



**SUOMI-FINLAND**  
**(FI)**

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLÄGKNINGSSKRIFT 66007**

C (45) Patenti myöntetty 10 08 1984  
Patent meddelat

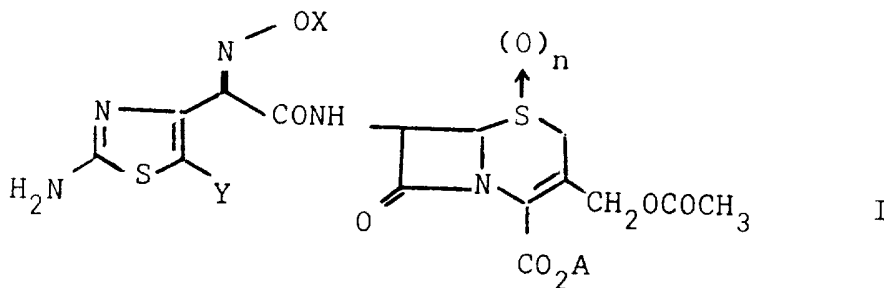
(51) Kv.lik. /Int.Cl.<sup>3</sup> C 07 D 501/34

(21) Patentihakemus — Patentansöknings	783960
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	21.12.78
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	21.12.78
(41) Tulit julkaistui — Blivit offentlig	25.06.79
(44) Nähtävöispanon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.04.84
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	24.12.77

Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken  
Tyskland(DE) P 2758001.4

- (71) Hoechst Aktiengesellschaft, Postfach 80 03 20, 6230 Frankfurt/Main 80, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Jürgen Blumbach, Frankfurt/Main, Walter Dürckheimer, Hattersheim am Main, Elmar Schrinner, Wiesbaden, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten kefalosporiini-johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara cefalosporinderivat

Keksintö koskee menetelmää uusien kefalosporiini-johdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa n on 0 tai 1, X on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, Y on metyyli tai halogeeni ja A on vety tai fysiologisesti hyväksyttävä kationi.

Jos X on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyli, tulevat erityisesti kysymykseen metyyli, etyyli, propyyli ja butyyli, edullisesti metyyli.

66007

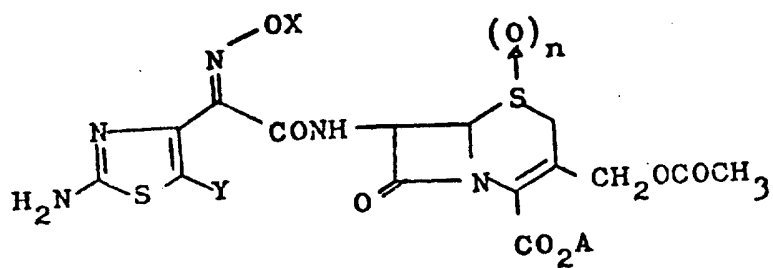
Edullisia substituentteja Y ovat metyyli, bromi, kloori ja fluori ja erityisesti kloori ja fluori.

Fysiologisesti hyväksyttävänä kationeina A mainittakoon esim. alkali- ja erityisesti natrium- ja kaliumioni, maa-alkali ja erityisesti kalsium- ja magnesiumioni ja ammoniumioni, edullisesti kuitenkin natriumioni sekä mahdollisesti substituoitu, alkyloitu ammoniumioni, kuten trietyyliammonium, dietyyliammonium, dimetyyliammonium tai morfolinium, bentsyyliammonium, prokainium, L-arginium, ja L-lysinium.

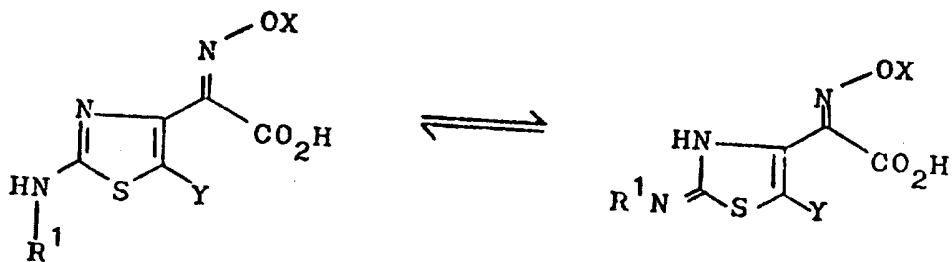
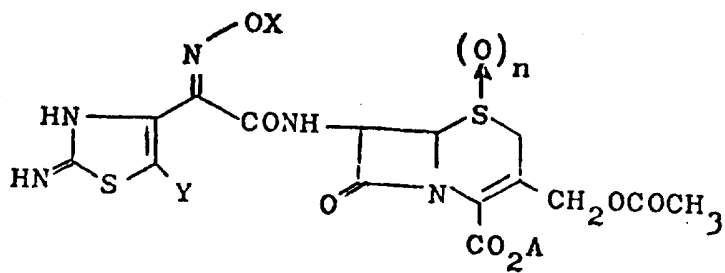
Kaavan I mukaisilla yhdistellä on erittäin hyvä bakteerinvastainen vaikutus sekä gram-positiivisia että gram-negatiivisia organismeja vastaan.

Edellä ja seuraavassa esitettyjen kaavojen I, III, IV ja V mukaisten yhdisteiden hydroksimino- tai alkoksiminoryhmä voi olla syn- tai antimuodossa, edullisesti synmuodossa. Termit syn ja anti liittyvät avaruusrakenteeseen suhteessa karboksiamidiryhmään kaavassa I, karboksyyliiryhmään kaavassa III ja alkoksikarbonyyliiryhmään kaavassa V, jolloin syn-asema on kysymyksessä, kun OX-ryhmä on samalla puolella C=N-kaksoissidosta, kuin karboksiamidi-, karboksyyli- tai alkoksikarbonyyliiryhmä.

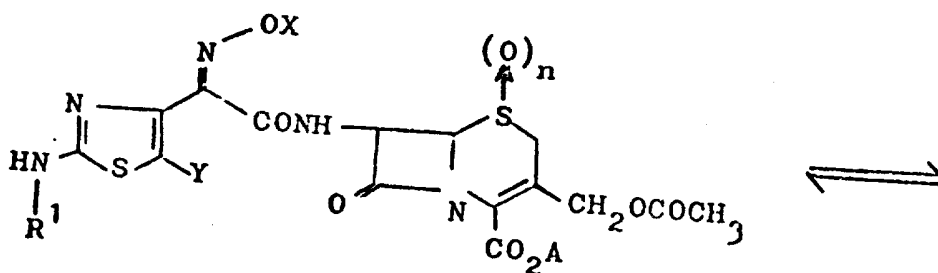
Kaavojen I, III, IV ja V 2-aminotiatsolit voivat kulloinkin olla kahdessa tautomeerisessä muodossa, jotka ovat tasapainotilassa. Ne voidaan esittää seuraavien tasapainoyhtälöiden avulla:



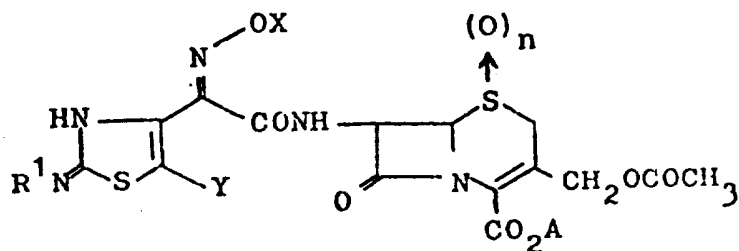
I

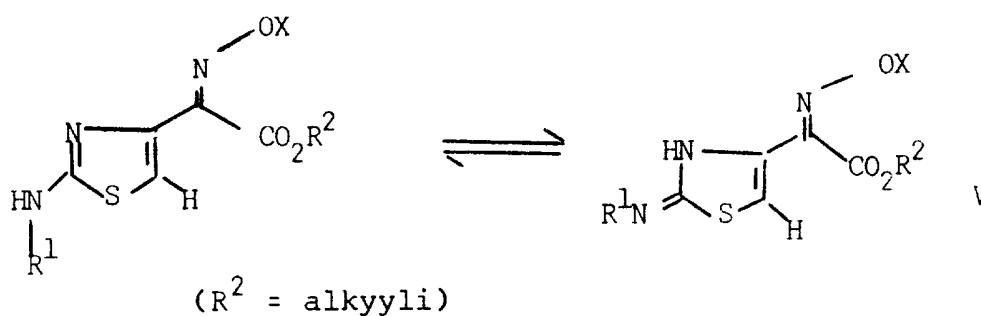


III

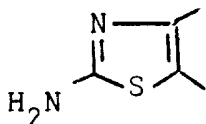


IV



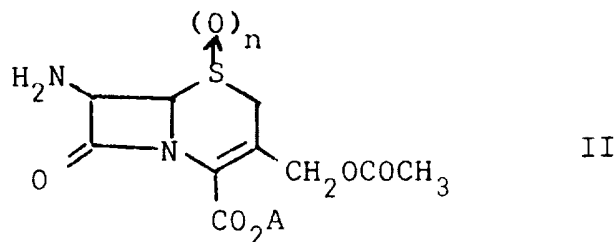


Seuraavassa ei pyritä kaavoin kuvaamaan molempia tautomeerejä. Tarkoituksenmukaisuussyistä rajoitutaan esittämään aminiatsolitautomeeri

