



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 73440

C (45) Patentti julkaisu
Patentpublicering

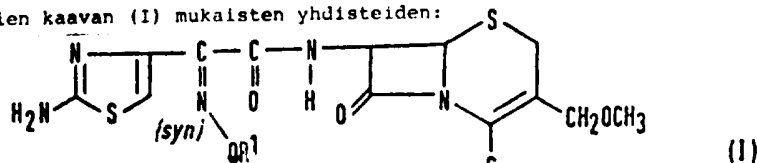
(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 501/34

(21) Patentihakemus — Patentansöknng 813038
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 30.09.81
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag 30.09.81
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 31.03.82
(44) Nähtävääksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.06.87
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 30.09.80
13.04.81, 10.06.81 Japani-Japan(JP) 136449/80
55231/81, 89116/81 Toteennäytetty-Styrkt

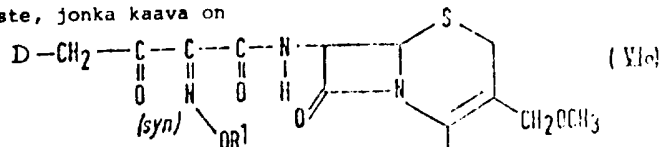
- (71) Sankyo Company Limited, 1-6, 3-chome, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japani-Japan(JP)
(72) Hideo Nakao, Tokyo, Koichi Fujimoto, Tokyo, Sadao Ishihara, Tokyo, Shinichi Sugawara, Tokyo, Isamu Igarashi, Tokyo, Japani-Japan(JP)
(74) Forssén & Salomaa Oy
(54) Menetelmä lääkeaineena käyttökelpoisten alkyyli-(tai alkoksi-)-karbonyylioksialkyyli-7-/2-(aminotiazol-4-yyli)-2-metoksi-(tai etoksi)-iminoasetamido/-3-metoksi-metyyli-3-kefeemi-4-karboksylaattien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av som läkemedel användbara alkyl-(eller alkoxi-)karbonyloxi-alkyl-7-/2-(aminotiazol-4-yl)-2-metoksi-(eller etoksi)-iminoacetamido/-3-metoksi-metyl-3-cefem-4-karboxylat

(57) Tiivistelmä

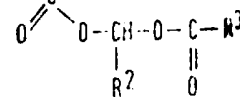
Keksintö koskee uusien kaavan (I) mukaisten yhdisteiden:

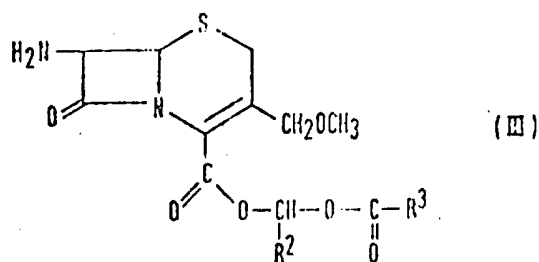


jossa kaavassa R¹ tarkoittaa metyyli- tai etyyli-ryhmää, R² tarkoittaa vetyatomia tai metyyli-ryhmää ja R³ tarkoittaa C₁-C₅ alkyyli- tai alkoksiryhmää, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamista. Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla yhdiste, jonka kaava on



(jossa D tarkoittaa halogeeniatomia tai ryhmää R⁵SO₂O-, jossa R⁵ tarkoittaa alkyyli- tai aryyli-ryhmää ja R¹, R² ja R³ tarkoittavat samaa kuin edellä) reagoimaan tiourean kanssa tai asyloimalla kaavan (III) mukainen yhdiste:

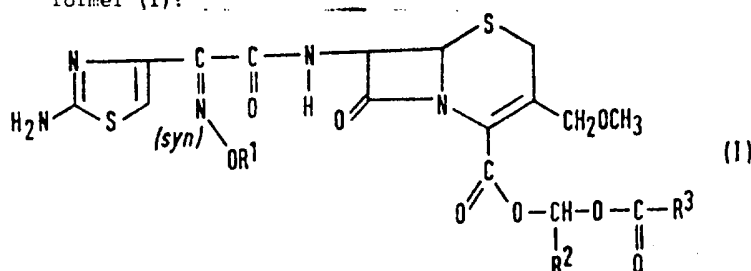




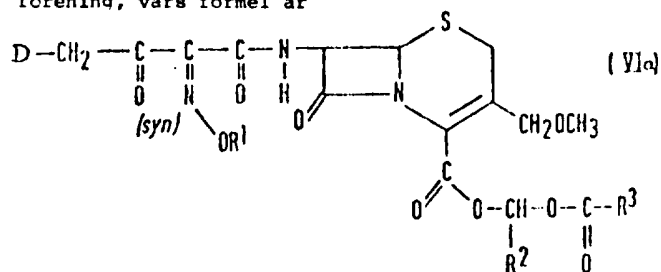
jossa kaavassa R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä. Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on arvokas antibioottinen vaikutus ja ne ovat sopivia annettaviksi lääkikkeeksi suun kautta.

(57) Sammandrag

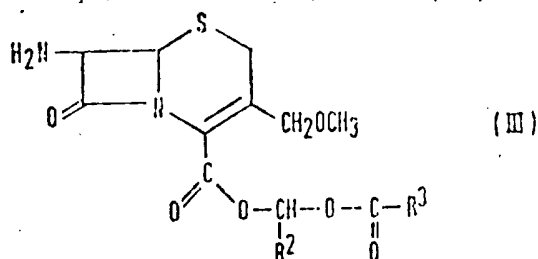
Uppfinningen avser framställning av nya föreningar enligt formel (I):



i vilken formel R^1 avser en metyl- eller etylgrupp, R^2 avser en väteatom eller en metylgrupp och R^3 avser en C_1 - C_5 alkyl- eller alkoxigrupp, och av deras farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter. Föreningarna med formeln (I) kan man framställa exempelvis genom att bringa en förening, vars formel är



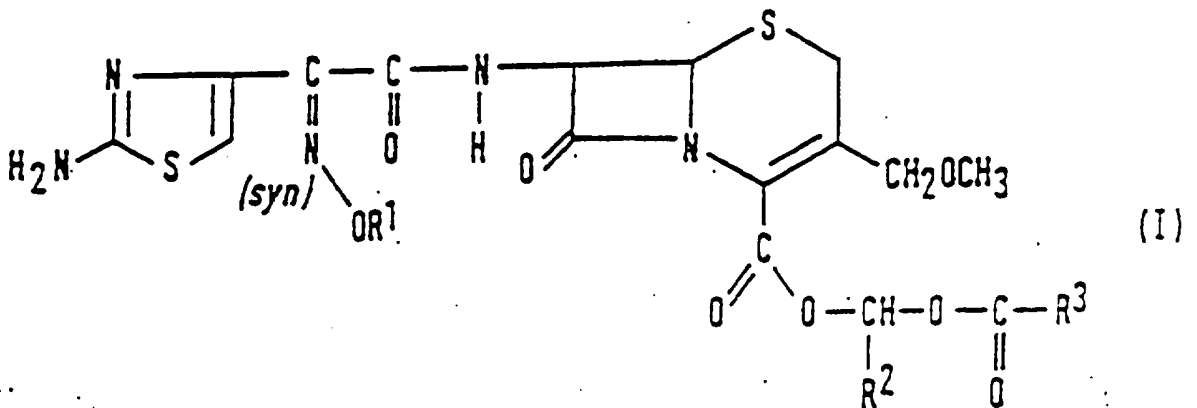
(där D avser en halogenatom eller en grupp R^5SO_2O- , där R^5 avser en alkyl- eller arylgrupp och R^1 , R^2 och R^3 har samma betydelse som ovan) att omsätta med tiourea eller genom att acylera en förening med formel (III):



i vilken formel R^2 och R^3 har samma betydelse som ovan. Föreningarna med formeln (I) har en värdefull antibiotisk verkan och de är lämpliga att ges som medicin genom munnen.

- 1 Menetelmä lääkeaineena käyttökelpoisten alkyyli-(tai alkoksi)-
 karbonyylioksialkyyli-7- $\sqrt{2}$ -(-aminotiazol-4-yyli)-2-metoksi-
 (tai etoksi-)iminoasetamido]-3-metoksi-metyyli-3-kefeemi-4-
 karboksylaattien valmistamiseksi
- 5 Förfarande för framställning av som läkemedel användbara alkyl-
 (eller alkoxi-)karbonyloxialkyl-7- $\sqrt{2}$ -(aminotiazol-4-yl)-2-metoksi-
 (eller etoksi-)iminoacetamido]-3-metoksi-metyl-3-cefem-4-karboxylat
- 10 Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisten lääkeaineena käyt-
 tökelpoisten alkyyli-(tai alkoksi-)karbonyylioksialkyyli-7- $\sqrt{2}$ -(-amino-
 tiatsol-4-yyli)-2-metoksi-(tai etoksi-)iminoasetamido]-3-metoksi-
 metyyli-3-kefeemi-4-karboksylaattien:

15



20

25

(jossa R¹ tarkoittaa alempaa alkyyliryhmää, valittuna metyyliryhmistä
 ja etyyliryhmistä;

R² tarkoittaa vetyatomia tai metyyliryhmää;

30

ja
 R³ tarkoittaa C₁-C₅ alkyyliryhmää tai C₁-C₅ alkoksiryhmää);

sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen
 valmistamiseksi.

35

Esillä oleva keksintö koskee sarjaa uusia kefalosporiiniyhdisteitä, jotka
 ovat erityisen sopivia annettavaksi lääkkeeksi suun kautta, menetelmiä ja
 väliaineita näiden yhdisteiden valmistamiseksi sekä näitä yhdisteitä si-
 sältäviä koostumuksia.

1 Vaikkakin on löydetty useita kefalosporiinin johdannaisia, joilla
on erinomainen antibakteerinen teho, useimmat niistä ovat parente-
raalisesti lääkkeeksi annettavia. Lääkkeen antamista suun kautta
pidetään kuitenkin parempana, paitsi milloin suuria antibiottiannoksia
5 on annettava nopeasti, koska potilas voi itse ottaa suun kautta annet-
tavat valmisteet, tarvitsematta koulutettua valvojaa tai avustajaa.
Valitettavasti hyvin harvoissa löydettyistä monista kefalosporiinin
johdannaisista yhdistyvät erinomainen antibakteerinen teho, laaja
antibakteerinen spektri sekä gram-positiivisia että gram-negatiivisia
10 bakteereita vastaan (erityisesti Staphylococcus aureus'ta vastaan)
ja kyky imeytyä tehokkaasti ruoansulatuskanavasta.

Esimerkiksi kefalotiinia, kefatsoliinia ja kefmetatsolia käytetään
yleisesti lääkkeenä parenteraalisesti annettuna, erityisesti ruiskeina,
15 Kuitenkin annettaessa näitä yhdisteitä suun kautta vain noin 5% annok-
sesta erittyy virtsan mukana, mikä osoittaa niiden huonon imeytymisen
ruoansulatuskanavasta ja niiden sopimattomuuden suun kautta tapahtu-
vaan lääkitsemiseen. Tämän ajatellaan johtuvan 4-asetemassa olevan
karboksiryhmän voimakkaasta dissosioitumisesta (so. alhaisesta pKa-
20 arvosta) ja vahvasta happamuudesta.

Tämän johdosta on tehty useita yrityksiä parantaa kefalosporiinin
johdannaisten imeytymistä ruoansulatuskanavasta esteröimällä 4-
karboksiryhmä, mutta lähes kaikki tällaiset yritykset ovat epäonnistu-
25 neet sellaisten kefalosporiinin johdannaisten aikaansaamisessa,
jotka imeytyvät hyvin ruoansulatuskanavasta ja jotka siten sopisi-
vat suun kautta annettaviksi; kuten jälmepänä selostetaan, siinä
yhdessä tapauksessa, jossa imeytyminen ruoansulatuskanavasta on
merkittävästi parantunut, puuttuu saadulta yhdisteeltä toivottu
30 laaja antibakteerinen spektri.

Esimerkiksi julkaisussa The Journal of Antibiotics, vol. 32 (1979)
n:o 11, 1155 selitetään, ettei kefamandolin imeytyminen ruoansulatus-
kanavasta parane esteröimällä asetoksimetyyliesteriksi, koska tämä
35 esterä liukenee vain niukasti veteen. Vaikkakin esterin imeytymistä
ruoansulatuskanavasta voidaan rajoitetussa määrin parantaa antamalla
esteri liuoksena määrättyissä orgaanisissa liuottimissa (kuten propy-
leeniglykolissa), ei tämä ole erityisen hyvä ratkaisu ongelmaan.

1 Toisaalta ilmoitetaan julkaisussa The Journal of Medicinal Chemistry, vol. 22 (1979), 657, että erään toisen kefalosporiinin esterin, joka liukenee helposti veteen, imeytyminen ruoansulatuskanavasta ei merkittävästi parane, johtuen esterin kemiallisesta pysymättömyydestä.

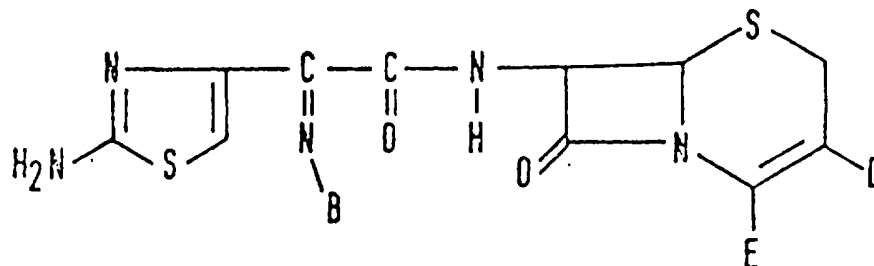
5

Lisäksi on tunnettua, ettei kefalosporiinien alempialkyyli- ja bentshydryyliestereillä itsessään ole yleensä juuri mitään antibakteerista tehoa ja etteivät ne hydrolysoitu *in vivo* (mikä muutoin saattaisi muuntaa ne tehokkaaksi hapoksi) eikä niillä näin ollen ole arvoa terapeuttisessa käytössä, vaikkakin ne voivat olla käyttökelpoisia synteettisinä välituotteina.

Monista erilaisista tunnetuista kefalosporiinin johdannaisista eräällä luokalla on 2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-alkoksi-iminoasetamidoryhmä 7-asemassa ja se voidaan esittää seuraavalla kaavalla;

15

20



(jossa B, D ja E ovat substituentteja).

25 Esimerkiksi japanilaisessa patenttihakemuksessa Kokai (so. pantu julkisesti nähtäväksi) n:o 149296/76 selitetään seuraavat yhdisteet:

(a) 7- [2-(aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo;

30

(b) 3-asetoksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-kefem-4-karboksyylihappo ja

35

(c) 7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli) tiometyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo.

Olemme todenneet, että näiden yhdisteiden erittyminen virtsan mukana

- 1 (millä voidaan mitata niiden sopivuutta suun kautta annettaviksi) on vain 3,2%, 1,5% ja 2% vastaavasti yhdisteille (a), (b) ja (c); nämä yhdisteet ovat siis sopimattomia suun kautta annettaviksi.
- 5 Samoin japanilaisessa patenttihakemuksessa Kokai n:o 86188/81 (joka on julkaistu esilläolevan hakemuksen prioriteettipäivän jälkeen) selitetään 7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo (d), joka on tiettyjä esilläolevan keksinnön mukaisia yhdisteitä vastaava vapaa
- 10 karboksyylihappo. Olemme kuitenkin havainneet, että yhdisteen (d) erittyminen virtsan mukana on vain 5,5% ja se on tästä johtuen sopimaton suun kautta annettavaksi. Selityksessä on käsitelty myös yhdistettä (d) lähellä olevien kefalosporiinien tiettyjä esteritä, erityisesti t-butyyli- ja bentshydriyliestereitä. Kuten edellä on
- 15 selitetty, ei tällaisten estereiden kuitenkaan uskota helposti muuttuvan vastaavaksi karboksyylihapoksi in vivo ja tästä johtuen ne eivät saata olla käytännössä tehokkaita.
- Japanilaisissa patenttihakemuksissa Kokai n:o 9296/79 ja 34795/78 seli-
- 20 tetään seuraavat pivaloyylioksimetyyliesterit;
- (e) pivaloyylioksimetyyli-3-asetoksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-kefem-4-karboksyylaatti ja
- 25 (f) pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)tiometyyli-3-kefem-4-karboksyylaatti.
- Olemme myös havainneet, että näiden yhdisteiden erittyminen virtsan
- 30 mukana on vain 8% ja 14%, vastaavasti yhdisteille (e) ja (f), ja nämäkin yhdisteet ovat sopimattomia suun kautta annettaviksi.
- Verrattaessa yhdisteiden (a), (b) ja (c) erittymistä yhdisteiden (e) ja (f) erittymiseen ovat tulokset varsin yllättäviä; tiedetään
- 35 nimittäin, että ampisilliinin imeytyminen ruoansulatuskanavasta paranee huomattavasti muuntamalla se pivaloyylioksimetyyliesteriksi.

1 Em. japanilaisessa patenttihakemuksessa Kokai n:o 34795/78 selitetään
myös pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-
iminoasetamido] -3-metyyli-3-kefem-4-karboksylaatti, jäljempänä
"yhdiste (g)". Olemme tutkineet tätä yhdistettä perusteellisesti ja
5 havainneet, että se erittyy erittäin hyvin virtsan mukana, lähes
esilläolevan keksinnön mukaisiin yhdisteisiin verrattavalla tasolla,
mikä antaa aiheen olettaa, että se saattaa hyvinkin soveltua suun
kautta annettavaksi. Kuten jäljempänä osoitetaan, hydrolysoituu kui-
tenkin yhdiste (g) suun kautta annettuna ja muuttuu in vivo vastaa-
10 vaksi karboksyylihapoksi, jolla puolestaan on heikko teho Staphylococcus
aureus'ta vastaan. Kyvyttömyys estää tämän kliiniseltä kannalta ehkä
yhden tärkeimmistä, bakteerin kasvua saattaa olla käytännössä haitta.

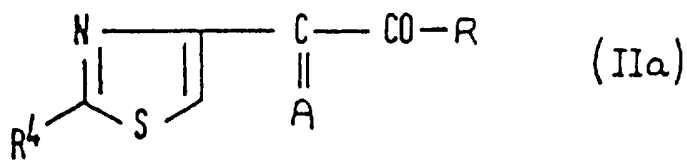
Edellä esitetyn perusteella on siis selvää, että sellaisen kefalospori-
15 riinin johdannaisen, joka täyttää kaikki kolme vaatimusta; hyvä imey-
tyminen ruoansulatuskanavasta, korkea antibakteerinen teho ja laaja
antibakteerinen spektri, valmistus ei ole yksinkertaista. Kefalosporiini-
rungossa on monta kohtaa, joihin voidaan liittää erilaisia substi-
tuentteja ja jonkin tietyn substituentin liittäminen yhden ominaisuuden
20 parantamiseksi voi haitallisesti vaikuttaa muihin ominaisuuksiin aivan
arvaamattomalla tavalla. Lisäksi on selvästi osoitettu, että silloinkin
kun tietyn kemiallisen muuntamisen tiedetään parantavan jonkin yksit-
täisen yhdisteen ominaisuuksia (esim. kuten valmistettaessa pivalo-
yylioksimetyyliesteri ampisilliinin imeytymisen parantamiseksi), ei
25 tämä mitenkään osoita, että samanlainen muuntaminen parantaisi samalla
tavalla jonkin toisen yhdisteen ominaisuuksia.

Olemme nyt yllättäen keksineet rajoitetun joukon kefalosporiinin joh-
dannaisia, joita voidaan antaa lääkkeeksi suun kautta, koska ne imey-
30 tyvät helposti ruoansulatuskanavasta ja jotka sitten helposti hydroly-
soituvat ja muuttuvat in vivo vastaavaksi karboksyylihapoksi, joka
puolestaan osoittaa aivan erinomaista tehoa sekä gram-positiivisia että
gram-negatiivisia bakteereita vastaan.

