



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 72521
UTLÄGNINGSSKRIFT

C (45) Patenti myönnetty
 Patent mallit 03 00 1987

(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 501/04, 501/57

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

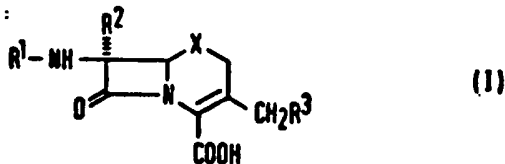
(21) Patentihakemus — Patentansökning 820582
 (22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 23.02.82
 (23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag 23.02.82
 (41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 24.08.82
 (44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
 Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 27.02.87
 (86) Kv. hakemus — Int. ansökan
 (32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 23.02.81

27.03.81 Japani-Japan(JP) 25059/81, 44854/81
 Toteennäytetty-Styrkt

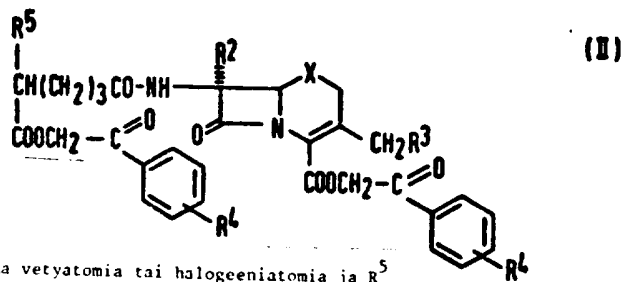
- (71) Sankyo Company Limited, 1-6 3-chome, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japani-Japan(JP)
 (72) Junichi Nakazawa, Tokyo, Masanao Kaneko, Tokyo, Takeo Miyaoka, Tokyo, Japani-Japan(JP)
 (74) Forssén & Salomaa Oy
 (54) Menetelmä kefalosporiinijohdannaisien valmistamiseksi -
 Förfarande för framställning av cefalosporinderivat

(57) Tiivistelmä

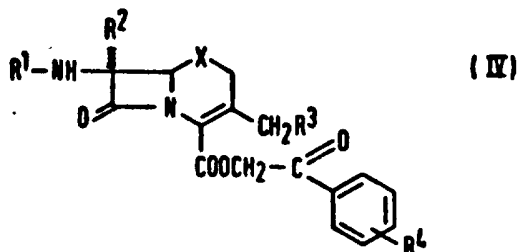
Keksintö koskee menetelmää, jolla voidaan valmistaa hyvin saannoin ja vähäisin sivureaktioiden β -laktaamiantibiootteja, erityisesti kefamysiini- ja kefalosporiinijohdannaisia, joilla on kaava (I):



(jossa R^1 tarkoittaa asyyliiryhmää, R^2 tarkoittaa vetyatomia tai metoksiiryhmää, R^3 tarkoittaa amidinotioryhmää tai heterosyklilylitioryhmää ja X tarkoittaa rikkiatomia, happiatomia tai metyleeniryhmää), saattamalla reagoimaan kaavan (II) mukainen yhdiste:



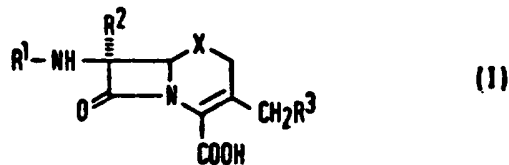
(jossa R^4 tarkoittaa vetyatomia tai halogeeniatomia ja R^5 tarkoittaa aminoryhmää, joka on suojattu elektroneja puoleensa vetävällä ryhmällä) kaavan R^1 -Y mukaisen asyylihalogenidin (jossa Y tarkoittaa halogeeniatomia) kanssa, halogenoidun alifaattisen hiilivetyliuottimen läsnäollessa kaavan (IV) mukaiseksi yhdisteeksi:



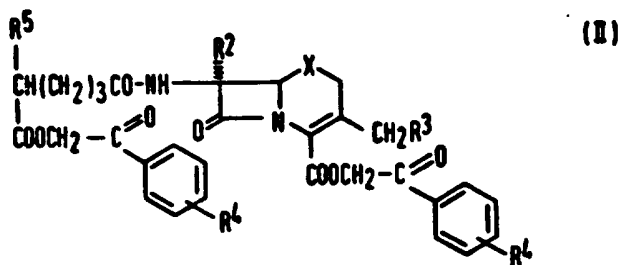
ja poistamalla sitten fenasyyli- tai halofenasyylisuojarjymä reaktiolla sinkin ja hapon, joka valitaan epäorgaanisista hapoista, kaksiemäksisten epäorgaanisten happojen monoestereistä ja sulfonihapoista, kanssa. Saatu kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan sitten muuttaa suolaksi tavalliseen tapaan farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan saamiseksi.

(57) Sammandrag

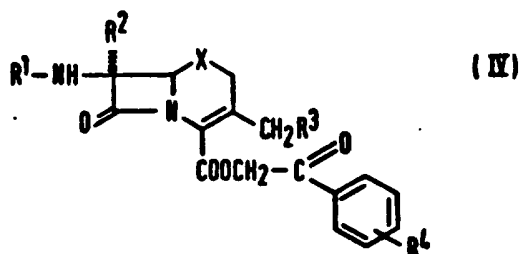
Uppfinningen avser ett förfarande, med vilket man med goda utbyten och ringa sidoreaktioner kan framställa β -laktam-antibiotika, i synnerhet cefamysin- och cefalosporinderivat, som har formeln (I):



(där R^1 avser en acylgrupp, R^2 avser en väteatom eller en metoxigrupp, R^3 avser en amidinotiogrupp eller en heterocyklyltiogrupp och X avser en svavelatom, en syreatom eller en metylen-grupp), genom att bringa en förening enligt formeln (II):



(där R^4 avser en väteatom eller en halogenatom och R^5 avser en aminogrupp, som är skyddad med en elektroner till sig dragande grupp) att omsätta med en acylhalogenid enligt formeln R^1-Y (där Y avser en halogenatom), i närvaro av ett halogeniserat alifatiskt kolvätelösningsmedel till en förening enligt formeln (IV):

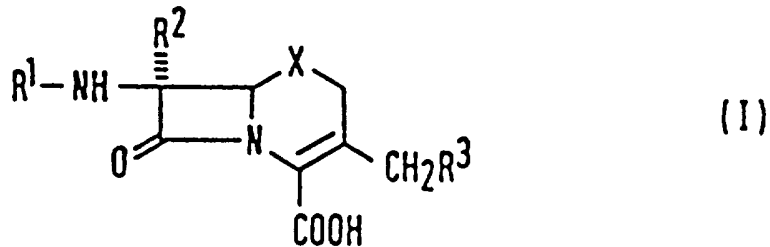


och genom att sedan avlägsna fenacyl- eller halofenacylskyddgruppen genom reaktion med zink och en syra, som väljs från oorganiska syror, monoestrar av tvåbasiska oorganiska syror och sulfonsyror. Den erhållna föreningen enligt formeln (I) kan sedan omvandlas till ett salt på vanligt sätt för erhållande av ett farmaceutiskt godtagbart salt.