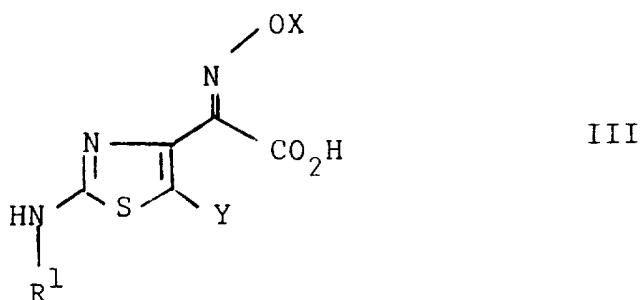


johon myös yhdisteiden nomenklatuuri perustuu.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että laktaami, jonka kaava on



jossa n ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan karboksyylihapon kanssa, jonka kaava on



tai sen aktivoidun johdannaisen kanssa, jossa kaavassa X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä ja R<sup>1</sup> on vety tai peptidikemiasta tunnettu aminosuojaryhmä, ja tarvittaessa mahdollinen suojaryhmä R<sup>1</sup> pilkotaan, ja haluttaessa kefem-renkaan rikki kaavan I mukai-

sessä yhdisteessä, jossa  $n$  on 0, hapetetaan, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $n$  on 1.

Peptidikemiasta tunnettu aminosuojaryhmä  $R^1$  voi esimerkiksi olla mahdollisesti substituoitu alkyyli, edullisesti tert.-butyyli, tert.-amyli, bentsyyli, p-metoksibentsyyli, bentshydriyli, trityyli tai fenyylietteri, mahdollisesti substituoitu alifaattinen asyyli, kuten formyli, klooriasetyyli, bromiasetyyli, triklooriasetyyli tai trifluoriasetyyli tai mahdollisesti substituoitu alkoksikarbonyyli kuten trikloorietoksikarbonyyli tai bentsyylioksikarbonyyli.

Kaavan III mukaisten karboksyylihappojen sopiva aktivoituja johdannaisia ovat erityisesti halogenidit, edullisesti kloridit ja bromidit, edelleen anhydritit ja seka-anhydritit, atsidit ja aktivoituneet esterit, edullisesti sellaiset, jotka muodostuvat p-nitrofenolin, 2,4-dinitrofenolin, metyleenisyaanihydriinin, N-hydroksisukkiini-imidin, N-hydroksiftalimidin ja erityisen edullisesti l-hydroksibentsotriatsolin tai 6-kloori-l-H-hydroksibentsotriatsolin kanssa. Sopivia seka-anhydreja ovat erityisesti sellaiset, jotka muodostuvat alempien alkaanihappojen kuten etikkahapon ja edullisesti substituoitujen etikkahappojen kuten trikloorietikkahapon, pivaliinihapon ja syaanietikkahapon kanssa. Erityisen edullisia ovat seka-anhydritit hiilihappopuoliestereiden kanssa, jotka saadaan esim. antamalla kaavan III mukaisen karboksyylihapon, joissa  $R^1$  ei ole vety, reagoida kloorimuurahaishappobentsyyliesterin, -p-nitrobentsyyliesterin, -isobutyliesterin, -etyyliesterin tai allyyliesterin kanssa. Aktivoituneet johdannaiset voidaan eristää ennen reaktiota tai saattaa reagoimaan in situ. Kefemjohdannaisen II ja karboksyylihapon III tai sen aktivoituneen johdannaisen reaktio tapahtuu tavallisesti inertin liuottimen läsnäollessa. Erityisen sopivia ovat klooratut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi ja kloroformi, eetterit, kuten dietylietteri ja edullisesti tetrahydrofuraani ja dioksaani, ketonit, kuten asetonit ja butanoni, amidit, kuten dimetyyliformamidi ja dimetyyliasetamidi, ja vesi. Saattaa myös olla eduksi käyttää mainittujen liuottimien seoksia. Näin on usein annettaessa kefemyhdisteen II reagoida karboksyylihapon III in situ syntyneen aktivoituneen johdannaisen kanssa.

Kefemyhdisteiden II ja karboksyylihappojen III tai niiden aktivoitujen johdannaisten reaktio voi tapahtua lämpötilassa n.  $-50^{\circ}$  - n.  $+80^{\circ}\text{C}$ , edullisesti  $-20^{\circ}$  -  $+50^{\circ}\text{C}$  ja erityisen edullisesti lämpötilassa, joka on  $-20^{\circ}\text{C}$ :n ja huoneenlämpötilan välillä.

Reaktioaika riippuu reagoivista aineista, lämpötilasta ja liuottimesta tai liuotinseoksesta ja normaalisti se on n. 1/4 - n. 72 tuntia.

Kaavan III karboksyylihappojen aktivoitujen johdannaisten ja kaavan II mukaisten kefemyhdisteiden reaktio suoritetaan edullisesti emäksisessä väliaineessa pH-arvossa yli 7. Tällöin reaktioseokseen lisätään emästä, kuten kalium- tai natriumkarbonaattia, kalium- tai natriumbikarbonaattia, kalium- tai natriumhydroksidia, pyridiiniä tai trialkyyliamiinia kuten trietyyliamiinia, N-metyyli-morfoliinia, etyyliidi-isopropyyliamiinia tai kalium-tert.-butylaattia.

Aminosuojaryhmän  $R^1$  pilkkominen voi tapahtua  $\beta$ -laktaami- ja peptidikemiassa tunnetuilla menetelmillä lievissä olosuhteissa, kuten hydrolysoimalla hapoissa, edullisesti muurahaishapossa tai trifluorietikkahapossa tai myös hydrogenolysoimalla jalometallikatalyytin läsnäollessa. Suojaryhmästä riippuen voidaan myös käyttää pilkkomisreagensseja, kuten mahdollisesti substituoituja tio-ureoita,  $\alpha$ -halogeeniasyyli-ryhmien poistamiseksi.

Kaavan II mukaiset laktaamit, joissa n on 0, voidaan hapettaa edullisesti vapaina happoina tai estereinä, mutta myös suoloina.

On eduksi ennalta suojata 7-aminoryhmä helposti pilkkoutuvilla aminosuojaryhmillä kuten on tapana esim. peptidikemiassa. Happamissa olosuhteissa pilkkoutuvina ryhmiä mainittakoon esim. tert.-butyyli, bentshydriyli, tert.-butoksikarbonyyli, trityyli, bentsyylioksikarbonyyli, 3,5-dimetoksibentsyylioksikarbonyyli ja trimetyylisilyyli. Hyväksi on myös osoittautunut aminoryhmän suojaaminen happamissa olosuhteissa pilkkoutuvan Schiffin emäksen muodossa antamalla sen reagoida reaktiokykyisten karbonyyliyhdisteiden kuten bentsaldehydin, salisyylialdehydin, p-nitrobentsaldehydin, furfurolin, 5-nitrofurfurolin, asetyyliasetonin tai asetikkaesterin kanssa. Schiffin emäksen pilkkominen onnistuu myös antamalla sen reagoida hydratsiin tai fenyylihydratsiin, edullisesti Girard-reagenssin tai 2,4-dinitrofenyylihydratsiin kanssa.

Kefemyhdisteen II (n on 0) hapetukseen sopivat kirjallisuudesta tunnetut menetelmät, jotka johtavat sulfoksidien muodostumiseen sulfidien hapettuessa (vrt. esim. *Methodicum Chemicum*, Bd. 7 (1976) s. 693-698).

Hyviksi hapettimiksi ovat osoittautuneet esim. peroksidit, hydroperoksidit, perhapot, vetyperoksidi ja näiden seokset epäorgaanisten ja orgaanisten, hapetusta kestävien happojen kuten fosforihapon, muurahaishapon, etikkahapon ja trifluorietikkahapon kanssa. Perhapot voidaan myös muodostaa in situ sekoittamalla vetyperoksidin kanssa. Erityisen hyväksi on osoittautunut 3-klooriperbentsoehappo.

Sopivia hapetuksessa käytettäviä liuottimia ovat kaikki reaktio-olosuhteissa pysyvät liuottimet kuten dioksaani, tetrahydrofuraani, kloroformi, metyleenikloridi, etikkahappo, muurahaishappo, trifluorietikkahappo, bentseeni, tetrametyyliurea, dimetyyliformamidi ja dimetyyliasetamidi.

