



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 63586
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 11 07 1983
Patent meddelat

(51) Kv.kk.³/Int.Cl.³ C 07 D 501/36

(21) Patentihakemus — Patentansöknings 772147
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 08.07.77
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag 08.07.77
(41) Tulut julkaisuihin — Blivt offentlig 13.01.78
(44) Nähtävöisyys ja kuul. julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 31.03.83
(32)(33)(31) Pyydetty suoikeus — Begärd prioritet 12.07.76
USA(US) 704160

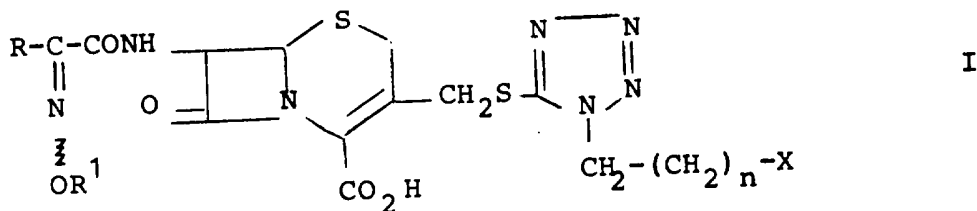
(71) Smithkline Corporation, 1500 Spring Garden Street, Philadelphia,
Pennsylvania 19101, USA(US)

(72) George Lawrence Dunn, Wayne, Pennsylvania, USA(US)

(74) Berggren Oy Ab

(54) Menetelmä 7-β-(2-oksi-imino-2-aryyliasetamido)-3-(sulfoalkyyli-tetratsol-5-yyli-tiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylilihappojen valmistamiseksi, joilla on bakteerivastainen vaikutus - Förfarande för framställning av 7-β-(2-oxiimino-2-arylacetamido)-3-(sulfoalkyltetrazol-5-yltiometyl)-3-cefem-4-karboxylsyror med antibakteriell verkan

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien bakteerivastaisesti vaikuttavien 7-β-(2-oksi-imino-2-aryyliasetamido)-3-(sulfoalkyyli-tetratsol-5-yyli-tiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylilihappojen valmistamiseksi, joilla on kaava



tai niiden myrkyttömien suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa R on furyyli- tai fenyyliryhmä, R¹ on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä, n on kokonaisluku 0 tai 1 ja X on sulfo-(-SO₃H), sulfamoyyli-(-SO₂NH₂) tai sulfoaminoryhmä (-NH₃SO₃H).

Merkintä || tarkoittaa, että kaavan I mukaiset yhdisteet
N
||
OR¹

ovat syn-(Z)-tai anti-(E)-isomeerien muodossa tai että ne ovat syn- ja anti-isomeerien seosten muodossa.

63586

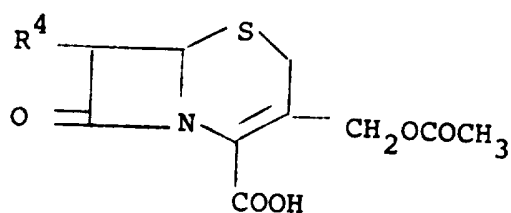
Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on voimakas bakteereja tappava vaikutus sekä gram-positiivisia että gram-negatiivisia organismeja vastaan, erityisesti ruuansulatuskanavan ulkopuolisessa hoidossa.

Aikaisemmissa patenteissa (esim. DE-patenteissa n:ot 2 223 375 ja 2 204 060) kuvataan suurta määrää oksi-iminoyhdisteitä, joiden joukossa ovat ne, joilla on rakenteet, joissa on α -oksi-iminoasetamidoryhmä kefalosporiiniytimen asemassa 7 ja tetratsolimetyyliotioryhmä asemassa 3, mutta ilman sulforyhmää sisältäviä tetratsoleja.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden myrkyttömät suolat, jotka ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä, ovat edullisesti alkalimetallisuoloja, kuten natrium- tai kaliumsuoloja, maalkalimetallisuoloja, kuten kalsiumsuoloja, ammoniumsuoloja, tai orgaanisia amiinisuoloja, kuten prokaiinin tai dibentsyylietyleenidiamiinin muodostamia.

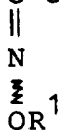
Alkalimetallisuolat ovat suositeltavia, erityisesti natrium- tai kaliumsuolat hydraatteineen. Kaavan 1 mukaiset yhdisteet ovat edullisesti syn-isomeerien muodossa, koska ne ovat yleensä aktiivisempia. Normaalisti oksiimien syn- tai anti-konfiguraatio suoritetaan tunnetulla synteessillä substituoidusta glyoksyylihappolähtöaineesta. Asemassa 7 oleva furyyliryhmä on kiinnittynyt joko α - tai β -aseman välityksellä, mieluummin α . Ryhmä R^1 on edullisesti vetyatomi tai metyyliiryhmä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan siten, että (A) annetaan asetoksimetyylikefalosporiiniyhdisteen, jolla on kaava:

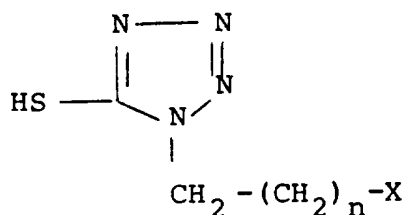


63586

jossa R⁴ on amino- tai R-C-CONH-, jossa R ja R¹ tarkoittavat samaa



kuin edellä, reagoida sulfoalkyyli-tetratsolitiolin tai sen suolan kanssa, jolla on kaava:



