel (een anorganische base, een organische base, een epoxiverbinding) en bij voorkeur in een niet-protonisch oplosmiddel (een halogeenkoolwaterstof), een nitril, een ether of een amide).
- c) Als de verbinding met formule 2 in de vorm van zuurhalogenide (chloride, bromide of jodide) verkeert, worden 1-2 molequivalenten van deze verbinding met de uitgangsverbinding met formule 3 of een reactief derivaat daarvan omgezet, in aanwezigheid van 1-10 molequivalenten zuurbindend middel en in een niet-protonisch oplosmiddel.
- d) Als de verbinding met formule 2 in de vorm van een reactieve ester, een reactief amide of een formineverbinding verkeert, wordt 1 molequivalent van de uitgangsverbinding met formule 3 of een reactief derivaat daarvan omgezet met een of meer molequivalenten van de verbinding met formule 2 in een niet-protonisch oplosmiddel.

De genoemde reacties leiden tot een tussenproduct met formule 4, dat daarna nog in een eindproduct met formule 1 dient te worden omgezet, zoals hierna zal worden beschreven.

2) Invoering van een tetrazolythioerest op de plaats 3.

Volgens reactieschema 2 wordt een uitgangsverbinding met formule 5, die op de 3-plaats van het cefemskelet een groep YCH<sub>2</sub>-draagt, in reactie gebracht met een mercaptotetrazool-derivaat met formule 6, of een reactief derivaat daarvan, onder verkrijging van een tussenproduct met formule 4, dat vervolgens door deprotectie en eventueel zoutvorming in een derivaat met formule 1 wordt omgezet. In deze formules zijn R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup> beschermende groepen, terwijl Y een gemakkelijk afsplitsbare rest (bv. een halogeen-, fosforyloxi-, alkaan-sulfonyloxi-, dichlooracetoxi-, of trichlooracetoxirest) voorstelt. Het reactieve derivaat van de verbinding met formule 6 kan een zout met een alkalimetaal of een organische base zijn.

De reactie wordt uitgevoerd door het uitgangsmateriaal met de formule 5, desnoods samen met een base, met de thioverbinding met formule 6 in contact te brengen. Dit geschiedt bij voorkeur in een inert oplosmiddel.

De omzetting van het verkregen tussenproduct met formule 4 in een eindproduct met formule 1 wordt later beschreven. De uitgangsverbinding met formule 5 uit reactieschema 2 kan worden verkregen volgens het reactieschema 3, waarin de symbolen R<sup>1</sup> en Y dezelfde betekenis als in reactieschema 2 hebben. De uitvoering hiervan kan op dezelfde wijze geschieden als vermeld bij reactieschema 1.

3) Methoxilering op de plaats 7α.

Volgens reactieschema 4 wordt een uitgangsverbinding met formule 8, die een waterstofatoom op de plaats 7 draagt, door methoxilering omgezet in een tussenproduct met formule 4, waarna dit tussenproduct op de nader te beschrijven wijze in een eindproduct met formule 1 wordt omgezet. De symbolen R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup> stellen beschermende groepen voor.

Geschikte uitvoeringen hiervan zijn:

- a) omzetting van de uitgangsverbinding met formule 8 met een halogeneringsmiddel, een alkalimetaalmetanolaat en een reductiemiddel in methanol.
  - b) omzetting van de uitgangsverbinding met formule 8 met een halogeneringsmiddel en methanol in een oplosmiddel dat fenyllithium bevat.
- 5 De omzetting van het tussenproduct met formule 4 tot eindproduct met formule 1 door verwijdering van beschermende groepen en eventueel zoutvorming, wordt hierna beschreven.
- 4) Verwijdering van beschermende groepen.  
Beschermende groepen aan een carboxilgroep kunnen op diverse wijzen worden verwijderd, bijvoorbeeld
- 10 als volgt:
- a) Zeer reactieve esters, amiden en anhydriden worden gehydrolyseerd met water, dat een zuur, een base of een bufferoplossing bevat.
  - b) halogeenethyl-, benzyl-, nitrobenzyl-, methylbenzyl-, dimethylbenzyl-, difenylmethyl- en trifenylmethyl-esters leveren het vrije zuur door hydrogenering met waterstof en een platina-, palladium- of nikkel-
- 15 katalysator; of anders door milde reductie met een zuur en laagvalent metaal zoals tin; of door reductie met natriumdithioniet.
- c) benzyl-, methoxibenzyl-, methylbenzyl-, dimethoxibenzyl-, tert.alkyl-, trityl-, diarylmethyl-, cyclopropylmethyl-, sulfonylethyl-, en cyclopropylethyl-esters opleveren het vrije zuur door sulfolyse met een zuur; desgewenst in aanwezigheid van een kationen-invangend middel, bv. anisool.
- 20 d) fenacyl-, ethynyl- en p-hydroxi-3, 5-ditert.butylbenzyl-esters leveren het vrije zuur met behulp van een base.  
Beschermende groepen van een hydroxylgroep kunnen bv. als volgt worden verwijderd:
- a) sterk reactieve groepen van het estertype, bv. halogeen-alkanoylresten, worden met een waterige base verwijderd.
- 25 b) alkoxycarbonyl-, aralkoxycarbonyl-, tert.butyl-, tert.alkylsilyl-resten en overeenkomstige resten van het carbonaat- of ethertype kunnen met een zuur worden verwijderd, eventueel in aanwezigheid van een kationeninvangend middel.
- c) acetalen, enoethers, trialkylsilylethers en andere resten van het ethertype worden met een zuur verwijderd.
- 30 5) Zoutvorming.  
Als het derivaat met formule 1 een vrije carboxylgroep heeft ( $R = H$ ), kan men daaruit een zout vormen door behandeling met een anorganische of organische base. Deze base kan een hydroxide, een koolzuurzout of een zout van een zwak carbonzuur met een farmaceutisch aanvaardbaar licht metaal, zoals natrium of kalium zijn, maar ook een zout van een farmaceutisch aanvaardbaar organische base. Een dergelijke
- 35 zoutvorming verloopt tussen  $-50^{\circ}\text{C}$  en  $100^{\circ}\text{C}$  gedurende 0,1-20 uren, eventueel in een droog of geroerd milieu. Het oplosmiddel voor de zoutvorming kan vrijwel elk willekeurig oplosmiddel zijn, al geniet een organisch oplosmiddel wel de voorkeur omdat dit bij de afscheiding van het product tegelijk tot zuivering leidt.
- 40 De bereidingswijze volgens de uitvinding omvat dus naar keuze (a) een amidering op de plaats 7B volgens Reactieschema 1, of (b) invoering van een hydroxiethyltetrazolythiorest aan de methylgroep op de plaats 3 volgens Reactieschema 2, of (c) een methoxilering op de plaats  $7\alpha$  volgens Reactieschema 4, elke daarvan gevolgd door omzetting van het verkregen tussenproduct met formule 4 tot een derivaat met formule 1.
- 45 Hierbij wordt opgemerkt dat het reagens uit Reactieschema 1, namelijk  $\text{F}_2\text{CHSCH}_2\text{COOH}$ , eerder is beschreven in het document NL-A-8105837. Dit document bevat ook de suggestie, dat toepassing van  $\text{F}_2\text{CHSCH}_2\text{COOH}$  in de penicilline- en cefalosporinechemie tot derivaten met goede antibacteriële werking zal leiden. Ondanks deze suggestie was echter niet te voorzien, dat het eerst na twee jaren gevonden derivaat volgens de uitvinding in zijn eigenschappen ver boven de bekende derivaten van hetzelfde type zou uitsteken.
- 50 Het oxadethiacefalosporinederivaat van de onderhavige uitvinding (formule 1) heeft een remmende werking op gram-positieve en gram-negatieve bacteriën en werkt ook tegen bacteriën die resistent tegen andere  $\beta$ -lactamverbindingen zijn. Het derivaat is dan ook geschikt als antibioticum bij mens, dier, plant en bederfelijke waar. Voor toediening aan mens of dier kan het in diverse orale of parenterale toedieningsvormen, alleen of tezamen met andere werkzame stoffen, worden gebracht. Vergeleken met andere
- 55  $\beta$ -lactamen heeft het derivaat van de uitvinding doorgaans betere eigenschappen, wat betreft resorptie, verdeling, stof-wisseling en excretie. Ook heeft het minder neveneffecten, zoals een disulfiramwerking, waardoor het veiliger dan de meeste andere  $\beta$ -lactamen is.