Hapettimen määrä on vähintään kaksi hapetusekvivalenttia (vastaten yhtä aktiivista happiatomia). Reaktiossa voidaan kuitenkin käyttää pientä ylimäärää.

Reaktiolämpötila on n.  $-20 - +80^{\circ}\text{C}$ , edullisesti kuitenkin  $-20^{\circ}\text{C}$ :sta huoneenlämpötilaan.

Sulfoksidiksi hapetetuilla kefemyhdisteillä II, joissa n on 1, voi olla R- tai S-konfiguraatio. (Konfiguraation merkitsemisestä vrt. *Angew. Chemie*, 78 (1966) s. 413).

Kaavan II mukaisista kefemyhdisteistä, joissa n on 0, saadaan pääasiassa R-sulfoksideja, kun aminoryhmä on suojattu Schiffin emäksen muodossa.

Käytettäessä asyyliaminosuojaryhmiä 7-aminoryhmässä saadaan pääasiassa S-konfiguraation omaavia l-sulfoksideja. Molempien konfiguraatioisomeerien erottaminen ja eristäminen tapahtuu kromatografisesti. Myös NMR-spektroskopiaa voidaan käyttää R- ja S-sulfoksidien erottamiseksi (vrt. E. H. Flynn, *Cephalosporins and Penicillins*, Chemistry and Biology, Academic Press. New York and London, 1972).

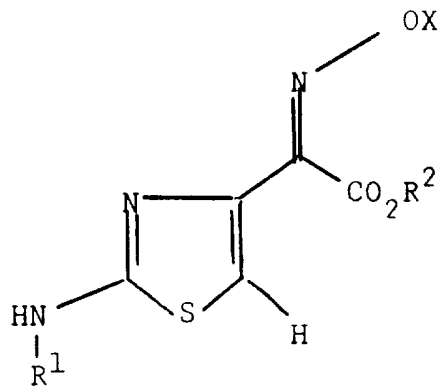
Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa n on 1, voidaan saada myös vaihtamalla edellä kuvattujen vaiheiden järjestys. Näin ollen voidaan ensin antaa kefemyhdisteen II, jossa n on 0 ja A

66007

merkitsee kuten yllä, reagoida karboksyylihapon III kanssa, jossa  $R^1$ , X ja Y merkitsevät kuten yllä, tai sen aktivoidun johdannaisen kanssa kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa X, Y ja A merkitsevät kuten yllä ja n on 0. Tämän jälkeinen hapetus sulfoksidiksi voi tapahtua reaktio-olosuhteissa, jotka on kuvattu hapetettaessa kaavan II mukaiset laktaamit, joissa n on 0, kaavan II mukaisiksi laktaameiksi, joissa n on 1. 7-aminoryhmän suojaaminen on tietenkin tarpeetonta, koska edeltävän asyloinnin ansiosta kaavan III karboksyylihapoilla hapetin ei enää pilkkoa 7-aminoryhmiä. Yhdisteiden I hapetuksessa saadaan pääasiassa S-konfiguraation omaavia sulfoksideja, joissa saattaa olla pieniä määriä R-konfiguraation omaavia sulfoksideja, jotka voidaan poistaa yllä kuvatulla tavalla.

Asyloinnissa käytetyt karboksyylihapot III voidaan valmistaa erilaisin menetelmin.

Kaavan III mukaisia yhdisteitä, jossa Y on halogeeni, saadaan esim. saattamalla yhdiste, jonka kaava on



jossa  $R^1$  ja X merkitsevät kuten yllä ja  $R^2$  on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyylitähde tai aralkyylitähde, kuten bentsyyli- tai fenyylitetyyli, reagoimaan halogenointireagenssin kanssa ja haluttaessa  $R^1$  ja/tai X muutetaan seuraavia reaktioita varten edullisimpaan muotoon ja/tai muutetaan tunnettuun tapaan näin saatu esteri V kaavan III mukaiseksi karboksyylihapoksi.

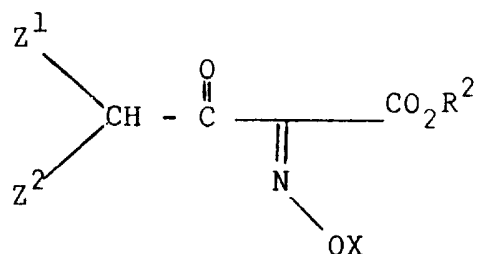
Sopivia halogenointiaineita ovat alkuainehalogeenit kuten bromi ja kloori, trihalogeeni-isosyanaurihapot, kuten klooriamiinit-T, N-klooriasetamidi, N-bromiasetamidi, N-halogeeni-imidit,



kuten N-kloorisukkiini-imidi, N-bromisukkiini-imidi, N-kloorifthalimidi, N-bromifthalimidi ja alkyylhypokloridit kuten tert.-butyylihypokloridi. Yleensä reaktio suoritetaan liuottimessa, joka ei häiritse reaktiota tai jopa edistää sitä. Niinpä alkyylhypokloriittien, N-halogeeniimidien ja N-halogeeni-imidien yhteydessä on suositeltavaa käyttää poolista, hydroksyyli-ryhmäpitoista liuotinta, joka edistää positiivisten halogeeni-ionien muodostumista, esim. edullisesti muurahaishappoa, etikkahappoa, vettä, alkanolia kuten metanolia, etanolia tai isopropanolia. Lisäksi ja ennen kaikkea käytettäessä alkuainehalogeeneja suositeltavia liuottimia ovat myös esim. kloroformi, metyleenikloridi, tetrahydrofuraani, dioksaani ja dimetyyliformamidi ja näiden seokset ja seokset yllä mainittujen hydroksyyli-ryhmäpitoisten liuottimien kanssa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen, mutta edullisesti se kuitenkin on n.  $-20^{\circ}\text{C}$ :sta huoneenlämpötilaan.

Kaavan III mukaisia yhdisteitä, jossa Y on halogeeni, voidaan lisäksi valmistaa saattamalla tiourea reagoimaan oksiimin kanssa, jonka kaava on

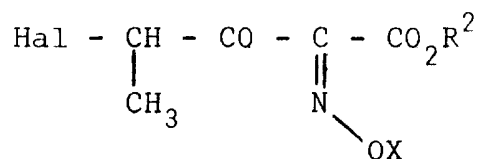


jossa  $\text{Z}^1$  ja  $\text{Z}^2$  ovat samoina tai erilaisina bromi, kloori tai fluori ja X ja  $\text{R}^2$  tarkoittavat samaa kuin edellä ja mahdollisesti liittämällä edellä määritelty peptidikemiasta tunnettu amonisuojarahyhmä  $\text{R}^1$  ja/tai saippuoimalla näin saatu kaavan V mukainen esteri kaavan III mukaiseksi karboksyylihapoksi.

Sopivimmin reaktio tapahtuu stökiometrisellä määrällä tioureaa vesipitoisessa liuottimessa kuten etanolissa tai asetonissa. Reaktion on tapahduttava huoneenlämpötilassa ja maksimireaktio-aika on n. 2-3 tuntia.

Kaavan III mukaisia yhdisteitä, joissa Y on metyyli, voidaan valmistaa esim. antamalla tioureaan reagoida yhdisteen kanssa,

jonka kaava on



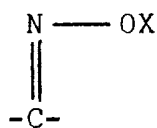
jossa Hal on kloori tai bromi ja X ja R<sup>2</sup> merkitsevät samaa kuten yllä, mahdollisesti liittämällä sitten R<sup>1</sup>, joka merkitsee yllä määriteltä, peptidikemiasta tunnettua aminosuojaryhmää, ja/tai saippuoimalla esteri kaavan III mukaisesti karboksyylihapoksi.

Sopivimmin annetaan stökiometrisen määrän tioureaa reagoida vesipitoisessa liuottimessa kuten asetonissa tai etanolissa huoneenlämpötilassa maksimireaktioajan ollessa n. 2-3 tuntia.

Kaavan V mukaiset lähtöyhdisteet ovat tunnettuja kirjallisuudesta tai voidaan valmistaa kirjallisuudesta tunnetuin menetelmin.

Jos kaavoissa III ja V R<sup>1</sup> on helposti poistettavissa oleva, peptidikemiasta tunnettu aminosuojaryhmä, sen liittäminen aminoryhmään voi tapahtua aminosuojaryhmille peptidikemiasta tunnetulla tavalla. Jos R<sup>1</sup> on esim. trityyliryhmä, sen liittäminen voi tapahtua trifenylikloorimetaanin avulla, jolloin reaktio sopivimmin tapahtuu orgaanisessa liuottimessa kuten halogenoiduissa hiilivedyissä emäksen, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa.