1 Menetelmä kefalosporiinijohdannaisten
valmistamiseksi
Förfarande för framställning av cefalosporin-
derivat

5

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisen 7 β -asyyliamino-3-
heterosyklyylitiometyyli-7 α -metoksi-3-kefem-4-karboksyylihappojohdan-
10 naisen:



15

20

(jossa R¹ tarkoittaa tienyylisasetyyli-, syanometyylitioasetyyli- tai
haloasetyyliryhmää;

R² tarkoittaa metoksiryhmää;

25

R³ tarkoittaa substituoitua 1H-tetratsol-5-yyliotioryhmää; ja

X tarkoittaa rikkiatomia

30 ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää β -laktaamiantibioottien joh-
dannaisten, erityisesti kefalosporiini- ja kefamysiinijohdannaisten
valmistamiseksi, joista monet ovat arvokkaita antibiootteja.

35

Kefalosporiini- ja kefamysiinijohdannaiset, joiden katsotaan olevan
mielenkiintoisimpia antibiootteina, valmistetaan edelleen yleisimmin

1 eristämällä luonnollisesti tuotettu kefalosporiini tai kefamysiini
(so. yhdiste, joka on analoginen kefalosporiinien kanssa, mutta sisältää
vetyatomin sijasta metoksiyryhmän 7α -asemassa) käymisliemestä ja
muuntelemalla näin saatuja yhdisteitä sitten kemiallisesti, halutun
5 kefalosporiini- tai kefamysiiniantibiootin saamiseksi. Yleisimmät ke-
mialliset muuntamiset, joita näihin lähtöaineisiin kohdistetaan, ovat
lähtöaineen 3-asemassa olevan ryhmän korvaaminen tai vaihtoasylointi,
jossa lähtöaineen 7β -asemassa olevan aminoryhmän asyyli substituentti
korvataan toisella asyyli ryhmällä. Esillä oleva keksintö koskee tätä
10 vaihtoasylointireaktiota.

7β -aminoryhmään kefalosporiini- ja kefamysiinilähtöaineissa liittynyt
asyyli ryhmä on yleensä monimutkainen ryhmä, joka sisältää amino- ja
karboksiryhmiä, jotka täytyy suojata, ennenkuin lähtöainetta voidaan
15 millään tavoin kemiallisesti muuntaa. Näissä yhdisteissä on myös kar-
boksiryhmä 4-asemassa ja tämä tarvitsee samaten suojauksen. Esimerkik-
si, pääasiallinen lähtöaine valmistettaessa kefamysiiniantibiootteja
on kefamysiini C, joka on 7β -(D-5-amino-5-karboksivaleramido)-3-
karbamoyyli-oksimeytyyli- 7α -metoksi-3-kefem-4-karboksyylihappo. Tämän
20 yhdisteen muuttamiseksi joiksikin erityisen käyttökelpoisiksi anti-
biooteiksi on tarpeen muuntaa karbamoyylioksimeytyyli ryhmä 3-asemassa
heterosyklyylitiometyyli- tai amidinotiometyyli ryhmäksi ja korvata
5-amino-5-karboksivaleryyli ryhmä 7β -asemassa erilaisilla muilla asyy-
li ryhmillä. Yleensä tällainen menetelmä suoritetaan seuraavissa vai-
25 heissa:

(i) suojataan aminoryhmä 7β -sivuketjussa;

(ii) muunnetaan karbamoylioksiryhmä sivuketjussa 3-asemassa valituk-
30 si tiometyyli ryhmäksi;

(iii) esteröidään karboksiryhmät 4-asemassa ja 7β -sivuketjussa;

(iv) kohdistetaan tuotteeseen vaihtoasylointireaktio täten suojatun
35 5-amino-5-karboksivaleryyli ryhmän 7β -sivuketjussa korvaamiseksi jollain
halutulla asyyli ryhmällä; ja

1 (v) poistetaan suojaryhmä karboksiryhmästä 4-asemassa.

Esillä oleva keksintö liittyy ensisijaisesti vaiheisiin (iii)-(v) sekä vaiheeseen (i) suojaryhmän valinnan osalta.

5

Mitä tahansa kemiallista menetelmää kaupallisessa mitassa toteutettaessa ovat saannot erityisen ratkaiseva tekijä menetelmän taloudellista kelpoisuutta arvioitaessa ja tämä pitää paikkansa erityisesti silloin, kun lähtöaine itse on luonnontuote, jota voidaan valmistaa vain suhteellisen alhaisella saannolla. Erityisesti asylointireaktiolla, joka on vaihe (iv) edellä pääpiirteittäin esitetyssä menetelmäjärjestyksessä, on taipumus antaa alhaisia saantoja ja se voi olla vakava este sellaisen yhdisteiden kaupalliselle hyödyntämiselle, joilla tiedetään olevan huomattava terapeuttinen arvo.

15

Olemme havainneet, että saannot riippuvat hyvin paljon substituentissa 7 β -asemassa olevan aminosuojaavan ryhmän luonteesta, substituentista 3-asemassa sekä karboksiryhmälle 4-asemassa valitusta suojaryhmästä ja näin ollen, mikäli lukuisista ryhmistä, jotka ovat tarjolla näihin eri asemiin, valitaan oikea yhdistelmä, voidaan saavuttaa hyvin korkeita saantoja. Olemme nyt keksineet, että yhdistelmä: elektroneja puoleensa vetävä ryhmä suojaamassa aminoryhmää 7 β -sivuketjussa, heterosyklyylitiometyyli- tai amidinotiometyyliryhmä (erityisesti heterosyklyylitiometyyli) 3-substituenttina ja valinnaisesti substituoitu fenasyyliryhmä karboksisoijaavana ryhmänä karboksiryhmille 7 β -sivuketjussa ja 4-asemassa sallii vaihtoasylointireaktion tapahtua hyvin korkealla saannolla.

25

Yksi osatekijä tässä muuten suotavassa yhdistelmässä on kuitenkin itsessään merkillepantava vaikeuksien lähde, nimittäin karboksiryhmien suojaukseen käytettävä fenasyyli- tai substituoitu fenasyyliryhmä. Vaikeudet esiintyvät, kun fenasyyli tai substituoitu fenasyyliryhmä poistetaan suojauksen purkuvaiheessa (v) edellä esitetyssä reaktiojärjestyksessä. Eräs fenasyyliryhmien etu karboksiryhmien suojauksessa on, että saadut fenasyyliesterit ovat erityisen pysyviä happamissa olosuhteissa. Tämä merkitsee kuitenkin sitä, että niiden poistamiseen täytyy käyttää varsin ankaria menetelmiä.

35

- 1 Eräs tunnettu menetelmä fenasyylisuojarahmien poistamiseksi on käyttää sinkkiä etikkahapon tai muurahaishapon kanssa. Kuten on selostettu julkaisussa J.Org.Chem. 38 (1973) n:o 17, p. 2994-2996, käytettäessä tätä reaktiota yhdisteelle, jossa on amidinotiometriyli- tai hetero-
- 5 syklyylitiometriyli-ryhmä 3-asemassa, tapahtuu samanaikaisesti reaktio, jossa syntyy vastaavaa 3-eksometyleeniyhdistettä korkein saannoin, yhdessä pienen määrän 3-metyyliyhdistettä kanssa. Tämä aiheuttaa tuntu-
van pienenemisen halutun yhdisteen saannossa.
- 10 Toinen menetelmä fenasyylisuojarahmien poistamiseksi on käyttää tiofenolin natrium- tai kaliumsuolaa. Mikäli näin käsiteltävän yhdisteen 3-asemassa on heterosyklyylitiometriyli-ryhmä, johtaa tämä poistoreaktio kuitenkin kefemrunгон kaksoissidoksen paikan vaihtumiseen antaen tu-
lokseksi lopputuotteeseen hyvin suuren osuuden 2-kefem isomeerejä. Täs-
- 15 säkin tapauksessa pienenevät halutun yhdisteen saannot hyvin merkittävästi.