Voor het testen van de disulfiramwerking werd het derivaat met formule 1 (R = H) in een dosis van 1 g/kg toegediend aan elk dier van een groep van vier ratten. Na 18 uren werd ethanol (2 g/kg elk) toegediend. Na nog 1 uur werden de ratten gedood en werden de aceetaldehyde-dehydrogenase (ALDH) activiteit van de lever en de aceetaldehydespiegel (AC) van het bloed bepaald. De resultaten zijn weergegeven in Tabel B.

TABEL B

Onderzochte verbinding	ALDH (eenheden)	AC mg/ml
Controle	16,6 + 0,88	5,4 + 0,6
Formule 1 (R=H)	13,81 + 1,20	3,5 + 0,9
Disulfiram	3,53 + 0,22	213,4 + 25,6

De uitvinding wordt nader toegelicht door de volgende voorbeelden, waarin met "vol" het aantal ml per gram en met "equivalent" het aantal molequivalenten per molequivalent van de uitgangsverbinding (een  $\beta$ -lactam) wordt aangeduid. Het symbool "Ph" betekent "fenyI". De fysische constanten van de verkregen verbindingen zijn weergegeven in Tabel C.

20

*Voorbeeld 1*

*Amidering op de plaats volgens reactieschema 1.*

Aan een oplossing van 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -methoxi-3-[1-(2-benzyloxi-carbonyloxiethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-carbonzuur-difenylmethylester (2 mmol; IR (Nujol): 3340, 2785, 1858, 1720, 1632 cm<sup>-1</sup>) in dichloormethaan (1–3 vol) wordt pyridine of collidine (1-2 equivalenten) en difluormethylthioacetylchloride (1,0–1,5 equivalenten) bij een temperatuur tussen –20°C en 0°C toegevoegd, waarna het mengsel nog 0,2 tot 1 uur wordt doorgeroerd. Het reactiemengsel wordt met ethylacetaat of dichloormethaan verdund, met een keukenzoutoplossing of water en waterig natriumcarbonaat gewassen, gedroogd en onder verminderde druk ingedampt. Het residu wordt geherkristalliseerd uit ethylacetaat en levert dan de 7 $\beta$ -difluormethylthioacetamido-7 $\alpha$ -methoxi-3-[1-(2-benzyloxicarbonyloxiethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-carbonzuur-difenylmethylester in een opbrengst van 75%.

30

Het verkregen product is een verbinding met formule 4, waarin R<sup>1</sup> = Ph<sub>2</sub>CH- en R<sup>2</sup> = PhCH<sub>2</sub>OCO-.

Op dezelfde wijze worden ook de volgende verbindingen met formule 4 bereid:

- b) R<sup>1</sup> = Ph<sub>2</sub>CH- en R<sup>2</sup> = H, smp 170–172°C,  
 c) R<sup>1</sup> = Ph<sub>2</sub>CH- en R<sup>2</sup> = C<sub>12</sub>CHCO-,  
 d) R<sup>1</sup> = Ph<sub>2</sub>CH- en R<sup>2</sup> = tetrahydropyran-2-yl.

35

*Voorbeeld II*

Invoering van een hydroxiethyltetrazolythioerest aan de methylgroep op plaats 3 volgens Reactieschema 2.