Ei vain valmistettaessa lähtöaineita III ja V, joissa on ryhmä



syn-asemassa, vaan myös valmistettaessa kaikkia välituotteita ja annettaessa niiden reagoida edelleen yhdisteiksi I on syytä käyttää mahdollisimman lieviä reaktio-olosuhteita, jotka asiantuntijalle ovat tuttuja kirjallisuudesta synyhdisteiden reaktioiden yhteydessä. Korotettuja lämpötiloja, pitkiä reaktioaikoja, happamien reaktiokomponenttien huomattavia ylimääriä jne. tulisi välttää, jotta voitaisiin estää oksimiryhmän mahdollinen muuttuminen antimuodoksi.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on huomattavan hyvä bakteerinvastainen vaikutus sekä gram-positiivisiin että myös gram-nega-

tiivisiin bakteeri-itiöihin.

Uudet yhdisteet tehoavat myös yllättävän hyvin penisilliinaasia ja kefalosporinaasia muodostaviin bakteereihin. Kun niillä lisäksi on edullisia toksikologisia ja farmakologisia ominaisuuksia ne ovat arvokkaita kemoterapeuttisia lääkkeitä.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan myös käyttää yhdessä muiden tehoaineiden kuten penisilliinien, kefalosporiinien tai aminoglykosidien kanssa.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan antaa suun kautta, lihakseen tai laskimoon.

Taulukoissa I ja II on kaava I mukaisten yhdisteiden bakteerinvastaista vaikutusta verrattu DE-hakemusjulkaisun 2 556 736 esimerkistä 61 tunnetun, läheistä rakennetta olevan yhdisteen vastaavaan. Kuten taulukoista ilmenee, ovat kaavan I mukaiset yhdisteet selvästi tehokkaampia kuin mainittu tunnettu yhdiste.

### Taulukko I

#### Minimiestokonsentraatio ( $\mu\text{g/ml}$ )

<u>Organismi</u>	<u>Kaavan I mukainen yhdiste</u>		<u>DE 2 556 736</u>
	<u>Esimerkki 2</u>	<u>Esimerkki 1</u>	<u>Esimerkki 61</u>
Staph. aureus SG 511	5,0	100	50
Staph. aureus 285	6,25	25	50
Staph. aureus 503	6,25	25	100
Micrococcus luteus ATCC 9341	0,02	0,156	5
Strept. pyogenes 308 A	0,008	0,125	0,391
Bact subtilis ATCC 6633	0,625	2,5	25
Pseud. aeruginosa ATCC 9027	50	100	yli 1000
Pseud. aeruginosa NCTC 10701	0,391	1,563	12,5
E. coli 055	3,125	3,125	25
E. coli TEM	3,906	31,25	50
Salm.typhimurium	6,25	12,5	25
Klebs. aerogenes 1082 E	7,813	125	yli 1000

Taulukko IIMinimiestokonsentraatio ( $\mu\text{g/ml}$ )

<u>Organismi</u>	<u>Kaavan I mukainen yhdiste</u>		<u>DE 2 556 736</u>
	<u>Esimerkki 4</u>	<u>Esimerkki 5</u>	<u>Esimerkki 61</u>
Staph. aureus SG 511	1,563	1,563	50
Staph. aureus 285	3,125	6,25	50
Staph. aureus 503	6,25	6,25	100
Micrococcus luteus ATCC 9341	0,008	0,02	5
Strept. pyogenes 308A	0,008	0,015	0,391
Strept. pyogenes T 12 A	0,006	0,008	0,195
Bact. subtilis ATCC 6633	0,5	0,6	25
Bact. mycoides	0,03	0,02	0,195
Pseud. aeruginosa ATCC 9027	25	30	yli 1000
Pseud. aeruginosa NCTC 10701	0,3	0,8	12,5
E. coli 026	0,02	0,04	0,625
E. coli 055	0,3	0,6	25
E. coli TEM	1,25	2,5	50
Salm. typhimurium	3	6,2	25
Salm. oranienburg	1,563	3,125	12,5
Shigella flexneri	0,391	0,781	6,25
Klebs. aerogenes 1082 E	1,563	6,25	yli 1000
Enterobacter cloacae	25	31,25	500
Enterobacter cloacae P 99	125	62,5	500
Proteus mirabilis 174/3	0,02	0,156	yli 1000
Proteus vulgaris 867	3,125	3,906	yli 1000
Proteus rettgeri 936	0,195	1,563	25
Proteus rettgeri 937	0,391	0,781	12,5

Lääkevalmisteita, jotka tehoaineena sisältävät yhtä tai useampaa kaavan I mukaista yhdistettä, voidaan valmistaa sekoittamalla kaavan I yhdisteitä ja yhtä tai useampaa farmakologisesti hyväksyttävää kantajaa tai laimenninta, kuten täyteainetta, emulgaattoria, liukastusainetta, makuainetta, väriainetta tai puskuria ja saattamalla sopivaan galeeniseen valmistemuotoon kuten tableteiksi, rakeiksi, kapseleiksi tai ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen antoon sopivaksi liuokseksi tai suspensioksi. Kantajista ja laimentimista mainittakoon esim. tragantti, maitosokeri, talkki, agar, polyglykolit, etanoli ja vesi. Ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen antoon tulevat kysymykseen ensisijaisesti vesisuspensiot ja liuokset. On myös mahdollista käyttää tehoaineita sellaisinaan ilman kantajia ja laimentimia sopivassa muodossa, esim. kapseleina.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden sopiva päiväannos on n. 0,4-20 g ja edullisesti 0,5-4 g n. 60 kg painavalle täysikasvuiselle. Niitä voidaan antaa yksittäis- tai moninkerta-annoksina, jolloin tehoaineen yksittäisannoksen määrä on n. 50-1000 mg, edullisesti 100-500 mg.

Esimerkkeinä kaavan I mukaisista yhdisteistä mainittakoon seuraavat yhdisteet:

7- $\alpha$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-metyylitiatsol-4-yyli)-asetamido $\overline{7}$ -kefalosporaanihappo-1-S-oksidi

7- $\alpha$ -syn-etoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-metyylitiatsol-4-yyli)-asetamido $\overline{7}$ -kefalosporaanihappo sekä sen 1-S-oksidi

7- $\beta$ -syn-etoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-bromitiatsol-4-yyli)-asetamido $\overline{7}$ -kefalosporaanihappo sen sen 1-S-oksidi

7- $\alpha$ -syn-n-propoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-metyylitiatsol-4-yyli)-asetamido $\overline{7}$ -kefalosporaanihappo sekä sen 1-S-oksidi

7- $\beta$ -syn-n-propoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-bromitiatsol-4-yyli)-asetamido $\overline{7}$ -kefalosporaanihappo sekä sen 1-S-oksidi

7- $\beta$ -syn-n-propoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-klooritiatsol-4-yyli)-asetamido $\overline{7}$ -kefalosporaanihappo sekä sen 1-S-oksidi

7- $\alpha$ -syn-iso-propoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-metyylitiatsol-4-yyli)-asetamido $\overline{7}$ -kefalosporaanihappo sekä sen 1-S-oksidi

7- $\overline{\alpha}$ -syn-iso-propoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-bromitiatsol-4-yyli)-  
 asetamid $\overline{Q}$ -kefalosporaanihappo sekä sen 1-S-oksidi  
 7- $\overline{\alpha}$ -syn-iso-propoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-klooritiatsol-4-yyli)-  
 asetamid $\overline{Q}$ -kefalosporaanihappo sekä sen 1-S-oksidi  
 7- $\overline{\alpha}$ -syn-n-butoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-metyylitiatsol-4-yyli)-  
 asetamid $\overline{Q}$ -kefalosporaanihappo sekä sen 1-S-oksidi  
 7- $\overline{\alpha}$ -syn-n-butoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-klooritiatsol-4-yyli)-  
 asetamid $\overline{Q}$ -kefalosporaanihappo sekä sen 1-S-oksidi  
 7- $\overline{\alpha}$ -syn-hydroksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-metyylitiatsol-4-yyli)-  
 asetamid $\overline{Q}$ -kefalosporaanihappo sekä sen 1-S-oksidi  
 7- $\overline{\alpha}$ -syn-hydroksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-bromitiatsol-4-yyli)-aset-  
 amid $\overline{Q}$ -kefalosporaanihappo sekä sen 1-S-oksidi  
 7- $\overline{\alpha}$ -syn-hydroksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-klooritiatsol-4-yyli)-aset-  
 amid $\overline{Q}$ -kefalosporaanihappo sekä sen 1-S-oksidi  
 7- $\overline{\alpha}$ -syn-hydroksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-fluoritiatsol-4-yyli)-aset-  
 amid $\overline{Q}$ -kefalosporaanihappo sekä sen 1-S-oksidi  
 7- $\overline{\alpha}$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-fluoritiatsol-4-yyli)-aset-  
 amid $\overline{Q}$ -kefalosporaanihappo sekä sen 1-S-oksidi  
 7- $\overline{\alpha}$ -syn-etoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-fluoritiatsol-4-yyli)-aset-  
 amid $\overline{Q}$ -kefalosporaanihappo sekä sen 1-S-oksidi  
 7- $\overline{\alpha}$ -syn-n-propoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-fluoritiatsol-4-yyli)-aset-  
 amid $\overline{Q}$ -kefalosporaanihappo sekä sen 1-S-oksidi  
 7- $\overline{\alpha}$ -syn-iso-propoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-fluoritiatsol-4-yyli)-  
 asetamid $\overline{Q}$ -kefalosporaanihappo sekä sen 1-S-oksidi  
 7- $\overline{\alpha}$ -syn-n-butoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-fluoritiatsol-4-yyli)-  
 asetamid $\overline{Q}$ -kefalosporaanihappo sekä sen 1-S-oksidi

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Ilmoitetut  $R_f$ -arvot määritettiin ohutkerroskromatogra-  
 fisesti silikageelivalmislevyillä 60 F 254, Firma Merc, Darms-  
 stadt.