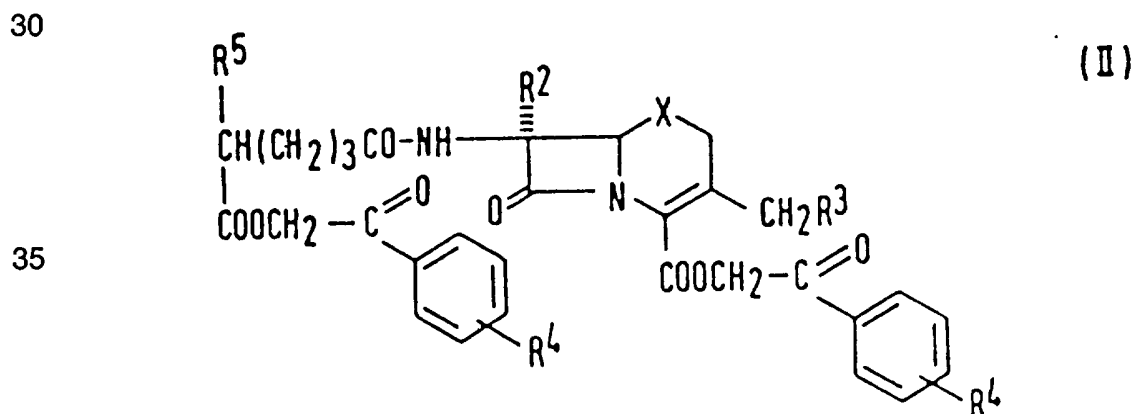
Olemme nyt yllättäen keksineet, että fenasyylisuojarahmä voidaan selektiivisesti poistaa ilman edellä mainittuja haittoja, saattamalla lähtö-

20 aine inertin liuottimen läsnäollessa reagoimaan sinkin ja epäorgaanisista hapoista, kaksiemäksisten epäorgaanisten happojen monoestereistä ja sulfonihapoista valitun hapon kanssa.

Näin ollen esillä olevan keksinnön menetelmä kaavan (I) mukaisen yhdis-

25 teen valmistamiseksi on tunnettu siitä, että menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

(a) saatetaan reagoimaan kaavan (II) mukainen yhdiste:



1 (jossa R^2 , R^3 ja X ovat edellä määritellyt;

R^4 tarkoittaa vetyatomia tai halogeeniatomia; ja

5 R^5 tarkoittaa bentseenisulfonyyliaminoryhmää

kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa:

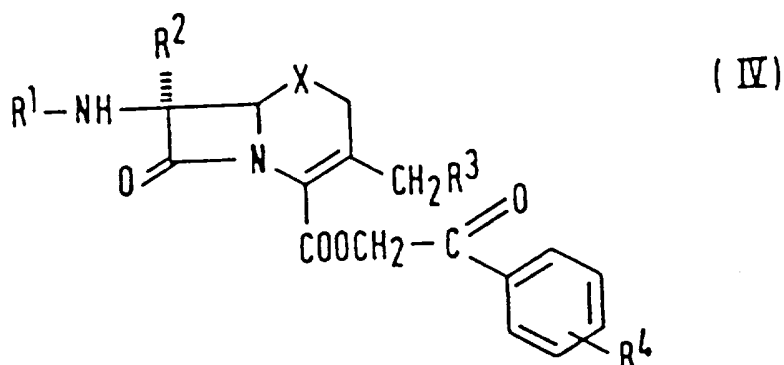


10

(jossa R^1 on edellä määritelty ja Y tarkoittaa halogeeniatomia)

halogenoidussa alifaattisessa hiilivetyliuottimessa kaavan (IV) mukai-
seksi yhdisteeksi:

15



20

25

(jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja X ovat edellä määritellyt);

(b) saatetaan reagoimaan tämä kaavan (IV) mukainen yhdiste sinkin ja
30 hapon, joka on valittu ryhmästä, joka käsittää kaksiemäksisten epäorgaanisten happojen monoesterit ja sulfonihapot, kanssa inertissä liuottimessa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi; ja

(c) tarvittaessa muodostetaan suola tästä kaavan (I) mukaisesta yhdis-
35 teestä sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan saamiseksi.

Tämä erityinen reagenssien ja suojaryhmien yhdistelmä sallii yllättäen

1 keksinnön mukaisen menetelmän suorittamisen hyvin lopputuotteen saannoin, jolloin saannot ovat poikkeuksellisen hyvät suoritettaessa menetelmä edullisissa olosuhteissa, jotka on yksityiskohtaisemmin selitetty jäljempänä.

5

Keksintö on erityisen arvokas valmistettaessa kefamysiini johdannaisia, so. kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R^2 on metoksiyryhmä ja X on rikki. Niinpä keksintöä selostetaan seuraavassa erityisesti tällaisten johdannaisten valmistukseen liittyen. Tulee kuitenkin ymmärtää, että
 10 sitä voidaan yhtäläisesti soveltaa, samoja etuja saavuttaen, kefalosporiinijohdannaisten (R^2 tarkoittaa vetyatomia ja X tarkoittaa rikkiatomia) valmistukseen samoin kuin kefamysiinien ja kefalosporiinien kanssa analogisten β -laktaamiantibioottien, joissa X tarkoittaa happiatomia tai metyleeniryhmää, valmistukseen. Lähtöaineina käytettävät,
 15 kaavan (II) mukaiset yhdisteet valitaan vastaavasti.

Asyylihalogenidissa R^1 -Y, jota käytetään tämän keksinnön mukaisen menetelmän vaiheessa (a), määräytyy R^1 :n tarkoittaman ryhmän luonne yksinomaan lopputuotteeseen, kaavan (I) mukaiseen yhdisteeseen tai sen
 20 suolaan, liitettäväksi halutun ryhmän R^1 luonteen mukaisesti. Tällaisena R^1 :n tarkoittaman ryhmä voidaan valita hyvin laajasta joukosta sellaisia ryhmiä, joiden tiedetään antavan erinomaisen antibioottisen tehon tai muita arvokkaita ominaisuuksia lopputuotteelle. Esimerkkejä ryhmistä, joita R^1 voi tarkoittaa asyylihalogenidissa R^1 -Y ja siten
 25 kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä, ovat fenyyliaesityyli-, fenoksiesityyli-, tienyyliaesityyli-, monoklooriaesityyli-, diklooriaesityyli-, monobromiaesityyli-, dibromiaesityyli- ja syanometyylitioesityyliryhmät, joista tienyyliaesityyli-, monoklooriaesityyli-, diklooriaesityyli-, monobromiaesityyli-, dibromiaesityyli- ja syanometyylitioesityyliryhmät
 30 ovat erityisen edullisia. On kuitenkin ymmärrettävä, että nämä on esitetty vain ei-rajoittavina esimerkkeinä monista mahdollisista asyyli-ryhmistä, jotka ovat heti ilmeisiä alan ammattimiehelle. Kun asyyli-ryhmä, jota R^1 tarkoittaa kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä, sisältää toisen reaktiivisen ryhmän (esim. hydroksi-, amino- tai karboksiryhmän),
 35 suojataan tämä toinen reaktiivinen ryhmä edullisesti ennen asyylihalogenidin R^1 -Y reaktiota kaavan (II) mukaisen yhdisteen kanssa ja tässä tapauksessa voi suojauksen poisto olla tarpeen jossain reaktiojärjestyksen vaiheessa, kuten on alalla hyvin tunnettua.

