



C (45) Patentti julkaisussa  
1988.07.15

(51) Kv.Ik./Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 501/36

## SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 823917  
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 16.11.82  
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag 16.11.82  
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 17.05.83  
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -  
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.11.87  
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan  
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet 16.11.81  
Ranska-Frankrike(FR) 8121385  
Toteennäytetty-Styrkt

(71) Sanofi, 40 Avenue George V, Paris, Ranska-Frankrike(FR)

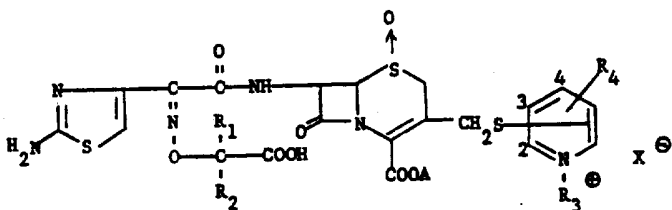
(72) Bernard Labeeuw, Montpellier, Ali Salhi, Saint-Gely-Du-Fesc,  
Ranska-Frankrike(FR)

(74) Tampereen Patenttitoimisto

(54) Menetelmä uusien pyridiini-tiometryyli-kefalosporiinijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya pyridin-tiometyl-cefalosporinderivat

(57) Tiivistelmä

Keksintö kohdistuu kefalosporiinien valmistusmenetelmään, yleiskaavan ollessa

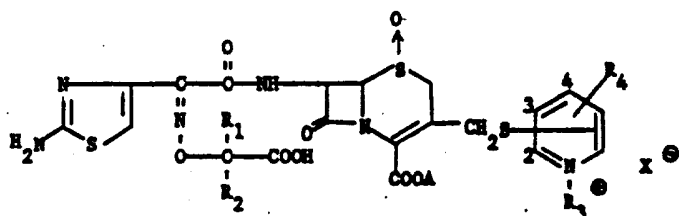


jossa

- R<sub>1</sub> on H tai CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> on CH<sub>3</sub> tai R<sub>1</sub> ja R<sub>2</sub> muodostavat 1,3-propyleeniryhmän,
- R<sub>3</sub> on alkyyli, alkenyyli, alempi alkyynyyli tai CH<sub>2</sub>COOalkyyli,  
-R<sub>4</sub> on H tai OH, S:n ollessa pyridiiniytimessä asemassa 2 tai 4,
- A on H tai kationi tai esteri tai helposti hydrolysoitava hemiasetaali ja
- X on epäorgaanisen tai orgaanisen hapon johdannainen,  
7-amino-3-bromometryyli-3-kefeemi-1-S-oksidi-tert-butylikarboksyylaatin asyloinnilla sopivasti valitun aktivoituneen hapon avulla, saadun tuotteen reaktiolla pyridiini-2- tai -4-tioniin ja sen jälkeisellä happoryhmien suojausryhmien eliminoinnilla.

## (57) Sammandrag

Förfarande för framställning av cefalosporiner, dess allmänna formel är:



där

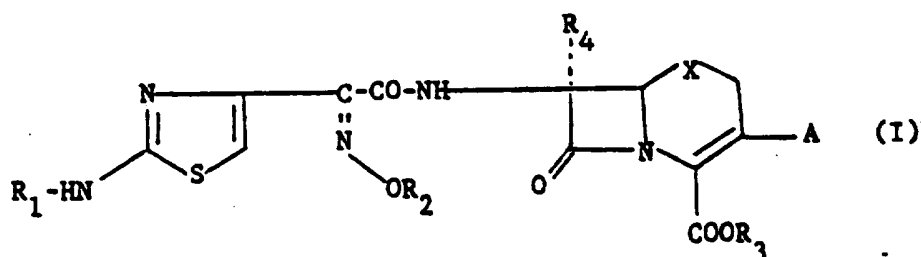
- $R_1$  är H eller  $CH_3$ ,  $R_2$  är  $CH_3$ , eller  $R_1$  och  $R_2$  bildar en 1,3-propylengrupp,
- $R_3$  är alkyl, alkenyl, nedre alkynyl eller  $CH_2COO$ alkyl,
- $R_4$  är H eller OH, S är i position 2 eller 4 i pyridinkärnan,
- A är H eller katjon eller ester eller lätthydroliserad hemiacetal, och
- X är ett derivat av en oorganisk eller organisk syra, med acylation av 7-amino-3-bromometyl-3-cefem-1-S-oxid-tert-butylkarboxylat med en lämpligt vald aktiverad syra, med en reaktion mellan den framställda produkten och pyridin -2- eller -4-tion och därefter med eliminering av syragruppernas skyddsgrupper.

Menetelmä uusien pyridiini-tiometyyli-kefalosporiinijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya pyridin-tiometyl-cefalosporinderivat

Keksintö kohdistuu kefalosporiinijohdannaisten valmistusmenetelmään, esittäen nimenomaan lääkinnällisesti merkittäviä ominaisuuksia mainituista johdannaisista, jotka ovat uusia kemiallisia tuotteita.

- 5 Erityisesti keksintö liittyy uusien asemassa 3 pyridiinitiometyyliryhmällä substituotujen kefalosporiinien valmistukseen.

Belgialainen patentti 866 038 esittelee seuraavaa yleiskaavaa vastaavan kefalosporiinisulfoksidi ja -sulfonisarjan:



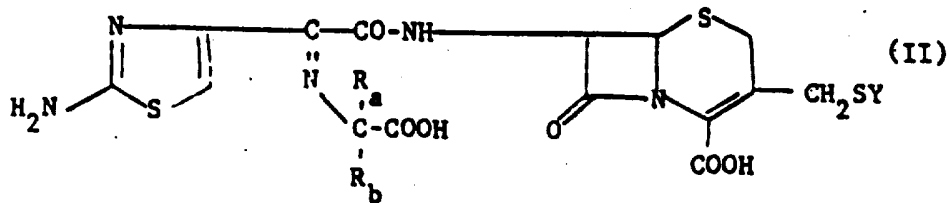
X = SO, SO<sub>2</sub>.

- 10 A:ta tarkoittavina radikaaleina patentti mainitsee erityisesti CH<sub>2</sub>SR<sub>5</sub>-ryhmiä, joissa R<sub>5</sub> voi olla pyridyyli, mahdollisesti substituotuna.

- 15 Kaavan (I) mukaisia kefalosporiineja pidetään yleisesti ottaen hyvin voimakasta bakteerivaikutusta omaavina, niin gram+ kuin gram- -bakteereita vastaan ja ne ovat myös hyvin tehokkaita penisillinaasia muodostavien stafylokokkien vastustajia.

74710

Toisaalta Saksan Liittotasavallan patenttihakemus 2 921 332 esittelee kefalosporiiniiryhmän, jonka yleiskaava on:



jossa Y erityisesti voi olla



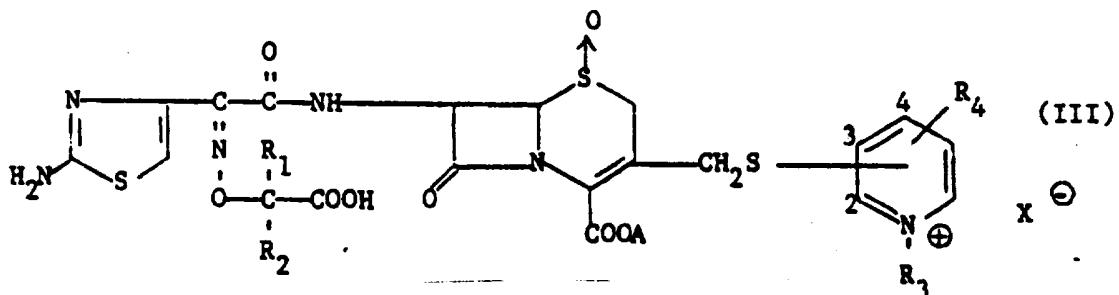
Nämä kefalosporiinit esitellään laajaspektrisinä antibiootteina.

5

Keksinnön kohteena ovat uudet kefalosporiinit, jotka omaavat edellä mainittujen patenttien käsittelemistä yhdisteistä kokonaan eroavan bakteriprofiilin. Keksinnön yhdisteillä on näet huomattava vaikutus suolistobakteereihin,  $\beta$ -laktamaaseja tuottavat yhdisteet mukaanluettuina, hyvä vaikutus Pseudomonas'iin ja heikko vaikutus stafylokokkeihin.