Esimerkki 1

7-~~L~~-syn-metoksimino-~~L~~-(2-amino-5-metyylitiatsol-4-yyli)-asetamido)-kefalosporaanihappo

Vaihe 1:

Liukeseen, jossa oli 43 g (0,3 moolia) propionyylietikkahappoetyyliesteriä 45 ml:ssa jääetikkaa lisättiin hitaasti 20-25°C:ssa sekoittaen ja jäädyttään liuos, jossa oli 22,8 g (0,3 moolia) natriumnitriiliä 45 ml:ssa vettä. Sekoitettiin tunti 10°C:ssa, lisättiin 90 ml vettä, sekoitettiin tunti huoneenlämpötilassa ja uutettiin neljästi 75 ml:n annoksilla eetteriä. Yhdistetyt eetteriuutteet ravisteltiin neutraaleiksi natriumbikarbonaattiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin.

Saatiin 55 g ~~L~~-oksiminopropionyylietikkahappoetyyliesteriä keltaisena öljynä, joka kiteytyi matalassa lämpötilassa, öljyn,  $n_D^{20} = 1,4413$ ,  $R_f = 0,3$  ( $\text{CHCl}_3/\text{asetoni} = 20:1$ ). Öljy käytettiin lisäpuhdistamatta.

Vaihe 2:

Vaiheessa 1 saatu öljy liuotettiin 250 ml:aan asetonia, lisättiin 60 g kaliumkarbonaattia ja lisättiin 30 minuutin aikana 38,5 g (0,3 moolia) dimetyylisulfaattia. Kaksituntisen huoneenlämpötilassa seisottamisen jälkeen kaadettiin 200 g:aan jäitä, sekoitettiin mukaan 500 ml vettä ja uutettiin kerran 150 ml:lla eetteriä ja kolmasti  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla. Yhdistetyt orgaaniset utteet kuivattiin natriumsulfaatin päällä, liuotin poistettiin ja saatiin 45 g ~~L~~-metoksiminopropionyylietikkahappoetyyliesteriä öljynä.

$R_f = 0,63$  ( $\text{CHCl}_3/\text{asetoni} = 20:1$ ), NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta = 0,9-1,4$  ppm (2 x tr., 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  ja  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ )

$\delta = 2,85$  ppm (q, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ )

$\delta = 4,05$  ppm } (2 x s, 1:4, 3H,  $\text{OCH}_3$ )

$\delta = 4,10$  ppm }

$\delta = 4,30$  ppm (q, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

Tuote käytettiin lisäpuhdistamatta.

Vaihe 3:

Liuotettiin 45 g vaiheessa 2 saatua öljyä 300 ml:aan  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta, jäädytettiin 20°C:een ja lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 39 g (0,24 moolia)  $\text{Br}_2$ :ta 50 ml:ssa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta. Sitten sekoitettiin 1 1/2 tuntia huoneenlämpötilassa, ravisteltiin kahdesti 300 ml:n annoksilla vettä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja

liuotin poistettiin vakuuissa. Saatiin 60 g  $\alpha$ -metoksimino- $\alpha$ -bromipropionyylitikkahappoetyyliesteriä vaaleanruskeana öljynä,  $R_f = 0,38$  ( $\text{CHCl}_3$ ). Tuote käytettiin lisäpuhdistamatta.

Vaihe 4:

Liuotettiin 13,3 g vaiheessa 3 saatua öljyä 13 ml:aan etanolia ja lisättiin 16-18°C:ssa liuokseen, jossa oli 3,8 g (0,05 moolia) tioureaa 13 ml:ssa etanolia ja 27 ml:ssa vettä. Kun vielä oli lisätty 13 ml etanolia sekoitettiin tunti huoneenlämpötilassa.

pH säädettiin arvoon 5 kyllästetyllä kaliumbikarbonaatti-liuoksella. Suodattamalla saatiin 4,6 g (56 %)  $\alpha$ -syn-metoksiimino- $\alpha$ -(2-amino-5-metyylitiatsol-4-yyli)-etikkahappoetyyliesteriä, sp. 135-136°C NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

$\delta = 1,2$  ppm (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$ )

$\delta = 4,25$  ppm (q, 2H,  $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$ )

$\delta = 142$  Hz (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , syn)

$\delta = 232$  Hz (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ , syn)

Vaihe 5:

Liuotettiin 12,2 g (0,05 moolia) vaiheessa 4 saatua esterä 23,7 ml:aan DMF:ää, lisättiin 47,5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta ja jäädytettiin -10°C:een. Kun oli lisätty 7,35 ml trietyyliamiinia jäädytettiin -35°C:een ja lisättiin annoksittain ja sekoittaen kaikkiaan 16,5 g trityylikloridia. Liuosta sekoitettiin jäädyttämättä 2 1/2 tuntia, laimennettiin 100 ml:lla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta ja pestiin peräkkäin kahdesti 50 ml:lla 1-n kloorivetyhappoa ja kolmasti 100 ml:lla vettä. Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja liuotin poistettiin vakuuissa. Näin saatu öljy käytettiin lisäpuhdistamatta.

Vaihe 6:

Liuotettiin vaiheessa 6 saatu öljy 240 ml:aan etanolia ja lisättiin 10 ml 10-n natriumhydroksidiliuosta. Viisituntisen huoneenlämpötilassa sekoittamisen jälkeen eristettiin suodattamalla. Saatiin 10,3 g  $\alpha$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-metyylitiatsol-4-yyli)-etikkahapon natriumsuolaa, joka käytettiin lisäpuhdistamatta.

Vaihe 7:

Liuotettiin 9,6 g (20 mmoolia) vaiheessa 6 saatua natriumsuolaa 80 ml:aan  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta ja 10 ml:aan eetteriä ja lisättiin jäissä jäädyttäen 23 ml 2-n kloorivetyhappoa.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  poistettiin ja vesi-



faasia uutettiin uudelleen 10 ml:lla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta. Yhdistetyt  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -faasit kuivattiin natriumsulfaatin päällä, liuotin poistettiin vakuumissa ja jäljelle jäi  $\alpha$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-trityyliamino-5-metyylitiatsol-4-yyli)-etikkahappo vaahtona, joka käytettiin lisäpuhdistamatta.

Vaihe 8:

Liuotettiin vaiheessa 7 saatu tuote 30 ml:aan  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta, jäädytettiin typpisuojaissa jäähauteessa ja lisättiin 2,35 g di-sykloheksyylikarbodi-imidiä. Sekoitettiin puoli tuntia  $0^\circ\text{C}$ :ssa ja tunti huoneenlämpötilassa, muodostunut di-sykloheksyyliurea poistettiin suodattamalla, jäädytettiin  $-20^\circ\text{C}$ :een ja lisättiin liuos, jossa oli 2,72 g 7-aminokefalosporaanihappoa ja 3,3 ml trietyyliamiinia 40 ml:ssa  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta. Sekoitettiin 2 1/2 tuntia huoneenlämpötilassa ja sitten pH säädettiin arvoon 2,75 1-n kloorivetyhapolla.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -faasia pestiin kahdesti 70 ml:lla vettä, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös liuotettiin seokseen, jossa oli 50 ml dioksaania ja 50 ml eetteriä, lisättiin 2,1 ml (20 mmoolia) dietyyliamiinia ja lisättiin eetteriä alkavaan samentumiseen saakka. Seisotettiin 48 tuntia  $-5^\circ\text{C}$ :ssa, suodatettiin ja saatiin 2,6 g  $\alpha$ -syn-metoksimino-(2-trietyyliamino-5-metyylitiatsol-4-yyli)-etikkahappoa.