35 Keksinnön mukainen menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamis-
tamiseksi on tunnettu siitä, että

1 (Ia) saatetaan reagoimaan kaavan (IIa) mukainen yhdiste:

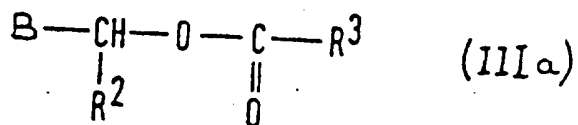
5



10

tai sen reaktiivinen johdannainen kaavan (IIIa) mukaisen yhdisteen kanssa:

15

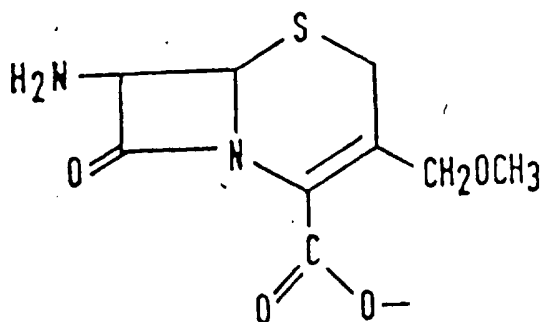


20

joissa A tarkoittaa happiatomia tai ryhmää =N-OR¹, jossa R¹ on edellä määritelty;

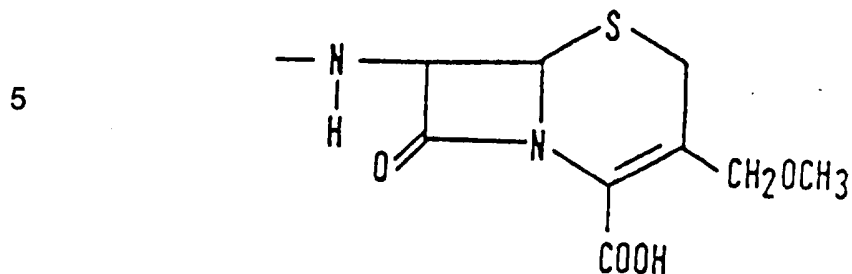
25 R tarkoittaa hydroksiryhmää ja B tarkoittaa ryhmää

30



35

1 tai R tarkoittaa ryhmää



10

ja B tarkoittaa halogeeniatomia;

R^4 tarkoittaa aminoryhmää tai suojattua aminoryhmää;

15

ja R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt);

(1b) kun A tarkoittaa happiatomia, saatetaan vaiheen (1a) tuote reagoimaan kaavan (XII) mukaisen yhdisteen kanssa:

20



25 (jossa R^1 on edellä määritelty);

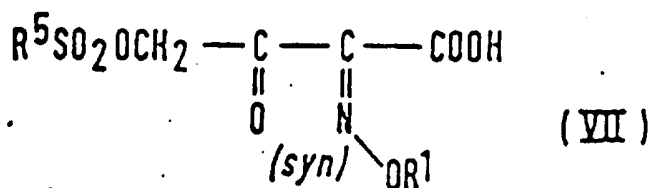
(1c) kun R^4 tarkoittaa suojattua aminoryhmää, poistetaan suojaus; ja

(1d) tarvittaessa muutetaan tuote suolakseen; tai

30

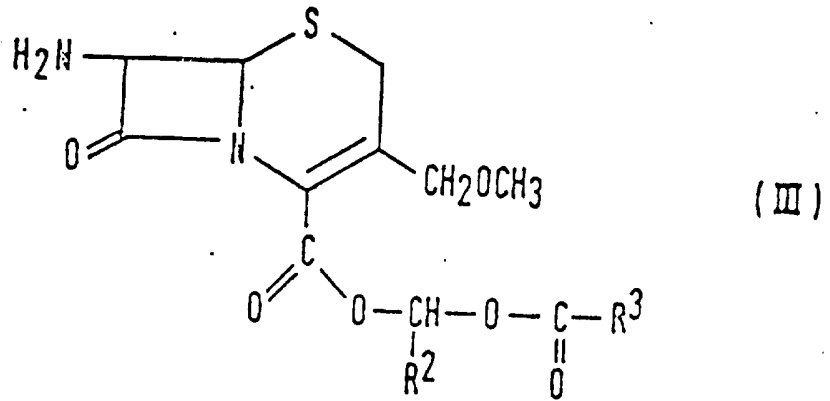
(2a) saatetaan reagoimaan kaavan (VII) mukainen yhdiste:

35



- 1 (jossa R^5 tarkoittaa C_1-C_6 alkyyliryhmää tai aryyliiryhmää ja R^1 on edellä määritelty) tai sen reaktiivinen johdannainen kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa:

5

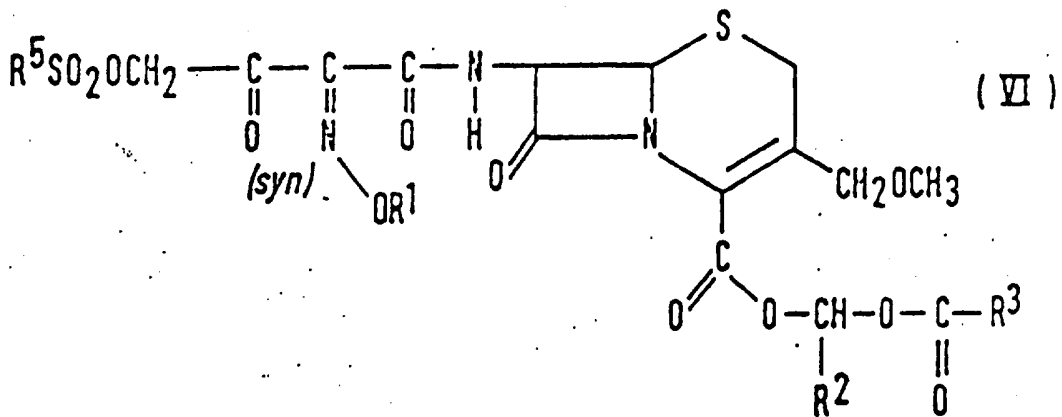


10

15

- (jossa R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt) kaavan (VI) mukaiseksi yhdisteeksi:

20



25

30

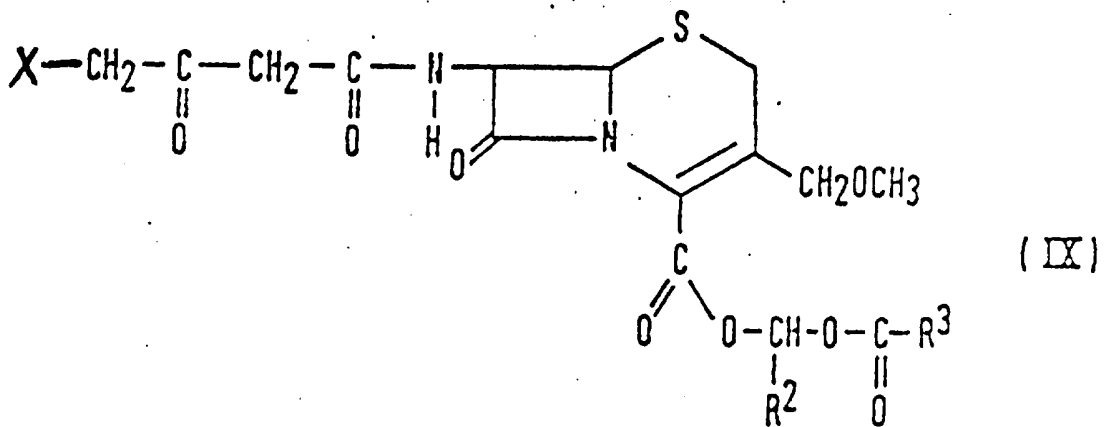
- 35 (jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^5 ovat edellä määritellyt) ja saattamalla tämä kaavan (VI) mukainen yhdiste tai kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa R^5 tarkoittaa alkyyliryhmää, reagoimaan tioureaan kanssa, ja

1 (2b) tarvittaessa muutetaan tuote suolakseen; tai

(3a) nitrosoidaan kaavan (IX) mukainen yhdiste:

5

10



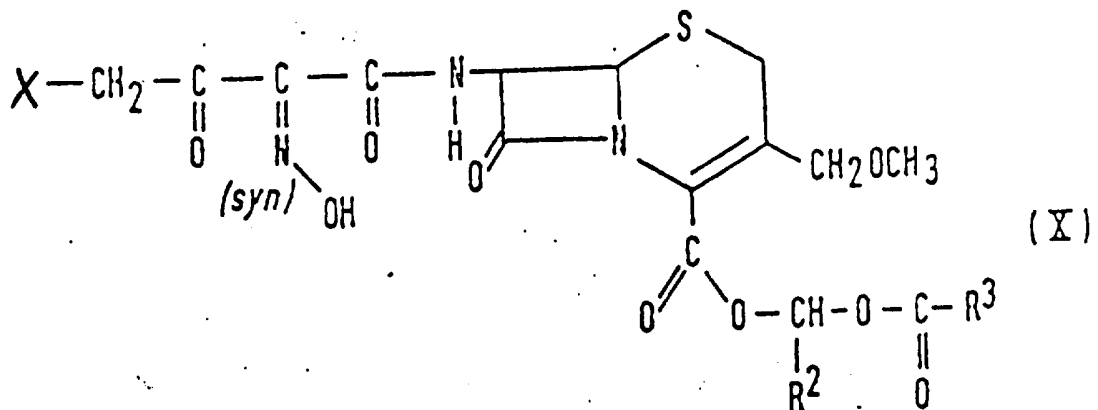
15

20

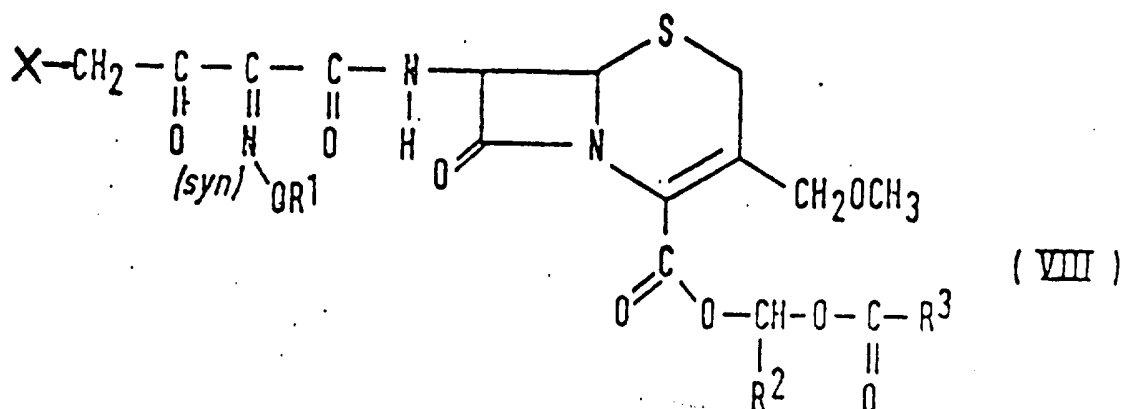
(jossa R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt ja X on Cl) kaavan (X) mukaiseksi yhdisteeksi:

25

30



35 (jossa R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt ja X on Cl), alkyloidaan tämä kaavan (X) mukainen yhdiste kaavan (VIII) mukaiseksi yhdisteeksi:



(jossa R^1 , R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt) ja saatetaan tämä kaavan (VIII) mukainen yhdiste tai kaavan (VIII) mukainen yhdiste, jossa X on halogeeniatomi, reagoimaan tioureaan kanssa, ja

15 (b) tarvittaessa muutetaan tuote suolakseen.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voi käyttää farmaseuttisissa koostumuksissa, jotka käsittävät vaikuttavana ainesosana yhden tai useampia keksinnön mukaisista yhdisteistä sekoitettuna farmaseuttisesti hyväksyttävään kanto- tai laimennusaineeseen.

20

Kun R^3 kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä tarkoittaa 1-5 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, se on edullisesti metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, sek.-butyyli-, t-butyyl-, pentyyli-, isopentyyli- tai t-pentyyli-ryhmä, edullisimmin t-butyyliryhmä. Edullisimmin R^3 tarkoittaa 1-5 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää kun R^2 tarkoittaa vetyatomia.

25

Kun R^3 tarkoittaa 1-5 hiiliatomia sisältävää alkoksiryhmää, se on edullisesti metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-, butoksi-, isobutoksi-, sek.-butoksi-, t-butoksi-, pentyylioksi- tai 1-etyyli-propoksi-ryhmä, edullisimmin etoksi-ryhmä. Edullisimmin R^3 tarkoittaa 1-5 hiiliatomia sisältävää alkoksiryhmää kun R^2 tarkoittaa metyyli-ryhmää.

30

Esimerkkejä keksinnön mukaisista yhdisteistä on annettu seuraavassa listassa, yhdisteet tunnistetaan jäljempänä niille listassa annetuilla numeroilla.

35

- 1 1. Asetoksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-imino-asetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
2. Propionylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-
5 iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
3. 1-Asetoksietyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-imino-asetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
- 10 4. Propionylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-etoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
5. Isopropionylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
- 15 6. Butyryylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-etoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
7. 1-Propionylioksietyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-etoksi-
20 iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
8. Isobutyryylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
- 25 9. Pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
10. Pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-etoksi-
30 iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
11. Isovaleryylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
- 35 12. 1-Pivaloyylioksietyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-etoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
13. Metoksikarbonyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

- 1 14. 1-Metoksykarbonyylioksietyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-
etoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
- 5 15. Etoksykarbonyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-
metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
16. 1-Etoksykarbonyylioksietyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-
metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
- 10 17. 1-Etoksykarbonyylioksietyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-
etoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
18. Propoksykarbonyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-
etoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
- 15 19. 1-Isopropoksykarbonyylioksietyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-
metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
- 20 20. 1-Butoksykarbonyylioksietyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-
etoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
21. Isobutoksykarbonyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-
metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
- 25 22. 1-sek.-butoksykarbonyylioksietyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-
metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
- 30 23. 1-(1-etyylipropoksykarbonyylioksi)etyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-
yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-
karboksylaatti
24. 1-(1-etyylipropoksykarbonyylioksi)etyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-
yyli)-2-etoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-kar-
boksylaatti
- 35 25. 3,3,3-Trimetyylipropionyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-
yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-kar-
boksylaatti

1 Edellä luetelluista yhdisteistä ovat yhdisteet 9,10,16 ja 17 edullisimpia.

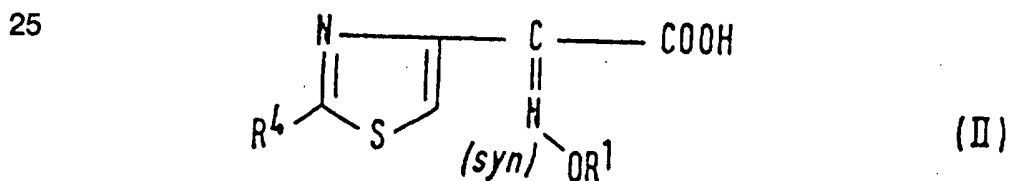
Kuten kaavassa on osoitettu, ovat esillä olevan keksinnön mukaiset,
5 kaavan (I) yhdisteet syn-muotoa, jolla on havaittu olevan paljon voimakkaampi antibakteerinen teho kuin vastaavilla anti-isomeereillä.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet muodostavat happoadditiosuoloja monien erilaisten happojen kanssa ja keksintö käsittää näin ollen myös tällaiset
10 suolat farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen, esimerkiksi epäorgaanisten happojen (kuten kloorivetyhapon, rikkihapon tai fosforihapon) tai orgaanisten happojen (kuten metaanisulfonihapon, bentseenisulfonihapon tai malonihapon) kanssa. Happoadditiosuoloista ovat hydrokloridit edullisimpia.

15 Esilläolevan keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan siis valmistaa joukolla menetelmiä, esimerkiksi seuraavassa kuvatuilla.

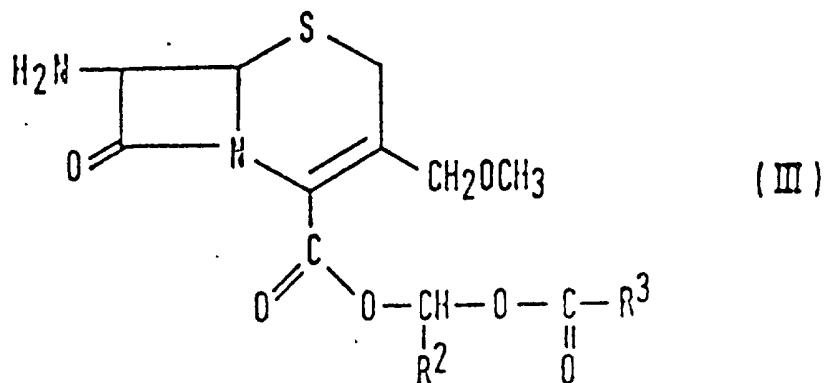
Menetelmä 1

20 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla reagoimaan kaavan (II) mukainen yhdiste:



30 (jossa R⁴ tarkoittaa aminoryhmää tai suojattua aminoryhmää ja R¹ on edellä määritelty) tai tämän, kaavan (II) mukaisen yhdisteen reaktiivinen johdannainen kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa:

35



(jossa R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt), ja tarvittaessa poistamalla ryhmän R^4 suojaus.

- 15 Edellä esitetyissä kaavan (II) mukaisissa yhdisteissä ovat edullisia amino-suojaavia ryhmiä R^4 ;ssä sellaiset ryhmät, jotka voidaan helposti poistaa vapaan aminoryhmän palauttamiseksi, esimerkiksi trityyli-, formyyl-, t-butoksykarbonyyli- tai 2-etoksykarbonyyli-1-metyylivinyyli-ryhmät, jotka voidaan poistaa käsittelemällä hapolla, 2,2,2-trikloori-etoksykarbonyyliryhmä, joka voidaan poistaa pelkistämällä, 2-metaani-sulfonyylietoksykarbonyyliryhmä, joka voidaan poistaa käsittelemällä emäksellä tai klooriasetyyliryhmä, joka voidaan poistaa käsittelemällä tiourealla.
- 20
- 25 Kaavan (II) mukaista karboksyylihappoa voidaan itseään käyttää vapaana tai sitä voidaan käyttää reaktiivisena johdannaisena. Sopivia reaktiivisia johdannaisia ovat happohalogenidi, happoanhydridi, hapon sekaanhydridit, reaktiiviset esterit, reaktiiviset amidit ja happoatsidi. Edullisia hapon sekaanhydridejä ovat sekaanhydridit mono(alempi alkyyl-)karbonaattien, kuten monometyylkarbonaatin tai monoisobutyylkarbonaatin kanssa ja sekaanhydridit alempien alkaanihappojen, kuten pivaalihapon tai trikloorietikkahapon kanssa. Edullisia reaktiivisia estereitä ovat p-nitrofenyyliesteri, pentakloorifenyyliesteri ja N-hydroksifthalimidiesteri.
- 30
- 35 Kun kaavan (II) mukaista yhdistettä käytetään vapaana haponä, on edullista suorittaa reaktio kondensointiaineen läsnäollessa. Esimerkkejä

1 sopivista kondensointiaineista ovat; disubstituoidut karbodi-imidit,
kuten disykloheksyylikarbodi-imidi; imidatsolidit, kuten karbonyyli-
di-imidatsoli tai tionyyliidi-imidatsoli; N-etoksikarbonyyli-2-etoksi-
1,2-dihydrokinoliini; tai dimetyyliformamidista ja esimerkiksi fosfori-
5 oksikloridista tai tionyylikloridista valmistettu Vilsmeier-reagenssi.

Kun käytetään hapon (II) reaktiivista johdannaista, ei tällaisen
kondensointiaineen käyttö ole tarpeen; tiettyjen reaktiivisten joh-
dannaisten kohdalla voi olla kuitenkin toivottavaa suorittaa reaktio
10 emäksen läsnäollessa. Esimerkkejä sopivista emäksisistä ovat; alkali-
metalliyhdisteet, kuten natriumbikarbonaatti, kaliumbikarbonaatti,
natriumkarbonaatti tai kaliumpikarbonaatti; alifaattiset, aromaattiset
tai typpi-heterosykliset emäkset, kuten trietyyliamiini, N,N-dimetyyli-
aniliini, N,N-dietyylianiini, N-metyylipiperidiini, N-metyylipyrroli-
15 diini, pyridiini, kollidiini tai lutidiini.

Hapon (II) tai sen reaktiivisen johdannaisen reaktio kaavan (III) mukaisen
yhdisteen kanssa suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa; liuot-
timen luonne ei ole kriittinen, edellyttäen ettei sillä ole haitallista
20 vaikutusta reaktioon. Edullisia liuottimia ovat inertit orgaaniset
liuottimet (kuten asetonit, metyylietyyliketoni, tetrahydrofuraani,
dioksaani, etyyliasetatti, kloroformi, metyleenikloridi, asetonitrili,
dimetyyliformamidi tai dimetyylisulfoksidi) tai tällaisen liuottimen
ja veden seos.

25 Reaktiolämpötilalla ei ole erityisiä rajoituksia, mutta tavallisesti
pidämme edullisena reaktion suorittamista ympäristön lämpötilassa tai
jäähdyttäen. Reaktioon tarvittava aika vaihtelee, riippuen pääsialli-
sesti asylointimenetelmästä ja reaktiolämpötilasta, mutta tavallisesti
30 reaktion tarvitsema aika voi vaihdella useista kymmenistä minuuteista
useisiin kymmeniin tunteihin.

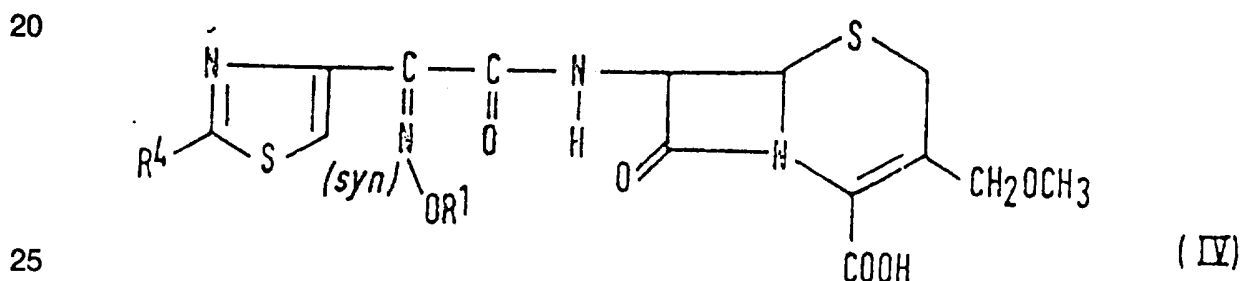
Reaktion mentyä loppuun voidaan reaktiotuote ottaa talteen reaktio-
seoksesta tavanomaisin keinoin. Esimerkiksi, jos käytetään veteen
35 sekoitettavaa liuotinta, liuotin poistetaan edullisesti tislamalla
alennetussa paineessa ja jäännös liuotetaan veteen sekoittumattomaan
liuottimeen. Näin saatu liuos pestään sitten hapolla ja emäksellä

1 ja kuivataan, minkä jälkeen liuotin poistetaan tislaamalla jolloin
 saadaan haluttu tuote. Jos reaktiossa käytetään veteen sekoittumatonta
 liuotinta, reaktioseos pestään hapolla tai emäksellä ja kuivataan,
 minkä jälkeen liuotin poistetaan tislaamalla. Näin saatu tuote voi-
 5 daan tarvittaessa edelleen puhdistaa tavanomaisin keinoin, esimerkiksi
 kromatografisilla menetelmillä.

Suojaavan ryhmän poistamiseen tarvittava reaktio, milloin R^4 tar-
 koittaa suojattua iminoryhmää, on kuten edellä mainittiin tavanomai-
 10 nen ja vaihtelee riippuen valitusta suojaavasta ryhmästä. Suojaavan
 ryhmän poistamisen jälkeen voidaan haluttu tuote ottaa talteen
 reaktioseoksesta ja puhdistaa, esim. kuten edellä on ehdotettu,
 jolloin saadaan haluttu kaavan (I) mukainen yhdiste.

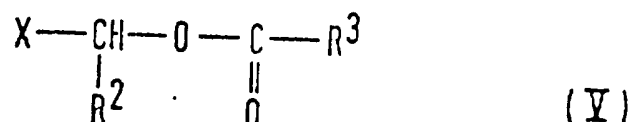
15 Menetelmä 2

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan saada saattamalla reagoimaan
 kaavan (IV) mukainen yhdiste:



(jossa R^1 ja R^4 ovat edellä määritellyt) tai sen reaktiivinen joh-
 dannainen kaavan (V) mukaisen yhdisteen kanssa:

30



35 (jossa X tarkoittaa halogeeniatomia, kuten kloori-, bromi- tai
 jodiatomia, edullisesti jodiatomia ja R^2 ja R^3 ovat edellä määri-
 tellyt) ja sitten tarvittaessa poistamalla ryhmän R^4 suojaus.

- 1 Kaavan (IV) mukaisen yhdisteen edullisia reaktiivisia johdannaisia
ovat suolat, esimerkiksi suolat metallin (kuten natriumin tai kali-
umin) tai orgaanisen amiinin (kuten trietyyliamiinin) kanssa. Käytet-
täessä vapaata happoa (IV) reaktio aikaansaadaan edullisesti sitovan
5 aineen läsnäollessa; tämä aine voi olla orgaaninen tai epäorgaaninen,
esimerkiksi kaliumkarbonaatti, natriumkarbonaatti, natriumbikarbonaatti,
trietyyliamiini, disykloheksyyliamiini, pyridiini tai N,N-dimetyyli-
aniliini.
- 10 Reaktio aikaansaadaan edullisesti liuottimen läsnäollessa liuotti-
men luonne ei ole kriittinen edellyttäen, ettei sillä ole haitallista
vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat dimetyyliformamidi,
dimetyyliasetamidi, dimetyylisulfoksidi, heksametyylifosforitriamidi
tai asetonitriili; voidaan käyttää kahden tai useamman tällaisen liuot-
15 timen seosta samoin kuin yhden tai useamman näistä liuottimista seosta
yhden tai useamman muun inertin orgaanisen liuottimen kanssa. Reaktio
voidaan aikaansaada laajalla lämpötila-alueella, mutta yleisesti pidäm-
me edullisena sen suorittamista ympäristön lämpötilassa tai jäähdyttäen.
Reaktioon tarvittava aika voi vaihdella useista minuuteista useisiin
20 tunteihin.