10

Aikaansaadut uudet kefalosporiinit vastaavat seuraavaa yleiskaavaa:



jossa:

$R_1$  merkitsee vetyä tai metyyliryhmää,

$R_2$  merkitsee metyyliryhmää,

tai vielä:

5  $R_1$  ja  $R_2$  yhdessä huomioonotettuina merkitsevät 1,3 propyleeni-ryhmää,

$R_3$  merkitsee alempaa alkyyliryhmää, alempaa alkenyyli-ryhmää tai alempaa alkynyyli-ryhmää, tai vielä  $\text{CH}_2\text{COO-}$  Alk-ryhmää (Alk merkiten alempaa alkyyliryhmää)

10  $R_4$  tarkoittaa H tai OH vapaassa asemassa pyridiinirenkaassa, tiometyyliryhmän rikkiatomin ollessa orto- tai para-asemassa pyridiinirenkaan tyypen nähden,

A on vety,

15  $X^\ominus$  on farmaseuttisesti hyväksyttävän epäorgaanisen tai orgaanisen hapon anioni kuten kloridi, bromidi, asetaatti, trifluoriasetaatti, formiaatti,...

Tietyissä olosuhteissa on myöskin mahdollista muuttaa kvaternääristä ammoniumia suolaksi kefeemi-ytimen kantaman karboksyyli-ryhmän vaikutuksesta. Tässä tapauksessa  $X^\ominus$  ei ole olemassa.

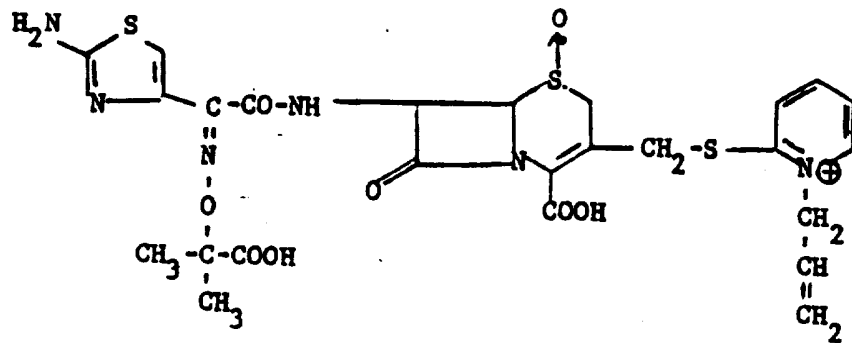
20 Nämä sisäiset suolat muodostavat olennaisen osan keksinnöstä.

Hakemuksessa:

- Termi "alempi alkyyli" tarkoittaa jopa 4 hiiliatomia sisältävää tyydyttynyttä alifaattista hiilivetyradikaalia.
- 25 - Termi "alempi alkenyyli" tarkoittaa jopa 4 hiiliatomia sisältävää kaksoissidoksellista alifaattista hiilivetyradikaalia.
- Termi "alempi alkynyyli" tarkoittaa jopa 4 hiiliatomia sisältävää kolmoissidoksellista alifaattista
- 30 hiilivetyradikaalia.

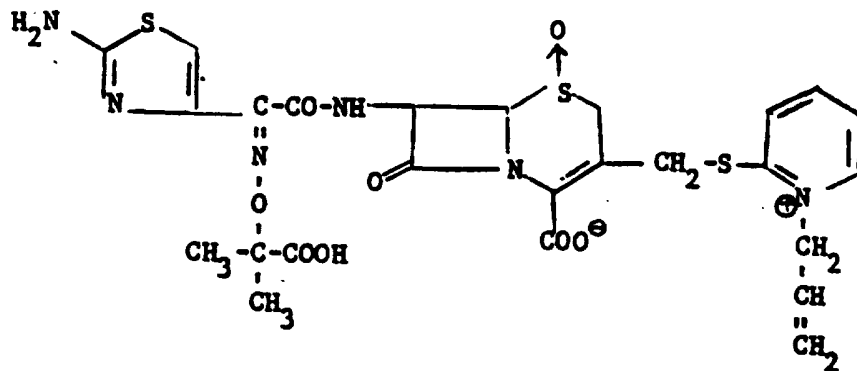
Keksintö kohdistuu nimenomaan kaavaa III vastaaviin yhdisteisiin, valittu seuraavien joukosta:

- 5 - 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(2-karboksi-2-propyylioksi-imino)asetamido]-3-(N-allyyli-2-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-1-S-oksidi-4-karboksylihapon farmaseuttisesti hyväksyttävä, epäorgaaninen tai orgaaninen syn-isomeerin kvaternäärinen suola, kaavalla



ja mainitun suolan amiiniryhmän mahdollisesta salifikaatiosta syntyneet tuotteet,

- 10 - ja edellä olevan hapon syn-isomeerin sisäinen kvaternäärinen suola, sanotun tuotteen kaavan ollessa:

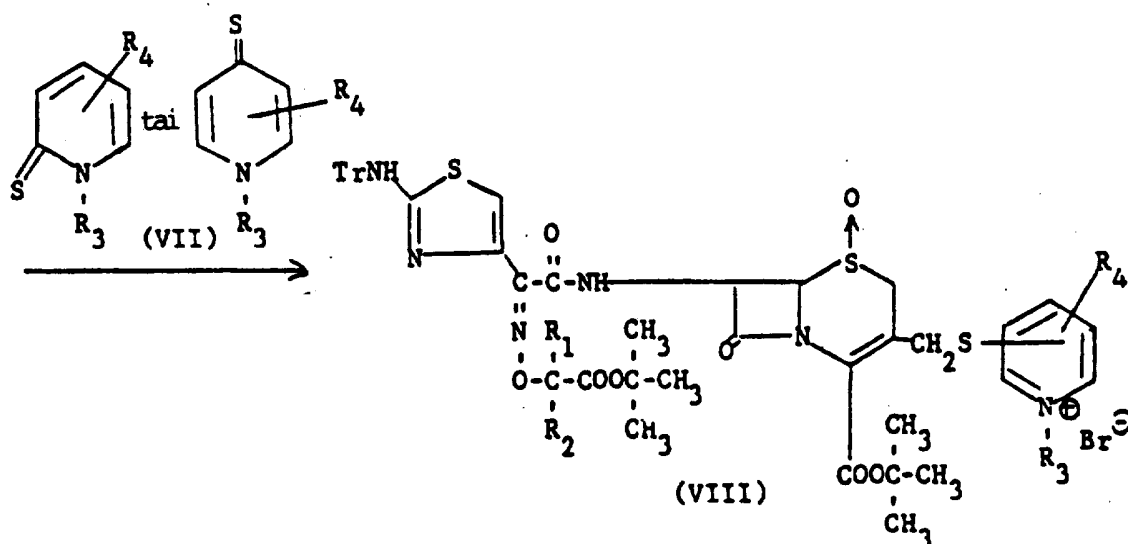
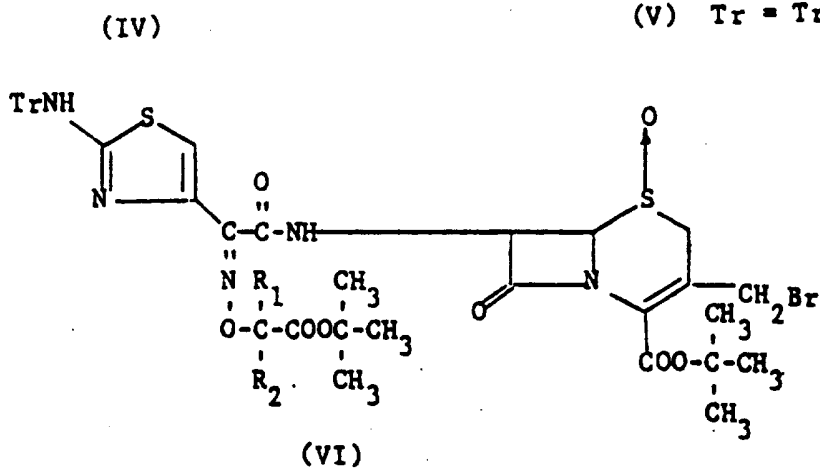
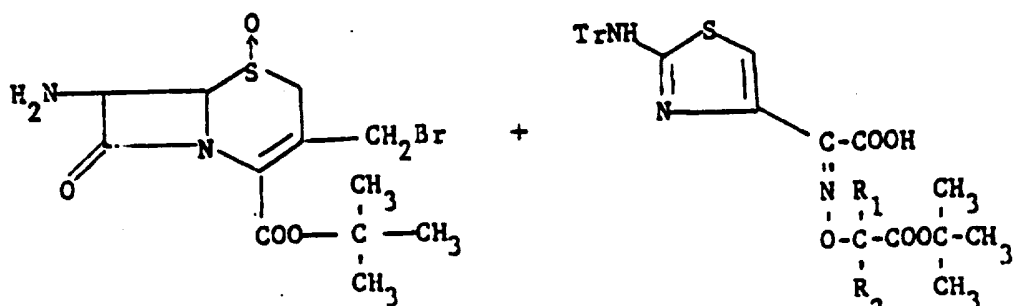


ja tuotteet, jotka on saatu sanotun sisäisen suolan aminoryhmän mahdollisesta salifikaatiosta.