Aan een oplossing van 7 $\beta$ -difluormethylthioacetamido-7 $\alpha$ -methoxi-3-chloormethyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-carbonzuur-difenylmethylester (2 mmol) in dimethylformamide (1–2 vol) wordt een oplossing van natrium-1-(2-hydroxiethyl)-1H-tetrazol-5-yl-thioaat (1–2 equivalenten) in dimethylformamide of methanol (1-2 vol) toegevoegd, waarna het mengsel 20 min tot 5 uren bij een temperatuur tussen –10°C en 50°C wordt doorgeroerd. Het reactiemengsel wordt met water gewassen, gedroogd en in vacuo drooggedampt. Het residu wordt uit ethylacetaat geherkristalliseerd en levert dan de 7 $\beta$ -difluor-methyl-thioacetamido-7 $\alpha$ -methoxi-3-[1-(2-hydroxiethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-carbonzuur-difenylmethylester in een opbrengst van 80–95%.

45

Hetzelfde product wordt in een opbrengst van 70-84% verkregen door omzetting van tetrabutylammoniumbromide (0,1 equivalent), 1-(2-hydroxiethyl)-5-tetrazol-5-yl-thiol (1,1 equivalent) en natriumhydroxide (1,1 equivalent) met een 7 $\beta$ -difluormethyl-thioacetamido-7 $\alpha$ -methoxi-3-chloormethyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-carbonzuur-difenylmethylester in dichloormethaan.

50

Het verkregen product beantwoordt aan formule 4 met R<sup>1</sup> = Ph<sub>2</sub>CH- en R<sup>2</sup> = H.

Op dezelfde wijze als in de eerste alinea worden de volgende producten met formule 4 bereid, waarin:

- b) R<sup>1</sup> = Ph<sub>2</sub>CH- en R<sup>2</sup> = tetrahydropyran-2-yl,  
 c) R<sup>1</sup> = Ph<sub>2</sub>CH- en R<sup>2</sup> = C<sub>12</sub>CHCO-,  
 d) R<sup>1</sup> = Ph<sub>2</sub>CH- en R<sup>2</sup> = PhCH<sub>2</sub>OCO-.

55

Het hierbij toegepaste uitgangsmateriaal, namelijk de 7 $\beta$ -difluormethylthioacetamido-7 $\alpha$ -

difluormethylthioacetamido-7 $\alpha$ -methoxy-3-chloormethyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-carbonzuur-difenylmethylester, kan aan de hand van Reactieschema 3 als volgt worden bereid:

- 5 Aan een oplossing van 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -methoxy-3-chloormethyl-1-dethia-3-oxa-3-cefem-4-carbonzuur-difenylmethylester met formule 7 in dichloormethaan (5–10 volt) wordt pyridine of picoline (2–10 equivalenten) en difluormethylthioacetyl-chloride (1–1,5 equivalenten) toegevoegd, waarna het mengsel 10 minuten tot 2 uren bij een temperatuur tussen –30°C en 10°C onder stikstof wordt doorgeroerd. Het verkregen reactiemengsel wordt met een waterige NaHCO<sub>3</sub>-oplossing en met water gewassen, gedroogd en in vacuo geconcentreerd. Het residu levert de zojuist genoemde ester met formule 5, die in een opbrengst van 50–93% wordt verkregen.

10

#### Voorbeeld III

*Methoxilering op de plaats 7 $\alpha$  volgens Reactieschema 4.*

- 15 Aan een oplossing van de 7 $\alpha$ -difluormethylthioacetamido-3-[1-(2-benzyloxycarboxyloxiethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-carbonzuur-difenylmethylester met formule 8 (5 g) in dichloormethaan (10 ml) wordt pyridine (1,1 equivalent) en chloor (2 equivalenten) onder koeling met ijs toegevoegd. Een oplossing van lithiummethanolaat (3 equivalenten) in methanol wordt bij het tot –50°C afgekoelde mengsel gevoegd, waarna men de gemengde oplossing 2 uren laat staan. Het reactiemengsel wordt met azijnzuur geneutraliseerd, met water gewassen, gedroogd en in vacuo geconcentreerd, waarbij de
- 20 7 $\beta$ -difluormethylthioacetamido-7 $\alpha$ -methoxy-3-[1-(2-benzyl-oxycarboxyloxiethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-1-dethia-oxa-3-cefem-4-carbonzuur-difenylmethylester met formule 4 in een opbrengst van 3,5 g wordt verkregen.