Reaktion mentyä loppuun reaktioseos edullisesti laimennetaan veteen
sekoittumattomalla liuottimella, pestään peräjälkeen kaliumbisulfaa-
tin vesiliuoksella ja emäksisellä vesiliuoksella ja sitten kuiva-
25 taan, minkä jälkeen liuotin poistetaan tislamalla, jolloin saadaan
haluttu tuote. Tämä tuote voidaan edelleen puhdistaa tavanomaisin kei-
noin, esimerkiksi kromatografisin menetelmin.

Milloin R^4 tarkoittaa suojattua aminoryhmää, se voidaan muuttaa
30 vapaaksi aminoryhmäksi kuten on selostettu menetelmän I yhteydessä.

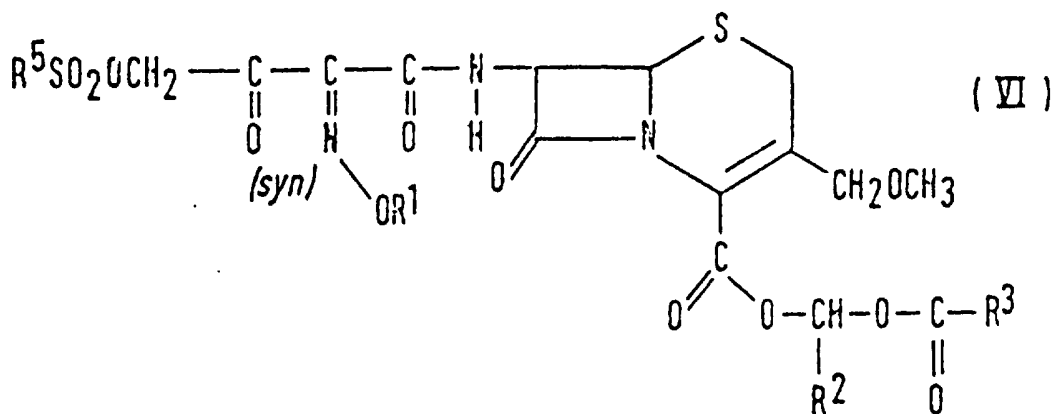
Menetelmä 3

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan saada saattamalla reagoimaan
35 kaavan (VI) mukainen yhdiste:

1

5

10



(jossa R^5 tarkoittaa alkyyliryhmää tai aryyliiryhmää ja R^1, R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt) tioureaan kanssa. Kaavan (VI) mukaiset yhdisteet ovat uusia ja ovat itse osa esilläolevaa keksintöä.

15

Kun R^5 kaavan (VI) mukaisissa yhdisteissä on alkyyliryhmä, on se edullisesti alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, esimerkiksi metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, pentyyli- tai heksyyliiryhmä, edullisemmin metyyli- tai etyyliiryhmä.

20

Kun R^5 tarkoittaa aryyliiryhmää, se on edullisesti substituoitu tai substituoimaton fenyyli- tai naftyyliiryhmä.

25

Substituoiduissa ryhmissä voi olla yksi tai useampia substituentteja, tavallisesti 1-5 substituenttia, jotka voivat olla samoja tai erilaisia. Sopivia substituentteja ovat C_1-C_4 alkyyliryhmät (esim. metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli tai butyyli), C_1-C_4 alkoksiryhmät (esim. metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi tai isobutoksi) ja halogeeniatomit (esim. kloori-, bromi- tai fluoriatomit). Edullisimmat R^5 :n tarkoittamat aryyliiryhmät ovat fenyyli- ja p-metyyli-fenyyliiryhmät.

30

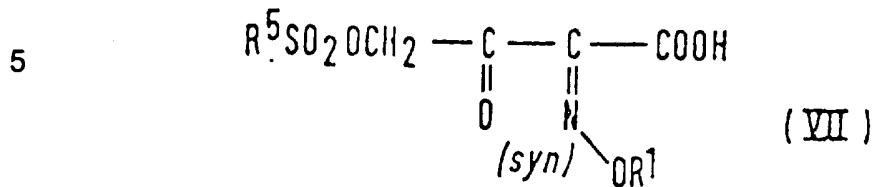
Edustavia esimerkkejä kaavan (VI) mukaisista yhdisteistä ovat:

35

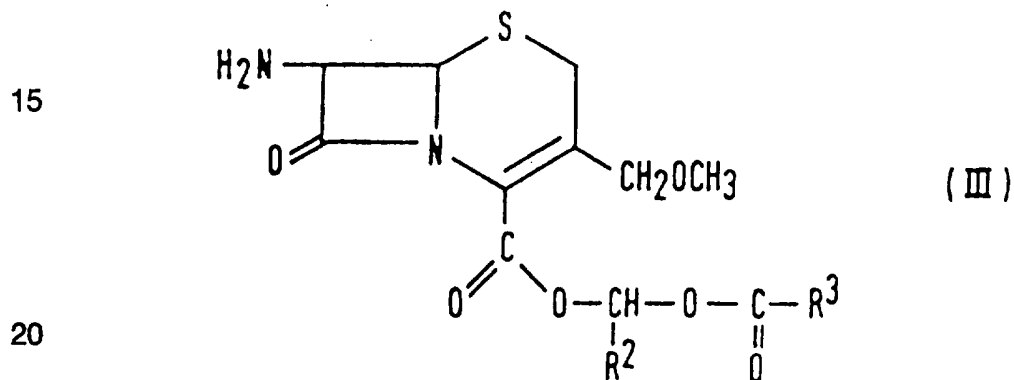
26. Asetoksimetyyli-7-(2-metoksi-imino-3-okso-4-p-tolueenisulfonyyli-oksibutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

- 1 38. Metoksykarbonyylioksimetyyli-7-(4-metaanisulfonyylioksi-2-
metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-
4-karboksylaatti
- 5 39. Etoksykarbonyylioksimetyyli-7-(4-bentseenisulfonyylioksi-2-
etoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-
karboksylaatti
- 10 40. 1-Etoksykarbonyylioksietyyli-7-(2-metoksi-imino-3-okso-4-p-
tolueenisulfonyylioksimetyyli-3-kefem-4-karboksy-
laatti
- 15 41. 1-Etoksykarbonyylioksietyyli-7-(4-metaanisulfonyylioksi-2-metoksi-
imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksy-
laatti
- 20 42. 1-Etoksykarbonyylioksietyyli-7-(2-etoksi-imino-3-okso-4-p-
tolueenisulfonyylioksimetyyli-3-kefem-4-karboksy-
laatti
- 25 43. Isopropoksykarbonyylioksimetyyli-7-(2-metoksi-imino-3-okso-4-
p-tolueenisulfonyylioksimetyyli-3-kefem-4-karboksy-
laatti
- 30 44. 1-Butoksykarbonyylioksietyyli-7-(4-bentseenisulfonyylioksi-2-
metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-
karboksylaatti
- 35 45. 1-(1-etyylipropoksykarbonyylioksi)etyyli-7-(2-metoksi-imino-3-
okso-4-p-tolueenisulfonyylioksimetyyli-3-kefem-4-karboksy-
laatti
46. 3,3,3-trimetyylipropionyylioksimetyyli-7-(2-metoksi-imino-3-
okso-4-p-tolueenisulfonyylioksimetyyli-3-kefem-4-karboksy-
laatti

1 Kaavan (VI) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla reagoimaan kaavan (VII) mukainen yhdiste:



10 (jossa R^1 ja R^5 ovat edellä määritellyt) tai sen reaktiivinen johdannainen kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa:

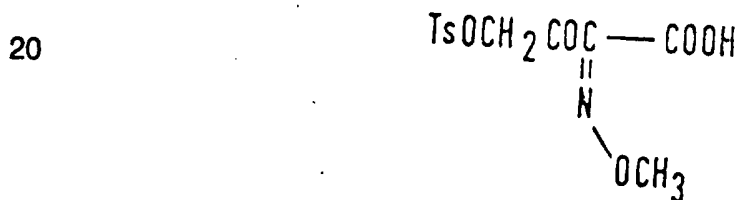
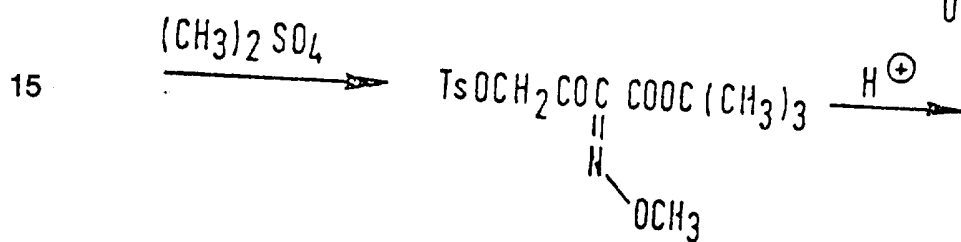
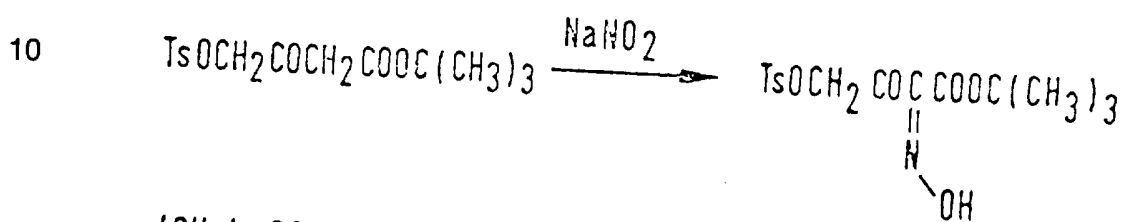
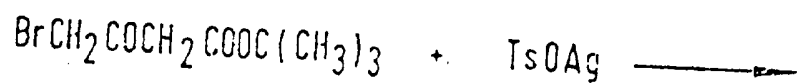


25 jossa R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt). Kaavan (VII) mukaiset yhdisteet ovat uusia ja myös osa esilläolevaa keksintöä. Edustavia esimerkkejä kaavan (VII) mukaisista yhdisteistä ovat;

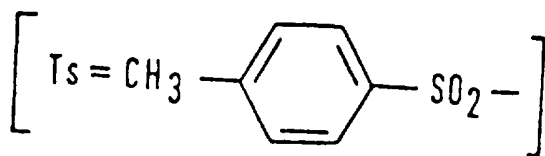
47. 2-Metoksi-imino-3-okso-4-p-tolueenisulfonyylioksivoihappo
- 30 48. 2-Etoksi-imino-3-okso-4-p-tolueenisulfonyylioksivoihappo
49. 4-Bentseenisulfonyylioksi-2-metoksi-imino-3-oksivoihappo
50. 4-Metaanisulfonyylioksi-2-metoksi-imino-3-oksivoihappo
- 35 51. 4-Etaanisulfonyylioksi-2-etoksi-imino-3-oksivoihappo

1 Kaavan (VII) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi reaktiosarjalla, jota valaisee seuraava reaktiokaavio yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^5 on p-tolyyliryhmä ja R^3 on metyyliiryhmä:

5



25



30

35

1 Reaktiossa kaavan (VI) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi voidaan
kaavan (VII) mukaista vapaata happoa käyttää sellaisenaan tai
voidaan käyttää tämän vapaan hapon reaktiivista johdannaista.
Käytettäessä vapaata happoa suoritetaan reaktio edullisesti konden-
5 sointiaineen läsnäollessa, joka aine on esimerkiksi disubstituoitu
karbodi-imidi kuten N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidi; atsolidiyh-
diste kuten N,N'-karbonyyli-imidatsoli; vettä sitova aine kuten
N-etoksikarbonyyli-2-etoksi-1,2-dihydrokinoliini, fosforioksikloridi
tai alkoksiasetyleeni tai dimetyyliformamidista ja fosforioksiklo-
10 ridista valmistettu Vilsmeier-reagenssi.

Käytettäessä kaavan (VII) mukaisen hapon reaktiivista johdannaista
ei tällaista kondensointiainetta tarvita, mutta reaktiivisen johdan-
naisen luonteesta riippuen voidaan reaktio edullisesti suorittaa emäk-
15 sen läsnäollessa. Sopivia emäksiä ovat esimerkiksi alkalimetalli-
yhdisteet, kuten natriumbikarbonaatti, kaliumbikarbonaatti, natrium-
karbonaatti tai kaliumkarbonaatti; ja alifaattiset, aromaattiset
tai typpiheterosykliset emäkset, kuten trietyyliamiini, N,N-dimetyyli-
aniliini, N,N-dietylianiiliini, N-metyylipiperidiini, N-metyylipyrro-
20 lidiini, pyridiini, kollidiini tai lutidiini.

Hapon (VII) edullisia reaktiivisia johdannaisia ovat happohalogenidi,
happoanhydridi, seka-anhydridit, aktiiviset esterit, aktiiviset amidit
ja happoatsidi. Sopivia seka-anhydridejä ovat anhydridit hiilihapon
25 monoestereiden (esimerkiksi monometyylikarbonaatin tai monoisobutyyli-
karbonaatin) ja alempien alkaanihappojen tai alempien haloalkaanihap-
pojen (kuten pivaalihapon tai trikloorietikkahapon) kanssa. Sopivia
aktiivisia estereitä ovat esimerkiksi p-nitrofenyyliesteri, penta-
kloorifenyyliesteri, N-hydroksiftalimidiesteri ja N-hydroksibentso-
30 triatsoliesteri.

Reaktio aikaansaadaan edullisesti liuottimen läsnäollessa; liuottimen
luonne ei ole kriittinen, edellyttäen ettei sillä ole haitallista
vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat asetoni, tetrahydro-
35 furaani, dioksaani, etyyliasetaatti, kloroformi, metyleenikloridi,
dimetyyliformamidi, asetonitriili ja vesi, samoin kuin kahden tai
useamman näiden liuottimien seokset.

1 Reaktiolämpötila ei ole erityisen kriittinen ja sentähden reaktio
tavallisesti suoritetaan huoneen lämpötilassa tai jäädyttäen. Reakti-
oon tarvittava aika vaihtelee, riippuen etupäässä asylointiaineen
luonteesta ja reaktiolämpötilasta, mutta tavallisesti reaktio menee
5 loppuun 10 minuutissa - useissa kymmenissä tunneissa.

Reaktion mentyä loppuun voidaan haluttu kaavan (VII) mukainen yhdiste
ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin ja vaikkakin
yhdiste voidaan tarvittaessa puhdistaa (esimerkiksi uudelleenkiteyt-
10 tämällä tai erilaisilla kromatografisilla menetelmillä), se voidaan
käyttää myös ilman välillä tapahtuvaa puhdistamista tai erottamista
seuraavassa vaiheessa, so. halutun, kaavan (I) mukaisen yhdisteen
valmistuksessa.

15 Reaktio kaavan (I) mukaisen yhdisteen tuottamiseksi käsittää kaavan
(VI) mukaisen yhdisteen saattamisen tioureaan kanssa,
edullisesti sopivan liuottimen läsnäollessa. Liuottimen luonne ei
ole kriittinen, edellyttäen ettei sillä ole haitallista vaikutusta
reaktioon. Sopivia liuottimia ovat vesi, metanoli, etanoli, dimetyyli-
20 formamidi, dimetyyliasetamidi, asetonitrili, tetrahydrofuraani
ja kahden tai useamman näiden liuottimien seokset.

Haluttaessa voidaan emästä (kuten natriumasetaattia tai natriumbi-
karbonaattia) lisätä reaktioseokseen reaktion edistämiseksi tai sen
25 viemiseksi loppuun. Sivutuotteiden muodostuminen voidaan estää aikaan-
saattamalla reaktio puskuriliuoksen (pH 6,5-7) läsnäollessa.

Käytettävä tioureaan määrä on edullisesti 1 ekvivalentti tai enemmän
yhtä kaavan (VI) mukaisen yhdisteen ekvivalenttia kohti.

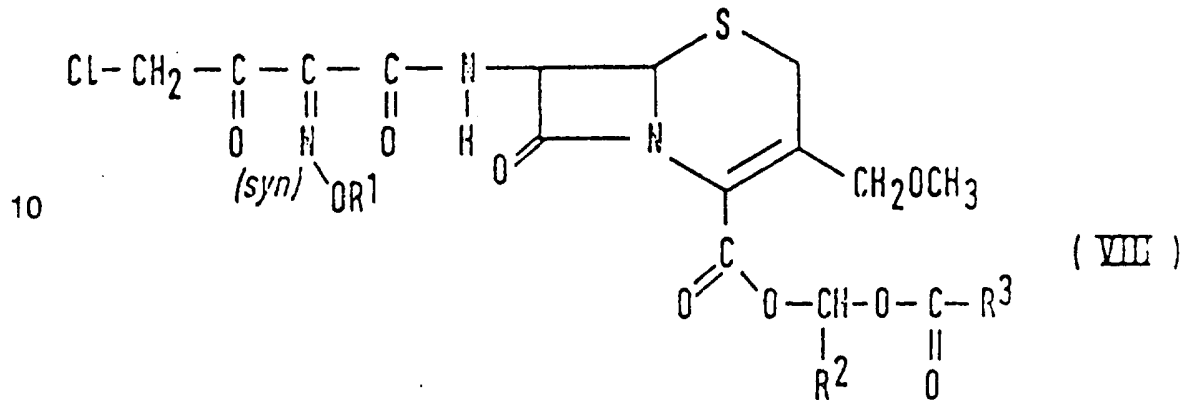
30 Reaktiolämpötila ei ole erityisen kriittinen ja sentähden reaktio
edullisesti aikaansaatetaan ympäristön lämpötilassa. Reaktion tar-
vittava aika vaihtelee, riippuen reaktio-olosuhteista, mutta yleensä
tarvitaan aikaa useista kymmenistä minuuteista useisiin tunteihin.

35 Reaktion mentyä loppuun voidaan haluttu kaavan (I) mukainen yhdiste
ottaa talteen tavanomaisin keinoin, esimerkiksi väkevöinnillä alenne-
tussa paineessa, uutolla, uudelleen saostuksella tai kromatografialla.

1 Menetelmä 4

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan myös saada saattamalla reagoimaan kaavan (VIII) mukainen yhdiste:

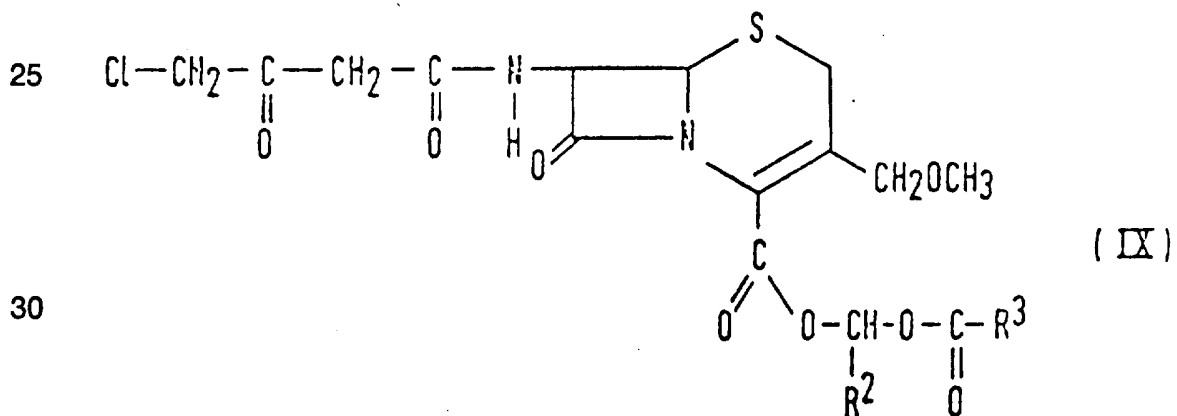
5



15

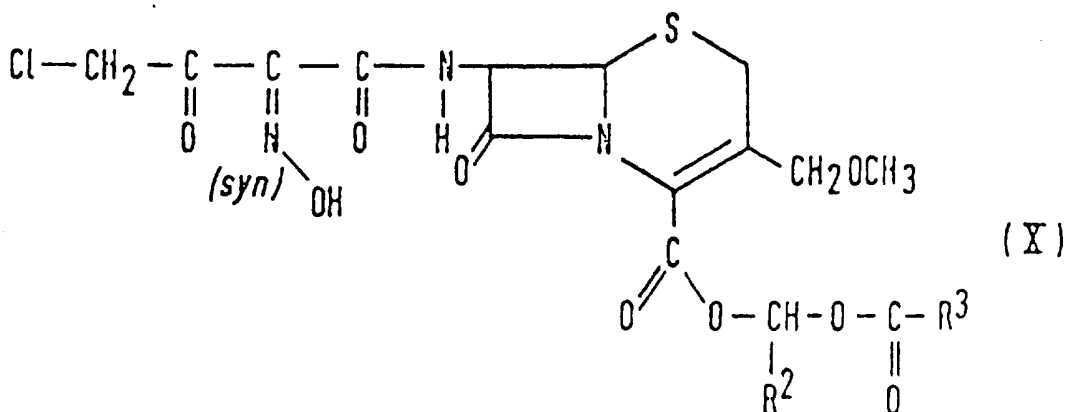
(jossa R¹, R² ja R³ ovat edellä määritellyt) tioureaan kanssa.

20 Kaavan (VIII) mukaiset yhdisteet, jotka ovat uusia ja ovat myös osa esilläolevaa keksintöä, voidaan valmistaa nitrosoimalla kaavan (IX) mukainen yhdiste:



30

35 (jossa R² ja R³ ovat edellä määritellyt), kaavan (X) mukaiseksi yhdisteeksi:



(jossa R² ja R³ ovat edellä määritellyt) ja alkyloimalla sitten tämän kaavan (X) mukaisen yhdisteen iminotyypeen liittynyt hydroksiryhmä.