Haihduuttamalla emäliuos saatiin 7,0 g  $\alpha$ -syn-metoksimino-(2-trietyyliamino-5-metyylitiatsol-4-yyli)-etikkahapon ja 7-( $\alpha$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-trietyyliamino-5-metyylitiatsol-4-yyli)-asetamido)-kefalosporaanihapon dietyyliammoniumsuolojen seosta.

Vaihe 9:

Liuotettiin 7,0 g vaiheessa 8 saatua dietyyliammoniumsuolaseosta seokseen, jossa oli 30 ml 98 %:sta muurahaishappoa ja 20 ml vettä ja sekoitettiin 2 1/2 tuntia huoneenlämpötilassa. Muodostunut trifenylikarbinoli poistettiin suodattamalla, laimennettiin 250 ml:ksi vedellä, poistettiin uudelleen suodattamalla ja haihdutettiin kiertoaihduttimessa n. 30 ml:ksi.

pH säädettiin arvoon 8,0 kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, uutettiin etikkaesterillä, päälle kaadettiin 50 ml etikkaesteriä ja pH säädettiin arvoon 2,0 2-n kloorivetyhapolla. Vesiliuosta uutettiin viidesti etikkaesterillä, yhdistetyt etikka-

esteriuutteet kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin kiertohaihduttimessa. Muodostuneeseen öljyyn lisättiin 20 ml eetteriä ja sekoitettiin tunti, jolloin muodostui kiintoaine. Sakka eristettiin suodattamalla ja saatiin 1,5 g 7-( $\alpha$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido)-kefalosporaanihappoa,  $R_f$ -arvo = 0,53 (etikkaesteri:isopropanoli: vesi = 6:4:3), sp. 125-135°C.

NMR (DMSO- $d_6$ ):

- $\delta$  = 2,0 ppm (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>)
- $\delta$  = 2,3 ppm (s, 3H, tiatsoli-CH<sub>3</sub>)
- $\delta$  = 3,8 ppm (231 Hz) (s, 3H, N-OCH<sub>3</sub>, syn)
- $\delta$  = 4,7 ppm (AB, 2H, 3'-CH<sub>2</sub>)
- $\delta$  = 5,1 ppm (d, 1H, 6-H)
- $\delta$  = 5,6 ppm (q, 1H, 7-H)

#### Esimerkki 2

7-( $\alpha$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-bromitiatsol-4-yyli)-asetamido)kefalosporaanihappo

#### Vaihe 1:

Liuotettiin 9,15 g (50 mmoolia)  $\alpha$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-etikkahappoetyyliesteriä 50 ml:aan jääetikkaa ja lisättiin 15°C:ssa tiputtaen 6,39 g bromia 20 ml:ssa jääetikkaa. Lisäyksen päätyttyä sekoitettiin vielä 15 minuuttia ja kaadettiin 150 g:aan jäitä. Sakka eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja saatiin 10,9 g  $\alpha$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-bromitiatsol-4-yyli)-etikkahappoetyyliesteriä, sp. 149-151°C. Etanolista uudelleenkiteyttämisen jälkeen sp. oli 157-158°C.

NMR (DMS- $d_6$ ):

- $\delta$  = 1,27 ppm (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)
- $\delta$  = 3,93 ppm (236 Hz) (s, 3H, NOCH<sub>3</sub>)
- $\delta$  = 4,3 ppm (q, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)
- $\delta$  = 7,4 ppm (s, leveä, 2H, NH<sub>2</sub>)

#### Vaihe 2:

Liuotettiin 3 g vaiheessa 1 saatua esteristä 8 ml:aan metanolia ja lisättiin 50°C:ssa 20 ml 80 %:sta hydratsiinihydraattia. Sekoitettiin neljä tuntia huoneenlämpötilassa, jäädytettiin 0°C:een ja sakka eristettiin suodattamalla. Saatiin 2,5 g  $\alpha$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-bromitiatsol-4-yyli)-asethydratsiinia, sp. 200°C (hajoaa).

Hyvin nopeasti hajoavia kiteitä työstettiin välittömästi edelleen.

Vaihe 3:

Liutettiin 1,5 g vaiheessa 2 valmistettua hydratsidia DMF:ää, jäähdytettiin  $-20^{\circ}\text{C}$ :een ja lisättiin 3,3 ml 4,51-n kloorivetyhappoa dioksaanissa ja sitten hitaasti 0,6 ml tert.-butyyli-nittraattia 4 ml:ssa dioksaania. Kirkkaankeltaista liuosta sekoi-tettiin puoli tuntia  $-20^{\circ}\text{C}$ :ssa ja lisättiin 1,5 g trietyyliamiinia 10 ml:ssa dioksaania. Sitten lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 1,36 g 7-aminokefalosporaanihappoa 10 ml:ssa DMF:ää ja 1,0 g  $\text{NEt}_3$ :a. Seuraavan tunnin aikana lisättiin vielä 0,5 g trietyyli-amiinia 6 ml:ssa dioksaania kolmena annoksena. Kaadettiin 100 ml:aan vettä, uutettiin kolmasti etikkaesterillä, pH säädettiin arvoon 4,0, liukenematon aines poistettiin suodattamalla ja pH säädettiin uudel-leen arvoon 1,5 2-n kloorivetyhapolla. Uutettiin viidesti etikka-esterillä, yhdistetyt etikkaesteriuutteet kuivattiin natriumsulfaa-tin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Muodostui öljy, joka kiintey-tyi hierrettäessä eetterissä. Saatiin 650 mg 7- $\alpha$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-bromitiatsol-4-yyli)-asetamido)-kefalosporaanihap-poa, sp. 135 -  $145^{\circ}\text{C}$  (hajoaa).

IR (KBr):  $1770\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -laktaami),  $1720\text{ cm}^{-1}$  (asetatti).

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

- = 2,0 ppm (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ )
- = 3,9 ppm (232 Hz) (s, 3H,  $\text{NOCH}_3$ )
- = 9,5 ppm (d, 1H,  $-\text{NH-CO-}$ )

Esimerkki 3

7- $\alpha$ -syn-n-butoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-bromitiatsol-4-yyli)-aset-amido)-kefalosporaanihappo

Vaihe 1:

Saatiin 11 g:sta  $\alpha$ -syn-n-butoksimino- $\alpha$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-etikkahappoetyyliesteriä ja 6,4 g:sta bromia esimerkin 2 vaiheessa 1 kuvatulla tavalla 11,7 g  $\alpha$ -syn-n-butoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-bromitiatsol-4-yyli)-etikkahappoetyyliesteriä, sp. 130 -  $140^{\circ}\text{C}$  (etanolista). NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

- $\delta$  = 0,7-1,9 ppm (m, 10H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  ja  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )
- $\delta$  = 4,15 ppm (248 Hz) (t, 2H,  $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-$ )
- $\delta$  = 4,3 ppm (q, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )

Vaihe 2:

Saatiin 3,2 g:sta vaiheessa 1 saatua esteriä esimerkin 2 vaiheessa 2 kuvatulla tavalla 2,8 g  $\alpha$ -syn-n-butoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-bromitiatsol-4-yyli)-asethydratsidia, sp. n. 190°C (hajoaa). Hajoavuutensa vuoksi tuote työstettiin välittömästi.

Vaihe 3:

Saatiin 1,68 g:sta vaiheessa 2 saatua hydratsidia esimerkin 2 vaiheessa 3 kuvatulla tavalla 520 mg 7-( $\alpha$ -syn-n-butoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-bromitiatsol-4-yyli)-asetamido)-kefalosporaanihappoa, sp. 140-150°C (hajoaa).

IR (KBr): 1770  $\text{cm}^{-1}$  ( $\beta$ -laktaami), 1725  $\text{cm}^{-1}$  (OCOCH<sub>3</sub>)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$  = 0,7-1,9 ppm (s, 7H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

$\delta$  = 2,07 ppm (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>)

$\delta$  = 4,15 ppm (244 Hz) (t, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)

$\delta$  = 9,4 ppm (d, 1H, NHC=O)

Esimerkki 4

7-( $\alpha$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-klooritiatsol-4-yyli)-asetamido)-kefalosporaanihappo

Vaihe 1:

Suspendoitiin 50 g  $\alpha$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-etikahappoa seokseen, jossa oli 300 ml CHCl<sub>3</sub>:a ja 150 ml jääetikkaa ja lisättiin 0-10°C:ssa sekoittaen 17,5 g Cl<sub>2</sub>:a 200 ml:ssa jääetikkaa. Sekoitettiin puoli tuntia 0°C:ssa ja sakka eristettiin suodattamalla. Suspendoitiin uudelleen CHCl<sub>3</sub>:een ja suodatettiin.

Suodosta ja 190 ml tetrahydrofuraania kuumennettiin pystyjäähdyttään 15 minuuttia ja sekoitettiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa. Saatiin 30,3 g  $\alpha$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-klooritiatsol-5-yyli)-etikahappo. 1 HCl. 1 H<sub>2</sub>O. 1 tetrahydrofuraania, sp. 150-153°C.