#### Voorbeeld IV

*Verwijdering van beschermende groepen uit de tussenproducten met formule 4.*

- 25 In het geval van tussenproducten volgens formule 4.

In het geval van een tussenproduct volgens formule 4, waarin R<sup>1</sup> = Ph<sub>2</sub>CH- en R<sup>2</sup> = H, kan de beschermende groep van de carboxylgroep als volgt worden verwijderd:

- 30 aan een oplossing van de 7 $\beta$ -difluormethylthioacetamido-7 $\alpha$ -methoxy-3-[1-(2-hydroxiethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-carbonzuur-difenylmethylester (1 wquivalent) in dichloormethaan (5 vol) wordt anisool (0-10 equivalenten) en titaantetrachloride of aluminiumchloride (1-5 equivalenten) toegevoegd, waarna het mengsel 30 minuten tot 6 uren bij een temperatuur tussen –45°C en +10°C wordt door-geroerd. Het reactiemengsel wordt met verdund zoutzuur en water gewassen, gedroogd en in vacuo geconcentreerd. De zure fractie wordt verzameld en uit ethylacetaat, aceton-dichloormethaan of methanol-ether gekristalliseerd. Dit levert het 7 $\beta$ -difluormethylthioacetamido-7 $\alpha$ -methoxy-3-[1-(2-hydroxi-ethyl)-1H-
- 35 tetrazol-5-yl]-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-carbonzuur in een opbrengst van 95%.

Wordt de methode herhaald onder gebruikmaking van trifluor-azijnzuur (0,03–3 vol) in plaats van aluminiumchloride, dan wordt hetzelfde product in nagenoeg kwantitatieve opbrengst verkregen.

- 40 Wordt de methode herhaald onder gebruikmaking van een mengsel van dichloormethaan en nitromethaan (5:1 tot 1:1) (12 vol) in plaats dichloormethaan alleen en onder gebruikmaking van tinchloride in plaats van TiCl<sub>4</sub> of AlCl<sub>3</sub>, dan wordt het zelfde eindproduct in een opbrengst van 85–98% verkregen.

IN het bovenstaande gaat het slechts om de verwijdering van een beschermende groep van de carboxil-groep. Dezelfde methode kan echter ook dienen om een eindproduct met vrije carboxil- en hydroxilgroep te bereiden uit een tussenproduct, waarin zowel de carboxilgroep als de hydroxilgroep beschermd zijn, namelijk uit verbindingen met formule 4 waarin R<sup>1</sup> en R<sup>2</sup> de volgende betekenis hebben:

- 45 b) R<sup>1</sup> = Ph<sub>2</sub>CH- en R<sup>2</sup> = PhCH<sub>2</sub>OCO-  
c) R<sup>1</sup> = Ph<sub>2</sub>CH- en R<sup>2</sup> = tetrahydropyran-2-yl.

De navolgende methoden hebben daarentegen uitsluitend betrekking op het verwijderen van een beschermende groep van de hydroxigroep, waarbij de beschermende groep aan de carboxilgroep onaange-

50 tast blijft.

- Aan een oplossing van de 7 $\beta$ -difluormethylthioacetamido-7 $\alpha$ -methoxy-3-[1-(2-(tetrahydropyran-2-hydroxi)ethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-carbonzuur-difenylmethylester (2 mmol) in methanol (2 ml) wordt 1N zoutzuur (0,1 ml) toegevoegd, waarna het mengsel 1-2 uren op kamertempera-
- 55 tuur wordt gehouden. Het reactiemengsel wordt met een waterige NaHCO<sub>3</sub>-oplossing geneutraliseerd en daarna geconcentreerd. Door herkristallisatie van het residu uit een mengsel van aceton en benzeen wordt een difenylmethylester verkregen, die identiek is met het eerste product van Voorbeeld II.