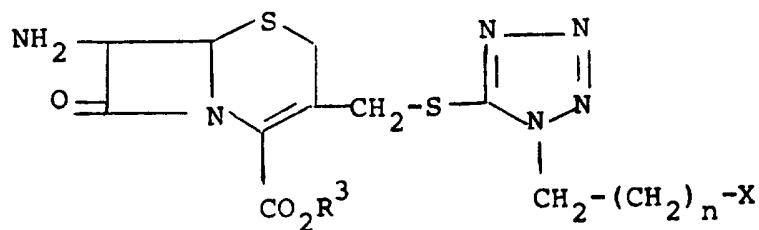
jossa n ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, joissa molemmissa reaktiokomponenteissa mahdolliset tarpeettomat reaktiokykyiset ryhmät on suojattu sopivalla tavalla,

(B) kun R⁴ on aminoryhmä, sen jälkeen N-asyloidaan yhdiste, joka saadaan vaiheesta A, kefalosporiinikemiassa sinänsä tunnetulla tavalla,

(C) mahdolliset suojaryhmät poistetaan halutun 7-β-(2-oksi-imino-2-aryyliasetamido)-3-(sulfoalkyyli-tetratsol-5-yyli-tiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihapon muodostamiseksi, ja

(D) mahdollisesti muodostetaan siitä myrkytön suola sinänsä tunnetulla tavalla.

Menetelmä (B) suoritetaan N-asyloimalla 7-amino-3-(sulfo-substituoitu tetratsolitiometyyli)-kefalosporiiniyhdiste, jolla on kaava



63586

jossa n ja X tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja R^3 on vetyatomi tai karboksiryhmää suojaavan esteriryhmän alkoholi-osa, tunnetulla α -aryyli- α -oksi-iminoetikahapolla, joka on reaktiokykyisessä asyloivassa muodossa, kuten happokloridina, anhydridiseoksena tai aktivoituna esterinä. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää reagenssia, kuten disykloheksyylikarbodiimidiä tai karbonyylidi-imidatsolia hapon kanssa edellyttäen, että muissa kohdissa olevat karboksyylihapporyhmät on mahdollisesti suojattu helposti poistettavalla ryhmällä, joka on hyvin tunnettu tässä tekniikassa, kuten bentshydryyli-, t-butyyl-, trikloorietyyli-, bentsyyli-, bentsyylioksimetyyli-, p-nitrofenyyli-, p-metoksifenyyli-, p-nitrobentsyyliesterillä. Oksi-iminoasylointiaineen hydroksiosa voi myös olla suojattu esim. diklooriasetyyliryhmällä (kts. DE-patentti n:o 2 204 060).

Kaavan II mukaiset lähtöaineet, 7-amino-3-sulfoalkyyli-tetratsolyylitiometyylikefalosporiinit valmistetaan antamalla 7-formamidokefalosporaanihapon, joka on valmistettu 7-aminokefalosporaanihapon reaktiolla muurahaishapon ja etikkahappoanhydridin kanssa, reagoida kaavan III mukaisen substituoidun tetratsolitiolin kanssa, jota seuraa käsittely hapolla, kuten suolahapolla formyyli-ryhmän poistamiseksi.

Näiden menettelyjen aikana käytetyt suojaavat ryhmät voidaan poistaa vanhastaan tunnetuilla tavoilla, kuten trifluoretikkahapolla, kun käytetään t-butyylisuojaavaa ryhmää.

Kaavan III mukaiset sulfosubstituoidut tetratsolitiolit, joissa X on sulfo-, alempi alkyyli- tai di(alempi)alkyylisulfamoyyli-ryhmä, valmistetaan N-alkyyliditiokarbamaatin, kuten metyyli-2-sulfoetyyliditiokarbamaatin tai metyyli-3-(N-t-butyylisulfamoyylipropyli)ditiokarbamaatin tai sen vastaavan natrium- tai kaliumsuolan reaktiolla atsidin, kuten natriumatsidin kanssa. N-alkyyliditiokarbamaatit valmistetaan käsittelemällä aminolaktaamisulfonihappoa, esim. 2-aminoetaanisulfonihappoa tai amino-(N-alkyyli- tai N,N-dialkyyli)sulfonamidia kuten 3-aminopropani-N-t-butyylisulfonamidia tai sen vastaavaa suolaa rikki-

hiilellä ja alkyylihalogenidilla, kuten metyylijodidilla emäksen kuten natrium- tai kaliumhydroksidin läsnäollessa.

Amino(N-alkyyli- tai N,N-dialkyyli)sulfonamidit valmistetaan N-alkyyli- tai N,N-dialkyyliфтаали-imidoalkyyli-sulfonyylihalidien, mieluummin -kloridin reaktiolla alkyyli- tai dialkyyliamiinin ja sen jälkeen hydratsiinin kanssa. Фтаали-imidoalkyyli-sulfonyylihalidit ovat tunnettuja tai valmistetaan, kuten ovat kuvanneet Winterbottom ym., J. Amer. Chem. Soc. 69:1393 (1947) ja Griffin ja Hey, J. Chem. Soc. 3334 (1952).