- 15 Keksintö kohdistuu erikoisemmin 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(2-karboksi-2-propyylioksi-imino)asetamido]-3-(N-allyyli-2-pyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-1-S-oksidi-4-karboksyliin hapon syn-isomeerin trifluoroasetattiin tai sitten sanotun hapon kloorihydraatin bromidiin taikka sanotun hapon kloorihydraatin kloridiin.

74710

Keksintö kohdistuu kaavaa III vastaavien yhdisteiden valmistusmenetelmiin:

H<sup>+</sup>

→ (III)

Ensimmäinen vaihe käsittää 7-amino-3-bromometyyli-3-kefeemi-1-S-oksidi-tert-butyylikarboksylaatin (IV) asyloimisen hapon (V) avulla. Ennen kuin asyloimisreaktio tapahtuu, on suotavaa, että hapon (V) aminoryhmää substituoidaan jälkeinpäin helposti poistettavalla suojausryhmällä. Voidaan käyttää tavallisesti orgaanisten synteisien yhteydessä amiinien suojaukseksi käytettäviä ryhmiä, erityisesti trityyliryhmää. Asyloimisreaktion tapahtuessa on tarpeellista ryhtyä yhdisteen (V) karboksyyli-ryhmän aktivoimiseen, mieluummin anhydridiksi muuttaen jonkun karbodiimidin, tavallisesti disykloheksyylikarbodiimidin, avulla.

Aktivoimisreaktio suoritetaan sopivassa orgaanisessa liuotuksessa kuten tetrahydrofuraanissa noin 0 ja 50°C välisessä lämpötilassa ja mieluummin huoneenlämmössä. Aktivointireaktiota edistetään mahdollisesti lisäämällä jotakin sellaista hydroksyylijohtannaista kuin 1-hydroksibentsotriatsolia.

Näin saatu asyloatioreagenssiluos, josta muodostunut disykloheksyyliurea on poistettu suodattamalla, lisätään yhdisteen (IV) liuokseen sellaisessa polaarissa, aproottisessa liuotuksessa kuin dimetyyli-formamidissa. Reagenssien lisääminen voi myös tapahtua päinvastaisessa järjestyksessä.

Typelle substituentin  $R_3$  tuovan tai mahdollisesti renkaassa  $R_4$ :lla substituoidun pyridiini-2-tionin tai pyridiini-4-tionin (VII) vaikutuksesta yhdisteeseen (VI) saadaan yhdiste (VIII) kvaternäärisen ammoniumbromidin muotoisena.

Reaktio tapahtuu sopivassa polaarissa, aproottisessa liuotuksessa kuten dimetyyli-formamidissa tai N,N-dimetyyliasetamidissa 0° ja 50°C välisessä lämpötilassa mieluummin huoneenlämmössä.

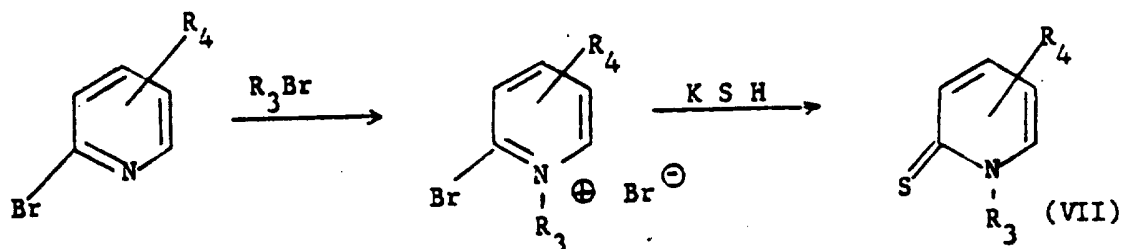
Tuote (VIII) eristetään saostamalla, lisätään liuotinta, kuten isopropyylieetteriä, jossa tuote on huonosti liukenevaa, puhdistetaan tavallisin menetelmin ja varsinkin piidioksidigeeliekromatografiolla.



Tapahtumasarja, joka mahdollistaa bromijohdannaisen (IV) muuttumisen yhdisteeksi (VIII), voidaan myös toteuttaa päinvastaisessa järjestyksessä: bromijohdannaisen (IV) substituointi tionilla (VII), jota seuraa typen asyloiminen hapolla (V).

- 5 Lopuksi, jotta päädyttäisiin yhdisteisiin (III), amiinia suojaavat ryhmät sekä karboksyyli-ryhmät eliminoidaan samanaikaisesti tunnetulla menetelmällä, erityisesti hydrolyysillä happamassa ympäristössä käyttäen orgaanista happoa kuten muurahais-happoa tai trifluorietikkahappoa.
- 10 Mitä tässä menetelmässä käytettyihin raaka-aineisiin tulee, yhdisteet (IV) ja yhdisteet (V) niin kuin myös niiden johdannaiset, joissa amiiniryhmä on suojausryhmän sitoma, ovat tunnetut.

Pyridiinitionit (VII) voidaan valmistaa vastaavista bromopyridiineistä lähtien seuraavan kaavan mukaan:

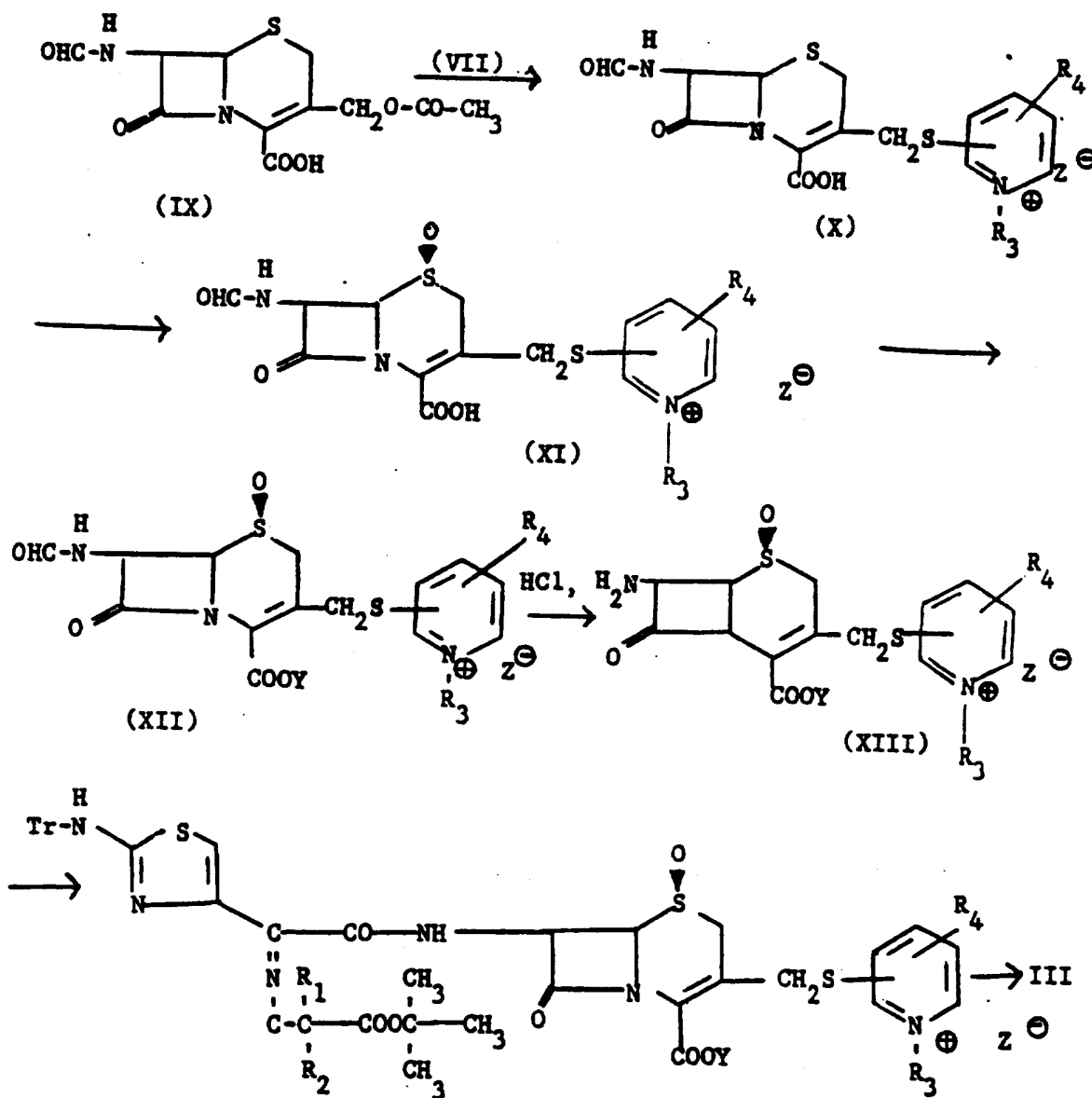


- 15 Tässä esitettyä pyridiini-2-tionin valmistuskaavaa sovelletaan myös pyridiini-4-tionin valmistukseen 4-bromopyridiineistä lähtien.

20 Ensimmäinen vaihe käsittää mahdollisesti substituoidun bromopyridiinin kvaternisoinnin bromidin  $R_3Br$  vaikutuksesta. Tavallisesti reaktio tapahtuu kuumentamalla reagensseja refluksoiden.

Vesiliuoksessa olevan kaliumvetysulfidin vaikutus näin saatuun kvaternääriseen johdannaiseen johtaa pyridiinitioniin (VII).

Keksinnön mukaiset yhdisteet (III) voidaan myös valmistaa 7-formyyliaminokefalosporaanihaposta lähtien alla olevan reaktio-kaavan mukaan:



Tr = trityyli

(XIV)

5

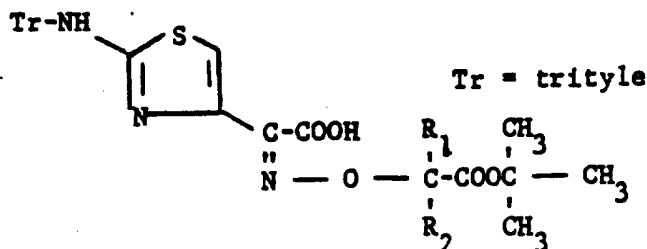
Z = epäorgaaninen anioni

Ensimmäisessä vaiheessa pyridiinitionin (VII) annetaan vaikuttaa 7-formyyliaminokefalosporaanihappoon tai mieluummin tämän alkalisuolaan. Menettely tapahtuu vesiliuoksessa natriumjodidin läsnäollessa, 40 ja 80°C välisessä lämpötilassa. Silloin tuote (X) eristetään pyridiniumjodidin sekä mahdollisesti alkalisuolan muotoisena.

10

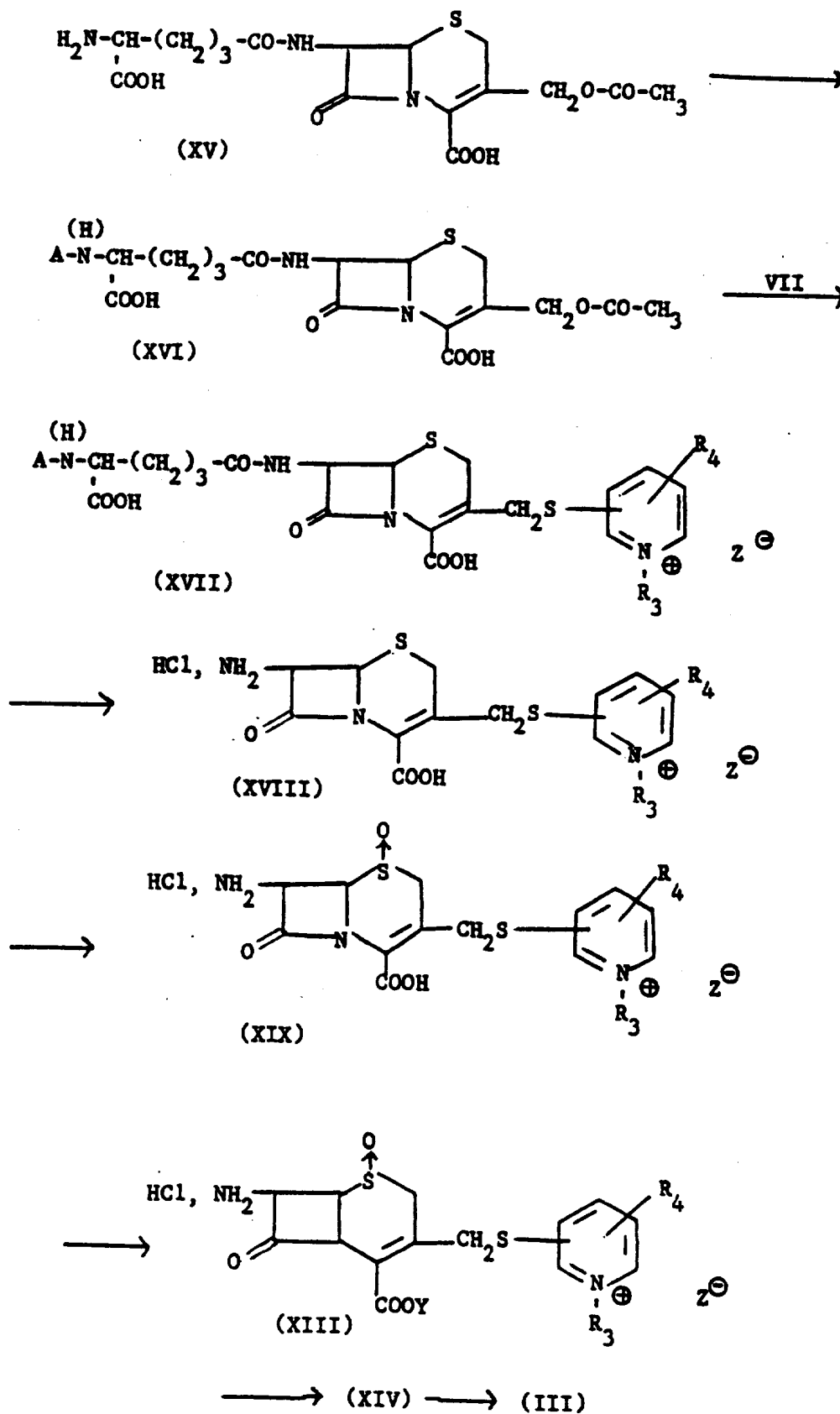
Seuraavaa vaihetta varten karboksyylinen happoryhmä vapautetaan hapon, kuten kloorivetyhapon vaikutuksella, jonka jälkeen pyridiniumjodidi muutetaan stabiliteettisistä kloridiksi johtamalla se ioninvaihtokolonnin läpi.

- 5 Tuote (X) muutetaan kaavaa (XI) vastaavaksi sulfoksidiksi vetyperoksidilla tai perhapolla kuten metaklooriperbentsoehapolla. Sulfoksidi (XI) muutetaan siis esteriksi (XII), jossa Y merkitsee myöhemmin helposti poistettavaa ryhmää kuten difenyyylimetyyli-tert-butyli- tai trimetyylisilyyliryhmää.
- 10 Yhdiste (XII) deformatoidaan nitroamiinissa, esimerkiksi metanolissa tionyylikloridin vaikutuksesta. 7-aminoyhdiste eristetään kloorihydraatin muotoisena (XIII). Tämä viimeinen asyloidaan työssä seuraavan kaavan mukaisen hapon kloridia käyttäen:



- 15 Asyloimisreaktio tapahtuu sellaisessa liuottimessa kuin metyleenikloridissa dimetyylianiiliinin läsnäollessa. Näin saadaan suojattua kefalosporiinia (XIV), joka voimakkaasti happamassa ympäristössä käsiteltynä johtaa keksinnön mukaisiin yhdisteisiin (III). Suojauksen poistamisen suoritukseen voidaan käyttää erityisesti kloorivetyhappo-muurahaishapposeosta tai myös tri-
- 20 fluorietikkahappoa.