1 Y:n tarkoittama halogeeniatomi asyylihalogenidissa R^1 -Y on edullisesti kloori- tai bromiatomi.

5 Toinen lähtöaine keksinnön mukaisessa menetelmässä on kaavan (II) mukainen yhdiste. Niiden edullisten atomien tai ryhmien, joita R^2 ja X tarkoittavat tässä yhdisteessä, luonnetta on käsitelty edellä ja se määräytyy kaavan (I) mukaisen yhdisteen, joka halutaan valmistaa, luonteen mukaisesti. Samoin edulliset ryhmät, joita R^3 tarkoittaa kaavan (II) mukaisessa yhdisteessä, määräytyvät sen mukaisesti, mitä halutaan vastaavassa asemassa kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä olevan. 10 Kun R^3 tarkoittaa heterosyklyylitioryhmää, ovat mahdollisia monet erilaiset heterosykliset ryhmät, sekä substituoidut että substituomattomat.

Edullisia heterosyklisiä ryhmiä, jotka voivat muodostaa osan tätä heterosyklyylitioryhmää, ovat 1H-tetratsol-5-yyli, 1,3,4-tiadiatsol-2-yyli ja 1,2,3-triatsol-5-yyli-ryhmät. Nämä heterosykliset ryhmät voivat olla substituoituja tai substituomattomia ja milloin ne ovat substituoituja niissä voi olla yksi tai useampi, edullisesti vain yksi, substituentti. Substituentit valitaan edullisesti alkyyliryhmistä (edullisesti metyyli), halogeeniatomeista ja dialkyyliaminoalkyyli-ryhmistä (edullisesti dimetyyliaminoetyyli). Substituoiduista ja substituomattomista heterosyklyylitioryhmistä, joita voidaan käyttää, pidämme parempina 1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli, 1-(β -dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yyli-, 5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli- ja 1-metyyli-1H-1,2,3- 25 triatsol-5-yyli-ryhmiä.

Kun R^4 kaavojen (II) ja (IV) mukaisissa yhdisteissä tarkoittaa halogeeniatomia, se on edullisesti kloori- tai bromiatomi, so. kefeemirungon 4-asemassa olevan karboksiryhmän ja valeramido-sivuketjun 5-asemassa olevan karboksiryhmän suojarahmä on edullisesti fenasyyliryhmä, 30 kloorifenasyyliryhmä tai bromifenasyyliryhmä.

R^5 kaavan (II) mukaisessa yhdisteessä tarkoittaa aminoryhmää, jossa on substituettina elektroneja puoleensa vetävä ryhmä. Sopivia, elektroneja 35 puoleensa vetäviä ryhmiä ovat: substituoidut bentsoyyliryhmät, joissa on nitro-, kloori-, syano- tai (C_1 - C_3 alkoksi)karbonyyli- (esim. metoksi-karbonyyli-, etoksikarbonyyli- tai propoksikarbonyyli-) substituentti,

- 1 edullisesti orto- tai para-asemassa; aryyli-sulfonyyliryhmät, edullisesti bentseenisulfonyyli; tai ftaloyyliryhmät. Näistä edullisin elektro-
neja puoleensa vetävä ryhmä on bentseenisulfonyyliryhmä.
- 5 Keksinnön mukaisen menetelmän ensimmäinen vaihe käsittää kaavan (III)
mukaisen yhdisteen ja asyylihalogenidin R^1 -Y välisen vaihtoasylointi-
reaktion halogenoidussa alifaattisessa hiilivetyliuottimessa. Sopivia
halogenoituja alifaattisia hiilivetyliuottimia ovat metyleenikloridi,
10 kloroformi, trikloorietyleeni, 1,2-dikloorietaani, 1,1,1-trikloori-
etaani ja 1,1,2-trikloorietaani, edullisimmin 1,2-dikloorietaani.

Asyylihalogenidin R^1 -Y määrä on edullisesti ekvimolaarinen tai tätä
suurempi suhteessa kaavan (II) mukaiseen yhdisteeseen, esimerkiksi
moolisuhde asyylihalogenidi: kaavan (II) mukainen yhdiste on edulli-
15 sesti 1:1 - 10:1 ja edullisemmin 5:1 - 10:1. Lämpötila, jossa reaktio
aikaansaatetaan, voi vaihdella laajalla alueella, mutta on sopivimmin
50°C-100°C. Reaktion edistymistä voidaan seurata ohutkerroskromatogra-
fiaalla. Lämpötilassa edullisella alueella reaktioon tarvittava aika
vaihtelee tavallisesti 10 minuutista 10 tuntiin.

20

Vaihtoasylointireaktio etenee tasaisemmin, jos se suoritetaan happoa
sitovan aineen, esimerkiksi propyleenioksidin, butyleenioksidin, sty-
reenioksidin tai fenyyli-glysydylietterin, läsnäollessa.

- 25 Reaktion ensimmäisessä vaiheessa saatu kaavan (IV) mukainen yhdiste
voidaan talteenottaa ja puhdistaa tislamalla liuotin reaktioseoksesta,
lisäämällä jäännökseen di-isopropyylieetteriä ja eristämällä näin tuo-
tettu jauhe. Vaihtoehtoisesti voidaan tuote talteenottaa ja puhdistaa
kromatografiamenetelmin tai millä tahansa muulla, alalla tunnetulla
30 menetelmällä. Välillä tapahtuva tuotteen eristäminen ja puhdistus ei
välttämättä ole tarpeen ennen siirtymistä keksinnön mukaisen menetel-
män toiseen vaiheeseen.

- 35 Menetelmän toisessa vaiheessa fenasyyliryhmä tai halofenasyyliryhmä,
joka suojaa 4-karboksiryhmää kefeemirungossa, poistetaan saattamalla
kaavan (IV) mukainen yhdiste reagoimaan sinkin ja hapon kanssa. Tämän
keksinnön mukaisesti happo on epäorgaaninen happo, kaksiemäksisen epä-

- 1 orgaanisen hapon monoesteri tai sulfonihappo. Sopivia epäorgaanisia happoja ovat rikkihappo, kloorivetyhappo, typpihappo ja fluoririkkihappo. Edullisia kaksiemäksisten epäorgaanisten happojen monoestereitä ovat rikkihapon monoalkyyliesterit, edullisesti monoetyylirikkihappo.
- 5 Edullisia sulfonihappoja ovat alkaanisulfonihapot ja haloalkaanisulfonihapot, edullisesti metaanisulfonihappo, etaanisulfonihappo tai trifluorimetaanisulfonihappo. Edullisimmat hapot ovat metaanisulfonihappo ja monoetyylirikkihappo.
- 10 Reaktio keksinnön mukaisen menetelmän toisessa vaiheessa aikaansaataan inertissä liuottimessa. Käytettävän liuottimen luonne ei ole kriittinen, edellyttäen vain, että se on inertti siinä mielessä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Ottaen huomioon happojen käyttö keksinnön mukaisessa menetelmässä, edullisia liuottimia ovat
- 15 vettä sisältävät orgaaniset liuottimet, esimerkiksi vettä sisältävät metanoli, asetoni, asetonitriili tai tetrahydrofuraani, joista vettä sisältävä asetoni on edullisin lähtöaineen liukoisuuden sekä taloudellisuuden kannalta. Sinkkiä käytetään edullisesti 1 ekvivalentti tai
- 20 enemmän kaavan (IV) mukaisen esterin ekvivalenttia kohti, edullisemmin 1-2 ekvivalenttia sinkkiä kaavan (IV) mukaisen yhdisteen ekvivalenttia kohti. Reaktioon tarvittava lämpötila vaihtelee hyvin laajalla alueella, joskin sivureaktioiden minimoimiseksi lämpötila on edullisesti alle huoneen lämpötilan. Edullinen lämpötila on alueella -50°C - $+5^{\circ}\text{C}$, edullisemmin -20°C - -30°C . Reaktioon tarvittava aika vaihtelee, riippuen
- 25 reaktiolämpötilasta ja reagensseista, mutta yleensä reaktio menee loppuun 10 minuutissa - 7 tunnissa.