Kun X on sulfamoyyliryhmä, kaavan III mukaiset yhdisteet valmistetaan poistamalla N-alkyyli-ryhmä, joka toimii myös amiinia suojaavana ryhmänä, vastaavasta N-alkyyli-sulfamoyyli-alkyyli-tetratsoli-5-tiolista, mieluummin N-t-butyyli-sulfamoyyli-alkyyli-tetratsoli-5-tiolista esimerkiksi anisolilla tai trifluorietikkahapolla.

Kaavan III mukaiset sulfoaminoalkyyli-tetratsolitiolit valmistetaan antamalla vastaavien 1-aminoalkyyli-5-(2,4-dinitrofenyyli-tio)tetraatsoliyhdisteiden, jotka on valmistettu 2,4-dinitrofluoribentseenistä ja 1-asetoamidoalkyyli-tetratsoli-5-tiolista, jota seuraa asetamidomolekyyliosan hapan hydrolyysi, reagoida rikkitrioksiditrimetyyliamiinikompleksin kanssa, mitä seuraa 2,4-dinitrofenyyli-suojaryhmän lohkeaminen. 1-asetamidoalkyyli-tetratsoli-5-tiolit valmistetaan antamalla asetamidoalkyyli-ditiokarbamaatin, kuten metyyli-2-asetamidoetyyli-ditiokarbamaatin reagoida atsidin, kuten natriumatsidin kanssa. Asetamidoalkyyli-ditiokarbamaatit valmistetaan käsittelemällä N-aminoalkyyliasetamia, kuten N-(2-aminoetyyli)asetamia rikkihiilellä ja alkyylihalidilla, kuten metyylijodidilla emäksen, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa.

Kuten yllä mainittiin tämän keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat erittäin voimakkaita bakteereja tappavia aineita gram-negatiivisia ja gram-positiivisia organismeja vastaan. Ne ovat erityisen aktiivisia gram-negatiivisia organismeja vastaan.

Taulukko 1 sisältää eräiden tyyppillisten yhdisteiden pienimmät inhibitoivat väkevyydet yksikössä $\mu\text{g/ml}$ verrattuna standardiaineisiin.

Taulukko 1 MIC ($\mu\text{g/ml}$) in vitro

	G+	G+	G+	G+	G-	G-	G-	G-	G-	G-	G-	G-	G-	G-
S. Aureus HH 127	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
S. Aureus SK 23390	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
S. villaluz SK 70390	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
Strep. Faecalis HH 34358	100	200	25	6,3	1,6	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
E. coli SK 12140	0,8	0,8	6,3	1,6	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
E. coli HH 33779	1,6	1,6	6,3	3,1	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
Kleb.pneumoniae SK 4200	0,8	0,8	3,1	1,6	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Kleb.pneumoniae SK 1200	0,4	0,4	3,1	0,8	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Salmonella ATCC 12176	0,4	0,4	1,6	0,8	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Pseudo Aeruginosa HH 63	100	100	200	>200	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Serratia Marcescens ATCC 13880	3,1	6,3	12,5	25	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
Proteus morgani 179	1,6	1,6	6,3	25	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
Entero. aerogenes ATCC 13048	3,1	3,1	12,5	6,3	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
Entero. cloacae HH 31254	0,8	0,8	3,1	1,6	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
P. Mirabilis PM 444	1,6	1,6	6,3	3,1	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6

98586

A on 7- β -(syn-2-metoksi-imino-2- α -furyyliasetamido)-3-(1-sulfometyyli-tetratsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihapon dinatrium-suolan hydraatti.

B on 7- β -(syn-2-metoksi-imino-2-fenyliasetamido)-3-(1-sulfometyyli-tetratsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihapon dinatrium-suola.

C on 7- β -(syn-2-hydroksi-imino-2-fenyliasetamido)-3-(1-sulfometyyli-tetratsol-5-yyliotiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihapon dinatriumsuola.

Standardi suojakokeessa hiirillä in vivo yhdisteellä C oli ED₅₀-arvo (s.c.) 4,4 mg/kg Kleb. pneumo. 4200-lajia vastaan; 25 mg/kg E. coli 12140-lajia vastaan; yhdisteellä B 45 mg/kg Kleb. ja 43, >50 E. coli-lajia vastaan.

Seuraavat lähtöaineiden ja lopputuotteiden valmistukset on suunniteltu tekemään näiden uusien yhdisteiden synteessin ja käytön ilmeiseksi alaan perehtyneille.

Esimerkki 1

Liuokseen, jossa oli 20,4 g (0,20 mol) N-(2-aminoetyyli)asetamidia 200 ml:ssa 95 %:sta etanolia, lisättiin 27,9 ml (0,20 mol) trietyyliamiinia ja 12,0 ml (0,20 mol) rikkihiiltä. Eksoterminen reaktio saavutti refluksointilämpötilan ja jäähdytettiin sitten ympäristön lämpötilaan 1,5 tunnin aikana. Metyylijodidia (28,4 g; 0,20 ml) lisättiin, mikä aiheutti jälleen eksotermisen reaktion. 1,75 tunnin kuluttua reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja kiinteä jäännös liuotettiin 200 ml:aan vettä. Vesiliuos uutettiin kahdesti 250 ml:n erillä etyyliasetaatia. Uutteet yhdistettiin, ravisteltiin natriumsulfaatin kanssa, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin metyyli-2-asetamidoetyyliditiokarbamaattia.