15

Edustavia esimerkkejä uusista kaavan (VIII) mukaisista yhdisteistä ovat:

20

52. Asetoksimetyyli-7-(4-kloori-2-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

53. 1-Asetoksietyyli-7-(4-kloori-2-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

25

54. 1-Propionyylioksimetyyli-7-(4-kloori-2-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

30

55. 1-Etoksikarbonyylioksimetyyli-7-(4-kloori-2-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

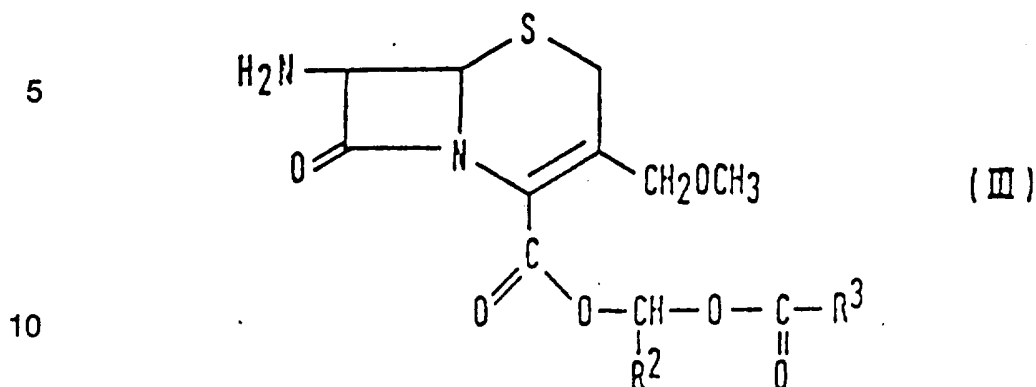
56. 1-Etoksikarbonyylioksimetyyli-7-(4-kloori-2-etoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

35

57. Metoksikarbonyylioksimetyyli-7-(4-kloori-2-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

- 1 58. Etoksikarbonyylioksimetyyli-7-(4-kloori-2-etoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
59. Isopropoksikarbonyylioksimetyyli-7-(4-kloori-2-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
- 5 60. Butoksikarbonyylioksimetyyli-7-(4-kloori-2-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
- 10 61. 1-Propionyylioksietyyli-7-(4-kloori-2-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
62. 1-Butyryylioksietyyli-7-(4-kloori-2-etoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
- 15 63. Isovaleryylioksimetyyli-7-(4-kloori-2-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
64. Pivaloyylioksimetyyli-7-(4-kloori-2-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
- 20 65. Pivaloyylioksimetyyli-7-(4-kloori-2-etoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
66. Isobutyryylioksimetyyli-7-(4-kloori-2-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
- 25 67. 1-Pivaloyylioksietyyli-7-(4-kloori-2-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
- 30 68. 1-(1-Etyylipropoksikarbonyylioksi)etyyli-7-(4-kloori-2-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
- 35 69. 3,3,3-Trimetyylipropionyylioksimetyyli-7-(4-kloori-2-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

- 1 Kaavan (IX) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa asyloimalla kaavan (III) mukainen yhdiste:



- (jossa R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt) 4-kloori-3-oksobutyryyli-
- 15 kloridilla (joka voidaan saada saattamalla diketeeni reagoimaan kloorin kanssa). Tämä asylointi voidaan suorittaa tavanomaisin kei-
- noin ja aikaansaadaan edullisesti liuottimessa, jonka luonne ei ole kriittinen, edellyttäen ettei sillä ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat metyleenikloridi, kloro-
- 20 formi, tetrahydrofuraani ja dioksaani. Asylointi suoritetaan edullisesti emäksen läsnäollessa, edullisesti orgaanisen emäksen kuten trietyyliamiinin, pyridiinin, N,N-dimetyylianiiliinin tai N,N-dietyyli-
- aniliinin. Reaktio aikaansaadaan edullisesti noin ympäristön lämpötilassa tai alemmassa lämpötilassa ja aikaa tarvitaan tavallisesti useista minuuteista useisiin tunteihin. Reaktion mentyä loppuun
- 25 voidaan kaavan (IX) mukainen tuote ottaa talteen ja puhdistaa tavanomaisin keinoin, esimerkiksi väkevöinnillä, uutolla orgaanisilla liuottimilla, kromatografisilla menetelmillä tai uudelleenkiteytyksellä.
- 30 Kaavan (IX) mukaisen yhdisteen nitrosointi kaavan (X) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi voidaan aikaansaada tunnetuilla menetelmillä reaktiivisten metyleeniryhmien nitrosoimiseksi. Tällainen nitrosointireaktio aikaansaadaan tavallisesti käyttämällä typpihapokkeen metallisuolaa happamissa olosuhteissa tai typpihapokkeen
- 35 esterinä sopivissa olosuhteissa. Keksinnön mukaisia yhdisteitä valmistettaessa on kuitenkin välttämätöntä suorittaa reaktio sellaisissa olosuhteissa, että kefalosporiinirunko ja 7-asemassa olevan

1 sivuketjun klooriatomi eivät osallistu reaktioon. Näin ollen on
suotavaa suorittaa reaktio heikosti happamissa tai heikosti emäksi-
sissä olosuhteissa, ympäristön lämpötilaa alemmassa lämpötilassa.
Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimen läsnäollessa; liuot-
5 timen luonne ei ole kriittinen, edellyttäen että se kykenee liuot-
tamaan kaavan (IX) mukaisen yhdisteen ja ettei sillä ole hai-
tallista vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat muurahais-
happo, etikkahappo, tetrahydrofuraani, metanoli, etanoli, kloro-
formi, etyyliasettaatti ja bentseeni tai veden seos yhden tai useam-
10 man näistä liuottimista kanssa. Nitrosointiaineen luonteesta riippuu,
mikä liuotin valitaan.

Esimerkkejä nitrosointiaineena käytettävistä typpihapokkeen metalli-
suoloista ovat alkalimetallisuolat (kuten natriumnitriitti tai
15 kaliumnitriitti), edullisesti natriumnitriitti. Typpihapokkeen
esteri on edullisesti esteri alemman alkoholin kanssa, esimerkiksi
pentyylinitriitti tai butyylinitriitti.

Käytettäessä typpihapokkeen metallisuolaa nitrosointiaineena
20 täytyy reaktio suorittaa happamissa olosuhteissa ja ellei käytetä
hapanta liuotinta (kuten muurahaishappoa tai etikkahappoa), on
välttämätöntä lisätä happoa (joka voi olla orgaaninen tai epäor-
gaaninen). Niinpä pidämme edullisena reaktion suorittamista käyttä-
en muurahaishappoa tai etikkahappoa reaktioliuottimena.

25 Reaktio suoritetaan edullisesti noin ympäristön lämpötilassa tai
sen alapuolella ja siihen tarvittava aika voi vaihdella useista minu-
teista useisiin tunteihin.

30 Reaktion mentyä loppuun voidaan saatu kaavan (X) mukainen tuote
eristää ja puhdistaa tavanomaisin keinoin, esimerkiksi väkevöinnillä,
uucolla orgaanisilla liuottimilla tai kromatografisilla menetelmillä.

Näin saadun, kaavan (X) mukaisen yhdisteen alkylointi kaavan (VIII)
35 mukaiseksi yhdisteeksi voidaan aikaansaada saattamalla kaavan (X)
mukainen yhdiste reagoimaan alkylointiaineen kanssa, edullisesti
liuottimen läsnäollessa. Liuottimen luonne ei ole kriittinen edel-

- 1 lyttäen, ettei sillä ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat asetoni, tetrahydrofuraani, dioksaani, metanoli, etanoli, kloroformi, etyyliasetatti, dietyylietteri ja dimetyyli-formamidi tai seos kahdesta tai useammasta näistä liuottimista.
- 5 Sopivia alkylointiaineita ovat dialkyylisulfaattit (esim. dimetyylisulfaatti tai dietyylisulfaatti), diatsoalkaanit (esim. diatsometaanit) ja alkyylihalogenidit (esim. metyylijodidi tai etyylijodidi).
- 10 Reaktio aikaansaadaan edullisesti emäksen läsnäollessa, paitsi milloin diatsoalkaania (kuten diatsometaanit) käytetään alkylointiaineena. Sopivia emäksiä ovat alkalimetallikarbonaatit, kuten natriumkarbonaatti tai kaliumkarbonaatti; alkalimetallihydroksidit, kuten natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi; ja tyyppiä sisältävät orgaaniset emäkset, kuten trietyyliamiini, pyridiini tai N,N-dimetyylianiiliini.
- 15 Reaktio aikaansaadaan edullisesti ympäristön lämpötilassa tai sen alapuolella ja siihen tarvitaan tavallisesti aikaa useista minuuteista useisiin tunteihin. Reaktion mentyä loppuun voidaan haluttu, kaavan (VIII) mukainen yhdiste eristää ja puhdistaa tavanomaisin keinoin, esimerkiksi väkevöinnillä, uutolla orgaanisilla liuottimilla, kromatografisilla menetelmillä tai uudelleenkiteytyksellä.
- 20 Kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen reaktio tioureaan kanssa halutuksi kaavan (I) nukaiseksi yhdisteeksi on olennaisesti aminotiatsolijohdannaisen synteesi haloketonin reaktiolla tioureaan kanssa ja voidaan suorittaa paljolti samalla tavoin kuin tämäntyyppinen reaktio yleensä.
- 25 Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimen läsnäollessa; liuottimen luonne ei ole kriittinen edellyttäen, ettei sillä ole haitallista vaikutusta reaktioon. Liuotin on edullisesti orgaaninen liuotin (kuten dimetyyli-formamidi, dimetyyliasetamidi, metanoli, etanoli tai tetrahydrofuraani) tai veden seos yhden tai useamman kanssa näistä orgaanisista liuottimista.
- 30 Käytettävä tioureaan määrä on edullisesti 1 ekvivalentti tai enemmän kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen ekvivalenttia kohti.
- 35

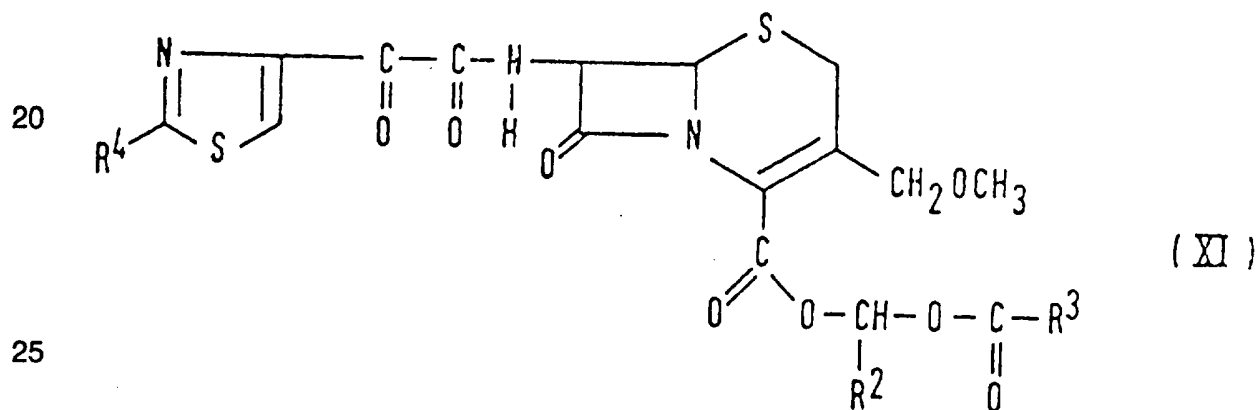
1 Reaktion kiihdyttämiseksi voidaan reaktioseokseen lisätä natriumjodidia ja reaktiossa muodostuva kloorivety voidaan neutraloida lisäämällä neutraalia fosfaattipuskuriliuosta.

5 Reaktio aikaansaadaan edullisesti ympäristön lämpötilassa ja menee tavallisesti loppuun 1-10 tunnissa.

Reaktion mentyä loppuun voidaan haluttu, kaavan (I) mukainen yhdiste eristää ja puhdistaa tavanomaisin keinoin, esimerkiksi väkevöinnillä, uutolla orgaanisilla liuottimilla, kromatografisilla menetelmillä, uudelleensaostuksella tai uudelleenkiteytyksellä.

Menetelmä 5

15 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan myös saada saattamalla reagoimaan kaavan (XI) mukainen yhdiste;



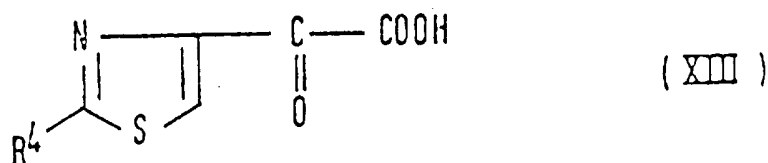
30 (jossa R^2, R^3 ja R^4 ovat edellä määritellyt) kaavan (XII) mukaisen yhdisteen kanssa;



35 (jossa R^1 on edellä määritelty) ja sitten tarvittaessa poistamalla suojaus ryhmästä R^4 .

1 Kaavan (XI) mukaiset yhdisteet ovat uusia ja ovat myös osa esillä-
olevaa keksintöä. Ne voidaan valmistaa saattamalla reagoimaan kaa-
van (XIII) mukainen yhdiste:

5



10

(jossa R⁴ on edellä määritelty) tai sen reaktiivinen johdannainen
15 kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa.

Edustavia esimerkkejä kaavan (XI) mukaisista uusista yhdisteistä
ovat:

20 70. Pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-glyoksyyli-
amido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

71. Pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)-glyok-
syyliamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

25

72. 1-Etoksikarbonyylioksietyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)glyok-
syyliamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

30

73. 1-Etoksikarbonyylioksietyyli-7- [2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)
glyoksyyliamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

35

Reaktiossa kaavan (XI) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi voidaan
kaavan (XIII) mukaista yhdistettä käyttää joko vapaana haponä tai
sen reaktiivisena johdannaisena. Käytettäessä vapaata haponä reaktio
aikaansaadaan edullisesti kondensointiaineen läsnäollessa; tällainen
aine on esimerkiksi disubstituoitu karbodi-imidi, kuten N,N'-disyklo-
heksyylikarbodi-imidi; imidatsolidi, kuten N,N'-karbonyyli-imidatsoli

- 1 tai tionyyliidi-imidatsoli; N-etoksikarbonyyli-2-etoksi-1,2-dihydrokino-
liini; tai dimetyyliformamidista ja fosforioksikloridista tai tionyyli-
kloridista valmistettu Vilsmeier-reagenssi.
- 5 Toisaalta, kun käytetään hapon (XIII) reaktiivista johdannaista, ei
ole tarpeen käyttää kondensointiainetta, mutta reaktiivisen johdanna-
isen luonteesta riippuen voi olla edullista aikaansaada reaktio emäksen
läsnäollessa. Sopivia emäksiä ovat alkalimetalliyhdisteet, kuten natri-
umbikarbonaatti, kaliumbikarbonaatti, natriumkarbonaatti tai kalium-
10 karbonaatti; ja alifaattiset, aromaattiset tai typpi-heterosykliset
emäkset, kuten trietyyliamiini, N,N-dimetyylianiiliini, N-metyylipiperi-
diini, N-metyylipyrrolidiini, pyridiini, kollidiini tai lutidiini.

- Hapon (XIII) reaktiivisia johdannaisia ovat happohalogenidit, happo-
15 anhydridi, hapon seka-anhydridit, aktiiviset esterit, aktiiviset
amidit ja happoatsidi. Esimerkkejä sopivista seka-anhydrideistä ovat
anhydridit hiilihapon monoestereiden (esimerkiksi monometyylikarbo-
naatin tai monoisobutyyliekarbonaatin), alempien alkaanihappojen ja
alempien haloalkaanihappojen (kuten pivaalihapon tai trikloorietikka-
20 hapon) kanssa. Sopivia aktiivisia estereitä ovat esimerkiksi p-nitrofe-
nyyliesteri, pentakloorifenyyliesteri, N-hydroksiftalimidiesteri ja
N-hydroksibentsotriatsoliesteri.

- Reaktio aikaansaadaan edullisesti liuottimen läsnäollessa; liuottimen
25 luonne ei ole kriittinen edellyttäen, ettei sillä ole haitallista
vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat asetoni, metyylietyyli-
ketoni, tetrahydrofuraani, dioksaani, etyyliasetaatti, kloroformi,
metyleenikloridi, dimetyyliformamidi, asetonitriili ja dimetyyli-
sulfoksidi ja näiden liuottimien seokset veden kanssa.

- 30 Reaktiolämpötilalla ei ole erityisiä rajoituksia ja niinpä reaktio
suoritetaan edullisesti ympäristön lämpötilassa tai jäähdyttäen.

- Reaktioon tarvittava aika vaihtelee, riippuen pääasiallisesti asy-
35 lointimenetelmän luonteesta ja reaktiolämpötilasta, mutta aika on
tavallisesti 10 minuutista useisiin kymmeniin tunteihin.

- 1 Reaktion mentyä loppuun voidaan kaavan (XI) mukainen yhdiste ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin ja voidaan sitten haluttaessa puhdistaa tavanomaisin menetelmin kuten kromatografialla.
- 5 Kaavojen (XI) ja (XII) mukaisten yhdisteiden reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, jonka luonne ei ole kriittinen edellyttäen, ettei sillä ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopivia liuottimia ovat dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, asetonitrili ja erilaiset alkoholit, samoin kuin näiden liuottimien seokset veden kanssa.
- 10 Kaavan (XII) mukaista alkoksiamiinia käytetään edullisesti suolanaan epäorgaanisen hapon (kuten kloorivetyhapon, typpihapon tai rikkihapon) tai orgaanisen hapon (kuten etikkahapon tai bentsoehapon) kanssa.
- 15 Reaktiolämpötila ei ole kriittinen, mutta pidämme tavallisesti edullisena reaktion suorittamista lämpötilassa ympäristön lämpötilasta 60°C :een. Reaktioon tarvittava aika voi vaihdella reaktio-olosuhteista riippuen, mutta on yleensä 10 minuutista useisiin tunteihin.
- 20 Reaktion mentyä loppuun voidaan haluttu, kaavan (I) mukainen yhdiste ottaa talteen reaktioseoksesta tavanomaisin keinoin, esimerkiksi lisäämällä vettä ja veteen sekoittumatonta liuotinta (kuten etyyliasetaattia) reaktioseokseen, erottamalla orgaaninen kerros lievästi emäksisissä olosuhteissa vesikerroksesta ja poistamalla sitten tislamalla orgaaninen liuotin tästä orgaanisesta kerroksesta halutun yhdisteen saamiseksi.
- 25 Kun ryhmä R^4 tällä menetelmällä saadussa yhdisteessä on suojattu aminoryhmä, sen suojaus voidaan poistaa menetelmän 1 yhteydessä selostettuja menettelytapoja käyttäen.
- 30 Haluttu kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan tarvittaessa puhdistaa tavanomaisin keinoin kuten uudelleenkiteytyksellä ja/tai kromatografisilla menetelmillä.
- 35 Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ja niiden happoadditiosuoloja voidaan hyödyllisesti käyttää suun kautta annettavissa antibakteerisissa

1 koostumuksissa. Jotta yhdistettä voitaisiin käyttää tähän tarkoi-
tu'kseen, on oleellista, kuten edellä on mainittu, että se imeytyy
hyvin ruoansulatuskanavasta suun kautta annettuna. Hyvää imeytymistä
ruoansulatuskanavasta osoittaa yhdisteen tai sen hajoamistuotteiden
5 hyvä erittyminen virtsan mukana suun kautta tapahtuneen lääkkeeksi
antamisen jälkeen.

Tunnetun yhdisteen (g) erittyminen virtsassa on 66,7%, mikä on hyvin
verrattavissa esilläolevan keksinnön mukaisia yhdisteitä edustavien
10 yhdisteiden 5 ja 6 erittymisiin 75,9% ja 78%. Nämä luvut ovat aivan
tyydyttäviä suun kautta tapahtuvaa antoa silmälläpitäen.

Tämän hyvän imeytymisen ruoansulatuskanavasta lisäksi on kuitenkin
toivottavaa, että tunnetun yhdisteen (g) ja keksinnön mukaisten
15 yhdisteiden kaltaiset yhdisteet olisivat hydrolysoituttuaan in vivo
hyvin aktiivisia gram-positiivisia ja gram-negatiivisia bakteereita
vastaan. Keksinnön mukaiset yhdisteet, kuten myös yhdiste (g), hydro-
lysoituvat in vivo vastaaviksi karboksyylihapoiksi ja täten näiden
karboksyylihappojen, pikemminkin kuin estereiden, antibakteeriset
20 tehot ovat kliiniseltä kannalta tärkeitä. Yhdisteitä 5 ja 6 sekä
yhdistettä (g) vastaavien karboksyylihappojen tehot erilaisia bak-
teereita vastaan on esitetty seuraavassa taulukossa pienimpinä estä-
vinä väkevyyksinä (MIC), yksikkönä µg/ml.

25

30

35

1

Taulukko

	yhdiste 5	yhdiste 6	yhdiste (g)
5			
10			
15			
20			
25			

30

Edellisen taulukon perusteella on selvää, että keksinnön mukaiset yhdisteet ja tunnettu yhdiste ovat kaikki suun kautta annettuina hyvin tehokkaita gram-negatiivisia bakteereita vastaan. Yhdisteet 5 ja 6 ovat kuitenkin tehokkaita gram-positiivisia bakteereita edustavaa *Staphylococcus aureus*'ta vastaan, kun taas yhdisteellä (g) on varsin heikko teho näitä bakteereita vastaan.

35

- 1 Keksinnön mukaiset yhdisteet annetaan lääkkeeksi edullisesti suun kautta, esimerkiksi kapsleina, tabletteina, jauheina, siirappeina tai suspensioina. Annostus riippuu potilaan iästä, oireista ja painosta sekä käsittelyn kestosta, mutta annostus voi tavallisesti
5 vaihdella 0,2g - 5g vuorokaudessa, edullisesti 0,5g - 3g vuorokaudessa aikuisille; tarvittaessa voidaan kuitenkin käyttää suurempia annoksia.

- Esilläolevan keksinnön mukaisissa farmaseuttisissa koostumuksissa
10 voidaan käyttää mitä tahansa tavanomaista, farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta tai laimenninta sekoitettuna aktiiviseen yhdisteeseen tai yhdisteisiin. Koska koostumus on yleisesti tarkoitettu suun kautta annettavaksi, on toivottavaa tarjota se muodossa,
15 joka helposti imeytyy vatsalaukusta tai suolistosta. Tabletit tai kapselit ovat tavallisesti yksikköannoksia ja voivat sisältää sideaineita (esim. siirappia, arabikumia, liivatetta, sorbitolia, traga-
- 20 kanttikumia tai polyvinyylipyrrolidonia), laimentimia (esim. laktoosia, sokeria, maissitärkkelystä, kalsiumfosfaattia, sorbitolia tai glysiiniä), voiteluaineita (esim. magnesiumstearaattia, talkkia, polyetyleeniglykolia tai piidioksidia), hajoittavia aineita (esim. perunatärkkelystä) tai kostutusaineita (esim. natriumlauryylisulfaattia) tai näiden yhdistelmää. Tabletit voidaan, kuten on tunnettua, haluttaessa
päällystä esim. suolistoliuokoisella päällysteellä.

- 25 Nestemäiset koostumukset voivat olla vesi- tai öljysuspensioita, siirappeja, eliksiirejä tai vastaavia koostumuksia. Vaihtoehtoisesti voi koostumus olla kuivattu tuote, joka voidaan liuottaa uudelleen veteen tai muuhun sopivaan väliaineeseen ennen antoa. Tällaiset nestemäiset koostumukset voivat sisältää tavanomaisia lisäaineita, kuten suspen-
- 30 dointiaineita (esim. sorbitolisiirappia, metyyliiselluloosaa, glukoosi/sokerisiirappia, liivatetta, hydroksietyyliiselluloosaa, karboksimetyyliiselluloosaa, alumiinistearaattihiyytelöä tai kovetettua ravinto-
- 35 rasvaa), emulgointiaineita (esim. lesitiiniä, sorbitolimonooleaattia tai arabikumia), muita väliaineita kuin vettä (esim. manteliöljyä, fraktioitua kookosöljyä, öljymäisiä estereitä, propyleeniglykolia tai etyylialkoholia) tai yhdistelmää näistä kahdesta tai useammasta.