Vaihe 2:

Liutettiin 29 g vaiheessa 1 saatua happoa 100 ml:aan metanolia ja lisättiin 4,85 g natriummetylaattia. Viisitoistaminuuttisen huoneenlämpötilassa sekoittamisen jälkeen haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännöstä uutettiin kolmasti 75 ml:n annoksilla kuivaa, kiehumalämpötilassa olevan THF:ää. Suodatetut THF-emäliuokset

haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin uudelleen hyvin pienestä määrästä metanolia. Saatiin 13,5 g  $\alpha$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-klooritiatsol-4-yyli)-etikkahappo. 1 metanolia, sp. 129 - 130°C (hajoaa).

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$  = 3,1 ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>OH)

$\delta$  = 3,9 ppm (234 Hz) (s, 3H, N-OCH<sub>3</sub>)

Vaihe 3:

Liuotettiin 8,0 g vaiheessa 2 saatua karboksyylihappoa 100 ml:aan dimetyyliasetamidia, lisättiin 100 ml hiiliatetrakloridia ja tämä haihdutettiin kiertohaihduttimessa vaiheessa 2 tulleen metanolin poistamiseksi. Sitten jäädytettiin -20°C:een ja lisättiin 3,4 g klooriasetyylikloridia liuotettuna 10 ml:aan dimetyyliasetamidia. Lämpötila pidettiin 1/4 tuntia -20°C:ssa, 1/2 tuntia 0°C:ssa ja lopuksi 1/4 tuntia +10°C:ssa. Kaadettiin jäihin ja uutettiin kolmasti etikkaesterillä. Kun oli kuivattu natriumsulfaatin päällä ja haihdutettu liuotin saatiin 8,2 g  $\alpha$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-klooriasetyyliamino-5-klooritiatsol-4-yyli)-etikkahappoa heikosti keltaisena öljynä, R<sub>f</sub> = 0,54 (etikkaesteri: isopropanoli: vesi = 6:4:3).

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$  = 3,9 ppm (232 Hz) (s, 3H, NOCH<sub>3</sub>)

$\delta$  = 4,4 ppm (s, 2H, COCH<sub>2</sub>Cl)

Vaihe 4:

Liuotettiin 3,1 g vaiheessa 3 valmistettua karboksyylihappoa 15 ml:aan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:a ja lisättiin 1,45 ml trietyyliamiinia. Jäädytettiin 0°C:een ja lisättiin tiputtaen 0,5 ml tionyylikloridia, joka oli liuotettu 5 ml:aan metyleenikloridia. Sekoitettiin 1/4 tuntia 0°C:ssa ja lisättiin 1,3 ml trietyyliamiinia ja sitten liuos, jossa oli 2,5 g 7-aminokefalosporaanihappoa 20 ml:ssa metyleenikloridia ja 2,8 ml:ssa trietyyliamiinia. Sekoitettiin vielä tunti, liuotin poistettiin vakuudessa ja liuotettiin 40 ml:aan vettä. pH säädettiin arvoon 7,0, liuosta uutettiin kahdesti 20 ml:lla etikkaesteriä, pH säädettiin arvoon 4,0, saostunut 7-aminokefalosporaanihappo poistettiin ja hapotettiin edelleen pH-arvoon 2,0. Suodattamalla saatiin 1,5 g 7-( $\alpha$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-klooriasetyyliamino-5-klooritiatsol-4-yyli)-asetamido)-kefalosporaanihappoa, R<sub>f</sub> = 0,49 (etikkaesteri:isopropanoli:vesi = 6:4:3).

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta = 2,05$  ppm (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ )  
 $\delta = 3,9$  ppm (234 Hz) (s, 3H,  $\text{NOCH}_3$ )  
 $\delta = 4,4$  ppm (s, 2H,  $\text{COCH}_2\text{Cl}$ )  
 $\delta = 9,7$  ppm (d, 1H,  $-\text{NH}-\text{CO}-$ )

Vaihe 5:

Liutettiin 2,9 g vaiheessa 4 valmistettua tuotetta 50 ml:aan etanolin ja tetrahydrofuraanin 1:1-seosta, lisättiin 400 mg tioureaa ja sekoitettiin 15 minuuttia huoneenlämpötilassa. Haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja sekoitettiin 20 ml:aan vettä. Sakka eristettiin suodattamalla, sekoitettiin uudelleen veden ja etanolin 1:1-seokseen ja eristettiin suodattamalla. Saatiin 0,92 g 7- $\alpha$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-klooritatsol-4-yyli)-asetamido)-kefalosporaanihappoa, sp. 135-145°C (hajoaa).  
 IR (KBr): 1770  $\text{cm}^{-1}$  ( $\beta$ -laktaami), 1720  $\text{cm}^{-1}$  (asetaatihuippuja)  
 NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):

$\delta = 2,0$  ppm (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ )  
 $\delta = 3,85$  ppm (231 Hz) (s, 3H,  $-\text{NOCH}_3$ )  
 $\delta = 9,5$  ppm (d, 1H,  $\text{NHC=O}$ )

Esimerkki 5

7- $\alpha$ -syn-etoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-klooritiatsol-4-yyli)-asetamido)-kefalosporaanihappo

Vaihe 1:

Saatiin 54 g:sta  $\alpha$ -syn-etoksimino- $\alpha$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-etikkahappoa esimerkin 4 vaiheessa 1 kuvatulla tavalla 32,1 g  $\alpha$ -syn-etoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-klooritiatsol-4-yyli)-etikkahappo. 1 HCl. 1 tetrahydrofuraania, sp. 106-108°C (hajoaa).

Vaihe 2:

Saatiin 30,7 g:sta vaiheessa 1 saatua happoa esimerkin 4 vaiheessa 2 kuvatulla tavalla 18,4 g  $\alpha$ -syn-etoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-klooritatsol-4-yyli)-etikkahappo. 1 metanolia.

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):

$\delta = 3,15$  ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )  
 $\delta = 1,2$  ppm (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )  
 $\delta = 4,15$  ppm (250 Hz) (q, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

Vaihe 3:

Saatiin 8,4 g:sta vaiheessa 2 kuvattua karboksyylihappoa esimerkin 4 vaiheessa 3 kuvatulla tavalla 7,4 g  $\alpha$ -syn-etoksimino- $\alpha$ -(2-klooriasetyyliamino-5-klooritiatsol-4-yyli)-etikkahappoa heikosti keltaisena öljynä,  $R_f = 0,56$  (etikkaesteri:isopropanoli:vesi = 6:4:3).

NMR (DMSO- $d_6$ ):

$\delta = 1,25$  ppm (t, 3H,  $OCH_2CH_3$ )

$\delta = 4,15$  ppm (248 Hz) (q, 2H,  $OCH_2CH_3$ )

$\delta = 4,35$  ppm (s, 2H,  $COCH_2Cl$ )

Vaihe 4:

Saatiin 3,25 g:sta vaiheessa 3 valmistettua karboksyylihappoa esimerkin 4 vaiheessa 4 kuvatulla tavalla 1,9 g 7- $\alpha$ -syn-etoksimino- $\alpha$ -(2-klooriasetyyliamino-5-klooritiatsol-4-yyli)-asetamido-kefalosporaanihappoa,  $R_f = 0,51$  (etikkaesteri:isopropanoli:vesi = 6:4:3).

NMR (DMSO- $d_6$ ):

$\delta = 1,2$  ppm (t, 3H,  $OCH_2CH_3$ )

$\delta = 4,1$  ppm (250 Hz) (q, 2H,  $OCH_2CH_3$ )

$\delta = 4,4$  ppm (s, 3H,  $OCOCH_3$ )

$\delta = 4,4$  ppm (s, 2H,  $COCH_2Cl$ )

$\delta = 9,85$  ppm (s, 2H,  $COCH_2Cl$ )

$\delta = 9,85$  ppm (d, 1H,  $NHCO$ )

Vaihe 5:

Saatiin 2,8 g:sta vaiheessa 4 valmistettua tuotetta esimerkin 4 vaiheessa 5 kuvatulla tavalla 860 mg 7- $\alpha$ -syn-etoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-klooritiatsol-4-yyli)-asetamido-kefalosporaanihappoa, sp. 140-150°C (hajoaa).