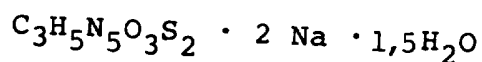
Liuokseen, jossa oli 38,4 g (0,198 mol) metyyli-2-asetamidoetyyliditiokarbamaattia 100 ml:ssa 95 %:sta etanolia, lisättiin liuos, jossa oli 13,5 g (0,208 mol) natriumatsidia 100 ml:ssa vettä. Reaktioseosta refluksoitiin 24 tuntia, jäähdytettiin ja väkevöitiin sitten alipaineessa suunnilleen puoleen tilavuuteen. Liuos jäähdytettiin 15°C:een ja siihen lisättiin 50 ml 6-n rikkihappoa. Hapan liuos suodatettiin ja suodos väkevöitiin n. 100 ml:ksi ja jäähdytet-

tiin 5°C:een 1-(2-asetamidoetyyli)-tetratsol-5-tiolin kiteytymisen aloittamiseksi, joka kerättiin talteen suodattamalla, sp. 139-139,5 °C. Lisämääriä tuotetta saatiin suodoksen jatkuvalla uuttamisella etyyliasetaatilla.

Liuos, jossa oli 9,3 g (0,050 mol) 2,4-dinitrofluoribenseeniä 50 ml:ssa asetonia, lisättiin liuokseen, jossa oli 9,35 g (0,050 mol) 1-(2-asetamidoetyyli)tetratsoli-5-tiolia ja 6,85 ml (0,050 mol) trietyyliamiinia 100 ml:ssa asetonia ja reaktioseosta sekoitettiin tunnin ajan. Kiinteä aine kerättiin talteen suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen asetonitriilistä, jolloin saatiin 1-(2-asetamidoetyyli)-5-(2,4-dinitrofenyyli)tetraatsolia, sulamispiste 197-198°C.

Seosta, jossa oli 6,5 g (0,02 mol) 1-(2-asetamidoetyyli)-5-(2,4-dinitrofenyyli)tetraatsolia, 100 ml 12-n suolahappoa ja 100 ml 95 %:sta etanolia, refluksoitettiin 4 1/2 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1-(2-aminoetyyli)-5-(2,4-dinitrofenyyli)tetraatsolin hydrokloridia, sulamispiste 217-219°C hajoten.

Liuokseen, jossa oli 3,5 g (0,01 mol) 1-(2-aminoetyyli)-5-(2,4-dinitrofenyyli)tetraatsolin hydrokloridia 30 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, lisättiin 1,4 g (0,01 mol) rikkitrioksiditrimetyyliamiinikompleksia ja sen jälkeen 1,4 ml (0,01 mol) trietyyliamiinia. Seosta sekoitettiin 0,5 tuntia ja suodatettiin sitten. Suodos haihdutettiin tyhjöissä, asetonia lisättiin jäännökseen, sakka poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin. Metanolia lisättiin jäännökseen ja kiinteä materiaali, joka saatiin aikaan raappamalla, poistettiin suodattamalla. Metanolipitoinen suodos saatettiin pH-arvoon 11,3 lisäämällä 5 %:sta natriummetoksidin metanoliliuosta, sitä sekoitettiin 1,25 tuntia, suodatettiin ja laimennettiin 300 ml:lla eetteriä. Saatu kiinteä aine poistettiin suodattamalla; ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin jäännös, jota hierrettiin 95 %:sessa etanolissa kiteytymisen aloittamiseksi. Kiinteä tuote kerättiin talteen suodattamalla ja liuotettiin metanoliin ja metanoliliuos väkevöitiin 10 ml:ksi, laimennettiin 75 ml:lla 95 %:sta etanolia ja väkevöitiin uudelleen 5 ml:ksi, jolloin saatiin 1-(2-sulfoaminoetyyli)tetratsoli-5-tiolin dinatriumsuolaa, sulamispiste 122-127°C.



Laskemalla: 12,16 % C, 2,72 % H; 23,64 % N
Kokeellisesti: 12,25 % C; 2,98 % H; 23,77 % N.

Liuos, jossa on 1-(2-sulfoaminoetyyli)tetratsoli-5-tiolin dinatrium-suolaa vedessä, johdetaan polystyreenityyppiä olevan sulfonihappo-ioninvaihtohartsin (Amberlite IR-120 H) läpi, jolloin saadaan lyofilisoinnin jälkeen 1-(2-sulfoaminoetyyli)tetratsoli-5-tiolia.