Yhdisteet (III) voidaan myös valmistaa C-kefalosporiinista lähtien seuraavan reaktiokaavion mukaisesti.



Ensimmäinen vaihe muodostuu siitä, että C-kefalosporiinin primääristä amiiniryhmää estetään reagoimasta A-suojausryhmällä, tunnetun menetelmän mukaan.

5 Käytettävien suojausryhmien piiristä voidaan mainita ftalidyyliryhmä tai etoksikarbonyyliryhmä. Yhdisteestä (XVI) lähtien saadaan kvaternääristä yhdistettä (XVII) pyridiinitionin (VII) vaikutuksesta. Prosessi tapahtuu vesiliuoksessa natriumjodidin ja natriumbikarbonaatin läsnäollessa, minkä tarkoituksena on suolanmuodostus lähtöaineen karboksyylliryhmien kanssa.

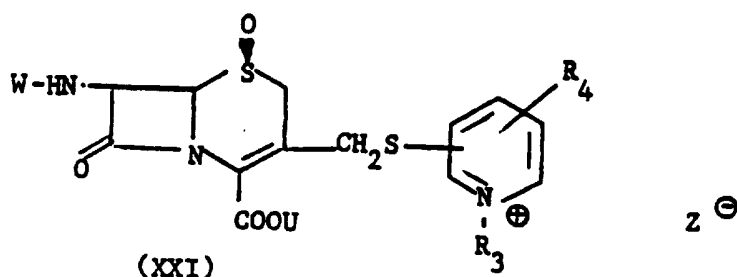
10 Sitten katkaistaan yhdisteen (XVII) asyyliketju. Kun yhdisteen (XVII) karboksyylliryhmien reaktiokyky on estetty esimerkiksi trimetyylisilyyliesterin muodostamisella, asyyliketjun katkaisu suoritetaan fosforipentakloridilla alkoholissa, kuten metanolissa tai diolissa, kuten 2,3-butaanidiolissa. Näin eristetään  
15 yhdiste (XVIII) primäärin amiinin kloorihydraatin ja pyridiniumkloridin muodossa ( $X^- = Cl^-$ ).

Yhdiste (XVIII) muutetaan vastaavaksi sulfoksidijohdannaiseksi (XIX) orgaanisen perhapon kuten metakloroperbentsoehapon avulla happamassa ympäristössä.

20 Happo (XIX) esteröidään esteriksi (XIII) labiilin ryhmän kuten difenyyylimetyyli- tai tertiäärisen butyyliiryhmän avulla, tai suojataan trimetyylisilyyliryhmällä.

Yhdisteestä (XIII) lähtien päädytään yhdisteisiin (III) kahdessa vaiheessa kuten edellä esitetään.

25 Yhdisteet (XII), (XIII) ja (XIX) ovat uusia ja ovat keksinnön menetelmän avaintekijät. Ne voidaan uudelleen ryhmittää seuraavaan yleiskaavaan:



5 jossa  $R_3$ ,  $R_4$  ja  $Z$  ovat sellaisia kuin ne ylempänä on määritelty,  $U$  on vety tai hydrolyysillä tai hydrogenolyysillä helposti eliminoitava ryhmä ja  $W$  merkitsee vetyä tai formyyliryhmää. Ylempänä olevat yhdisteet (XXI), niin kuin myös niiden mahdolliset happoadditio- tai mineraalisuolat, edustavat keksinnön yhtä toteutusta.

10 Kaavan (XXI) yhdisteet, jossa  $U$ ,  $R_4$  ja  $W$  ovat vety,  $R_3$  on allyyli ja  $Z$  on kloori, ja sen kloorihydraatti, niin kuin myös yhdistettä (XXI), jossa  $U$  ja  $R_4$  ovat vety,  $W$  on formyyli,  $R_3$  on allyyli ja  $Z$  on kloori, ovat edullisia välituotteita.

Seuraavat esimerkit mahdollistavat keksinnön ulottuvuuden paremman ymmärtämisen.

Niin kuin on tavallista tässä yhdisteryhmässä, keksinnön mukaisilla tuotteilla ei ole selvää sulamispistettä, vaan ainoastaan hajoamispisteitä, jotka eivät tee mahdolliseksi tuotteiden karakterisointia.

- 5 Tuotteet karakterisoidaan siis niiden ydinmagneettisen värähtelyspektrin avulla, 60Hz:illä, sisäisen vertailuaineen ollessa heksametyylidisiloksaani.

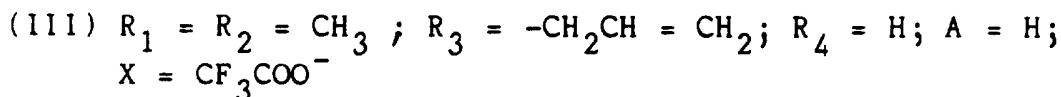
Käytetään seuraavia lyhenteitä:

- 10           - S           : singletti  
              - D           : dubletti  
              - T           : tripletti  
              - Q           : kvadrupletti  
              - D:n D       : dubletin dubletti  
 15           - S.e.         : laajennettu singletti  
              - M           : multiplletti  
              - AB         : AB-järjestelmä  
              - J           .: merkitsee kytketymisvakiota

- 18 Sitäpaitsi, jokaisen tapauksen kohdalla on suoritettu alkuaineiden mikroanalyytit, niiden ollessa annettujen kaavojen kanssa yhtäpitäviä.

#### ESIMERKKI 1

7-[2(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(2-karboksi-2-propyylioksi-imino)asetamido]-3-(2-N-allylipyridiniotiometryyli)-3-kefeemi-l-S-oksidi-4-karboksylihapon trifluoriasetaatin syn-isomeeri (CM  
 15 40874)



a) N-allylipyridiini-2-tioni  
 .....

74710

5 g 2-bromopyridiinin ja 4,2 g allylibromiidin seosta kuumentetaan ja pidetään 2 h ja 30 min 70°C lämpötilassa. 10 ml asetonia lisätään, N-allyyli 2-bromopyridiinikiteitä sentrifugoidaan ja pestään asetonilla ja sen jälkeen eetterillä ja kuivatetaan.

Kaliumrikkivetyliuos valmistetaan antamalla rikkivedyn virrata liuokseen, joka koostuu 2,6 g:sta kaliumia 40 ml:ssa vettä, kunnes fenoliftaleiini tulee värittömäksi. Silloin lisätään 2 g edellä saatua tuotetta ja seosta ravistetaan 15 min 20°C:n lämpötilassa. Uutetaan kolme kertaa 50 ml:lla metyleenikloridia, liuos kuivatetaan magnesiumsulfaatin yllä ja liuotin haihdutetaan kuiviin.

Näin saadaan 1 g N-allylipyridiini-2-tionia keltaisen öljyn muodossa.

b) 7-[2-(2trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(2-t-butoksykarbonyyli-2-propyylioksi-imino)asetamido]-3-bromometyyli-3-kefeemi-1-S-oksidi-4-tert-butyylikarboksylaatin syn-isomeeri.

(VI)  $R_1 = R_2 = CH_3$

5 g:n 7-amino-3-bromometyyli-3-kefeemi-1-S-oksidi-4-tert-butyylikarboksylaatin kloorihydraatin ja 90 ml:n metyleenikloridin liuokseen lisätään 1,72 ml trietyyliamiinia, 7,57 g 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(2-t-butoksykarbonyyli-2-propyylioksi-imino)etikahappoa, 2,84 g disykloheksyylikarbodiimidia ja 0,1 g hydroksibentsotriatsolia. Seosta ravistellaan 15 h huoneenlämmössä, jonka jälkeen muodostunut disykloheksyyliurea suodatetaan.

Liuottimen haihduttua jäännös kromatografoidaan piidioksidi-geelikolonnia käyttäen (250 g). Eluoitaessa heksaani-etyyliasetattiseoksella 50-50 (til./til.) saadaan 4,3 g toivottua ainetta.