IR (KBr): 1775  $cm^{-1}$  ( $\beta$ -laktaami), 1725  $cm^{-1}$  (O-asetatti)

NMR (DMSO- $d_6$ ):

$\delta = 1,25$  ppm (t, 3H,  $OCH_2CH_3$ )

$\delta = 2,0$  ppm (s, 3H,  $OCOCH_3$ )

$\delta = 4,1$  ppm (251 Hz) (q, 2H,  $OCH_2CH_3$ )

$\delta = 9,7$  ppm (d, 1H,  $NHCO$ )

Esimerkki 6

7- $\alpha$ -syn-metoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-klooritiatsol-4-yyli)-asetamido-kefalosporaanihappo-1-S-oksidi

Liuotettiin 980 mg esimerkin 4 vaiheessa 5 kuvattua tuotetta 8 ml:aan 98 %:sta muurahaishappoa ja 2 ml:aan metanolia. Jääh-

dytettiin jäissä ja lisättiin jäissä jäädytettyä 410 mg 85 %:sta m-klooriperbentsoehappoa liuotettuna 3 ml:aan tetrahydrofuraania. Tunnin huoneenlämpötilassa sekoittamisen jälkeen liuos lisättiin tiputtaen 100 ml:aan eetteriä, sekoitettiin tunti ja sakka eristettiin suodattamalla. Sakka lisättiin 10 ml:aan eetteriä ja sekoitettiin 1/4 tuntia. Suodattamalla saatiin 850 mg otsikkoyhdistettä, sp. yli 300°C.

IR (KBr): 1775  $\text{cm}^{-1}$  ( $\beta$ -laktaami), 1710  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{OCOCH}_3$ ), 1030  $\text{cm}^{-1}$  (S  $\rightarrow$  O).

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

$\delta$  = 2,0 ppm (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ )

$\delta$  = 3,85 ppm (234 Hz) (s, 3H,  $\text{NOCH}_3$ )

$\delta$  = 8,7 ppm (d, 1H,  $\text{NHC=O}$ ).

#### Esimerkki 7

7-( $\alpha$ -syn-etoksimino- $\alpha$ -(2-amino-5-klooritiatsol-4-yyli)-asetamido)-kefalosporaanihappo-1-S-oksidi

Saatiin 1,06 g:sta esimerkin 5 vaiheessa 5 valmistettua tuotetta esimerkissä 6 kuvatulla tavalla 910 mg otsikkoyhdistettä, sp. yli 300°C.

IR (KBr): 1770  $\text{cm}^{-1}$  ( $\beta$ -laktaami), 1710  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{OCOCH}_3$ ), 1025  $\text{cm}^{-1}$  (S  $\rightarrow$  O)

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):

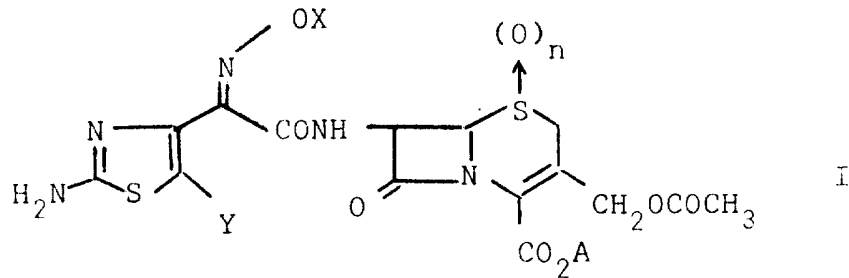
$\delta$  = 1,25 ppm (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )  $\delta$  = 4,1 ppm (250 Hz) (q, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

$\delta$  = 2,05 ppm (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ )  $\delta$  = 8,65 ppm (d, 1H,  $\text{CONH}$ ).

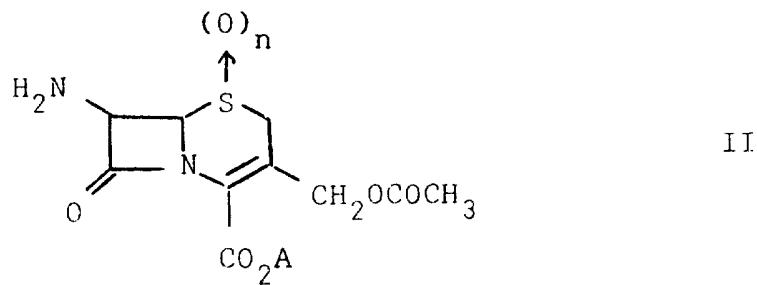


## Patenttivaatimus

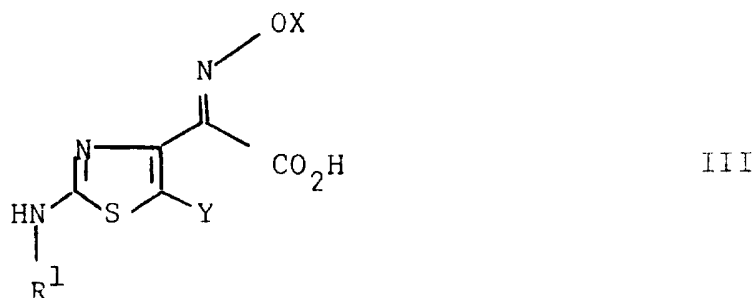
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kefalosporiini-  
johdannaisien valmistamiseksi, joiden kaava on



jossa n on 0 tai 1, X on vety tai 1-4 hiiliatomia sisältävä al-  
kyyli, Y on metyyli tai halogeeni ja A on vety tai fysiologi-  
sesti hyväksyttävä kationi, t u n n e t t u siitä, että laktaami,  
jonka kaava on



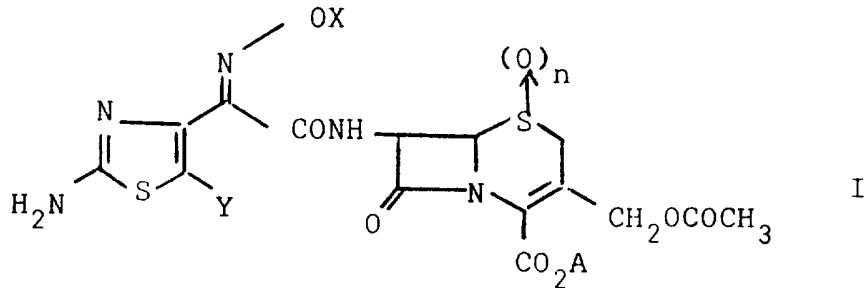
jossa n ja A tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan  
karboksyylihapon kanssa, jonka kaava on



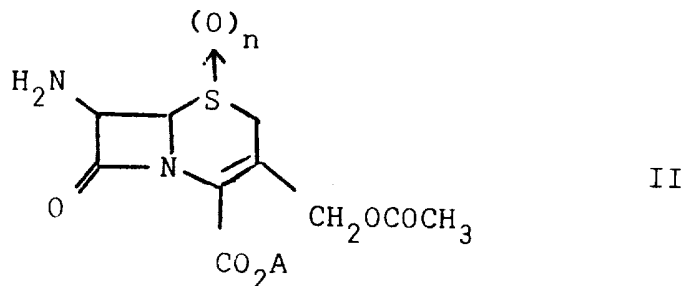
tai sen aktivoituneen johdannaisen kanssa, jossa kaavassa X ja Y tar-  
koittavat samaa kuin edellä ja R<sup>1</sup> on vety tai peptidikemiasta,  
tunnettu aminosuojaryhmä, ja tarvittaessa mahdollinen suojaryhmä  
R<sup>1</sup> pilkotaan ja haluttaessa kefalosporiiniin rikki kaavan I mukaisessa  
yhdisteessä, jossa n on 0, hapetetaan, jolloin saadaan kaavan I  
mukainen yhdiste, jossa n on 1.

## Patentkrav

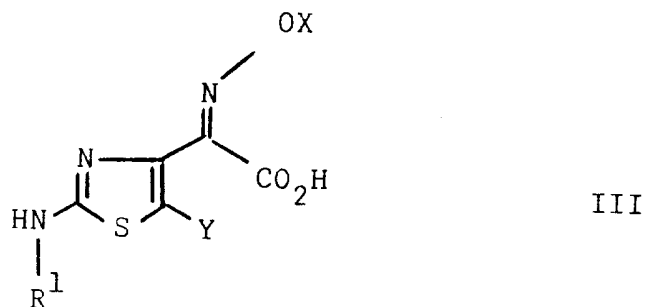
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara cefalosporinderivat med formeln



vari  $n$  är 0 eller 1,  $X$  är väte eller alkyl med 1-4 kolatomer,  $Y$  är metyl eller halogen och  $A$  är väte eller en fysiologiskt godtagbar katjon, k ä n n e t e c k n a t därav, att en laktam med formeln



vari  $n$  och  $A$  betecknar samma som ovan, omsätts med en karboxylsyra med formeln



eller ett aktiverat derivat därav, i vilken formel  $X$  och  $Y$  betecknar samma som ovan och  $R^1$  är väte eller en ur peptidkemin bekant aminoskyddsgrupp, och om nödvändigt spjälks en eventuell skyddsgrupp  $R^1$ , och om så önskas, oxideras cefemringens svavel i en förening med formeln I, där  $n$  är 0, varvid erhålls en förening med formeln I, där  $n$  är 1.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-  
Förbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 556 736 (C 07 D 501/20).