Sen jälkeen kun fenasyyli- tai halofenasyylisuojarahma on täydellisesti poistettu, voidaan saatu kaavan (I) mukainen yhdiste ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi eräs sopiva menettelytapa

30 talteenottamiseksi käsittää: reaktioseoksen laimentamisen vedellä; liukenemattoman aineksen poistamisen suodattamalla; suodoksen uuttamisen sopivalla orgaanisella liuottimella (esim. etyyliasetaatilla) ja liuottimen poistamisen tislamalla uutteesta. Näin saatu raaka tuote voidaan

35 sitten edelleen eristää (muuntamalla kiteiseksi suolaksi) saattamalla se reagoimaan sopivan emäksen, kuten disykloheksyyliamiinin, dimetyyli-bentsyyliamiinin, pikoliinin tai lutidiinin, kanssa. Vaihtoehtoisesti

1 voidaan raaka tuote puhdistaa kromatografiamenetelmin tai millä tahansa
muulla alan ammattimiehen hyvin tuntemalla menetelmällä.

Saatu kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan haluttaessa muuttaa farma-
5 seuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tavanomaisin keinoin; suolan luon-
ne ei ole kriittinen edellyttäen, ettei vapaan emäksen teho kohtuutto-
masti heikkene. Sopivia suoloja ovat: metallisuolat, kuten litiumin,
natriumin, kaliumin, kalsiumin tai magnesiumin; ammoniumsuola ja suo-
lat orgaanisten amiinien kanssa, kuten sykloheksyyliammonium, tai tri-
10 etyyliammoniumsuolat. Natrium- ja kaliumsuolat ovat edullisimpia.

Kaavan (II) mukainen yhdiste, jota käytetään lähtöaineena keksinnön
mukaisessa menetelmässä, voidaan saada suojaamalla aminoryhmä kefa-
mysiini C:n tai kefalosporiinin tai niiden muun β -laktaamianalogin
15 7β -sivuketjussa sopivalla elektroneja puoleensa vetävällä ryhmällä
(kuten edellä on esimerkein valaistu), muuntamalla karbamoyylioksi-
metyyliryhmä 3-asemassa heterosyklyylitiometyyli- tai amidinotiometyyli-
ryhmäksi ja asyloimalla sitten karboksiryhmät 7β -sivuketjussa ja 4-ase-
massa fenasyyliryhmällä tai halofenasyyliryhmällä. Keksinnön mukaisen
20 menetelmän edullisessa sovellutusmuodossa voidaan kefamysiini johdan-
naisen valmistamiseksi muuntaa substituentit kefamysiini C:n (joka voi-
daan saada viljelemällä erilaisia mikro-organismeja) 3- ja 7-asemissa
oleellisesti jatkuvalla tavalla halutuiksi ryhmiksi, valmistaa näiden
yhdisteitä, joilla on voimakkaampi antibakteerinen teho.

25

Keksintöä valaistaan edelleen seuraavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1

30 7β -klooriasetamido- 7α -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tio-
metyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo

(a) 7β -(D-5-bentseenisulfonyyliamino-5-karboksivaleramido)- 7α -metoksi-
3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-3-kefem-4-karboksyyli-
35 hapon di(disykloheksyyliamiini)suola

- 1 70 g:aan 7 β -(D-5-bentseenisulfonyyliamino-5-karboksivaleramido)-3-karbamoyylioksimetyyli-7 α -metoksi-3-kefem-4-karboksyylihappoa (puhtaus 85%) lisättiin 175 g 1-metyyli-5-merkaptol-H-tetratsolia, 12 ml vettä ja 3 ml asetonia ja näin saatua liuosta hämmennettiin sitten, liuoksen
- 5 lämpötilan ollessa 65^oC-75^oC, 20 minuutin ajan samalla kun vettä ja asetonia poistettiin vähitellen tislamalla alennetussa paineessa. Reaktioseokseen lisättiin sitten 200 ml vettä ja 500 ml etyyliasetaat-
tia ja tämän seoksen vesikerroksen pH säädettiin arvoon 1,5 lisäämällä kloorivetyhappoa. Seokseen lisättiin 50 g natriumkloridia ja seosta
- 10 hämmennettiin perusteellisesti. Etyyliasetaattikerros erotettiin ja vesikerrosta uutettiin kahdesti, kulloinkin 100 ml:lla etyyliasetaat-
tia. Uutteet yhdistettiin erotettuun etyyliasetaattikerrokseen ja sit-
ten koko seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. 1,6 litraa di-isopropyylieetteriä lisättiin saatuun jäännökseen ja seosta hämmennet-
tiin hyvin, kunnes alunperin viskoosista aineesta muodostui jauhe. Tämä
- 15 jauhe koottiin suodattamalla, pestiin di-isopropyylieetterillä ja liuotettiin 500 ml:aan etanolia. Tähän liuokseen lisättiin 43,2 g di-
sykloheksyyliamiinia ja saadun seoksen annettiin seistä jäähauteessa 1 tunnin ajan valkoisten kiteiden saostamiseksi. Nämä kiteet koottiin
- 20 suodattamalla, pestiin etanolilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 76,4 g raakaa 7 β -(D-5-bentseenisulfonyyliamino-5-karboksivaleramido)-7 α -
metoksi-3-(1-metyyli-H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-3-kefem-4-karbok-
syylihapon di(disykloheksyyliamiini)suolaa. Emäliuos väkevöitiin haih-
duttamalla alennetussa paineessa ja saatuun jäännökseen lisättiin pieni
- 25 määrä etanolia. Tämän seoksen annettiin seistä n. 6 päivän ajan kiteiden saostamiseksi, jotka koottiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saa-
tiin vielä 8,2 g raa'an di(disykloheksyyliamiini) suolan kiteitä (kokonais-
saanto 84,6 g, 83,0% teoreettisesta).
- 30 1 g näin saatuja kiteitä liuotettiin 5 ml:aan metanolia ja liuos väke-
vöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin siirappi-
mainen aine. Tähän siirappimaiseen aineeseen lisättiin 5 ml etanolia ja seoksen annettiin seistä puhtaan tuotteen saostamiseksi, joka sulii
143-145^oC:ssa (hajoten).

35

Alkuaineanalyysi:

laskettu C₂₃H₂₇N₇O₉S₃ · 2(C₁₂H₂₄N)_{11e}

1 C 55,94%; H 7,45%; N 12,39%; S 9,33%

löydetty

C 56,21%; H 7,33%; N 12,56%; S 9,58%.