- 1 Kun keksinnön mukainen koostumus koostetaan yksikköannoksena, se sisältää edullisesti 50-500 mg keksinnön mukaista yhdistettä tai yhdisteitä yksikköannosta kohti.
- 5 Esilläolevan keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta valaistaan edelleen seuraavilla esimerkeillä ja tiettyjen välituotteiden valmistusta valaistaan seuraavilla valmistuksilla. Keksinön mukaisilla yhdisteillä on kaikilla syn-konfiguraatio.
- 10 Valmistus 1
- Pivaloyylioksimetyyli-3-metoksimetyyli-7-fenoksisetamido-3-kefem-4-karboksylaatti
- 15 1 g natrium-3-metoksimetyyli-7-fenoksisetamido-3-kefem-4-karboksylaattia liuotettiin 50 ml:aan dimetyylisulfoksidia ja tähän lisättiin 975 mg pivaloyylioksimetyylibromidia, minkä jälkeen seosta hämennettiin huoneen lämpötilassa 15 minuuttia. Seos laimennettiin sitten 200 ml:lla etyyliasetaatia, pestiin peräjälkeen 50 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja 50 ml:lla kyllästettyä kaliumbisulfaatin vesiliuosta ja kuivattiin sitten vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Kuivausaine poistettiin suodattamalla, suodos väkevöitiin alen-
 20 netussa paineessa ja saatu jäännös kromatografoitiin 100 g:lla piigeeliä, joka eluoitiin heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella 1:1
 25 (tilavuusosia), jolloin saatiin 750 mg haluttua pivaloyylioksimetyyli-3-metoksimetyyli-7-fenoksisetamido-3-kefem-4-karboksylaattia.

NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 30 1,25 (9H, singletti, t-butyyli);
 3,35 (3H, singletti OCH₃);
 3,54 (2H, singletti, 2-kefem H₂);
 4,29 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
 4,58 (2H, singletti, fenoksisetamidon CH₂);
 35 5,01 (1H, dupletti, J = 5 Hz, 6-kefem H);
 5,6-6,1 (3H, multiplletti, 7-kefem H ja
 pivaloyylioksimetyylin CH₂);
 6,7-7,6 (6H, multiplletti, C₆H₅ ja NH).

1 Valmistus 25 Pivaloyylioksimetyyli-7-amino-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksy-
laatti-p-tolueenisulfonaatti

- 488 mg fosforipentakloridia liuotettiin 5 ml:aan kuivaa metyleeni-
kloridia ja sitten liuokseen lisättiin 120 mg fosforioksikloridia.
- 10 Seosta huoneen lämpötilassa hämmetän lisättiin 247 mg pyridiinä.
Seos jäädytettiin sitten -10°C :een ja siihen lisättiin 769 mg
pivaloyylioksimetyyli-3-metoksimetyyli-7-fenoksiasetamido-3-kefem-4-
karboksylaattia. Seoksen annettiin sitten asteittain lämmetä huoneen
lämpötilaan. Kun seosta oli hämmennetty 2 tuntia, se jäädytettiin
- 15 uudelleen 0°C :een ja lisättiin 1,5 ml propanolia ja seosta hämmennet-
tiin taas 30 minuuttia. Pieni määrä vettä lisättiin seokseen, jota
sitten hämmennettiin edelleen 15 minuuttia. Seos laimennettiin 50 ml:lla
etyyliasetaatia ja pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesi-
liuoksella. Etyyliasetaatikerros erotettiin ja kuivattiin vedettö-
20 mällä magnesiumsulfaatilla. Kuivausaine poistettiin suodattamalla
ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännök-
seen lisättiin di-isopropyylieetteriä ja astian seinämää raavittiin.
Saatu saostuma koottiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin
443 mg haluttua pivaloyylioksimetyyli-7-amino-3-metoksimetyyli-3-
25 kefem-4-karboksylaattia.

- Tämä yhdiste liuotettiin 5 ml:aan etyyliasetaatia ja sitten liuok-
seen lisättiin ekvimolaarinen määrä p-tolueenisulfonihapon monohydr-
raattia 5 ml:ssa etyyliasetaatia. Saadun seoksen annettiin seistä
- 30 ympäristön lämpötilassa 3 tuntia, jolloin saatiin 523 mg otsikon yh-
distettä, joka sulii $160-170^{\circ}\text{C}$:ssa (hajoten, uudelleenkiteytetty
metyleenikloridista ja etyyliasetaatista), neuloina.

Alkuaineanalyysi:

- 35 laskettu $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$:lle

1 C 49,80%; H 5,70%; N 5,28%; S 12,08%
 löydetty
 C 49,76%; H 5,60%; N 5,00%; S 12,06%

5

Valmistus 3

10 Bentshydriyli-7- [2-(2-klooriasetamidotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-
 iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

0,057 ml:aan dimetyyliformamidia lisättiin 0,061 ml fosforioksidikloridia,
 jäillä jäädytettään ja sekoittaen. Seosta hämennettiin sitten 40°C:ssa
 15 1 tunti ja atseotrooppitislattiin kaksi kertaa kuivalla metyleeniklori-
 dilla. 1 ml etyyliasetaattia lisättiin näin saatuun seokseen, jota
 sitten hämennettiin voimakkaasti huoneen lämpötilassa samalla kun
 lisättiin 200 mg 2-(2-klooriasetamidotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-imino-
 etikkahappoa. Hämmenämistä jatkettiin vielä 30 minuuttia, jolloin saa-
 20 tiin seos (a).

Tällä välin liuotettiin 200 mg bentshydriyli-7-amino-3-metoksi-
 metyyli-3-kefem-4-karboksylaattia ja 145 mg N,N-dietyylianiiliinia
 5 ml:aan metyleenikloridia ja seosta hämennettiin -5°C:ssa, jolloin
 25 saatiin seos (b).

Seos (a) lisättiin sitten tipoitain seokseen (b) ja niitä
 hämennettiin yhdessä 15 minuuttia, minkä jälkeen saatu reaktio-
 seos väkevöitiin alennetussa paineessa haihduttamalla. 20 ml etyyli-
 30 asetaattia ja 5 ml vettä lisättiin jäännökseen ja etyyliasetaatti-
 kerros erotettiin. Tämä kerros pestiin peräjälkeen 5 ml:lla kylläs-
 tettyä natriumkarbonaatin vesiliuosta, 5 ml:lla kloorivedyn 5 paino-%
 vesiliuosta ja lopuksi 5 ml:lla kyllästettyä natriumkloridin vesi-
 35 tilla. Kuivausaine poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin
 haihduttamalla alennetussa paineessa. Saatu jäännös kromatogra-

1 foitiin käyttäen 30 g piigeeliä (Kieselgel 60) ja eluoiden heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella 3:2 (tilavuusosia), jolloin saatiin 213 mg haluttua bentshydriyli-7- [2-(2-klooriasetamidotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia.

5

NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

3,19 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH₃);
 3,51 (2H, singletti, 2-kefem H₂);
 10 4,09 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
 4,20 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
 4,22 (2H, singletti, klooriasetamidon CH₂);
 5,02 (1H, dupletti, J = 5,0 Hz, 6-kefem H);
 5,86 (1H, kaksoisdupletti, J = 5,0 Hz ja 9,0 Hz;
 15 7-kefem H);
 6,7-7,6 (12H, multipletti).

Valmistus 4

20 7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylihapon trifluoriasetaatti

200 mg bentshydriyli-7- [2-(2-klooriasetamidotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia
 25 ja sen jälkeen 45 mg tioureaa liuotettiin 5 ml:aan dimetyyliasetamidia. Liuosta pidettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia, minkä jälkeen lisättiin kyllästetty natriumbikarbonaatin vesiliuos. Reaktioseoksesta uutettiin sitten 20 ml:lla etyyliasetaatia ja uute pestiin vedellä ylimääräisen tioureaan poistamiseksi ja kuivattiin sitten
 30 vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen kun kuivausaine oli poistettu suodattamalla, suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Näin saatu jäännös kromagorafoitiin käyttäen 30 g piigeeliä (Wacogel C-100) ja eluoiden etyyliasetaatilla, jolloin saatiin
 35 63 mg bentshydriyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia.

- 1 Tämä tuote kokonaisuudessaan liuotettiin 2 ml:aan anisolia ja liuokseen lisättiin 1 ml trifluorietikkahappoa, jäällä jäädyttäen ja sekoittaen. Seosta pidettiin sitten huoneen lämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen se väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa ja
- 5 jäännökseen lisättiin di-isopropyylieetteriä. Syntynyt saostuma koottiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 27 mg 7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihapon trifluoriasetaattia.
- 10 NMR-spektri (deuteroasetoni/D₂O) δ ppm:
- 3,29 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH₃);
 3,57 (2H, singletti, 2-kefem H₂);
 3,96 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
- 15 4,27 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
 5,15 (1H, dupletti, J = 5,0 Hz, 6-kefem H);
 5,97 (1H, dupletti, J = 5,0 Hz, 7-kefem H);
 6,59 (1H, singletti).
- 20 Valmistus 5
- 7- [2-(2-klooriasetamidotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo
- 25 Seoksen, jossa oli 7,65g bentshydriyli-7- [2-(2-klooriasetamidotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylaattia, 25 ml metyleeniklorida, 5 ml anisolia ja 20 ml trikloorietikkahappoa, annettiin reagoida huoneen lämpötilassa 30
- 30 minuutin ajan. Tämän ajan lopussa lisättiin reaktioseokseen 300 ml di-isopropyylieetteriä ja syntynyt saostuma koottiin suodattamalla, jolloin saatiin 5,95g, 7- [2-(2-klooriasetamidotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksyylihappoa.
- 35 NMR-spektri (deuteroasetoni/deuterodimetyylisulfoksidi) δ ppm:
- 3,30 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH₃);

- 1 3,60 (2H, singletti, 2-kefem H₂);
 3,97 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
 4,25 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
 4,37 (2H, singletti, klooriasetamidon CH₂);
- 5 5,20 (1H, dupletti, 6-kefem H);
 5,90 (1H, kaksoisdupletti, J = 5,0 Hz ja 9,0 Hz,
 7-kefem H);
 7,40 (1H, singletti, 5-tiatsoli H);
 9,50 (1H, dupletti, J = 9 Hz, 7-kefem NH).

10

Valmistus 6

7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-etoksi-iminoasetamido] -3-metoksi-
metyyli-3-kefem-4-karboksylihapon trifluoriasetaatti

15

Valmistuksen 3 mukaista menetelmää noudattaen 225 mg 2-(2-kloori-
 asetamidotiatsol-4-yyli)-2-etoksi-iminoetikkahappoa ja 200 mg
 bentshydryyli-7-amino-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia
 saatettiin reagoimaan ja saatiin 280 mg bentshydryyli-7- [2-(2-
 20 klooriasetamidotiatsol-4-yyli)-2-etoksi-iminoasetamido] -3-metoksi-
 metyyli-3-kefem-4-karboksylaattia keltaisena jauheena.

NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 25 1,28 (3H, tripletti, OCH₂CH₃);
 3,17 (3H, singletti, OCH₃);
 3,50 (2H, leveä singletti, 2-kefem H₂);
 4,07 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
 4,0-4,5 (4H, multipletti, OCH₂CH₃ ja klooriasetamidon CH₂);
- 30 5,07 (1H, dupletti, J = 5 Hz, 6-kefem H);
 5,93 (1H, kaksoisdupletti, J = 5 ja 9 Hz,
 7-kefem H);
 6,90 (1H, singletti, 5-tiatsoli H);
 7,06 (1H, singletti, bentshydryylin CH);
- 35 7,31 [10H, singletti, (C₆H₅)₂];
 8,10 (1H, dupletti, J = 9 Hz, 7-kefem NH).

- 1 191 mg tätä bentshydriyli-7- [2-(2-klooriasetamidotiatsol-4-yyli)
2-etoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia
käsiteltiin sitten 40 mg:lla tioureaa, kuten on selitetty valmis-
tuksessa 4, jolloin saatiin 117 mg bentshydriyli-7- [2-(2-amino-
5 tiatsol-4-yyli)-2-etoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-
4-karboksylaattia vaalenapunaaisena jauheena, jota käsiteltiin sitten
1,5 ml:lla trifluorietikkahappoa anisolin ja metyleenikloridin seok-
sessa. Lisättäessä seokseen di-isopropyylieetteriä saatiin saostuma
ja tämä koottiin suodattamalla, jolloin saatiin 90 mg 7- [2-(2-
10 aminotiatsol-4-yyli)-2-etoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-
kefem-4-karboksyylihapon trifluoriasetaattia.

NMR-spektri (deuterodimetyylisulfoksidi) δ ppm:

- 15 1,27 (3H, tripletti, $J = 7$ Hz, OCH_2CH_3);
3,23 (3H, singletti, OCH_3);
3,53 (2H, singletti, 2-kefem H_2);
4,16 (2H, kvartetti, $J = 7$ Hz, OCH_2CH_3);
4,20 (2H, singletti, metoksimetyylin CH_2);
20 5,15 (1H, dupletti, $J = 5$ Hz, 6-kefem H);
5,78 (1H, kaksoisdupletti, $J = 5$ ja 9 Hz,
7-kefem H);
6,80 (1H, singletti, 5-tiatsoli H);
9,70 (1H, dupletti, $J = 9$ Hz, 7-kefem NH);
25 8,5-10,0 (4H, leveä multipletti, NH_2 ja kaksi COOH).

Valmistus 7

t-Butyyli-3-okso-4-p-tolueenisulfonyylioksibutyraatti

30

50 ml:aan kuivaa asetonitriliä lisättiin 7,1g t-butyyl-4-bromi-
3-oksobutyraattia ja 9,45g hopea-p-tolueenisulfonaattia ja seosta
hämmennettiin 3 päivää huoneen lämpötilassa, valolta suojattuna.
Sitten reaktioseos suodatettiin ja suodos väkevöitiin haihdutta-
35 malla in vacuo.

Saadut kiteet, joissa oli öljymäistä ainetta, liuotettiin etyyliase-
taattiin ja liukenematon aines poistettiin suodattamalla. Suodos

- 1 väkevöitiin haihduttamalla in vacuo, jolloin saatiin ruskea öljymäinen aine, joka puhdistettiin kolonnikromatografialla käyttäen piigeeliä ja eluoiden sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksella 4:1 (tilavuusosia). Näin saatu väritön öljymäinen aine uudelleen-
- 5 kiteytettiin dietyylieetterin ja heksaanin seoksesta 1:2 (tilavuusosia), jolloin saatiin 4,5g t-butyyl-3-okso-4-p-tolueenisulfonyylioksibutyraattia värittöminä prismoina, jotka sulivat 67-69°C:ssa.
- 10 NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:
- 1,43 (9H, singletti, t-butyyl-);
 2,43 (3H, singletti, tolueenin CH₃);
 3,43 (2H, singletti, -CH₂COO-);
 15 4,60 (2H, singletti, -SO₂OCH₂-);
 7,20-7,90 (4H, C₆H₄).
- Alkuaineanalyysi;
- 20 laskettu C₁₅H₂₀O₆S:lle
- C 54,92%; H 6,15%; S 9,78%
 löydetty
 C 55,03%; H 6,07%; S 9,86%
- 25 Valmistus 8
- t-Butyyli-2-hydroksi-imino-3-okso-4-p-tolueenisulfonyylioksibutyraatti
- 30 4,5g t-butyyl-3-okso-4-p-tolueenisulfonyylioksibutyraattia liuotettiin 40 ml:aan etikkahappoa ja sitten liuokseen lisättiin 1,42g natriumnitriittiä huoneen lämpötilassa, 10 minuutin aikana. Seosta hämmennettiin huoneen lämpötilassa 50 minuuttia, minkä jälkeen lisät-
- 35 tiin 200 ml etyyliasetaattia ja sitten seos pestiin natriumkloridin vesiliuoksella. Etyyliasetaattiliuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja sen jälkeen kun kuivausaine oli poistettu suodattamalla,

- 1 suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin ruskea öljymäinen aine. Tämä öljymäinen aine puhdistettiin kolonnikromatografialla piigeeelin läpi, eluoiden sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksella 4:1 (tilavuusosia), jolloin saatiin
- 5 1,66g t-butyylim-2-hydroksi-imino-3-okso-4-p-tolueenisulfonyyli-oksibutyraattia värittöminä kiteinä, jotka sulivat 106-108°C:ssa (hajoten, kiteytetty dietyylietterin ja petroolieetterin seoksesta 1:1, tilavuusosia).

10 NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,52 (9H, singletti, t-butyylim);
 2,43 (3H, singletti, tolueenin CH₃);
 5,04 (2H, singletti, -SO₂OCH₂CO-);
 15 7,20-7,92 (4H, C₆H₄);
 10,23 (1H, singletti, hydroksi-iminon OH).

Alkuaineanalyysi:

20 laskettu C₁₅H₁₉NO₇S:lle

C 50,48%; H 5,36%; N 3,92%; S 8,98%

löydetty

C 50,62%; H 5,08%; N 3,83%; S 9,97%

25

Valmistus 9

t-Butyylim-2-metoksi-imino-3-okso-4-p-tolueenisulfonyylioksi-
butyraatti

30

Jäillä jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 1,66g t-butyylim-2-hydroksi-imino-3-okso-4-p-tolueenisulfonyylioksibutyraattia 20 ml:ssa kuivaa asetonia, lisättiin 960 mg vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 0,466 ml dimetyylisulfaattia ja sitten seosta hämmennettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Seos kaadettiin sitten jääveteen ja uutettiin metyleenikloridilla. Uute pestiin natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihdutta-

35

- 1 malla alennetussa paineessa ruskeaksi öljymäiseksi aineeksi. Tämä
 puhdistettiin kolonnikromatografialla piigeelin läpi, eluoiden syklo-
 heksaanin ja etyyliasetatin seoksella 4:1 (tilavuusosia), jolloin
 saatiin 650 mg t-butyyl-2-(syn)-metoksi-imino-3-okso-4-p-tolu-
 5 eenisulfonyylioksibutyraattia vaalean keltaisena öljynä.

NMR-spektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,50 (9H, singletti, t-butyyl-);
 10 2,43 (3H, singletti, tolueenin CH_3);
 4,07 (3H, singletti, OCH_3);
 5,05 (2H, singletti, $-\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{CO}-$);
 7,20-7,90 (4H, C_6H_4).

15 Valmistus 10

2-Metoksi-imino-3-okso-4-p-tolueenisulfonyylioksivoihappo

- Liukseen, jossa oli 478 mg t-butyyl-2-(syn)-metoksi-imino-3-
 20 okso-4-p-tolueenisulfonyylioksibutyraattia 1 ml:ssa metyleenikloridia,
 lisättiin 2 ml trifluorietikkahappoa ja seosta hämmennettiin huoneen
 lämpötilassa 4 tunnin ajan. Metyleenikloridi ja ylimääräinen tri-
 fluorietikkahappo poistettiin sitten tislaamalla in vacuo, jolloin
 jäi ruskea öljymäinen aine, joka liuotettiin di-isopropyylieetteriin
 25 ja annettiin seistä, jolloin saatiin 178 mg 2-(syn)-metoksi-imino-3-
 okso-4-p-tolueenisulfonyylioksivoihappoa värittöminä kiteinä, jotka
 sulivat $131-132^\circ\text{C}$:ssa (hajoten).

Alkuaineanalyysi:

30

laskettu $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_7\text{S}$:lle

C 45,72%; H 3,84%; N 4,45%; S 10,18%

löydetty

35

C 45,50%; H 3,92%; N 4,32%; S 9,98%

NMR-spektri (deuteroasetoni) δ ppm:

- 1 2,47 (3H, singletti, tolueenin CH₃);
 4,10 (3H, singletti, OCH₃);
 5,20 (2H, singletti, -SO₂OCH₂CO-);
 7,25-7,95 (4H, C₆H₄);
 5 9,80 (1H, leveä singletti, COOH).

Valmistus 11

10 Pivaloyylioksimetyyli-7-(2-metoksi-imino-3-okso-4-p-tolueenisulfonyylioksibutyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

Suspensioon, jossa oli 464 mg 2-(syn)-metoksi-imino-3-okso-4-p-tolueenisulfonyylioksivoihappoa 20 ml:ssa metyleenikloridia, jäädytettynä -5°C:een, lisättiin 0,204 ml trietyyliamiinia ja seosta hämmennettiin 5 minuutin ajan täydelliseksi liuottamiseksi. Näin saatuun liuokseen lisättiin 0,17 ml oksalyylidikloridia ja tippa dimetyyli-formamidia ja seosta hämmennettiin -5°C:ssa 20 minuutin ajan. Poistettaessa liuotin jäi 2-(syn)-metoksi-imino-3-okso-4-p-tolueenisulfonyylioksibutyryylikloridi. Tämä liuotettiin 10 ml:aan metyleenikloridia ja sitten lisättiin 0,394 ml N,N-dietyylianiiliinia ja sen jälkeen metyleenikloridiliuos, -5°C:ssa, liuokseen, jossa oli 530 mg pivaloyylioksimetyyli-7-amino-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatin p-tolueenisulfonaattia 20 ml:ssa metyleenikloridia. Tätä seosta hämmennettiin -5°C:ssa 5 minuutin ajan, minkä jälkeen liuotin poistettiin tislamalla. Saatu jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja pestiin laimealla kloorivetyhapon vesiliuoksella. Etyyliasetaattikerros erotettiin ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Kuivausaineen poistamisen suodattamalla jälkeen suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa ruskeaksi öljymäiseksi aineeksi. Tämä puhdistettiin kolonnikromatografialla piigeelin läpi, eluoiden sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seoksella 4:1 (tilavuusosia), jolloin saatiin 51 mg pivaloyylioksimetyyli-7 [2-(syn)-metoksi-imino-3-okso-4-p-tolueenisulfonyylioksibutyryyliamino] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia värittömänä, vaahtomaisena aineena.

35

NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1 1,22 (9H, singletti, t-butyylä);
 2,43 (3H, singletti, toluenin CH₃);
 3,30 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH₃);
 3,51 (2H, singletti, 2-kefem H₂);
- 5 4,10 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
 4,27 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
 4,97 (1H, dupletti, J = 5 Hz, 6-kefem H);
 5,07 (2H, singletti, -SO₂OCH₂CO-);
 5,53-5,97 (3H, multipletti, 7-kefem H ja
- 10 pivaloyylioksimetyylin -OCH₂-);
 7,20-7,93 (5H, multipletti, 7-kefem NH ja C₆H₄).

Valmistus 12

- 15 Valmistuksessa 7 selostettua menettelytapaa noudattaen valmistettiin seuraavat yhdisteet:

t-Butyyli-4-metaanisulfonyylioksi-3-oksobutyraatti vaaleana keltaisena öljynä.

20

NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,47 (9H, singletti, t-butyylä);
 3,14 (3H, singletti, CH₃SO₂);
- 25 3,45 (2H, singletti, -COCH₂CO-);
 4,87 (2H, singletti, -SO₂OCH₂CO-).

t-Butyyli-4-etaanisulfonyylioksi-3-oksobutyraatti, keltainen öljy.