Liuosta, jossa oli 7-(syn-2-metoksi-imino-2-furyyliasetamido)kefalosporaanihappoa (3,05 g, 7,2 mmol) ja 1-sulfoaminoetyylitetratsoli-5-tiolin dinatriumsuolaa (1,94 g, 7,2 mmol) 50 ml:ssa vettä, joka sisältää natriumbikarbonaattia (0,61 g, 7,2 mmol) lämmitetään 65-70°C:ssa useita tunteja samalla, kun reaktioseoksen pH pidetään arvossa 7,4-7,6 laimealla bikarbonaatilla. Sen jälkeen kun reaktioseos on jäähdytetty huoneenlämpötilaan, se uutetaan etyyliasetaatilla (heitetään pois), vesifaasi säädetään pH-arvoon 2,0 laimealla kloorivetyhapolla ja uutetaan etyyliasetaatilla. Hapan vesikerros neutraloidaan pH-arvoon 7,0 laimealla bikarbonaatilla ja kromatografoidaan styreeni-divinyylibenseenin silloitettulla kopolymeerilla (XAD-4 Rohm and Haas Company, Philadelphia, Pennsylvania). Näiden jakeiden, jotka osoittivat ohutlevykromatograafisesti sisältävänsä tuotetta, eluointi metanolin vesiliuoksella ja lyofilisointi tuottaa 7-(syn-2-metoksi-imino-2- α -furyyliasetamido)-3- β -(2-sulfoaminoetyyli)tetratsol-5-yyliotiometyyli-7-3-kefem-4-karboksyylihapon dinatriumsuolaa, sulamispiste 125°C hajoten.

Esimerkki 2

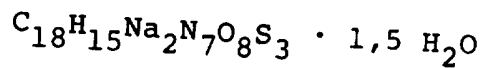
Liuokseen, jossa oli 112 g (2,0 mol) kaliumhydroksidia ja 111 g (1,0 mol) aminometaanisulfonihappoa 250 ml:ssa vettä 25°C:ssa, lisättiin 71 ml rikkihiiltä. Reaktioseosta sekoitettiin 12 tuntia ja siihen lisättiin 250 ml etanolia. Reaktioastia varustettiin palautusjäähdyttäjällä ja siihen lisättiin 62 ml (1,0 mol) metyylijodidia. Kun eksoterminen reaktio jäähdyi ympäristön lämpötilaan, kiinteä tuote kerättiin talteen suodattamalla. Kiinteä aine uutettiin kuumalla metanolilla ja uute väkevöitiin, jolloin saatiin metyyli-sulfometyyliditiokarbamaattia kaliumsuolana.

Seosta, jossa oli 45,3 g (0,19 mol) metyyli-sulfometyyliditiokarbamaatin kaliumsuolaa ja 16,9 g (0,26 mol) natriumatsidia 425 ml:ssa vettä, lämmitettiin 80°C:ssa 4,75 tuntia. Reaktioseos johdettiin Amberlite IR-120 H ioninvaihtohartsikolonnin läpi ja eluointi vedellä, kunnes eluentin pH-arvoksi tuli 3,5. Eluentti uutettiin eterillä ja vesiliuos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1-sulfo-metyylitetratsoli-5-tiolia. Dinatriumsuola valmistetaan käyttäen

63586

natriummetoksidi -metanolia isopropanolissa. 1-sulfometyylitetratsoli-5-tiolin natriumsuola saostettiin ja kerättiin talteen suodattamalla.

Liuosta, jossa oli 7-(syn-2-hydroksi-imino-2-fenyyliasetamido)kefalosporaanihappoa (5,25 g, 0,013 mol) ja 1-sulfometyylitetratsoli-5-tiolin dinatriumsuolaa (2,4 g, 0,01 mol) 75 ml:ssa vettä, joka sisälsi natriumbikarbonaattia (1,25 g, 0,015 mol), pidettiin 68°C:ssa 4 1/2 tuntia. 1 1/2 tunnin kuluttua lisättiin vielä 1,0 g 7-(2-hydroksi-imino-2-fenyyliasetamido)kefalosporaanihappoa. pH pidettiin koko ajan arvossa 7,4-7,6 lisäämällä aika ajoin laimeaa NaHCO₃-liuosta. Kun reaktioseos oli jäähdytetty huoneen lämpötilaan, se uutettiin etyyliasetaatilla, vesikerros hapotettiin pH-arvoon 2,0 laimealla suolahapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Hapan vesikerros neutraloitiin pH-arvoon 7,0 laimealla bikarbonaatilla ja kromatografoitiin XAD-4-hartsilla. Eluointi 80 %:sella metanolin vesiliuoksella tuotti 1,4 g 7-(syn-2-hydroksi-imino-2-fenyyliasetamido)-3-(1-sulfometyylitetratsol-5-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksylaatin dinatriumsuolaa, sulamispiste 130°C hajoten.



Laskemalla: C 35,00; H 3,19; N 14,90

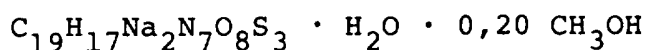
Kokeellisesti: C 34,50, H 2,89; N 15,64

Anti-isomeeri valmistettiin aloittaen 7-(anti-2-hydroksi-imino-2-fenyyliasetamido)kefalosporaanihaposta lähtöaineena. α -furyylihydroksidi valmistetaan myös käyttämällä ekvimolaarista määrää 7-(syn-2-hydroksi-imino-2- α -furyyliasetamido)kefalosporaanihappoa. Nämä substituoidut kefalosporaanihapot valmistetaan kuten on esitetty saksalaisessa patentissa n:o 2 223 375.