NMR spektri

1H 8,70 ppm (NH-Trit, S) - 1H 8,07 ppm (NH-CO, D, J = 9 Hz)  
 - 15 H 7,25 ppm (H Trit, S) - 1 H 6,72 ppm (H tiatsoli, S) -  
 1 H 5,88 ppm (H<sub>7</sub>, D:n D, J<sub>1</sub> = 9 Hz, J<sub>2</sub> = 4 Hz) - 1 H 4,96 ppm  
 5 (H<sub>6</sub>, D, J = 4 Hz) - 2 H 4,50 ppm (CH<sub>2</sub>Br, AB, J<sub>AB</sub> = 12 Hz) -

2 H 3,77 ppm (CH<sub>2</sub> 2:ssa laaj. S) 9 H 1,45 ppm ( $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ , S)

- 6 H 1,37 ppm ( $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ , S) - 9 H 1,27 ppm ( $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ , S).

10 c) 7-[2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(2-t-butoksykarbonyyli-  
 2-propyylioksi-imino)asetamido]-3-(2-N-allylipyridinio-tiometyyli)-  
 3-kefeemi-1-S-oksidi-4-t-butyylikarboksylaatin bromidin syn-isomeeri

(VIII) R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>-CH = CH<sub>2</sub>; R<sub>4</sub> = H

0,7 g edellisessä kohdassa saadun bromijohdannaisen ja  
 0,14 g N-allylipyridiini-2-tionin seosta 4 ml:ssa N,N-dimetyy-  
 liasetamia pidetään kolme tuntia 20°C lämpötilassa. Saoste-  
 15 taan lisäämällä isopropyylieetteriä, kiinteä aine sentrifugoi-  
 daan ja pestään isopropyylieetterillä. Kiinteä aine liuotetaan  
 mahdollisimman pieneen määrään metyleenikloridia ja kromatografi-  
 oidaan käyttäen 20 g:n piidioksidigeelikolonnia.

20 Eluoimalla metyleenikloridi-metanoli seoksella 90-10 (til./til.)  
 saadaan 0,65 g toivottua tuotetta.

d) - CM 40 874

0,57 g ylempänä saadun suojatun tuotteen liuosta pidetään 45  
 min 20°C lämpötilassa 6 ml:ssa trifluorietikkahappoa. Liuos

konsentroidaan tyhjiössä 3 ml:n tilavuuteen ja saostetaan lisäämällä eetteriä. Kiinteä aine sentrifugoidaan ja kuivatetaan.

Näin saadaan 0,39 g toivottua tuotetta.

### NMR spektri

- 5 1 H 9,05 ppm ( $H_6$ , pyridiini, D,  $J = 5$  Hz) - 1 H 8,50 ppm  $NHCO$ ,  
 D,  $J = 9$  Hz) - 1 H 8,35 ppm ( $H_4$ , pyridiini, M) - 1 H 8,20 ppm  
 ( $H_3$ , pyridiini, D,  $J = 7$  Hz) - 1 H 7,95 ppm ( $H_5$ , pyridiini,  
 M) - 4 H 7-10 ppm (2  $COOH$ ,  $NH_2$ ) - 1 H 6,82 ppm (H tiatsoli,  
 S) - 2 H 6,0 ppm ( $H_7$  ja  $CH_2$ , M) - 5 H 5,0-5,6 ppm ( $CH_2N^+$ ,  $CH_2=$   
 10 ja  $H_6$ , M) - 1 H 4,5 ppm ( $CH_2S$ , AB:n A,  $J_{AB} = 13$  Hz) - 1 H  
 4,32 ppm ( $CH_2S$ , AB:n B,  $J_{AB} = 13$  Hz) - 1 H 4,0 ppm ( $CH_2S \rightarrow O$ ,  
 AB:n A,  $J_{AB} = 17$  Hz) - 1 H 3,8 ppm ( $CH_2S \rightarrow O$ , AB:n B,  $J_{AB} =$   
 17 Hz) - 6 H 1,45 ppm ( $\begin{array}{c} \text{---C---CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ , S).

### ESIMERKKI 2

- 15 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(2-karboksi-2-propyylioksi-imino)  
 asetamido]-3-(2-N-allylipyridinio-tiometyyli)-3-kefeemi-1-S-  
 oksidi-4-karboksyylihapon bromidin syn-isomeerin kloorihydraatti.

(CM 40 874 b)

- 20 9,3 g 1c) esimerkissä saatua suojattua yhdistettä liuotetaan  
 55 ml:aan 99% muurahaishappoa, jonka jälkeen lisätään tipoittain  
 3,3 ml konsentroitua kloorivetyhappoa ja pidetään 1 tunti  $25^\circ C$ :ssa  
 ravistellen. Muodostunut kiinteä aine suodatetaan ja pestään  
 25 ml:lla 50% muurahaishappoa. Suodos haihdutetaan tyhjiössä  
 25 kuiviin huoneenlämpötilassa. Jäännös liuotetaan jälleen 100  
 ml:aan absoluuttista etanolia ja haihdutetaan uudelleen kuiviin  
 tyhjiössä huoneenlämpötilassa. Jäännös liuotetaan vielä kerran  
 50 ml:aan metanolia ja liuos kaadetaan ravistellen 300 ml:aan  
 eetteriä. Saostuma sentrifugoidaan ja pestään eetterillä.

74710

Näin saadaan 6,5 g odotettua tuotetta, jota puhdistetaan liuot-  
tamalla se 50 ml:aan metanolia, liuosta kaadetaan ravistellen  
ja hitaasti 300 ml:aan eetteriä.

5 Sentrifugoinnin ja kuivattamisen jälkeen saadaan lopuksi  
6,2 g CM 40 874 b.

### NMR spektri

10 1 H 9,10 ppm ( $H_6$ , pyridiini, D,  $J = 6$  Hz) - 1 H 8,80 ppm ( $NHCO$ ,  
D,  $J = 9$  Hz) - 1 H 8,35 ppm ( $H_4$ , pyridiini, T,  $J = 8$  Hz) -  
1 H 8,22 ppm ( $H_3$ , pyridiini, D,  $J = 8$  Hz) - 1 H 7,94 ppm ( $H_5$ ,  
pyridiini, T,  $J = 6$  Hz) - 1 H 7,00 ppm (H tiatsoli, S) - 2 H  
6,00 ppm ( $H_7$  ja  $-CH=$ , M) - 5 H 5-5,5 ppm ( $H_6$ ,  $CH_2N^+$ ,  $CH_2=$ , M)  
- 2 H 4,45 ppm ( $CH_2S$ , M) - 2 H 4,0 ppm ( $CH_2S \rightarrow O$ , M)

### ESIMERKKI 3

15 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(2-karboksi-2-propyylioksi-imino)  
asetamido]-3-(2-N-allylipyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-l-S-oksi-  
di-karboksylihapon syn-isomeerin sisäinen suola (CM 40 874 a).

20 0,3 g:aan esimerkissä 2 saatua CM 40 874 b-liuosta lisätään  
0,7 g ioninvaihtohartsia Amberlite IRA 400 asetaattimuodossa  
ja ravistellaan 35 min huoneenlämpötilassa. Suodatetaan hartsi,  
joka pestään vedellä. Liuos haihdutetaan tyhjässä kuiviin huone-  
neenlämpötilassa. Jäännös kerätään 10 ml:aan etanolia, haihdu-  
tetaan tyhjässä kuiviin tavanmukaisessa lämpötilassa. Jäännös  
kerätään eetteriin ja kiinteä aine sentrifugoidaan. Kuivaamisen  
jälkeen saadaan 0,210 g toivottua sisäistä suolaa.

### 25 NMR spektri

1 H 8,5 ppm ( $NHCO$ , D,  $J = 9$  Hz) - 1 H 8,0 ppm ( $H_6$  pyridiini,  
D,  $J = 6$  Hz) - 1 H 7,45 ppm ( $H_3$  pyridiini, D,  $J = 8$  Hz) -

- 1 H 7,30 ppm ( $H_4$  pyridiini, M) - 2 H 7,25 ppm ( $NH_2$ ; laaj. S)  
 - 2 H 6,80 ppm (H tiatsoli, +  $H_5$  pyridiini, M) -  $\frac{2}{2}$  H 6,00 ppm  
 ( $H_7$  ja  $-CH=$ , M) - 7 H 5,10 ppm ( $H_6$ ,  $CH_2N^+$ ,  $CH_2S-$ ,  $CH_2=$ , M) -  
 1 H 4,25 ppm ( $CH_2S \rightarrow O$ , AB:n A,  $J_{AB} = 17$  Hz) - 1 H 3,80 ppm
- 5 ( $CH_2S \rightarrow O$ , AB:n B,  $J_{AB} = 17$  Hz) - 6 H 1,45 ppm ( $-C \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ , S).