- 30 NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,32-1,62 (9H + 3H, singletti + tripletti, t-butyylä +
 CH₃CH₂SO₂);
 3,30 (2H, kvartetti, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂SO₂);
- 35 3,47 (2H, singletti, -COCH₂CO-);
 4,87 (2H, singletti, -SO₂OCH₂CO-).

t-Butyyli-4-bentseenisulfonyylioksi-3-oksobutyraatti, värittömiä

1 neulasia, jotka sulavat 94-96°C:ssa.

NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

5 1,43 (9H, singletti, t-butyylili);
 3,43 (2H, singletti, -COCH₂CO-);
 4,63 (2H, singletti, -SO₂OCH₂CO-);
 7,40-8,03 (5H, multiplletti, C₆H₅).

10 Valmistus 13

Valmituksessa 8 selostettua menettelytapaa noudattaen valmistettiin seuraavat yhdisteet:

15 t-Butyyli-2-hydroksi-imino-4-metaanisulfonyylioksi-3-oksobutyraatti, valkoisia kiteitä, jotka sulavat 103-104°C:ssa (hajoten).

NMR-spektri (CDCl₃/deuteroasetoni) δ ppm:

1,57 (9H, singletti, t-butyylili);
 20 3,20 (3H, singletti, metaanisulfonyylin CH₃);
 5,23 (2H, singletti, -SO₂OCH₂CO-);
 11,93 (1H, singletti, hydroksi-iminon OH).

t-Butyyli-4-etaanisulfonyylioksi-2-hydroksi-imino-3-oksobutyraatti
 25 värittömiä kiteitä, jotka sulavat 85-87°C:ssa (hajoten).

NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

1,47 (3H, triplletti, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂SO₂);
 30 1,57 (9H, singletti, t-butyylili);
 3,33 (2H, kvartetti, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂SO₂);
 5,23 (2H, singletti, -SO₂OCH₂CO-);
 10,50 (1H, singletti, hydroksi-iminon OH).

35 t-Butyyli-4-bentseenisulfonyylioksi-2-hydroksi-imino-3-oksobutyraatti, värittömiä neulasia, jotka sulavat 93-95°C:ssa (hajoten).

1 NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,57 (9H, singletti, t-butyylili);
 5,07 (2H, singletti, -SO₂OCH₂CO-);
 5 7,40-8,03 (5H, multiplletti, C₆H₅);
 10,17 (1H, leveä singletti, hydroksi-iminon OH).

Valmistus 14

10 Valmistuksessa 9 selostettuja menettelytapoja noudattaen valmistettiin seuraavat yhdisteet:

t-Butyyli-4-metaanisulfonyylioksi-2-(syn)-metoksi-imino-3-oksobutyraatti, väritön öljy.

15

NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,54 (9H, singletti, t-butyylili);
 3,19 (3H, singletti, metaanisulfonyylin CH₃);
 20 4,10 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
 5,23 (2H, singletti, -SO₂OCH₂CO-).

t-Butyyli-4-etaanisulfonyylioksi-2-(syn)-metoksi-imino-3-oksobutyraatti, vaalean keltainen öljy.

25

NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,43 (3H, triplletti, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂SO₂);
 1,50 (9H, singletti, t-butyylili);
 30 3,27 (2H, kvartetti, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂SO₂);
 4,07 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
 5,18 (2H, singletti, -SO₂OCH₂CO-).

35 t-Butyyli-4-bentseenisulfonyylioksi-2-(syn)-metoksi-imino-3-oksobutyraatti, väritön öljy.

NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1 1,50 (9H, singletti, t-butyyl);
 4,05 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
 5,07 (2H, singletti, -SO₂OCH₂CO-);
 7,30-8,00 (5H, multiplletti, C₆H₅).

5

Valmistus 15

Valmistuksessa 10 selostettua menettelytapaa noudattaen valmistettiin seuraavat yhdisteet:

10

4-Metaanisulfonyylioksi-2-(syn)-metoksi-imino-3-oksovoihappo, vaalean ruskea öljy.

NMR-spektri (deuteroasetoni) δ ppm:

15

- 3,14 (3H, singletti, metaanisulfonyylin CH₃);
 4,10 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
 5,27 (2H, singletti, -SO₂OCH₂CO-);
 10,18 (1H, singletti, COOH).

20

4-etaanisulfonyylioksi-2-(syn)-metoksi-imino-3-oksovoihappo, sulaa 85,5-89°C:ssa.

NMR-spektri (deuteroasetoni) δ ppm:

25

- 1,40 (3H, tripletti, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂SO₂);
 3,34 (2H, kvartetti, J = 7,0 Hz, CH₃CH₂SO₂);
 4,13 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
 5,33 (2H, singletti, -SO₂OCH₂CO-);

30

- 11,10 (1H, leveä singletti, COOH).

4-Bentseenisulfonyylioksi-2-(syn)-metoksi-imino-3-oksovoihappo, kiteinä.

35 NMR-spektri (deuteroasetoni) δ ppm:

- 4,06 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
 5,17 (2H, singletti, -SO₂OCH₂CO-);

- 1 7,37-8,03 (5H, multiplletti, C_6H_5);
10,33 (1H, singletti, COOH).

Valmistus 16

5

Valmistuksessa 11 selostettua menettelytapaa noudattaen valmistettiin seuraavat yhdisteet:

- 10 Pivaloyylioksimetyyli-7- [4-metaanisulfonyylioksi-2-(syn)-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksy-laatti, väritön, vaahtomainen aine.

NMR-spektri ($CDCl_3$) δ ppm:

- 15 1,21 (9H, singletti, t-butyylä);
3,16 (3H, singletti, metaanisulfonyylin CH_3);
3,30 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH_3);
3,53 (2H, leveä singletti, 2-kefem H_2);
4,13 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH_3);
20 4,24 (2H, singletti, metoksimetyylin CH_2);
4,99 (1H, dupletti, $J = 4,0$ Hz, 6-kefem H);
5,23 (2H, singletti, $-SO_2OCH_2CO-$);
5,60-5,93 (3H, multiplletti, 7-kefem H ja
pivaloyylioksimetyylin CH_2);
25 7,58 (1H, dupletti, $J = 9,0$ Hz, 7-kefem NH).

Pivaloyylioksimetyyli-7- [4-etaanisulfonyylioksi-2-(syn)-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksy-laatti, väritön, vaahtomainen aine.

30

NMR-spektri ($CDCl_3$) δ ppm:

- 35 1,22 (9H, singletti, t-butyylä);
1,43 (3H, triplletti, $J = 7,0$ Hz, $CH_3CH_2SO_2$);
3,27 (2H, kvartetti, $J = 7,0$ Hz, $\overline{CH_3}CH_2SO_2$);
3,30 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH_3);
3,54 (2H, leveä singletti, 2-kefem H_2);

- 1 4,13 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
 4,26 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
 5,00 (1H, dupletti, J = 5,0 Hz, 6-kefem H);
 5,27 (2H, singletti, -SO₂OCH₂CO-);
 5 5,60-5,97 (3H, multipletti, 7-kefem H ja
 pivaloyylioksimetyylin CH₂);
 7,55 (1H, dupletti, J = 9,0 Hz, 7-kefem NH).

10 Pivaloyylioksimetyyli-7-[4-bentseenisulfonyylioksi-2-(syn)-metoksi-
 imino-3-oksobutyryyliamino]-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksy-
 laatti, vaalean keltainen, vaahtomainen aine.

NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 15 1,22 (9H, singletti, t-butyylili);
 3,30 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH₃);
 3,52 (2H, leveä singletti, 2-kefem H₂);
 4,10 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
 4,27 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
 20 4,98 (1H, dupletti, J = 5,0 Hz, 6-kefem H);
 5,08 (2H, singletti, -SO₂OCH₂CO-);
 5,60-5,90 (3H, multipletti, 7-kefem H ja
 pivaloyylioksimetyylin CH₂);
 7,40-8,03 (6H, multipletti, C₆H₅ ja 7-kefem NH).

25

Valmistus 17

Pivaloyylioksimetyyli-7-(4-kloori-3-oksobutyryyliamino)-3-metoksi-
 metyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

30

725 mg diketeeniä liuotettiin 10 ml:aan kuivaa metyleenikloridia
 ja liuosta hämmennettiin -20°C:ssa. Tähän liuokseen lisättiin sitten
 tipoitain 30 ml hiilitetrakloridia, johon oli liuotettu 620 mg
 klooria, 4-kloori-3-oksobutyryylikloridin tuottamiseksi.

35

Tällä välin liuotettiin 2g pivaloyylioksimetyyli-7-amino-3-metoksi-
 metyyli-3-kefem-4-karboksylaatin p-tolueenisulfonaattia ja 1,16 ml
 N,N-dietyylianiiliinia 20 ml:aan metyleeniklorida. Saatu liuos jääh-

1 dytettiin -10°C :een ja sitten edellä selostetulla tavalla saatu
 4-kloori-3-oksobutyryylikloridin liuos lisättiin tiipoittain. Seosta
 hämmennettiin sitten samassa lämpötilassa 30 minuutin ajan, minkä
 jälkeen se väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös
 5 liuotettiin 50 ml:aan etyyliasettaattia ja pestiin sitten vuorollaan
 vedellä, kloorivedyn 5 p-% vesiliuoksella ja natriumkloridin vesi-
 liuoksella, minkä jälkeen se kuivattiin vedettömällä magnesiumsul-
 faatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös
 10 lieetteriä, minkä jälkeen seoksen annettiin seistä. Syntyneet neula-
 maiset kiteet koottiin suodattamalla, pestiin dietyylieetterillä ja
 kuivattiin, jolloin saatiin 1,47g otsikon yhdistettä, joka sulii $131,5-$
 $132,5^{\circ}\text{C}$:ssa.

15 NMR-spektri (CDCl_3) δ ppm:

1,23 (9H, singletti, t-butyylili);
 3,31 (3H, singletti, OCH_3);
 3,54 (2H, singletti, 2-kefem H_2);
 20 3,65 (2H, singletti, CH_2);
 4,26 (2H, singletti, CH_2);
 4,29 (2H, singletti, CH_2);
 4,97 (1H, dupletti, $J = 5,5$ Hz, 6-kefem H);
 5,65-6,0 (3H, multiplletti, 7-kefem H ja
 25 pivaloyylioksimetyylin CH_2);
 7,64 (1H, dupletti, $J = 9$ Hz, 7-kefem NH).

Valmistus 18

30 Pivaloyylioksimetyyli-7-(4-kloori-2-hydroksi-imino-3-oksobutyryyli-
amino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

2,57g pivaloyylioksimetyyli-7-(4-kloori-3-oksobutyryyliamino)-3-
 metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia liuotettiin 25 ml:aan
 35 etikkahappoa ja sitten liuokseen lisättiin huoneen lämpötilassa vähi-
 tellen 409 mg natriumnitriittiä, minkä jälkeen seosta hämmennettiin
 30 minuutin ajan. Seos laimennettiin sitten 200 ml:lla etyyliase-

- 1 taattia, pestiin kolme kertaa kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös atseotrooppitislattiin kahdesti käyttäen tolueenia ja näin saatu jäännös kuivat-
5 tiin, jolloin saatiin 2,7g otsikon yhdistettä vaahtomaisena kiinteänä aineena.

NMR-spektri (CDCl_3) δ ppm:

- 10 1,23 (9H, singletti, t-butyylili);
3,33 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH_3);
3,59 (2H, singletti, 2-kefem H_2);
4,33 (2H, singletti, metoksimetyylin CH_2);
4,75 (2H, singletti, ClCH_2);
15 5,05 (1H, dupletti, $J = 5,5$ Hz, 6-kefem H);
5,6-6,1 (3H, multiplletti, 7-kefem H ja
pivaloyylioksimetyylin CH_2);
9,3 (1H, dupletti, $J = 9$ Hz, 7-kefem NH).

20 Valmistus 19

Pivaloyylioksimetyyli-7-[4-kloori-2-(syn)-metoksi-imino-3-okso-butyyryyliamino]-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

- 25 5g pivaloyylioksimetyyli-7-(4-kloori-2-hydroksi-imino-3-okso-butyyryyliamino)-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia liuotettiin 40 ml:aan tetrahydrofuraania. Saatuun liuokseen lisättiin 2g natriumkarbonaattia liuotettuna 40 ml:ssa vettä ja seuraavaksi 5g dimetyylisulfaattia, minkä jälkeen seosta hämennettiin 30 minuutin ajan. Seos laimennettiin sitten 150 ml:lla etyyliasetaattia ja
30 pestiin vuorollaan kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja kyllästetyllä kaliumbisulfaatin vesiliuoksella, kummallakin kahdesti, minkä jälkeen se kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa.
35 Jäännös kromatografoitiin 100 g:n piigeeliä läpi, eluoiden kloroformin ja etyyliasetaatin seoksella 3:1 (tilavuusosia), jolloin saatiin otsikon yhdistettä sisältävä kiinteä aine. Tämä liuotettiin

1 30 ml:aan dietyyli-etteriä ja jätettiin sitten seisomaan jäällä jäädytettynä, jolloin saatiin kiteitä, jotka pestiin dietyyli-etterillä ja kuivattiin, antaen 1,9g otsikon yhdistettä neulasina, jotka sulivat 168,5-169,5°C:ssa.

5

NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

1,24 (9H, singletti, t-butyylä);
 3,33 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH₃);
 10 3,57 (2H, singletti, 2-kefem H₂);
 4,19 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
 4,30 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
 4,60 (2H, singletti, ClCH₂);
 5,03 (1H, dupletti, J = 5,5 Hz, 6-kefem H);
 15 5,6-6,1 (3H, multiplletti, 7-kefem H ja
 pivaloyylioksimetyylin CH₂);
 7,19 (1H, dupletti, J = 9 Hz, NH).

Valmistus 20

20

Pivaloyylioksimetyyli-7-[4-kloori-2-(syn)-etoksi-imino-3-okso-butyyriamino]-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

25 Valmistuksessa 19 selostettu menettely toistettiin käyttäen dietyylisulfaattia dimetyylisulfaatin asemasta. Otsikon yhdiste saatiin neulasina, jotka sulivat 171-172°C:ssa.

NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

30 1,23 (9H, singletti, t-butyylä);
 1,39 (3H, triplletti, J = 7Hz);
 3,35 (3H, singletti, OCH₃);
 3,57 (2H, singletti, 2-kefem H₂);
 4,32 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
 35 4,43 (2H, kvartetti, J = 7 Hz);
 4,60 (2H, singletti, ClCH₂);
 5,04 (1H, dupletti, J = 5,5 Hz, 6-kefem H);

- 1 5,6-6,1 (3H, multipletti, 7-kefem H ja pivaloyylioksimetyylin CH₂);
7,17 (1H, dupletti, J = 9 Hz, 7-kefem NH).

5 Valmistus 21

Pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)-glyoksyyli-amido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

- 10 0,544 ml:aan N,N-dimetyyliformamidia lisättiin, jäällä jäähdyt-
tään, 0,582 ml fosforioksikloridia ja saatua seosta hämmennettiin
40-45°C:ssa 1 tunnin ajan. Alhaalla kiehuvat aineet poistettiin
antamalla seoksen seistä 5 minuutin ajan in vacuo, minkä jälkeen
jäännökseen lisättiin huoneen lämpötilassa vuorollaan 10 ml etyyli-
15 asetaattia, 1,25g 2-(2-formamidotiatsol-4-yyli) glyoksyylihappoa ja
3 ml N,N-dimetyyliformamidia. Seosta hämmennettiin 40 minuutin ajan
ja sitten se lisättiin liuokseen, jossa oli 2,9g pivaloyylioksimetyyli-
7-amino-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatin p-tolueenisulfonaattia
ja 2,9 ml N,N-dietyylianiiliinia 30 ml:ssa metyleenikloridia, lämpö-
20 tilassa -20 - -30°C. Seosta hämmennettiin 0°C:ssa 30 minuutin ajan,
minkä jälkeen se laimennettiin kloroformilla, pestiin vuorollaan
kaliumbisulfiitin vesiliuoksella ja natriumbikarbonaatin vesiliuok-
sella ja kuivattiin sitten vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin
poistettiin tislaamalla ja jäännös puhdistettiin kolonnikromatografi-
25 alla piigeelin läpi, eluoiden etyyliasetatin ja kloroformin seoksella
2:1 (tilavuusosia), jolloin saatiin 1,9g otsikon yhdistettä amorfisena
jauheena.

NMR-spektri (deuterodimetyylisulfoksidi) δ ppm:

- 30 1,22 (9H, singletti, t-butyylili);
3,32 (3H, singletti, OCH₃);
3,57 (2H, leveä singletti, 2-kefem H₂);
4,32 (2H, leveä singletti, metoksimetyylin CH₂);
35 5,07 (1H, singletti, 6-kefem H);
5,7-6,0 (3H, multipletti, -COOCH₂O- ja 7-kefem H);
8,03 (1H, leveä dupletti, J = 9 Hz, 7-kefem NH);

- 1 8,97 (1H, singletti);
9,05 (1H, leveä singletti).

Valmistus 22

5

1-Etoksikarboxyylioksietyyli-7- [2-(2-formamidotiatsol-4-yyli) glyoksyylimido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

Valmistuksessa 21 selostettu menettely toistettiin, mutta käyttäen

- 10 2,8g 1-etoksikarboxyylioksietyyli-7-amino-3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatin p-tolueenisulfonaattia ja 1,25g 2-(2-formamidotiatsol-4-yyli) glyoksylihappoa, jolloin saatiin 1,5g otsikon yhdistettä.

- 15 NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,31 (3H, dupletti, J = 7Hz, etoksin CH₃);
1,59 (3H, dupletti, J = 6 Hz, oksietyylin CH₃);
3,32 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH₃);
20 3,56 (2H, leveä singletti, 2-kefem H₂);
4,22 (2H, kvartetti, J = 7 Hz, etoksin CH₂);
4,32 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
5,03 (1H, dupletti, J = 5 Hz, 6-kefem H);
6,00 (1H, kaksoisdupletti, J = 5 ja 9 Hz, 7-kefem H);
25 6,7-7,1 (1H, multipletti, oksietyylin CH);
7,38 (1H, singletti, 5-tiatsoli H);
8,01 (1H, dupletti, J = 9 Hz, 7-kefem NH);
8,60 (1H, singletti, HCO);
9,0-12,0 (1H, leveä singletti, formamidin NH).

30

Esimerkki 1

Pivalooylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-imino-asetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

35

71 mg:aan dimetyyliformamidia lisättiin jäällä jäähdyttäen ja hämmentäen 135 mg fosforioksikloridia. Seosta hämmennettiin 40°C:ssa 1 tun-

1 nin ajan ja atseotrooppitislattiin sitten kahdesti käyttäen kuivaa
 metyleeniklorida. Saatuun seokseen lisättiin 1 ml etyyliasetaattia
 ja sen jälkeen voimakkaasti hämmentäen, huoneen lämpötilassa, 265 mg
 2-(2-klooriasetamidotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoetikkahappoa ja
 5 hämmentämistä jatkettiin 30 minuutin ajan.

Tällä välin liuotettiin 121 mg pivaloyylioksimetyyli-7-amino-3-
 metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia ja 141 mg N,N-dietyyli-
 aniliinia 5 ml:aan metyleenikloridia ja hämmennettiin -5°C:ssa.

10 Saatu seos lisättiin tiptoittain 2-(2-klooriasetamidotiatsol-4-
 yyli)-2-metoksi-iminoetikkahapon sisältävään seokseen, jonka val-
 mistus on selostettu edellä. Reaktioseosta hämmennettiin 15 minuutin
 ajan ja sitten se väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa.
 Jäännökseen lisättiin 20 ml etyyliasetaattia ja 5 ml vettä ja etyyli-
 15 asetaattikerros erotettiin, pestiin vuorollaan 5 ml:lla kyllästettyä
 natriumbikarbonaatin vesiliuosta, 5 ml:lla kloorivedyn 5 p-% vesi-
 liuosta ja 5 ml:lla kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta ja
 kuivattiin lopuksi vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Kuivausaine
 poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alen-
 20 netussa paineessa. Jäännös kolonnikromatografoitiin 10 g:n piigeeliä
 läpi, eluoiden etyyliasetaatin ja heksaanin seoksella 2:1 (tilavuus-
 osia), jolloin saatiin 55 mg pivaloyylioksimetyyli 7- [2-(2-kloori-
 asetamidotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-
 3-kefem-4-karboksylaattia.

25

Tämä tuote liuotettiin 1 ml:aan dimetyyliasetamidia ja saatuun
 liuokseen lisättiin 13,5 mg tioureaa, liuosta hämmennettiin sitten
 huoneen lämpötilassa 2 tunnin ajan. Reaktioseos laimennettiin 20 ml:lla
 etyyliasetaattia, pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesi-
 30 liuksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Kuivaus-
 aine poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin haihduttamalla
 alennetussa paineessa. Jäännös kolonnikromatografoitiin 5 g:n pii-
 geeliä läpi, eluoiden etyyliasetaatin ja heksaanin seoksella 3:1 (tila-
 vuusosia), jolloin saatiin 36 mg otsikon yhdistettä.

35

NMR-spektri (deuteroasetoni) δ ppm:

- 1 1,19 (9H, singletti, t-butyylif);
 3,23 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH₃);
 3,52 (2H, singletti, 2-kefem H₂);
 3,90 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
 5 4,18 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
 5,12 (1H, dupletti, J = 5 Hz, 6-kefem H);
 5,8-6,1 (3H, multipletti, 7-kefem H ja pivaloyylioksimetyylin
 CH₂);
 6,78 (1H, singletti, 5-tiatsoli H);
 10 6,6-7,1 (2H, leveä singletti, NH₂);
 8,01 (1H, dupletti, J = 9 Hz, 7-kefem NH).

Esimerkki 2

- 15 Esimerkissä 1 selostettua menettelytapaa noudattaen valmistettiin seuraavat yhdisteet:

Asetoksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] 3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti.

20

NMR-spektri (deuteroasetoni) δ ppm:

- 2,10 (3H, singletti, CH₃CO);
 3,22 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH₃);
 25 3,52 (2H, singletti, 2-kefem H₂);
 3,92 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
 4,20 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
 5,11 (1H, dupletti, J = 5 Hz, 6-kefem H);
 5,6-6,3 (3H, multipletti, asetoksimetyylin CH₂ ja 7-kefem H);
 30 6,76 (1H, singletti, 5-tiatsoli H);
 6,6-7,1 (2H, leveä singletti, NH₂);
 8,03 (1H, dupletti, J = 9 Hz, 7-kefem NH).

- 35 Isovaleryylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

1 NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 0,99 (6H, dupletti, J = 6,5 Hz, isovaleryylin kaksi CH₃);
 1,3-2,1 (1H, multipletti, isovaleryylin CH);
 5 2,2-2,5 (2H, multipletti, isovaleryylin CH₂);
 3,32 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH₃);
 3,56 (2H, leveä singletti, 2-kefem H₂);
 3,98 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
 4,30 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
 10 5,06 (1H, dupletti, J = 5 Hz, 6-kefem H);
 5,8 (2H, leveä singletti, NH₂);
 5,92 (2H, singletti, COOCH₂OCO);
 6,08 (1H, kaksoisdupletti, J = 5,0 ja 9,0 Hz, 7-kefem H);
 6,70 (1H, singletti, 5-tiatsoli H);
 15 8,20 (1H, dupletti, J = 9,0 Hz, 7-kefem NH);

Pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-etoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti, jolla on esimerkissä 8 selostetut ominaisuudet.