5

(b) 7 β -(D-bentseenisulfonyyliamino-5-karboksivaleramido)-7 α -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-3-kefem-4-karboksyylihapon difenasyyliesteri

10 Liuokseen, jossa oli 4,4 g fenasyylibromidia 50 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin vähitellen 10 g 7 β -(D-5-bentseenisulfonyyliamino-5-karboksivaleramido)-7 α -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-3-kefem-4-karboksyylihapon di(disykloheksyyliamiini)suolaa (puhtaus 96%, korkeapainenestekromatografialla määritetty) 0-5^oC:n
 15 lämpötilassa, 10 minuutin kuluessa. Seosta hämmennettiin sitten ympäristön lämpötilassa 30 minuutin ajan. Tämän ajan lopussa lisättiin 200 ml etyyliasetaattia ja liukenematon aines (pääasiassa disykloheksyyliamiinihydrobromidia) koottiin suodattamalla ja pestiin pienellä määrällä etyyliasetaattia. Pesuneste yhdistettiin alkuperäiseen etyy-
 20 liasetaattiliuokseen ja kaikki pestiin kahdesti, kulloinkin 50 ml:lla vettä. Liuos väkevöitiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin 9,2 g otsikon yhdistettä vahtomaisena kiinteänä aineena.

25 NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

1,5-2,95 (7H, multiplletti);
 3,43 (3H, singletti);
 3,58 (2H, leveä singletti);
 30 3,78 (3H, singletti);
 4,38 (2H, singletti);
 5,00 (1H, singletti);
 5,07 (2H, singletti);
 5,45 (2H, leveä singletti);
 35 6,0-6,15 (1H, dupletti);
 7,22-8,02 (15H, multiplletti).

- 1 (c) Fenasyyli-7 β -klooriasetamido-7 α -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

- Vaiheessa (b) saatuun tuotteeseen kokonaisuudessaan lisättiin 200 ml
 5 1,2-dikloorietaania ja 10 ml monoklooriasetyylikloridia ja sitten seosta hämmennettiin refluksoiden 4 tunnin ajan. Tämän ajan lopussa liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa ja jäännökseen lisättiin 100 ml di-isopropyylieetteriä. Seosta hämmennettiin riittävästi jauheen saostamiseksi, joka koottiin sitten suodattamalla, jolloin saatiin
 10 11,04 g raakaa fenasyyli-7 β -klooriasetamido-7 α -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (puhtaus 44,7%, epäpuhtauksien suhteen korjattu saanto 93% teoreettisesta). Tämä tuote puhdistettiin kolonnikromatografialla piigeelin läpi, eluoiden bentseenin ja etyyliasetaatin seoksella 3:1 (tilavuusosia), puhtaan tuotteen
 15 saamiseksi.

NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 3,57 (3H, singletti);
 20 3,68 (2H, singletti);
 3,92 (3H, singletti);
 4,13 (2H, singletti);
 4,50 (2H, leveä singletti);
 5,08 (1H, singletti);
 25 5,55 (2H, singletti);
 7,25-8,07 (5H, multiplletti).

- 7 β -klooriasetamido-7 α -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-3-kefem-4-karboksylihappo
 30
 1,0 g fenasyyli-7 β -klooriasetamido-7 α -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (puhtaus 90,1%, määritettynä korkeapainenestekromatografialla) liuotettiin 20 ml:n asetonia ja 1 ml:n vettä seokseen. Seos jäädytettiin sitten -30°C:een, minkä jäl-
 35 keen lisättiin 5,0 ml monoetyylirikkihappoa ja 1,0 g sinkkijauhetta. Seosta hämmennettiin sitten lämpötilassa -30°C - -25°C 2,5 tunnin ajan. Tämän ajan lopussa reaktioseos suodatettiin. Liukenematon kiinteä aines

1 pestiin 50 ml:lla etyyliasetaattia ja pesuneste yhdistettiin suodokseen. Sitten seosta ravistettiin ja etyyliasetaattikerros erotettiin. Vesiker-
rosta uutettiin kahdesti, kulloinkin 30 ml:lla etyyliasetaattia ja uut-
teet yhdistettiin erotettuun etyyliasetaattikerrokseen. Yhdistetty
5 etyyliasetaattiliuos pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, minkä jälkeen liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin 0,857 g otsikon yhdistettä, puhtaudeltaan 70,3%. Epä-
puhtauksien suhteen korjattu saanto oli 85% teoreettisesta.

10 NMR-spektri (deuteroasetoni) δ ppm:

3,5 (3H, singletti);
3,67 (2H, singletti);
3,98 (3H, singletti);
15 4,42 (2H, leveä singletti);
5,08 (1H, singletti).

Esimerkki 2

20 7 β -syanometyyllitioasetamido-7 α -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo

(a) Esimerkin 1 vaiheessa (b) selostettua menettelytapaa noudattaen syntetisoitiin vastaava difenasyyliesteri 10 g:sta 7 β -(D-5-bentseeni-
25 sulfonyyliamino-5-karboksivaleramido)-7 α -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-3-kefem-4-karboksyylihapon di(disykloheksyyliamino)suolaa. Kuten esimerkin 1 vaiheessa (c), saatua tuotetta refluksoitiin sitten 8,5 g:n syanometyyllitioasetyylikloridia kanssa
(monoklooriasetyylikloridin asemasta) 6 tunnin ajan hämmentäen ja sit-
30 ten reaktioseosta käsiteltiin esimerkin 1 vaiheessa (c) kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 12,1 g raakaa fenasyyli-7 β -syanometyyllitioasetamido-7 α -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-3-kefem-4-karboksyli-
35 piigeelin läpi, eluoiden kloroformin ja etyyliasetaatin seoksella 2:1 (tilavuusosia).

1 NMR-spektri (deuteroasetoni) δ ppm:

- 3,53 (3H, singletti);
 3,60 (2H, singletti);
 5 3,73 (4H, multipletti);
 3,96 (3H, singletti);
 4,50 (2H, leveä singletti);
 5,15 (1H, singletti);
 5,63 (2H, singletti);
 10 7,46-8,2 (5H, multipletti);
 8,58 (1H, leveä singletti).

- (b) 1,0 g fenasyyli-7 β -syanometyylitioasetamido-7 α -metoksi-3-(1-metyyli-
 1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-3-kefem-4-karboksyylaattia (puhtaus 88,7%,
 15 määritettynä korkeapainenesetekromatografiolla) liuotettiin 20 ml:aan ase-
 tonia ja 2 ml:aan vettä, minkä jälkeen sitä käsiteltiin ja tuote puh-
 distettiin kuten esimerkin 1 vaiheessa (d) on kuvattu, jolloin saatiin
 0,847 g raakaa 7 β -syanometyylitioasetamido-7 α -metoksi-3-(1-metyyli-
 1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-3-kefem-4-karboksyylihappoa (puhtaus
 20 73,7% määritettynä korkeapainenesetekromatografiolla, epäpuhtauksien
 suhteen korjattu saanto 88,0%).

NMR-spektri (deuteroasetoni) δ ppm:

- 25 3,50 (3H, singletti);
 3,60 (2H, singletti);
 3,5-3,7 (2H, kvartetti);
 3,70 (2H, singletti);
 3,90 (3H, singletti);
 30 4,3-4,6 (2H, kvartetti);
 5,10 (1H, singletti).

Esimerkki 3

- 35 7 α -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-7 β -(2-tienyyli-
 asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo

Esimerkin 1 vaiheissa (a)-(c) selostettua menettelytapaa noudattaen,

1 mutta käyttäen 2-tienyyli-asetyylikloridia monoklooriasetyylikloridin asemasta vaiheessa (c), valmistettiin fenasyyli-7 α -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-7 β -(2-tienyyliasetamido-3-kefem-4-karboksylaatti.