### ESIMERKIT 4 - 9

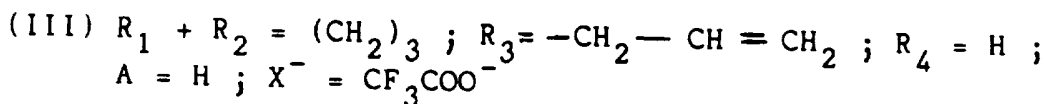
Menetellään samoin kuin lc)esimerkissä - b)esimerkin bromijohdannaisesta lähtien - käytetyn pyridiinitionin luonnetta muunnellen.

- 10 Poistamalla sen jälkeen näin saatujen tuotteiden suojaus, niin kuin ld)esimerkissä on määrätty - saadaan eri III-yhdisteet, joita on koottu taulukkoon 1.

- 15 Taulukossa ilmaistaan, paitsi saatujen III-tuotteiden rakenteet ja ominaisuudet, myös bromijohdannaisen ja tionin välisen substituutioreaktion kokeelliset olosuhteet (lämpötila ja kesto-aika), jotka vaihtuvat käytettyjen reagenssien mukaan.

### ESIMERKKI 10

- 20 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(1-karboksi-1-syklobutylioksi-imino)asetamido]-3-(2-N-allyylipyridinotiometyyli)-3-kefeemi-1-S-oksidi-4-karboksylihapon trifluoriasetaatin syn-isomeeri



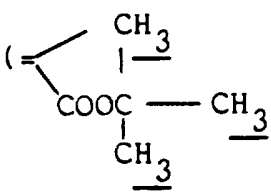
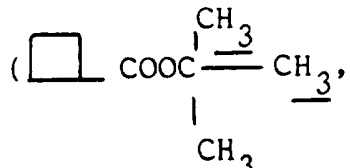
- 25 a) 7-[2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(1-t-butoksykarbonyyli-1-syklobutylioksi-imino)asetamido]-3-bromometyyli-3-kefeemi-1-S-oksidi-4-t-butylikarboksyylaatin syn-isomeeri.

Liukseen, joka sisältää 4,4 g 7-amino-3-bromometyyli-3-kefeemi-  
 1-S-oksidi-4-t-butylikarboksylaatin kloorihydraattia 70 ml:ssa  
 vedetöntä metyleenikloridia lisätään typpi-ilmakehässä 1,5 ml  
 trietyyliamiinia, 5,1 g 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-  
 5 (1-t-butoksikarbonyyli-1-syklobutylioksi-imino)etikkahapon  
 syn-isomeeria, 2,4 g disykloheksyylikarbodi-imidia ja 0,1 g  
 1-hydroksibentsotriatsolia. Sekoitetaan tunnin ajan huoneenläm-  
 pötilassa, jonka jälkeen muodostunut disykloheksyyliurea suoda-  
 tetaan ja liuos konsentroidaan tyhjässä 20 ml:n tilavuuteen.  
 10 Kromatografoidaan piidioksidigeelikolonnilla (150 g).

Eluoimalla 40-60 (til./til.) etyyliheksaaniasettaattiseoksen  
 kanssa saadaan, liuottimen haihduttua, 4,8 g toivottua tuotetta.

#### NMR spektri

1 H 7,90 ppm ( $\text{NHCO}$ , D,  $J = 9$  Hz) - 15 H 7,26 ppm (H aromaattinen,  
 15 S) - 1 H 6,97 ppm ( $\text{NH}$ -trityyli, laaj. S) - 1 H 6,65 ppm (H tiatsoli,  
 S) - 1 H 6,18 ppm ( $\text{H}_7$ , D:n D,  $J_1 = 9$  Hz),  $J_2 = 4,5$  Hz) - 2 H  
 3,4 ppm ( $\text{CH}_2\text{S} \rightarrow \text{O}$ , laaj. S) - 6 H 1,5-2,6 ppm (syklobutyli,

M) - 9 H 1,46 ppm (, S) - 9 H 1,36 ppm  
 (, S).

20 b) 7-[2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(1-t-butoksikarbonyyli-  
 1-syklobutylioksi-imino)asetamido]-3-(2-N-allylipyridinio-  
 tionometyyli)-3-kefeemi-t-butylikarboksylaatin bromidin syn-iso-  
 meeri.

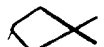
Käyttäen 9a)esimerkin bromijohdannaista - ja samoin menetellen  
 kuin 1c)esimerkissä, saadaan N-allylipyridiini 2-tionin kanssa  
 25 toivottua tuotetta värittömän kiinteän aineen muodossa.

c) - CM 40 914

Edellä olevasta tuotteesta lähtien suoritetaan suojauksen pois-  
 taminen kuten 1d)esimerkissä määrätään.

NMR spektri

74710

1 H 9,05 ppm ( $H_6$  pyridiini, D,  $J = 6$  Hz) - 1 H 8,20 ppm ( $NH$  - CO, D,  $J = 9$  Hz) - 3 H 7,6-8,5 ppm ( $H_3, H_4, H_5$  pyridiini, M) - 1 H 6,85 ppm (H tiatsoli, S) - 2 H 6,0 ppm ( $H_7$  ja = CH, M) - 5 H 4,8-5,5 ppm ( $H_6, CH_2 =, CH_2N^+, M$ ) - 2 H 4,40 ppm ( $CH_2S$ , laaj. S) - 2 H 3,85 ppm ( $CH_2S \rightarrow O$ , laaj. S) - 6 H 1,5-2,6 ppm ( , M).

ESIMERKIT 11-12-13

10 Tehdään kuten 10b) esimerkissä - 10a) esimerkin bromijohdannaisesta lähtien - käytetyn pyridiinitionin luonnetta muunneltaessa.

Suorittamalla sen jälkeen suojauksen poistaminen niin kuin 1d) esimerkissä määrätään, saadaan taulukkoon 2 kootut III-yhdisteet.

ESIMERKKI 14

15 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(1-karboxyyli-1-etyylioksi-imino)asetamidō]-3-(2-N-allylipyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-1-S-oksidi-4-karboxyylihapon trifluoriasetaatin syn-isomeeri

(III)  $R_1 = H$  ;  $R_2 = CH_3$  ;  $R_3 = CH_3$  ;  $R_4 = H$  ;  $A = H$  ;  
 $X^- = CF_3COO^-$

20 Menetellään kuten 1) esimerkissä, mutta korvaamalla b) vaiheessa 2-(trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(2-t-butoksykarboxyyli-2-propyylioksi-imino)etikahapon syn-isomeeri 2-(trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(1-t-butoksykarboxyyli-1-etyylioksi-imino)-etikahapon syn-isomeerilla.

25 c) ja d) vaiheet tapahtuvat samalla tavalla toivottuun yhdisteeseen CM 40 800 johtaen.

74710

NMR spektri

- 1 H 9,0 ppm ( $H_6$  pyridiini, M) - 0,4 H 8,65 ppm ( $NHCO$ , D,  $J = 9$  Hz) - 0,6 H 8,60 ppm ( $NHCO$ , D,  $J = 9$  Hz) - 1 H 8,32 ppm ( $H_4$  pyridiini, M) - 1 H 8,10 ppm ( $H_3$  pyridiini, D,  $J = 6$  Hz) -
- 5 1 H 7,80 ppm ( $H_5$  pyridiini, M) - 4 H 7,20 ppm ( $NH_2$ , 2  $COOH$ , laaj. S) - 0,6 H 6,82 ppm (H tiatsoli, S) - 0,4 H 6,80 ppm (H tiatsoli, S) - 1 H 5,92 ppm ( $H_7$ , D:n D,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 4$  Hz) - 1 H 5,0 ppm ( $H_6$ , M) - 1 H 4,60 ppm ( $\begin{array}{c} CH \\ | \\ CH \end{array}$ , M) - 1 H 4,50 ppm ( $\begin{array}{c} CH_2 \\ | \\ S \end{array}$ , D,  $J = 12$  Hz) - 1 H 4,35 ppm ( $\begin{array}{c} CH_2 \\ | \\ S \end{array}$ , D,  $J = 12$  Hz) -
- 10 3 H 4,20 ppm ( $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ N^+ \end{array}$  -, S) - 1 H 4,0 ppm ( $\begin{array}{c} CH_2 \\ | \\ S \rightarrow O \end{array}$ , D,  $J = 17$  Hz) - 1 H 3,87 ppm ( $\begin{array}{c} CH_2 \\ | \\ S \rightarrow O \end{array}$ , D,  $J = 17$  Hz) - 3 H 1,4 ppm ( $\begin{array}{c} CH \\ | \\ CH_3 \end{array}$ , M).