Esimerkki 3

Liuosta, jossa oli 7-(syn-2-metoksi-imino-2-fenyyliasetamido)kefalosporaanihappoa (5,42 g, 0,013 mol) ja 1-sulfometyylitetratsoli-5-tiolin dinatriumsuolaa (2,4 g, 0,01 mol) 75 ml:ssa vettä, joka sisälsi natriumbikarbonaattia (1,25 g, 0,015 mol) lämmitettiin 68°C:ssa 4 1/2 tuntia samalla kun pH-arvo pidettiin välillä 7,4-7,6 lisäämällä aika ajoin laimeaa bikarbonaattiliuosta. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja uutettiin etyyliasetaatilla. Vesikerros erotettiin, hapotettiin pH-arvoon 2,0 laimealla suolahapolla ja uutettiin etyy-

liasetaatilla. Hapan vesikerros neutraloitiin pH-arvoon 7,0 laimealla bikarbonaatilla ja ajettiin XAD-4-hartsin kolonniin. Eluointi 80 %:sella metanolin vesiliuoksella, jota seurasi lyofilisointi, tuotti 1,26 g 7-(syn-2-metoksi-imino-2-fenyyliasetamido)-3-(1-sulfometyylitetratsol-5-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihapon dinatriumsuolaa, sulamispiste 68°C hajoten.

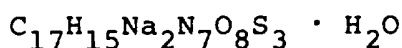


Laskemalla: C 36,14; H 3,12; N 15,36

Kokeellisesti: C 36,60; H 3,57; N 14,74.

Esimerkki 4

Liuosta, jossa oli 7-(syn-2-metoksi-imino-2-furyyliasetamido)kefalosporaanihappoa (3,05 g, 7,2 mmol) ja 1-sulfometyylitetratsoli-5-tiolin dinatriumsuolaa (1,73 g, 7,2 mmol) 50 ml:ssa vettä, joka sisälsi natriumbikarbonaattia (0,61 g, 7,2 mmol), lämmitettiin 68°C:ssa 6 tuntia samalla, kun pH-arvo pidettiin välillä 7,4-7,6 laimealla bikarbonaatilla. Jäähdytetty reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla, vesifaasi säädettiin pH-arvoon 2,0 laimealla suolahapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Hapan vesikerros säädettiin pH-arvoon 7,0 laimealla bikarbonaatilla ja kromatografoitiin XAD-4-hartsilla. Eluointi 50 %:sella metanolin vesiliuoksella, jota seurasi lyofilisointi, tuotti 0,9 g 7-(syn-2-metoksi-imino-2-furyyliasetamido)-3-(1-sulfometyylitetratsol-5-yyliitiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihapon dinatriumsuolaa, sulamispiste 93-97°C hajoten.



Laskemalla: C 32,64; H 2,73; N 15,67

Kokeellisesti: C 32,79; H 2,96; N 14,67

Esimerkki 5

Liuos, jossa oli 2,73 g (0,01 mol) 2-ftaali-imidoetaanisulfonyyli-kloridia 20 ml:ssa kloroformia, lisättiin tipoittein liuokseen, jossa oli 2,19 g (0,03 mol) t-butyylimiamiinia 20 ml:ssa kloroformia 5°C:ssa. Reaktioseos lämmitettiin ympäristön lämpötilaan ja sitä

sekoitettiin 3 tuntia. Sakka poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin jäännös, joka puhdistettiin kromatograafisesti piihapolla käyttäen eluenttina kloroformi:metanolia suhteessa 19:1, jolloin saatiin 2-N-t-butyyliiftaali-imidoetaanisulfonamidia.

2-N-t-butyyliiftaali-imidoetaanisulfonamidia (2,10 g, 6,78 mmol) suspendoitiin 20 ml:an etanolia ja siihen lisättiin 0,344 g hydratiinihydraattia. Reaktioseosta refluksoitiin 3 tuntia ja haihdutettiin sitten kuiviin. Jäännös suspendoitiin 45 ml:an vettä ja hapotettiin pH-arvoon 3,0 lisäämällä laimeaa suolahappoa. Hapan liuos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 2-aminoetaani-N-t-butyyლისulfonamidin hydrokloridia.

2-aminoetaani-N-t-butyyლისulfonamidin hydrokloridia (1,25 g, 5,78 mmol) lisättiin liuokseen, jossa oli 1,17 g (11,56 mmol) trietyyliamiinia 20 ml:ssa etanolia. Rikkihiiltä (0,44 g, 5,78 mmol) lisättiin, seosta sekoitettiin 25°C:ssa 1 1/2 tuntia ja sen jälkeen lisättiin 0,82 g (5,78 mmol) metyylijodidia 5 ml:ssa etanolia ja saatua seosta sekoitettiin 1 1/2 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin veteen ja hapotettiin pH-arvoon 2,0 laimealla suolahapolla. Vesipitoinen seos uutettiin etyyliasetaatilla ja uute kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin metyyli-2-(N-t-butyyლისulfamoyyli)etyyliditiokarbamaattia.

Metyyli-2-(N-t-butyyლისulfamoyyli)etyyliditiokarbamaattia käsiteltiin natriumatsidilla kuten kuvattiin esimerkin 1 menettelyssä 35 minuutin ajan, jolloin saatiin 1-(2-N-t-butyyლისulfamoyylietyyli)tetratsoli-5-tiolia.

1-(2-N-t-butyyლისulfamoyylietyyli)tetratsoli-5-tiolia (1,0 g) suspendoitiin 10 ml:an anisolia ja 20 ml trifluorietikkahappoa lisättiin. Liuosta lämmitettiin 56°C:ssa 3 1/2 tuntia ja jäähdytettiin sitten. Sakka kerättiin talteen suodattamalla ja pestiin petroli-eetterillä, jolloin saatiin 1-(2-sulfamoyylietyyli)tetratsoli-5-tiolia.