5

1,0 g tätä yhdistettä liuotettiin 20 ml:aan asetonia ja 2 ml:aan vettä liuokseksi, joka sitten jäähdytettiin -30°C:een. Liuokseen lisättiin 5,0 ml metaanisulfonihappoa ja 1,0 g sinkkijauhetta ja näin saatua seosta hämmennettiin sitten -30°C:ssa 2,5 tunnin ajan. Reaktioseosta 10 käsiteltiin sitten ja tuote erotettiin kuten on selostettu esimerkin 1 vaiheessa (d), jolloin saatiin 0,85 g otsikon yhdistettä.

NMR-spektri (deuteroasetoni) δ ppm:

15 3,42 (3H, singletti);
 3,53 ja 3,76 (2H, AB-dubletti, J = 18 Hz);
 3,92 (2H, singletti);
 3,96 (3H, singletti);
 4,28 ja 4,50 (2H, AB-dubletti, J = 14 Hz);
 20 5,04 (1H, singletti);
 6,8-7,1 (2H, multipletti);
 7,2-7,4 (1H, multipletti);
 8,27 (1H, leveä singletti).

25 Esimerkki 4

7 β -diklooriasetamido-7 α -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-3-kefem-4-karboksylihappo

30 p-Bromifenasyyli-7 β -diklooriasetamido-7 α -metoksi-3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-3-kefem-4-karboksylaatti valmistettiin noudattaen olennaisesti samaa menettelytapaa kuin esimerkin 1 vaiheissa (a)-(c) on kuvattu, paitsi että vaiheessa (b) käytettiin p-bromifenasyyli-bromidia (fenasyylibromidin asemasta) ja vaiheessa (c) käytettiin di-
 35 klooriasetyylikloridia (monoklooriasetyylikloridin asemasta). 1,0 g tätä yhdistettä liuotettiin 20 ml:aan asetonia ja 2 ml:aan vettä ja näin saatu liuos jäähdytettiin -30°C:een. Tähän liuokseen lisättiin

1 5,0 ml monoetyylirikkihappoa ja 1,0 g sinkkijauhetta ja seosta hämmen-
nettiin -30°C :ssa 2 tunnin ajan. Reaktioseosta käsiteltiin sitten ja
tuote erotettiin kuten esimerkin 1 vaiheessa (d) on selostettu, jolloin
saatiin 0,8 g otsikon yhdistettä.

5

NMR-spektri (deuteroasetoni) δ ppm:

3,48 (3H, singletti);
3,80 (2H, leveä singletti);
10 3,98 (3H, singletti);
4,40 (2H, leveä singletti);
5,05 (1H, singletti);
6,46 (1H, singletti).

15

20

25

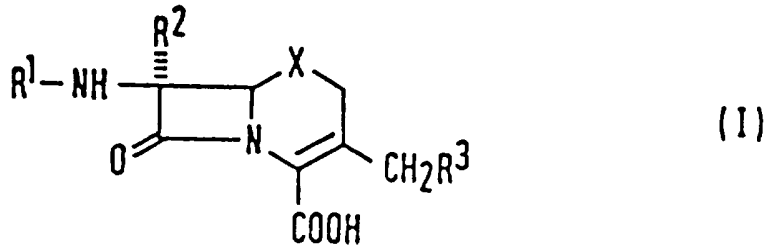
30

35

1 Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisen 7 β -asyyliamino-3-heterosyklyylitio-
metyyli-7 α -metoksi-3-kefem-4-karboksyylihappojohdannaisen

5



10

15 (jossa R¹ tarkoittaa tienyyliaesityyli-, syanometyylitioesityyli- tai
haloesityyliryhmää;

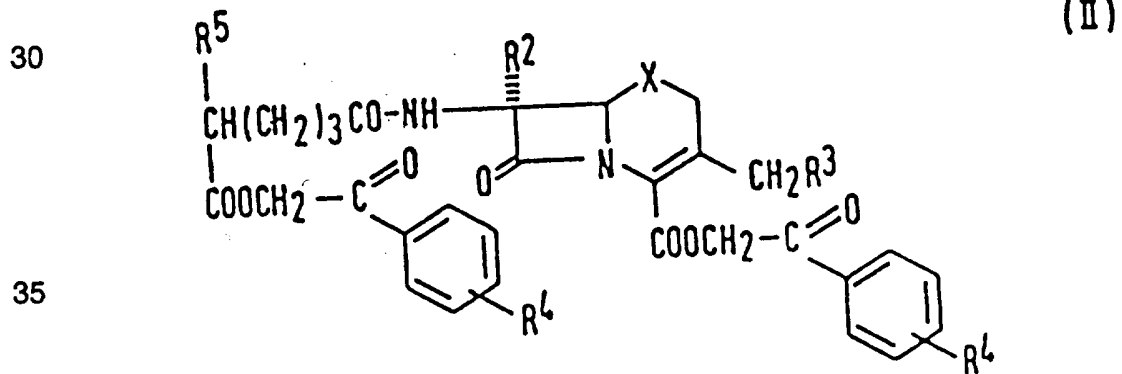
R² tarkoittaa metoksiiryhmää;

20 R³ tarkoittaa substituoitua 1H-tetratsol-5-yyllitioriryhmää; ja

X tarkoittaa rikkiatomia

ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,
25 t u n n e t t u siitä, että menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

(a) saatetaan reagoimaan kaavan (II) mukainen yhdiste:



30

35

1 (jossa R^2 , R^3 ja X ovat edellä määritellyt;

R^4 tarkoittaa vetyatomia tai halogeeniatomia; ja

5 R^5 tarkoittaa bentseenisulfonyyliaminoryhmää

kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa:

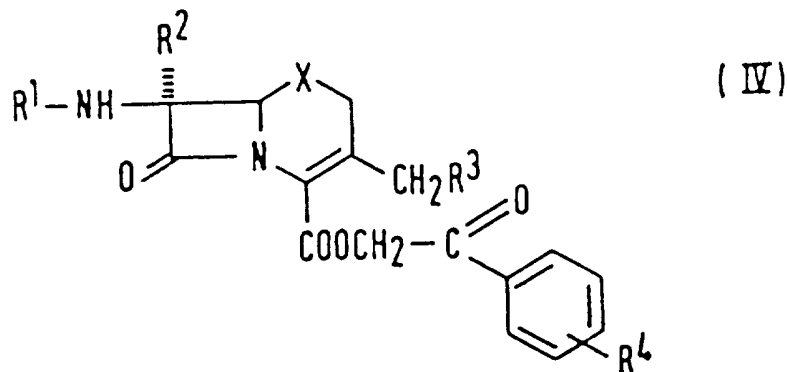


10

(jossa R^1 on edellä määritelty ja Y tarkoittaa halogeeniatomia)

halogenoidussa alifaattisessa hiilivetyliuottimessa kaavan (IV) mukai-
seksi yhdisteeksi:

15



20

25

(jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja X ovat edellä määritellyt);

(b) saatetaan reagoimaan tämä kaavan (IV) mukainen yhdiste sinkin ja
30 hapon, joka on valittu ryhmästä, joka käsittää kaksiemäksisten epäorgaanisten happojen monoesterit ja sulfonihapot, kanssa inertissä liuottimessa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi; ja

(c) tarvittaessa muodostetaan suola tästä kaavan (I) mukaisesta yhdis-
35 teestä sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan saamiseksi.