Uit een tussenproduct volgens formule 14 met R<sup>1</sup> = Ph<sub>2</sub>CH- en R<sup>2</sup> = tetrahydropyran-2-yl wordt zodoende

- alleen de tetrahydropyranylest verwijderd onder verkrijging van een product volgens formule 4 met  $R^1 = Ph_2CH-$  en  $R^2 = H$ . Aan een oplossing van de 7 $\beta$ -difluormethylthioacetamido-7 $\alpha$ -methoxy-3-[1-(2-dichlooracetoxyethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-carbonzuur-difenylmethylester (4 mmol) in aceton (10 ml) wordt een waterige 1N  $NaHCO_3$ -oplossing (1 ml) toegevoegd, waarna het mengsel 30 minuten onder terugvloei-cooling wordt gekookt. Het reactiemengsel wordt met azijnzuur geneutraliseerd en daarna geconcentreerd ter verwijdering van het aceton. Extractie met ethylacetaat, gevolgd door wassen van het extract met water, drogen en concentreren, levert een difenylmethylester, die identiek is met het eerste product van Voorbeeld II. De opbrengst bedraagt 76%.
- In dit geval wordt derhalve uit een tussenproduct met formule 4, waarin  $R^1 = Ph^2-$  en  $R^2 =$  dichlooracetyl, de dichlooracetylrest verwijderd, onder verkrijging van een product met dezelfde formule, waarin  $R^2 = Ph_2CH-$  en  $R^2 = H$ .

#### Voorbeeld V

#### Zoutvorming.

- 15 Aan een oplossing van 7 $\beta$ -difluormethylthioacetamido-7 $\alpha$ -methoxy-3-[1-(2-hydroxyethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-thiomethyl-1-dethia-1-oxa-3-cefem-4-carbonzuur (2 mmol) in ethylacetaat wordt een 3M oplossing van kalium 2-ethylhexanoaat (1-1,5 equivalenten) in methanol toegevoegd, waarna het mengsel 0,5 uren wordt doorgeroerd. Het reactiemengsel wordt in vacuo geconcentreerd. Oproeren van het residu in ether levert dan het overeenkomstige kaliumzout in een opbrengst van 81%.
- 20 Wordt hetzelfde uitgangsmateriaal (1 equivalent) in een waterige 1M  $NaHCO_3$ -oplossing (1 equivalent) opgelost en op gebruikelijke wijze gelyofiliseerd, dan verkrijgt men het overeenkomstige natriumzout.
- De fysische constanten van eindproducten (formule 1) en tussenproducten (formule 4) zijn samengevat in Tabel C. Daarin wordt met THP een tetrahydropyranrest bedoeld.

25 TABEL C

R	IR (CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) dpm	
30 H	3440, 2780, 1790, 1710, 1680 (KBr).	(CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> ): 3,42 (s,3H), 3,63 (s, 2H), 3,75 (t, J=6Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,33 (t, J=6Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,07 (s, 1H), 7,03 (t, J=56Hz, 1H), 9,22 (s, 1H)	
35 Na	3400, 1766 1687, 1610 (KBr)	(D <sub>2</sub> O): 4,00 (s, 3H), 4,18 (s, 2H), 4,47 (t, J=6Hz, 2H), 4,57 4,74 (ABq, J=7,5Hz, 2H), 5,01 (t, J=6Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 5,13 (s, 1H), 7,58 (t, J=56Hz, 1H)	
40			
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IR(CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>	NMR (CDCl <sub>3</sub> ) dpm
45 Ph <sub>2</sub> CH-	H		smp 170-172°C.
Ph <sub>2</sub> CH-	C <sub>12</sub> CHO-	1780, 1721.	
Ph <sub>2</sub> CH-	PhCH <sub>2</sub> OCO-	3375, 1785, 1746, 1703, 1624, 1391.	3,53 (s, 5H), 4,19 (s, 2H), 4,37 (s,4H), 4,57 (s,2H), 5,03(s, 1H) 5,07(s,2H), 6,89(s,1H), 6,89 (t, J=56Hz, 1H), 7,07-7,75 (m, 11H), smp. 134-136°C.
50 Ph <sub>2</sub> CH-	THP	3400, 1785, 1705.	