Liuos, jossa oli 0,210 g (2,5 mmol) natriumbikarbonaattia 5 ml:ssa vettä, lisättiin suspensioon, jossa oli 0,272 g (1 mmol) 7-aminokefalosporaanihappoa 5 ml:ssa vettä ja 2,5 ml:ssa asetonia 15°C:ssa. Liuos lämmitettiin 45°C:seen, siihen lisättiin liuos, jossa oli 0,314 g (1,5 mmol) 1-(2-sulfamoyylietyyli)tetratsoli-5-tiolia 10 ml:ssa

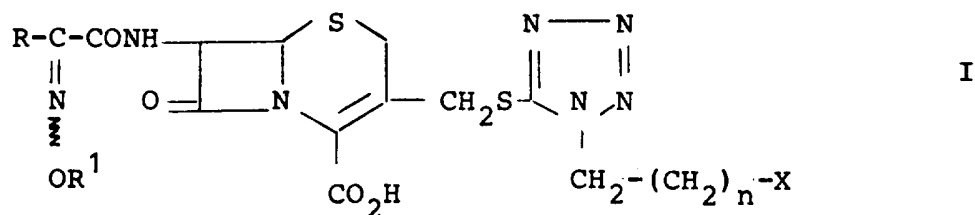
asetonia ja reaktioseosta refluksoitiiin 2 tuntia samalla, kun pH-arvoa pidettiin välillä 7,4-7,6 lisäämällä natriumbikarbonaatin vesiliuosta. Seos jäädytettiin ja hapotettiin pH-arvoon 4,0 laimealla suolahapolla. Sakka kerättiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 7-amino-3- β -(2-sulfamoyylietyyli)tetratsol-5-yyliotiometyyli-3-kefem-4-karboksyyliahppoa.

Liuos, jossa on syn-2-metoksi-imino-2-furyyliasetyylikloridia (2,8 g, 0,015 mol) 100 ml:ssa asetonia, lisätään vähitellen kylmään (-10°C), sekoitettuun liuokseen, jossa on 7-amino-3- β -(2-sulfamoyylietyyli)tetratsol-5-yyliotiometyyli-3-kefem-4-karboksyyliahppoa (5,1 g, 0,012 mol) 200 ml:ssa vettä ja 200 ml:ssa asetonia, joka sisältää natriumbikarbonaattia (3,3 g, 0,039 mol). 30 minuutin sekoituksen jälkeen -10°C:ssa ja 1 1/2 tunnin sekoituksen jälkeen ympäristön lämpötilassa asetoni haihdutetaan ja vesipitoinen jäännös uutetaan etyyliasetaatilla (heitetään pois). Vesikerros säädetään pH-arvoon 2,0 laimealla suolahapolla ja uutetaan etyyliasetaatilla. Yhdistettyjen, kuivattujen (MgSO₄) orgaanisten uutteen haihduttaminen tuottaa 7-(syn-2-metoksi-imino-2-furyyliasetamido)-3- β -(2-sulfamoyylietyyli)tetratsol-5-yyliotiometyyli-3-kefem-4-karboksyyliahppoa. Yhdiste puhdistetaan kromatograafisesti piihappogeelillä ja eluimalla kloroformi metanoli-muurahaishapolla (90:10:1), sulamispiste 105°C hajoten.

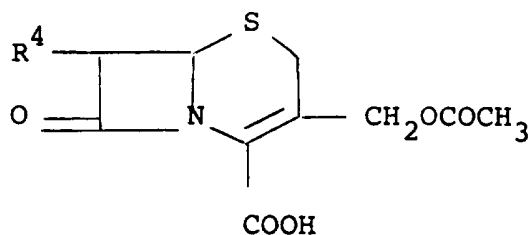
63586

Patenttivaatimukset

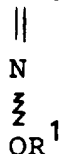
1. Menetelmä 7-β-(2-oksi-imino-2-aryyliasetamido)-3-(sulfoalkyyli-tetratsol-5-yyli-tiometryyli)-3-kefem-4-karboksyylisapojen valmistamiseksi, joilla on kaava



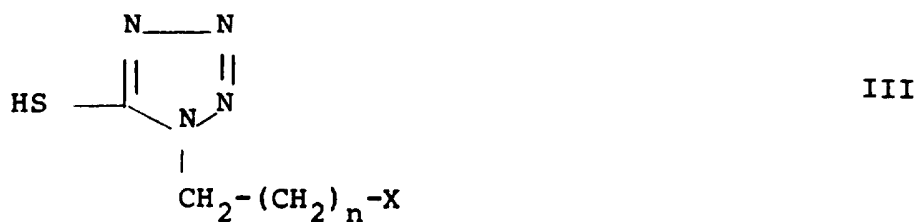
jossa R on furyyli- tai fenyyli-ryhmä, R¹ on vetyatomi tai alempi alkyyli-ryhmä, n on kokonaisluku 0 tai 1 ja X on sulfo-, sulfamoyyli- tai sulfoaminoryhmä, tai niiden myrkyttömien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että (A) annetaan asetoksimetyylikefalosporiiniyhdisteen, jolla on kaava:



jossa R⁴ on amino- tai R-C(=O)-CONH-, jossa R ja R¹ tarkoittavat samaa



kuin edellä, reagoida sulfoalkyyli-tetratsolitiolin tai sen suolan kanssa, jolla on kaava:



63586

jossa n ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, joissa molemmissa reaktiokomponenteissa mahdolliset tarpeettomat reaktiokykyiset ryhmät on suojattu sopivalla tavalla;

B) kun R⁴ on aminoryhmä, sen jälkeen N-asyloidaan yhdiste, joka saadaan vaiheesta A, kefalosporiinikemiassa sinänsä tunnetulla tavalla,

(C) mahdolliset suojaryhmät poistetaan halutun 7-β-(2-oksi-imino-2-aryyliasetamido)-3-(sulfoalkyyli-tetratsol-5-yyli-tiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihapon muodostamiseksi, ja

(D) mahdollisesti muodostetaan siitä myrkytön suola sinänsä tunnetulla tavalla.

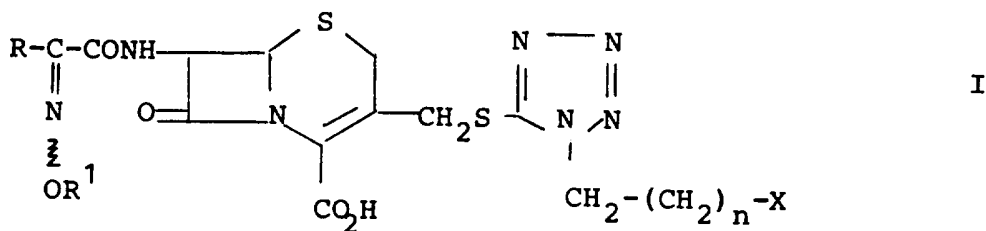
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että valmistetaan 7-β-(syn-2-metoksi-imino-2-α-furyyliasetamido)-3- \square -(2-sulfoaminoetyyli)tetratsol-5-yyli-tiometyyli]-3-kefem-4-karboksyylihapon dinatriumsuolaa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että valmistetaan 7-β-(syn-2-metoksi-imino-2-α-furyyliasetamido)-3-(1-sulfometyylitetratsol-5-yyli-tiometyyli)-3-kefem-4-karboksyylihapon dinatriumsuolaa.

63586

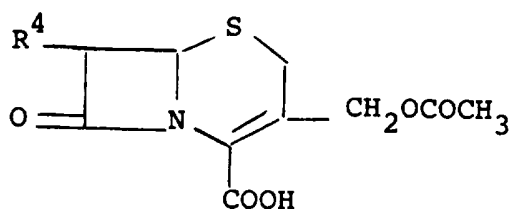
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 7- β -(2-oxiimino-2-arylacetoamido)-3-(sulfoalkyltetrazol-5-yltiometyl)-3-cefem-4-karboxylsyror med formeln

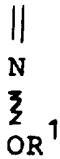


vari R är en furyl- eller fenylgrupp, R¹ är en väteatom eller en lägre alkylgrupp, n är ett helt tal 0 eller 1 och X är en sulfo-, sulfamoyl- eller sulfoaminogrupp, eller ogiftiga salter därav, k ä n n e t e c k n a t av att

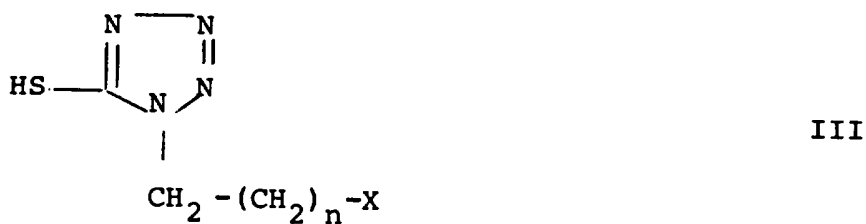
(A) en acetoximetylcefalosporinförening med formeln:



vari R⁴ är amino eller R-C-CONH-, vari R och R¹ har ovan angiven betydelse



omsättes med en sulfoalkyltetrazoltiol eller ett salt därav med formeln:



vari n och X har ovan angiven betydelse, varvid båda reaktionskomponenterna har eventuella onödigt reaktionsdugliga grupper skyddade på lämpligt sätt,

(B) då R^4 är en aminogrupp, N-acyleras därefter den i steg A erhållna föreningen på i cefalosporinkemin i och för sig känt sätt,

(C) avlägsnas eventuella skyddsgrupper för bildande av den önskade 7- β -(2-oxiimino-2-arylacetamido)-3-(sulfoalkyltetrazol-5-yliometyl)-3-cefem-4-karboxylsyran, och

(D) bildas eventuellt ett ogiftigt salt därav på i och för sig känt sätt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer dinatriumsaltet av 7- β -(syn-2-metoxi-imino-2- α -furylacetamido)-3-[1-(2-sulfoaminoetyl)tetrazol-5-yliometyl]-3-cefem-4-karboxylsyra.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer dinatriumsaltet av 7- β -(syn-2-metoxi-imino-2- α -furylacetamido)-3-(1-sulfometyltetrazol-5-yliometyl)-3-cefem-4-karboxylsyra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 60 868 (C 07 D 501/36).
Ranska-Frankrike(FR) 2 304 343 (A 61 K 31/545, C 07 D 501/36).