- 1 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 tarkoittaa tienyyliaesityyli-, monoklooriasetyyli-, diklooriasetyyli- tai syanometyylitioasetyyliryhmää.
- 5 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Y tarkoittaa kloori- tai bromiatomia.
4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^3 tarkoittaa 1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliitioryhmää.
- 10 5. Jonkin edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^4 tarkoittaa vety-, kloori- tai bromiatomia.
- 15 6. Jonkin edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaihe (a) aikaansaatetaan liuottimen läsnäollessa, joka liuotin on 1,2-dikloorietaani.
7. Jonkin edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä,
- 20 t u n n e t t u siitä, että kaavan (III) mukaisen yhdisteen moolisuhde kaavan (II) mukaiseen yhdisteeseen vaiheessa (a) on 1:1 - 10:1.
8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (III) mukaisen yhdisteen moolisuhde kaavan (II) mukaiseen yhdisteeseen vaiheessa (a) on 5:1 - 10:1.
- 25 9. Jonkin edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaihe (a) aikaansaatetaan lämpötilassa 50°C - 100°C .
- 30 10. Jonkin edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa (b) käytettävä happo on metaanisulfonylhappo tai monoetyylirikkihappo.
- 35 11. Jonkin edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaihe (b) aikaansaatetaan liuottimena

1 vettä sisältävä aseton.

12. Jonkin edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että vaiheessa (b) sinkkiä käytetään 1-2 ekvi-
5 valenttia kaavan (IV) mukaisen yhdisteen ekvivalenttia kohti.

13. Jonkin edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että vaihe (b) aikaansaatetaan lämpötilassa
-20°C - -30°C.

10

15

20

25

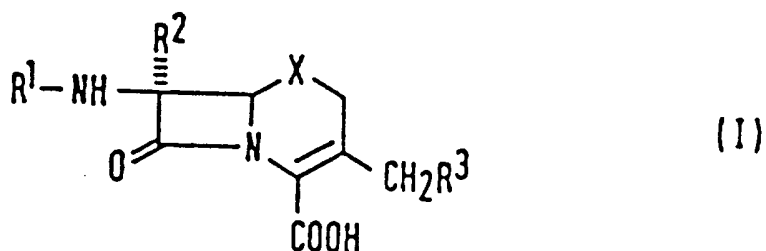
30

35

1 Patentkrav

1. Förfarande för framställning av ett 7 β -acylamino-3-heterocyklyltio-
metyl-7 α -metoxi-3-cefem-4-karboxylsyraderivat med formeln (I)

5



10

(vari R¹ betecknar en tienylacetyl-, cyanometyltioacetyl- eller halo-
acetylgrupp;

15

R² betecknar en metoxigrupp;

R³ betecknar en substituerad 1H-tetrazol-5-yltiogrupp; och

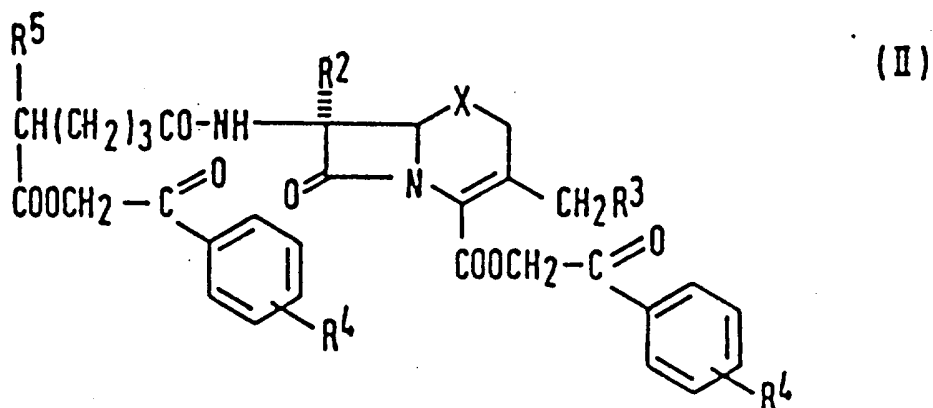
20

X betecknar en svavelatom

och farmaceutiskt godtagbara salter därav, k ä n n e t e c k n a t
därav, att förfarandet omfattar följande steg:

25

(a) man låter en förening med formeln (II):



30

35

1 (vari R^2, R^3 och X är definierade såsom ovan;

R^4 betecknar en väteatom eller en halogenatom, och

5 R^5 betecknar en bensensulfonylaminogrupp

reagera med en förening med formeln (III):

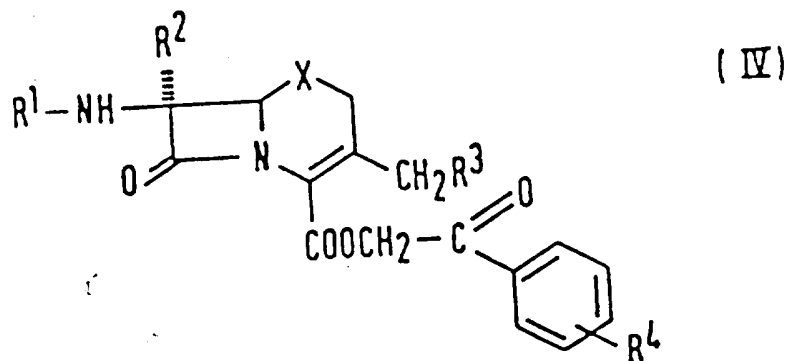


10

(vari R^1 är definierad såsom ovan och Y betecknar en halogenatom)

i ett halogenerat alifatiskt kolvätelösningsmedel för att ge en förening med formeln (IV):

15



20

25 (vari R^1, R^2, R^3, R^4 och X är definierade såsom ovan);

(b) man omsätter föreningen med formeln (IV) med zink och en syra, som utväljes från en grupp som omfattar monoestrar av dibasiska oorganiska syror och sulfonsyror, i ett inert lösningsmedel för att ge föreningen med formeln (I), och

30

(c) vid behov bildar ett salt av föreningen med formeln (I) för att ge ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

35

- 1 2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 betecknar en tienylacetyl-, monokloroacetyl-, dikloroacetyl-, eller cyanometyltioacetylgrupp.
- 5 3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k - n a t därav, att Y betecknar en klor- eller bromatom.
4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k - n a t därav, att R^3 betecknar en 1-metyl-1H-tetrazol-5-yltiogrupp.
- 10 5. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e - t e c k n a t därav, att R^4 betecknar en väte-, klor- eller bromatom.
6. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k -
- 15 n a t därav, att steget (a) utföres i närvaro av ett lösningsmedel, som är 1,2-dikloretan.
7. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att molförhållandet mellan föreningen med formeln (III) och föreningen med formeln (II) i steg (a) är 1:1 - 10:1.
- 20 8. Förfarande enligt patentkrav 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att molförhållandet mellan föreningen med formeln (III) och föreningen med formeln (II) i steg (a) är 5:1 - 10:1.
- 25 9. Förfarande enligt något av föregående patetkrav, k ä n n e - t e c k n a t därav, att steget (a) utföres vid en temperatur av 50°C - 100°C .
- 30 10. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e - t e c k n a t därav, att syran, som användes i steg (b), är metansulfonsyra eller monoetylsvavelsyra.
- 35 11. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e - t e c k n a t därav, att steget (b) utföres i vattenhaltig aceton som lösningsmedel.

- 1 12. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att zinken i steg (b) användes i en mängd av 1-2 ekviva-
lenten per ekvivalent av föreningen med formeln (IV).
- 5 13. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att steget (b) utföres vid en temperatur av -20°C - -30°C .

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

- 10 Patenttjulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 57 953
(C 07 D 501/57).

15

20

25

30

35