## Conclusies

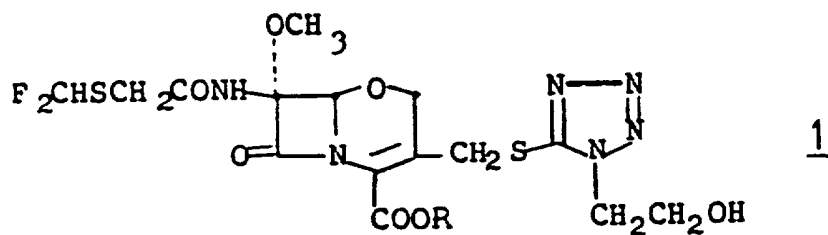
1. Oxadethiacefalosporin derivaat met antibacteriële werking, welk derivaat een methoxirest op de plaats  $7\alpha$ , een gesubstitueerde thioacetamidorest op de plaats  $7\beta$ , en een 1-gesubstitueerd-1H-tetrazool-5-yl-rest op de plaats 3 van het cefemskelet draagt, met het kenmerk, dat het derivaat wordt weergegeven door formule 1 van het formuleblad, waarin R een waterstofatoom, een farmaceutisch aanvaardbaar licht metaal atoom of een farmaceutisch aanvaardbaar kation van een organische base voorstelt.
2. Werkwijze voor het bereiden van een oxadethiacefalosporin derivaat volgens conclusie 1, omvattende naar keuze
  - 10 a. een amidering op de plaats  $7\beta$  volgens Reactieschema 1, of
  - b. invoering van een hydroxiethyltetrazolylthio rest aan de methylgroep op de plaats 3 volgens Reactieschema 2, of
  - c. methoxilering op de plaats  $7\alpha$  volgens Reactieschema 4, elk daarvan gevolgd door omzetting van het verkregen tussenproduct met formule 4 tot een derivaat met formule 1, waarbij R de in conclusie 1
  - 15 aangegeven betekenis heeft, terwijl  $R^1$  en  $R^2$  elk een waterstofatoom of een beschermende groep voorstellen.
3. Antibacterieel preparaat, met een oxadethiacefalosporin derivaat volgens conclusie 1 als actief bestanddeel daarin.