20

Esimerkki 3

Esimerkissä 1 selostettua menettelytapaa noudattaen valmistettiin
 1-etoksikarbonyylioksietyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-
 25 iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti.

NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,32 (3H, tripletti, OCH₂CH₃);
 30 1,59 (3H, dupletti, karbonyylioksietyylin CH₃);
 3,33 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH₃);
 3,57 (2H, singletti, 2-kefem H₂);
 4,03 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
 4,23 (2H, kvartetti, OCH₂CH₃);
 35 4,34 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
 5,05 (1H, dupletti, J = 5 Hz, 6-kefem H);
 5,59 (1H, kaksoisdupletti, J = 5 ja 9 Hz, 7-kefem H);

- 1 5,72 (2H, leveä singletti, NH₂);
 6,73 (1H, singletti, 5-tiatsoli H);
 6,7-7,1 (1H, multipletti, karbonyylioksietyyliin CH);
 7,90 (1H, dupletti, J = 9 Hz, 7-kefem NH).

5

Esimerkki 4

Pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-
iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

10

10 ml:aan dimetyylisulfoksidia lisättiin 1g 7- [2-(2-klooriasetamido-
 tiatsol-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-
 kefem-4-karboksyylihappoa, 300 mg bromimetyylipivalaattia ja 240 mg

15

tilassa 1 tunnin ajan. Seos laimennettiin sitten 100 ml:lla etyyli-
 asetaattia ja pestiin peräjälkeen vedellä, natriumbikarbonaatin

5 p-% vesiliuoksella, kaliumbisulfaatin 10 p-% vesiliuoksella ja kylläs-
 tetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, minkä jälkeen se kuivattiin
 vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tislaamalla

20

alennetussa paineessa ja jäännös kolonnikromatografoitiin piigeelin
 läpi, eluoiden kloroformin ja etyyliasetaatin seoksella 1:1 (tila-
 vuusosia), jolloin saatiin 300 mg pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-
 klooriasetamidotiatsol-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminoasetamido] -3-
 metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia vaalean keltaisena jauheena.

25

Tämä yhdiste liuotettiin, 60 mg:n tioureaa kanssa, 3 ml:aan dimetyyli-
 asetamidia ja liuosta hämmennettiin huoneen lämpötilassa 4 tunnin
 ajan. Seos kaadettiin sitten 10 ml:aan kyllästettyä natriumbikarbo-

30

naatin vesiliuosta ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin vuorol-
 laan kaliumbisulfaatin 10 p-% vesiliuoksella ja kyllästetyllä natrium-
 kloridin vesiliuoksella, minkä jälkeen se kuivattiin magnesiumsul-
 faatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös
 puhdistettiin kolonnikromatografialla piigeelin läpi, eluoiden etyyli-
 asetaatin ja heksaanin seoksella 3:1 (tilavuusosia), jolloin saatiin

35

200 mg otsikon yhdistettä. Tämä yhdiste tunnistettiin NMR-spektroskopi-
 alla ja havaittiin identtiseksi esimerkissä 1 saadun yhdisteen kanssa.

1 Esimerkki 5

Isobutyryylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-
iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

5

Esimerkissä 4 selostettu menettely toistettiin, paitsi että bromi-
metyylipivalaatti korvattiin 360 mg:lla bromimetyyli-isobutyraattia.
Saatiin 180 mg isobutyryylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-
(syn)-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksy-
10 laattia kellertävänä jauheena.

NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,20 (6H, dupletti, J = 6,5 Hz, isobutyryylin kaksi CH₃);
15 2,66 (1H, septetti, J = 6,5 Hz, isobutyryylin CH);
3,21 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH₃);
3,40 (2H, AB kvartetti, 2-kefem H₂);
4,01 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
4,16 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
20 5,05 (1H, dupletti, J = 5 Hz, 6-kefem H);
5,6-6,2 (5H, multiplletti, NH₂, karbonyylioksimetyylin CH₂ ja
7-kefem H);
6,65 (1H, singletti, 5-tiatsoli H);
8,06 (1H, dupletti, J = 9 Hz, 7-kefem NH).

25

Esimerkki 6

Propionyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-
iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

30

Esimerkissä 4 selostettu menettely toistettiin, paitsi että bromi-
metyylipivalaatti korvattiin 340 mg:lla bromimetyylipropionaattia,
jolloin saatiin 165 mg otsikon yhdistettä lähes värittömänä jauheena.

35 NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,17 (3H, triplletti, J = 6,5 Hz, CH₂CH₃);

- 1 2,41 (2H, kvartetti, $J = 6,5$ Hz, CH_2CH_3);
 3,20 (3H, singletti, metoksimetyylin CH_3);
 3,35 (2H, AB kvartetti, 2-kefem H_2);
 4,02 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH_3);
 5 4,17 (2H, singletti, metoksimetyylin CH_2);
 5,09 (1H, dupletti, $J = 5$ Hz, 6-kefem H);
 5,6-6,3 (5H, multipletti, NH_2 , karbonyylioksimetyylin CH_2 ja
 7-kefem H);
 6,68 (1H, singletti, 5-tiatsoli H);
 10 8,25 (1H, dupletti, $J = 9$ Hz, 7-kefem NH).

Esimerkki 7

15 Pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-
 iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

- 45 mg:n natrium-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (valmistettu vastaavasta trifluoriasetaatista) liuokseen 1 ml:ssa dimetyyli-
 20 asetamidia lisättiin -15°C :ssa 27 mg jodimetyylipivalaattia ja seoksen annettiin reagoida 15 minuutin ajan. Tämän ajan lopussa lisättiin reaktioseokseen 20 ml etyyliasetaattia ja seos pestiin
 25 vuorollaan vedellä, kaliumbisulfaatin vesiliuoksella ja natriumbi-karbonaatin vesiliuoksella. Orgaaninen faasi erotettiin ja väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa, jäännös kolonnikromatografoidiin piigeelin läpi, eluoiden etyyliasetaatia ja heksaanin seoksella 3:1 (tilavuusosia), jolloin saatiin 49 mg otsikon yhdistettä, jonka ominaisuudet olivat identtiset esimerkissä 1 saadun yhdisteen kanssa.

30

Esimerkki 8

Pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-etoksi-imino-
 asetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

- 35 Esimerkissä 7 kuvattu menettely toistettiin, paitsi että käytettiin natrium-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-etoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia ja jodimetyylipivalaattia otsikon yhdisteen saamiseksi.

1 NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,22 (9H, singletti, t-butyyl);
 1,31 (3H, tripletti, OCH₂CH₃);
 5 3,30 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH₃);
 3,53 (2H, singletti, 2-kefem H₂);
 4,28 (2H, kvartetti, OCH₂CH₃);
 4,30 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
 5,01 (1H, dupletti, J = 5 Hz, 6-kefem H);
 10 5,7-6,2 (5H, multiplletti, 7-kefem H, NH₂ ja karbonyyli-
 oksimetyylin CH₂);
 6,76 (1H, singletti, 5-tiatsoli H);
 7,70 (1H, dupletti, J = 9 Hz, 7-kefem NH).

15 Esimerkki 9

1-Etoksikarbonyylioksietyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-etoksi-
 iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

- 20 500 mg:n natrium-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-etoksi-iminoasetamido] -
 -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia liuokseen 5 ml:ssa N,N-
 dimetyyliasetamidia lisättiin, jäällä jäähdyttäen, 395 mg 1-jodi-
 etyylietyylikarbonaattia ja sitten seosta hämmennettiin huoneen
 lämpötilassa 30 minuutin ajan. Tämän ajan lopussa reaktioseokseen
 25 lisättiin 50 ml etyyliasetaatia ja seos pestiin sitten vuorollaan
 20 ml:lla vettä, 20 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesi-
 liuosta ja 20 ml:lla natriumkloridin vesiliuosta. Seos kuivattiin
 vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tislamalla
 alennetussa paineessa, jolloin saatiin jäännös, joka kromatografoitiin
 30 20g:n piigeeliä läpi, eluoiden etyyliasetaatilla, jolloin saatiin
 460 mg otsikon yhdistettä.

NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 35 1,30 (3H, tripletti, CH₃CH₂);
 1,32 (3H, tripletti, CH₃CH₂);
 1,59 (3H, dupletti, J = 6,0 Hz, karbonyylioksietyylin CH₃);

- 1 3,30 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH_3);
 3,52 (2H, leveä singletti, 2-kefem H_2);
 4,22 (2H, kvartetti, CH_3CH_2);
 4,27 (2H, kvartetti, CH_3CH_2);
 5 4,30 (2H, singletti, metoksimetyylin CH_2);
 5,05 (1H, dupletti, $J = 5,0$ Hz, 6-kefem H);
 5,08 (2H, leveä singletti, NH_2);
 6,00 (1H, kaksoisdupletti, $J = 5,0 + 9,0$ Hz, 7-kefem H);
 6,75 (1H, singletti, 5-tiatsoli H);
 10 6,7-7,1 (1H, multiplletti, karbonyylioksietyylin CH);
 7,8 (1H, dupletti, $J = 9\text{Hz}$, 7-kefem NH).

Esimerkki 10

15 Pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-imino-asetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

- 510 mg:n pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(syn)-metoksi-imino-3-okso-4-p-tolueenisulfonyylioksibutyryyliamino] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia liuokseen 5 ml:ssa etanolia lisättiin 76 mg tio-
 20 ureaa ja 84 mg natriumasetaatia. Seokseen lisättiin sitten 3 ml vettä tipoittain, minkä jälkeen koko seosta hämmennettiin huoneen lämpötilassa 3,5 tunti. Tämän ajan lopussa etanoli poistettiin tislaamalla ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin, pestiin natrium-
 25 kloridin vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Etyyliasetaatti poistettiin tislaamalla, jolloin saatiin vaalean ruskea, vaahtomainen aine, joka puhdistettiin kolonnikromatografialla piigeelin läpi, eluoiden etyyliasetaatin ja metyleenikloridin seoksella 2:1 (tilavuusosia), jolloin saatiin 392 mg otsikon
 30 yhdistettä värittömänä vaahtomaisena aineena, jolla oli samat ominaisuudet kuin esimerkin 1 tuotteella.

Esimerkki 11

35 Propionyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

Esimerkissä 10 selostettu menettely toistettiin, mutta käyttäen

- 1 490 mg propionyylioksimetyyli-7- [2-(syn)-metoksi-imino-3-okso-4-p-tolueenisulfonyylioksimetyyliamino] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia, jolloin saatiin 370 mg otsikon yhdistettä, jonka ominaisuudet olivat identtiset esimerkin 6 tuotteen kanssa.

5

Esimerkki 12

- Esimerkissä 10 selostettu menettely toistettiin, paitsi että pivalooylioksimetyyli-7- [2-(syn)-metoksi-imino-3-okso-4-p-tolueenisulfonyylioksimetyyliamino] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti korvattiin 1-etoksikarbonyylioksimetyyli-7- [2-(syn)-metoksi-imino-3-okso-4-p-tolueenisulfonyylioksimetyyliamino] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattilla tai isobutyryylioksimetyyli-7- [2-(syn)-metoksi-imino-3-okso-4-p-tolueenisulfonyylioksimetyyliamino] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattilla, jolloin saatiin vastavasti 1-etoksikarbonyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (jonka ominaisuudet olivat identtiset esimerkin 3 tuotteen kanssa) ja isobutyryylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (jonka ominaisuudet olivat identtiset esimerkin 5 tuotteen kanssa).

Esimerkki 13

- 25 Esimerkissä 10 selostettu menettely toistettiin, paitsi että käytettiin 465 mg pivalooylioksimetyyli-7- [4-metaanisulfonyylioksi-2-(syn)-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia ja 152 mg tioureaa, jolloin saatiin 390 mg pivalooylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia, jolla oli identtiset ominaisuudet esimerkin 1 tuotteen kanssa.

- Sama yhdiste saatiin myös noudattaen samaa menettelytapaa mutta käyttäen, erillisissä kokeissa, pivalooylioksimetyyli-7- [4-etaanisulfonyylioksi-2-(syn)-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia tai pivalooylioksimetyyli-7- [4-bentseenisulfonyylioksi-2-(syn)-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia.

1 Esimerkki 14

Pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-imino-asetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

5

47 mg pivaloyylioksimetyyli-7- [4-kloori-2-(syn)-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia liuotettiin 5 ml:aan dimetyyliasetamia ja sitten liuokseen lisättiin 14 mg tioureaa ja liuosta hämmennettiin huoneen lämpötilassa 4

10 tunnin ajan. Reaktioseos laimennettiin 50 ml:lla etyyliasetaatia, pestiin 3 kertaa, kulloinkin 15 ml:lla vettä, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin sitten haihduttamalla alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin 1 ml:aan kloroformia ja saatuun liuokseen lisättiin 20 ml di-isopropyylieetteriä. Muodostunut saostuma koottiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 50 mg otsikon yhdistettä värittömänä jauheena, jolla oli identtiset ominaisuudet esimerkin 1 tuotteen kanssa.

Esimerkki 15

20

Pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-etoksi-imino-asetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

Esimerkissä 14 selostettu menettely toistettiin, paitsi että pivaloyylioksimetyyli-7- [4-kloori-2-(syn)-metoksi-imino-3-oksobutyryyliamino] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti korvattiin pivaloyylioksimetyyli-7- [4-kloori-2-(syn)-etoksi-imino-3-oksobutyryyli] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatilla, jolloin saatiin otsikon yhdiste värittömänä jauheena, jolla oli identtiset ominaisuudet esimerkin 8 tuotteen kanssa.

30

Esimerkki 16

35 Pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-imino-asetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

(a) Liuosta, jossa oli 0,25g pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-forma-

1 midotiatsol-4-yyli]glyoksyylimido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-
 karboksylaattia ja 65 mg metoksimamiinihydrokloridia 2 ml:ssa dimetyyli-
 asetamia, hämmennettiin 40°C:ssa 140 minuutin ajan. Tämän ajan
 lopussa reaktioseokseen lisättiin etyyliasetaatia ja seos pestiin
 5 kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin vedet-
 tömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tislamalla ja
 jäännös kolonnikromatografoitiin piigeelin läpi, eluoiden etyyliase-
 taatin ja kloroformin seoksella 2:1 (tilavuusosia), jolloin saatiin
 0,2g raakaa pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)-2-
 10 (syn)-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksy-
 laattia, joka puhdistettiin edelleen uudelleenkiteyttämällä 1 ml:sta
 etyyliasetaatia, jolloin saatiin 170 mg kiteitä, jotka sulivat
 172°C:ssa (hajoten).

15 NMR-spektri (deuterodimetyylisulfoksidi) δ ppm:

1,18 (9H, singletti, t-butyyl);
 3,22 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH_3);
 3,58 (2H, leveä singletti, 2-kefem H_2);
 20 3,88 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH_3);
 4,14 (2H, singletti, metoksimetyylin CH_2);
 5,19 (1H, dupletti, $J = 5$ Hz, 6-kefem H);
 5,82 (3H, multipletti, pivaloyylioksimetyylin CH_2 ja 7-kefem H);
 7,37 (1H, singletti, 5-tiatsoli H);
 25 8,47 (1H, singletti, HCO);
 9,66 (1H, dupletti, $J = 9$ Hz, 7-kefem NH);
 12,58 (1H, leveä singletti, formamidon NH).

(b) Liuokseen, jossa oli 2,6g pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-forma-
 30 midotiatsol-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-
 3-kefem-4-karboksylaattia, valmistettu yllä selostetulla tavalla,
 72 ml:ssa metanolia, lisättiin jäällä jäähdyttäen 0,7 ml väkävää
 kloorivetyhappoa ja seosta hämmennettiin huoneen lämpötilassa 2,5 tun-
 nin ajan. Metanoli poistettiin tislamalla in vacuo ja jäännökseen
 35 lisättiin etyyliasetaatia ja vettä, 20 ml kumpaakin, minkä jälkeen
 seos neutraloitiin lisäämällä kyllästettyä natriumbikarbonaatin
 vesiliuosta. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridin

- 1 vesiliuoksella, kuivattiin ja sitten väkevöitiin haihduttamalla alen-
 netussa paineessa. Jäännös liuotettiin 13 ml:aan kloroformia ja liuos
 lisättiin tipoittein, hämmentäen, 100 ml:aan di-isopropyylieetteriä.
 Syntynyt saostuma koottiin suodattamalla, jolloin saatiin 2,2g otsi-
 5 kon yhdistettä värittömänä jauheena, jolla oli identtiset ominaisuu-
 det esimerkin 1 tuotteen kanssa.

Esimerkki 17

- 10 Pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-etoksi-imino-
 asetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

- Esimerkissä 16 (a) selostettu menettely toistettiin, paitsi että
 metoksiamiinihydrokloridi korvattiin 75 mg:lla etoksiamiinihydro-
 15 kloridia, jolloin saatiin 150 mg pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(syn)-
 etoksi-imino-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)asetamido] -3-metoksi-
 metyyli-3-kefem-4-karboksylaattia kiteinä, jotka sulivat 153°C:ssa.

NMR-spektri (deuterodimetyylisulfoksidi) δ ppm:

20

- 1,18 (9H, singletti, t-butyylili);
 1,28 (3H, tripletti, OCH_2CH_3);
 3,21 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH_3);
 3,58 (2H, leveä singletti, 2-kefem H_2);
 25 4,15 (2H, singletti, metoksimetyylin CH_2);
 4,19 (2H, kvartetti, OCH_2CH_3);
 5,19 (1H, dupletti, $J = 5 \text{ Hz}$, 6-kefem H);
 5,71-5,95 (3H, multiplletti, pivaloyylioksimetyylin CH_2 ja
 7-kefem H);

30

- 7,38 (1H, singletti, 5-tiatsoli H);
 8,48 (1H, singletti, HCO);
 9,64 (1H, dupletti, $J = 8 \text{ Hz}$, 7-kefem NH);
 12,60 (1H, leveä singletti, formamidon NH).

35

- Esimerkissä 16 (b) selostettu menettely toistettiin, paitsi että
 9,65g pivaloyylioksimetyyli-7- [2-(syn)-etoksi-imino-2-(2-formamido-
 tiatsol-4-yyli)asetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia,

1 170 ml metanolia ja 2 ml väkevää kloorivetyhappoa saatettiin reagoi-
maan huoneen lämpötilassa 3 tunnin ajan, jolloin saatiin 8,7g otsi-
kon yhdistettä värittömänä jauheena, jolla oli identtiset ominai-
suudet esimerkin 8 tuotteen kanssa.

5

Esimerkki 18

1-Etoksikarbonyylioksietyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-
metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

10

Seos, jossa oli 180 mg 1-etoksikarbonyylioksietyyli-7- [2-(2-forma-
midotiatsol-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-
3-kefem-4-karboksylaattia, 5 ml metanolia ja 0,05 ml väkevää kloori-
vetyhappoa, saatettiin reagoimaan kuten on selitetty esimerkissä
15 16 (b), jolloin saatiin 120 mg otsikon yhdistettä vaalean keltai-
sena jauheena, jolla oli identtiset ominaisuudet esimerkin 3 tuot-
teen kanssa.

Esimerkki 19

20

Metoksikarbonyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-
iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

25

500 mg:n natrium-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-
iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia liuok-
seen 5 ml:ssa dimetyyliasetamidia lisättiin jäällä jäähdyttäen 500 mg
jodimetyylimetyylikarbonaattia ja seosta hämmennettiin 30 minuutin
ajan. Tämän ajan lopussa reaktioseos laimennettiin 50 ml:lla etyyli-
asetaatia, pestiin vuorollaan kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesi-
30 liuksella ja natriumkloridin vesiliuksella ja kuivattiin vedet-
tömällä magnesiumsulfaatilla. Magnesiumsulfaatti poistettiin suodatta-
malla ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa. Jään-
nös puhdistettiin kolonnikromatografialla piigeelin läpi, eluoiden
etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 433 mg otsikon yhdistettä vaahto-
35 maisena aineena.

1 NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 3,31 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH₃);
 3,56 (2H, leveä singletti, 2-kefem H₂);
 5 3,84 (3H, singletti, metoksikarbonyylin OCH₃);
 4,00 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
 4,31 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
 5,05 (1H, dupletti, 6-kefem H);
 5,5-6,3 (5H, multipletti, 7-kefem H, karbonyylioksimetyylin
 10 CH₂ ja NH₂);
 6,68 (1H, singletti, 5-tiatsoli H);
 8,10 (1H, dupletti, J = 9,0 Hz, 7-kefem NH).

Esimerkki 20

15

Etoksikarbonyylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-
 iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

- 861 mg:n natrium-7- [2-(2-klooriasetamidotiatsol-4-yyli)-2-(syn)-
 20 metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia
 liuokseen 8,6 ml:ssa dimetyyliasetamidia lisättiin -10°C:ssa 565 mg
 jodimetyylietylikarbonaattia ja seosta hämmennettiin 1 tunnin ajan.
 Tämän ajan lopussa lisättiin 100 ml etyyliasetaatia reaktioseok-
 seen, joka sitten pestiin vuorollaan vedellä, kyllästetyllä natrium-
 25 bikarbonaatin vesiliuoksella ja natriumkloridin vesiliuoksella ja
 kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Orgaaninen kerros väkevöitiin haihdut-
 tamalla alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin kolonnikromato-
 grafialla piigeelin läpi eluoiden etyyliasetaatin ja kloroformin
 seoksella 2:1 (tilavuusosia), jolloin saatiin 696 mg etoksikarbonyyli-
 30 oksimetyyli-7- [2-(2-klooriasetamidotiatsol-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-
 iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaattia.

- Tämä yhdiste kokonaisuudessaan liuotettiin 6,4 ml:aan dimetyyliasetami-
 dia ja saatuun liuokseen lisättiin 800 mg tioureaa, minkä jälkeen
 35 seosta hämmennettiin huoneen lämpötilassa yli yön. Seos laimennettiin
 sitten 100 ml:lla etyyliasetaatia, pestiin kolmasti vedellä ja
 kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin

1 tislamalla ja jäännös kolonnikromatografoitiin piigeelin läpi, elu-
oiden etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 220 mg otsikon yhdistettä
vaahtomaisena aineena.

5 NMR-spektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,32 (3H, tripletti, J = 7 Hz, etoksin CH₃);
 3,32 (3H, singletti, metoksimetyylin OCH₃);
 3,53 (2H, leveä singletti, 2-kefem H₂);
 10 3,98 (3H, singletti, metoksi-iminon OCH₃);
 4,23 (2H, kvartetti, J = 7 Hz, OCH₂CH₃);
 4,31 (2H, singletti, metoksimetyylin CH₂);
 5,04 (1H, dupletti, J = 6 Hz, 6-kefem H);
 15 5,6-6,3 (5H, multipletti, 7-kefem H, karbonyylioksimetyylin
 CH₂ ja NH₂);
 6,63 (1H, singletti, 5-tiatsoli H);
 8,13 (1H, dupletti, J = 9,0 Hz, 7-kefem NH).