---

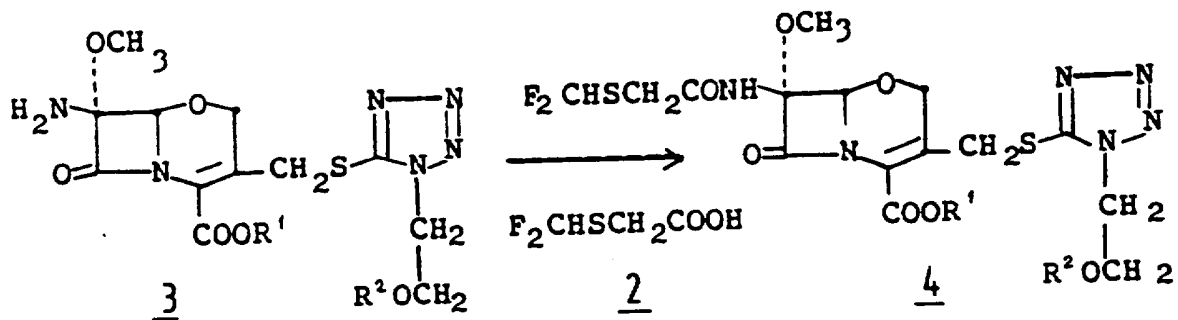
Hierbij 2 bladen tekening

---

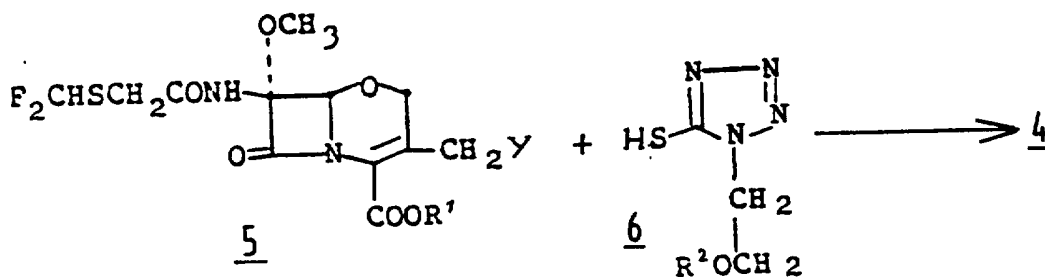




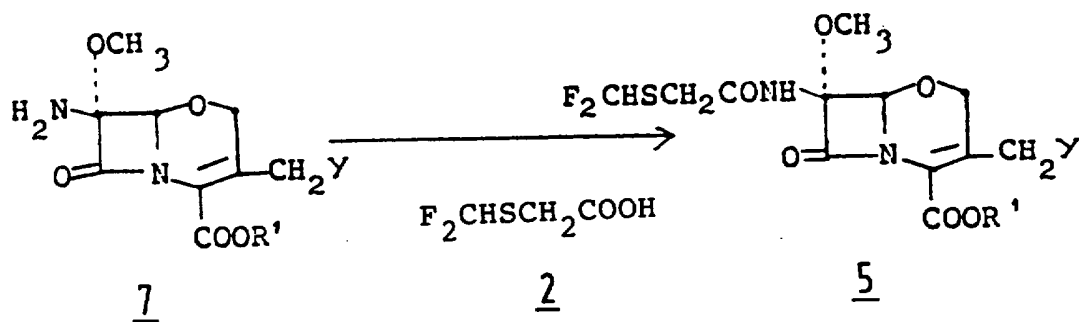
REACTIESCHEMA 1



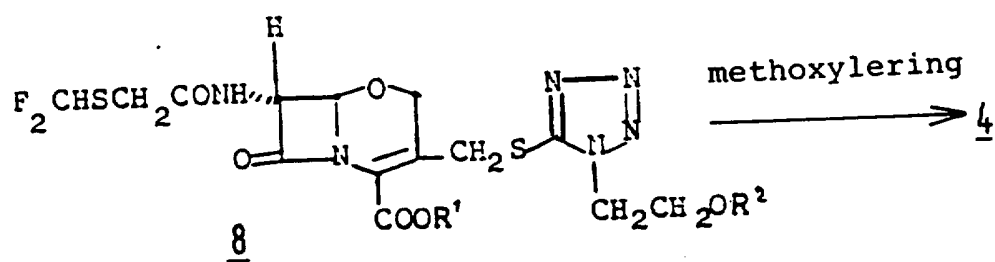
REACTIESCHEMA 2



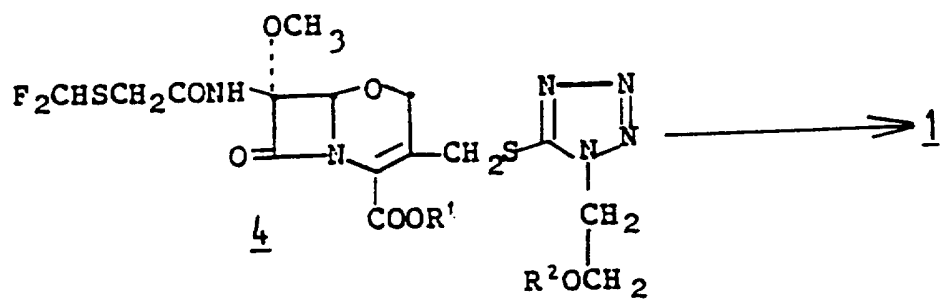
REACTIESCHEMA 3



## REACTIESCHEMA 4



## REACTIESCHEMA 5



## DE-A-30 41 160, Voorbeeld 1