Esimerkki 21

20

Isovaleryylioksimetyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksi-
iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

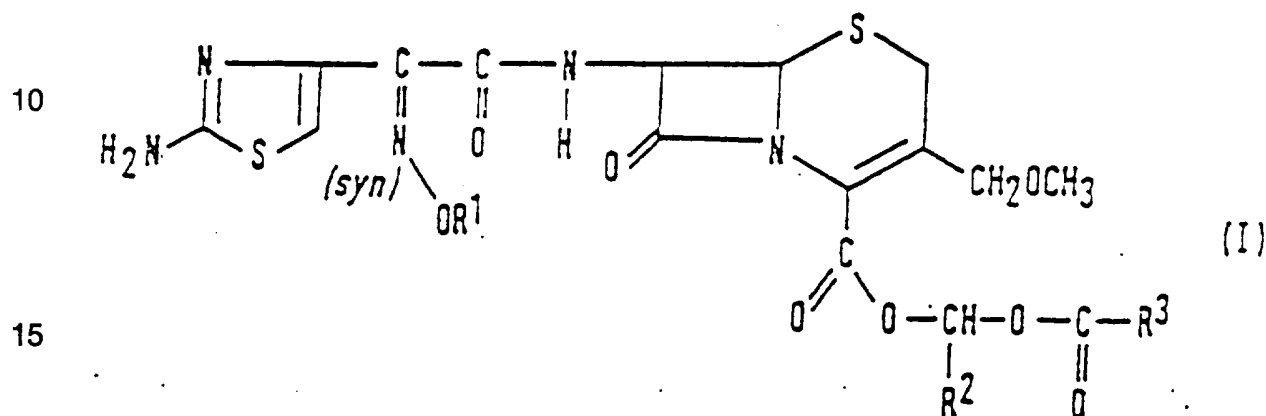
Esimerkissä 20 selostettu menettely toistettiin otsikon yhdisteen
 25 valmistamiseksi, jolla oli samat ominaisuudet kuin esimerkin 2 toi-
sella yhdisteellä.

30

35

1 Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisten lääkeaineena käyttökelpoisten alkyyli-
(tai alkoksi-)karbonyylioksialkyyli-7- $\sqrt{2}$ -(-aminotiatsol-4-yyli)-2-
5 metoksi-(tai etoksi-)iminoasetamido]-3-metoksi-metyyli-3-kefeemi-4-
karboksylaattien:



(jossa R¹ tarkoittaa alempaa alkyyliryhmää, valittuna metyyliryh-
mistä ja etyyli-ryhmistä;

20

R² tarkoittaa vetyatomia tai metyyliryhmää;

ja

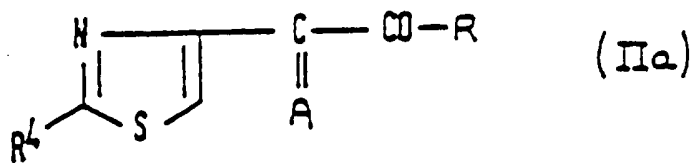
R³ tarkoittaa C₁-C₅ alkyyliryhmää tai C₁-C₅ alkoksiryhmää);

25

sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen
valmistamiseksi, t u n n e t u siitä, että

(1a) saatetaan reagoimaan kaavan (IIa) mukainen yhdiste:

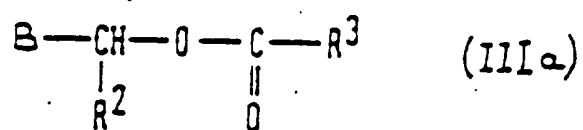
30



35

tai sen reaktiivinen johdannainen kaavan (IIIa) mukaisen yhdisteen
kanssa:

1

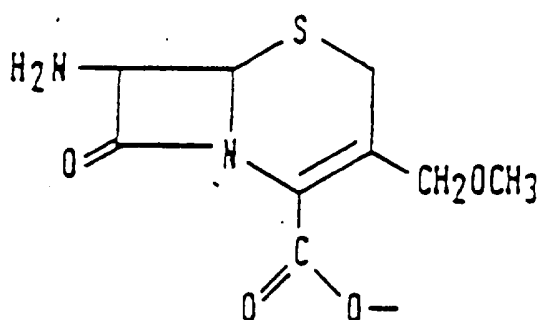


5

10 joissa A tarkoittaa happiatomia tai ryhmää $=\text{N}-\text{OR}^1$, jossa R^1 on edellä määritelty;

R tarkoittaa hydroksiryhmää ja B tarkoittaa ryhmää

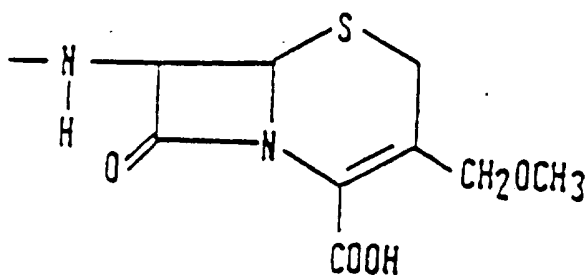
15



20

tai R tarkoittaa ryhmää

25



30

ja B tarkoittaa halogeeniatomia;

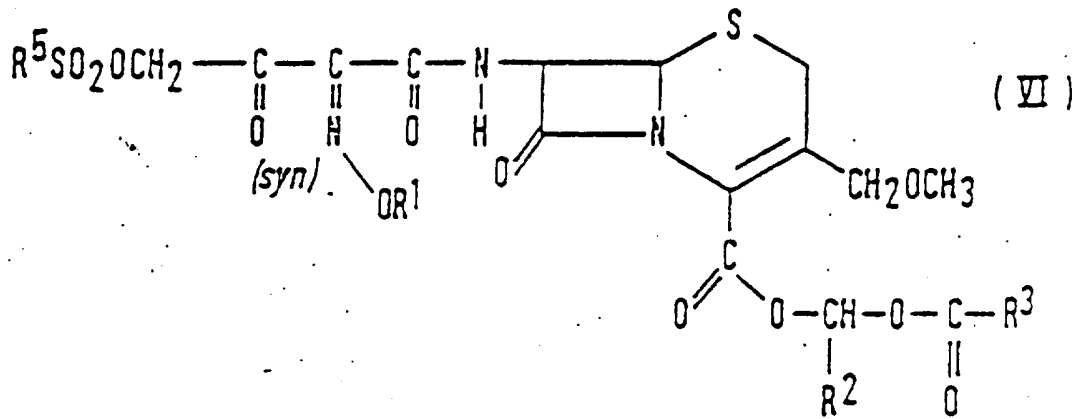
R^4 tarkoittaa aminoryhmää tai suojattua aminoryhmää;

35 ja R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt);

(1b) kun A tarkoittaa happiatomia, saatetaan vaiheen (1a) tuote reagoimaan kaavan (XII) mukaisen yhdisteen kanssa:

1

5



10

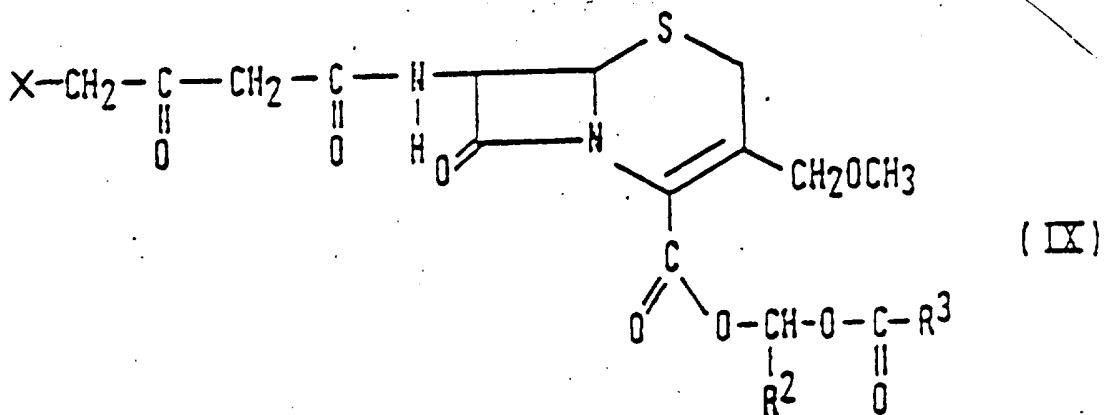
15

(jossa R¹, R², R³ ja R⁵ ovat edellä määritellyt) ja saattamalla tämä kaavan (VI) mukainen yhdiste tai kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa R⁵ tarkoittaa alkyyliryhmää, reagoimaan tioureaan kanssa, ja

20 (2b) tarvittaessa muutetaan tuote suolakseen; tai

(3a) nitrosoidaan kaavan (IX) mukainen yhdiste:

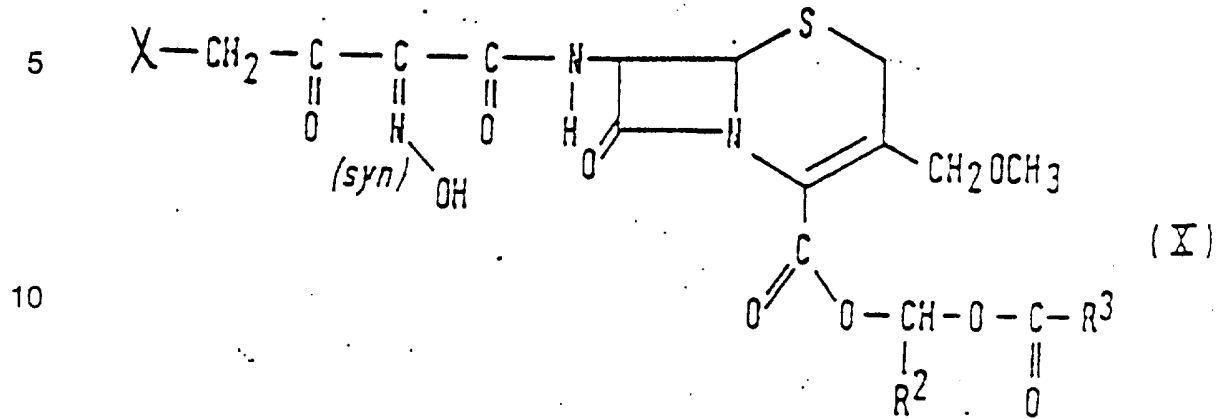
25



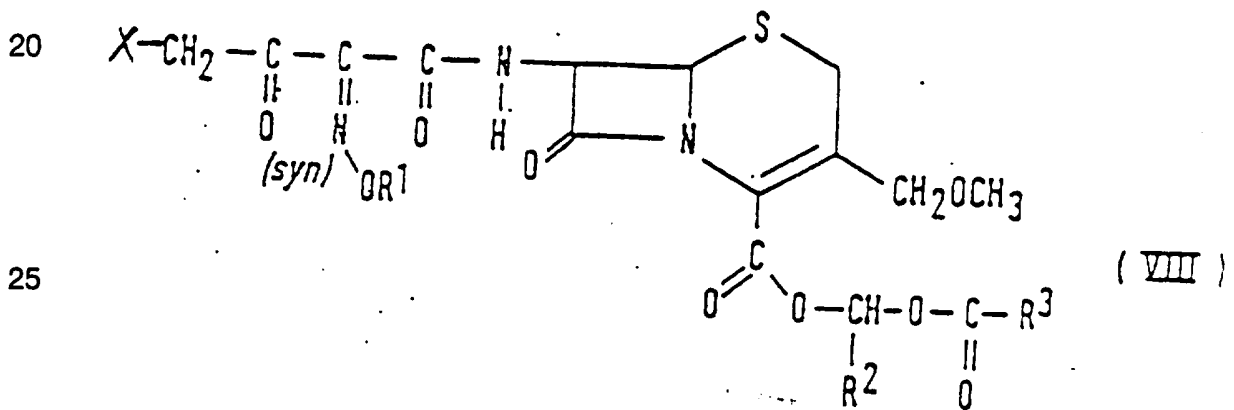
30

35

- 1 (jossa R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt ja X on Cl) kaavan (X) mukaiseksi yhdisteeksi:



- 15 (jossa R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt ja X on Cl), alkyloidaan tämä kaavan (X) mukainen yhdiste kaavan (VIII) mukaiseksi yhdisteeksi:



- 30 (jossa R^1 , R^2 ja R^3 ovat edellä määritellyt) ja saatetaan tämä kaavan (VIII) mukainen yhdiste tai kaavan (VIII) mukainen yhdiste, jossa X on halogeeniatomi, reagoimaan tioureaan kanssa, ja

(3b) tarvittaessa muutetaan tuote suolakseen.

35

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R^5 on metyyli, etyyli, bentsyyli tai p-tolyyli.

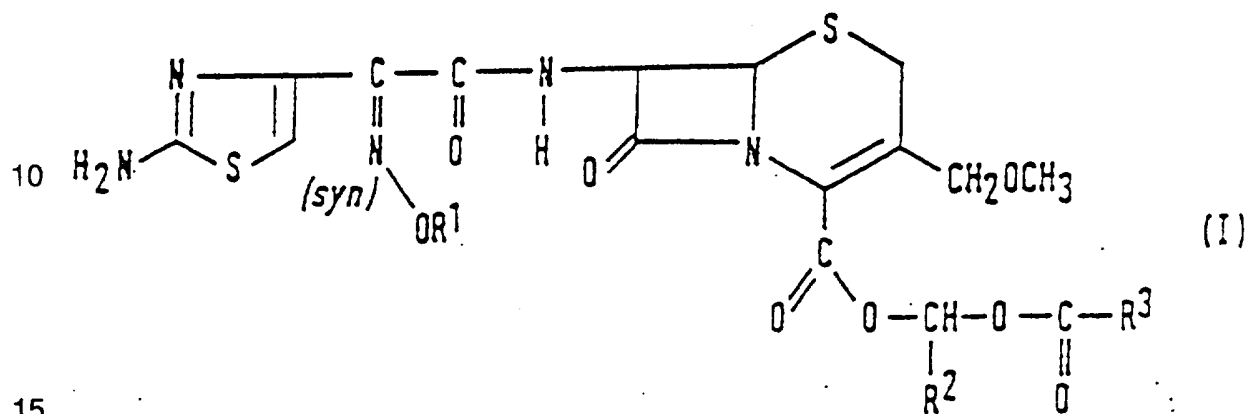
- 1 3. Minkä tahansa edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R^1 tarkoittaa metyyliryhmää.
4. Minkä tahansa edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R^2 tarkoittaa vetyatomia ja R^3 tarkoittaa C_1-C_5 alkyyliryhmää.
- 5 5. Minkä tahansa edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R^2 tarkoittaa metyyliryhmää ja R^3 tarkoittaa C_1-C_5 alkoksiryhmää.
- 10 6. Minkä tahansa edellisistä patenttivaatimuksista mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että lähtöaineet valitaan antamaan:
- 15 pivaloyylioksimetyyli-7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti,
- pivaloyylioksimetyyli-7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(syn)-etoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti,
- 20 1-etoksikarbonyylioksietyyli-7- [2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(syn)-metoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti tai
- 25 1-etoksikarbonyylioksietyyli-7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(syn)-etoksi-iminoasetamido] -3-metoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatti,
- tai vastaava farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

30

35

1 Patentkrav

1. Förfarande för framställning av som läkemedel användbara alkyl-(eller
alkoxi-)karbonyloxi-alkyl-7- $\sqrt{2}$ -(aminotiazol-4-yl)-2-metoxi(eller etoxi)-
5 iminoacetamido]-3-metoxi-metyl-3-cefem-4-karboxylat enligt formel (I):



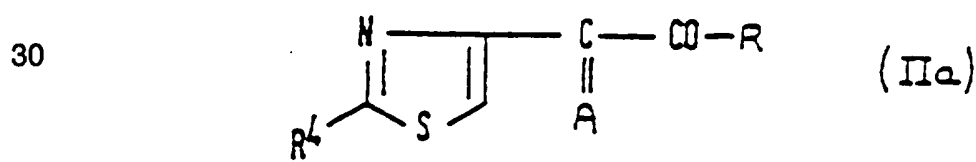
(där R^1 avser en lägre alkylgrupp, vald ur en grupp bestående av metyl
och etyl;

20 R^2 avser en väteatom eller en metylgrupp; och

R^3 avser en C_1 - C_5 alkylgrupp eller en C_1 - C_5 alkoxigrupp);

samt farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter av dessa,
25 k ä n n e t e c k n a t därav, att

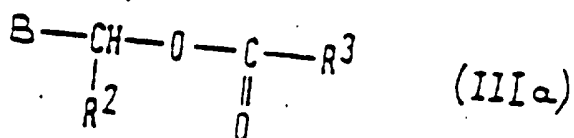
(Ia) en förening enligt formel (IIa):



35 eller ett reaktivt derivat av denna bringas att reagera med en före-
ning enligt formel (IIIa);

1

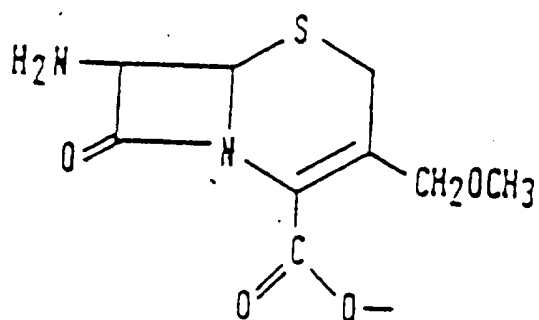
5



10 i vilka A avser en syreatom eller en grupp $=\text{N}-\text{OR}^1$, där R^1 är som ovan definierats;

R avser en hydroxigrupp och B avser en grupp

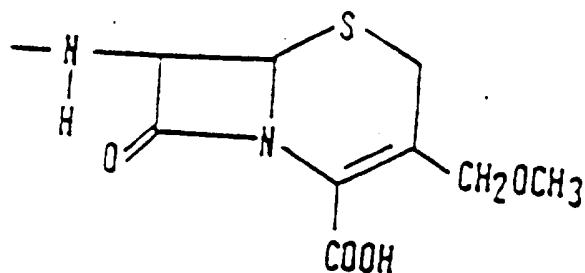
15



20

eller R avser en grupp

25



30

och B avser en halogenatom;

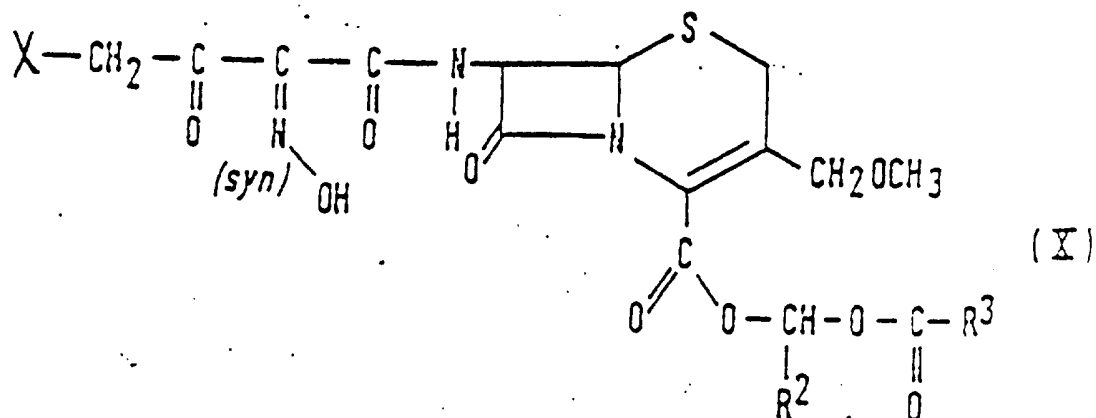
35 R^4 avser en aminogrupp eller en skyddad aminogrupp;

och R^2 och R^3 är som ovan definierats);

1

5

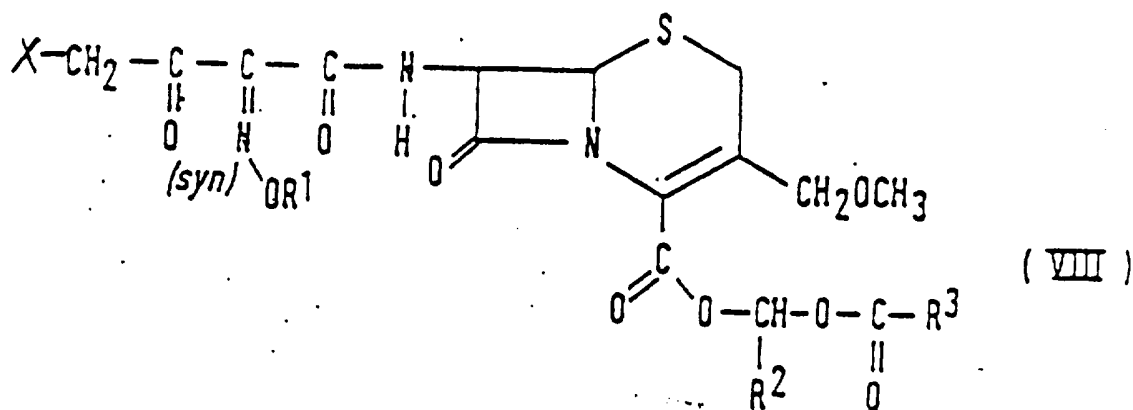
10



(där R^2 och R^3 är definierade som ovan och X är Cl), denna förening enligt formel (X) alkyleras till en förening enligt formel (VIII):

15

20



25

(där R^1 , R^2 och R^3 är som ovan definierats) och denna förening enligt formel (VIII) eller en förening enligt formel (VIII), där X är en halogenatom, bringas att reagera med tiourea, och

30

(3b) vid behov omvandlas produkten till ett salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^5 avser metyl, etyl, bensyl eller p-tolyl.

35

3. Förfarande enligt vilket som helst av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 avser en metylgrupp.

- 1 4. Förfarande enligt vilket som helst av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^2 avser en väteatom och R^3 avser en C_1-C_5 alkylgrupp.
- 5 5. Förfarande enligt vilket som helst av de föregående patentkraven, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^2 avser en metylgrupp och R^3 avser en C_1-C_5 alkoxigrupp.
6. Förfarande enligt vilket som helst av de föregående patentkraven,
10 k ä n n e t e c k n a t därav, att utgångsämnen väljs att ge:

pivaloyloximetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-(syn)-metoxi-iminoacet-amido]-3-metoximetyl-3-cefem-4-karboxylat,

- 15 pivaloyloximetyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-(syn)-etoxi-iminoacet-amido]-3-metoximetyl-3-cefem-4-karboxylat,

1-etoxikarbonyloxietyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-(syn)-metoxi-iminoacetamido]-3-metoximetyl-3-cefem-4-karboxylat eller

20

1-etoxikarbonyloxietyl-7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-(syn)-etoxi-iminoacetamido]-3-metoximetyl-3-cefem-4-karboxylat,

eller ett motsvarande farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

25

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—

30

35