NH - CO-ryhmän ja tiatsolin aiheuttama protonisignaalin kahdentuminen osoittaa, että CM 40 800 on kahden diastereo-isomeerin seoksen muodossa, jotka aiheutuvat epäsymmetrisen hiilen olemassaolosta oksimin substituentissa.

15

ESIMERKKI 15

7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(2-karboksi-2-propyylioksi-imino)asetamido]-3-(2-N-allylipyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-1-S-oksidi-4-karboksylihapon syn-isomeerin trifluoriasetaatti

20 (CM 40 874)

a) 3-(2-N-allylipyridiniotiometyyli)-7-formyyliamino-3-kefeemi-4-kaliumkarboksylaatin jodidi

5,1 g natriumjodidia ja 25 ml vettä sisältävään liuokseen lisätään 17 g kefalosporaanisen 7-formyyliaminohapon kaliumsuolaa ja 12,7 g N-allylipyridiini-2-tionia.

25

Sekoitetaan 4 tuntia 60°C:ssa. Jäähdytyksen jälkeen liuos kaadetaan 1,7 l:aan asetonia, saostuma sentrifugoidaan ja huuhdotaan asetonilla ja sen jälkeen eetterillä. Kuivatetaan tyhjässä.

5 b) 3-(2-N-allylipyridiniotiometyyli)-7-formyyliamino-3-kefeemi-4-karboksyylihapon kloridi

20 g edellä saatua tuotetta liuotetaan 100 ml:aan vettä ja tehdään happamaksi 2N-kloorivetyhapolla kunnes pH on 1,5. Kevyen saostuman nestefaasi erotetaan ja kaadetaan ioninvaihtokolonniin käyttäen Amberlite IRA 68-hartsia kloorihydraatin muodossa. Eluoidaan vedellä. Vesi haihdutetaan kuiviin tyhjässä ja jäännös kerätään absoluuttiseen etanoliin. Haihdutetaan uudelleen kuiviin ja jäännös kerätään eetteriin. Kiinteä aine sentrifugoidaan ja kuivatetaan tyhjässä.

NMR spektri

15 2 H 9,10 ppm (H<sub>6</sub>' pyridiini, NH CO, M) - 1 H 8,45 ppm (H<sub>4</sub>' pyridiini, TD) - 2 H 8,10 ppm (H-CO-N, H<sub>3</sub>' pyridiini, M) - 1 H 7,95 ppm (H<sub>5</sub>' pyridiini, TD) - 1 H 6,00 ppm (CH=, M) - 1 H 5,70 ppm (H<sub>7</sub>, M) - 5 H 4,95-5,40 ppm (H<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup> ja =CH<sub>2</sub>, M) - 2 H 4,45 ppm (CH<sub>2</sub>S 3:ssa, AB, J<sub>AB</sub> = 13 Hz) - 2 H 3,60 ppm  
20 (CH<sub>2</sub>S rengas, AB, J<sub>AB</sub> = 17 Hz).

c) 3-(2-N-allylipyridiniotiometyyli)-7-formyyliamino-3-kefeemi-1-S-oksidi-4-karboksyylihapon kloridi

6 g b):ssä saatua tuotetta liuotetaan 30 ml:ssa muurahaishappoa. 30 ml metanolia lisätään ja liuos jäähdytetään 5°C:een. Lisätään 5 min kuluessa 2,7 g metaklooriperbentsoehappoa. Annetaan lämpötilan nousta 20°C:een ja sekoitetaan 30 min ajan tässä lämpötilassa.

Liukenematon suodatetaan ja saatu liuos kaadetaan 600 ml:aan eetteriä. Kiinteä aine sentrifugoidaan, huuhdotaan eetterillä ja kuivataan tyhjässä.



74710

NMR spektri

1 H 8,96 ppm ( $H_6'$  pyridiini, D,  $J = 6$  Hz) - 2 H 8,30 ppm ( $H_4'$  pyridiini,  $NH$  CO, M) - 2 H 8,10 ppm ( $H_3'$  pyridiini,  $H-CO-N-$ , M) - 1 H 7,80 ppm ( $H_5'$  pyridiini, TD,  $J = 6$  Hz) - 1 H 6,0 ppm ( $CH=$ , M) - 1 H 5,90 ppm ( $H_7$ , M) - 5 H 5,0-5,50 ppm ( $CH_2N^+$ ,  $CH_2=$ ,  $H_6$ , M) - 2 H 4,45 ppm ( $CH_2S$ , AB,  $J_{AB} = 13$  Hz) - 2 H 3,95 ppm ( $CH_2S \rightarrow O$ , AB,  $J_{AB} = 17$  Hz).

d) 3-(2-N-allylipyridiniotiometyyli)-7-formyyliamino-3-kefeemi-1-S-oksidi-4-difenyylimetyylikarboksylaatin kloridi

- 10 4,5 g c):ssä saatua tuotetta liuotetaan 45 ml:aan vettä ja 130 ml difenyylidiatsometaaniliuosta lisätään metyleenikloridiin. Ravistetaan voimakkaasti ja 90 ml absoluuttista etanolia lisätään ja pH pidetään arvossa  $pH = 2$  lisäämällä konsentroitua kloorivetyhappoa.
- 15 45 minuutin kuluttua liuos on väritön. Orgaaninen kerros dekantoidaan ja nestefaasi uutetaan uudelleen metyleenikloridin avulla. Orgaaniset uutteen kootaan ja tiivistetään kuiviin. Jäännös kerätään absoluuttiseen etanoliin ja haihdutetaan uudelleen kuiviin. Jäännös kerätään eetteriin, kiinteä aine sentrifugoidaan
- 20 ja kuivataan tyhjässä.

NMR spektri

1 H 9,10 ppm ( $H_6'$  pyridiini, D,  $J = 5$  Hz) - 1 H 8,45 ppm (CO  $NH$ , D,  $J = 9$  Hz), 1 H 8,20 ppm ( $H_4'$  pyridiini, T,  $J = 7$  Hz) - 1 H 8,10 ppm ( $H$  CO-, S) - 1 H 8,0 ppm ( $H_3'$  pyridiini, D,  $J = 7$  Hz) - 1 H 7,85 ppm ( $H_5'$  pyridiini, T deform.) - 10 H 7,30 ppm (H aromaattinen, M) - 1 H 6,85 ppm (COO  $CH_2$ , S) - 2 H 6,0 ppm ( $H_7 + CH=$ , M) - 5 H 5-5,5 ppm ( $H_6$ ,  $CH_2N^+$ ,  $=CH_2$ , M) - 2 H 4,45 ppm ( $CH_2S$ , AB,  $J_{AB} = 13$  Hz) - 2 H 4,0 ppm ( $CH_2S \rightarrow O$ , AB,  $J_{AB} = 17$  Hz).

74710

e) 3-(2-N-allylipyridinotiometyyli)-7-amino-3-kefeemi-1-S-oksididifenyylimetyylikarboksylaatin kloridin kloorihydraatti

3 g edellä saatua tuotetta liuotetaan 10 ml:aan metanolia inertissä ilmakehässä. Liuos jäädytetään 10°C:een ja viiden minuutin kuluessa lisätään 0,8 ml tionyylikloridia, pitäen lämpötilan 20°C:een alapuolella.

Seosta sekoitetaan sitten 30 min 20°C:ssa ja kaadetaan 300 ml:aan eetteriä. Kiinteä aine sentrifugoidaan ja huuhdotaan eetterillä. Kuivataan tyhjässä fosforianhydridin yllä.

10 f) 7-[2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(2-t-butoksykarbonyyli-2-propyylioksi-imino)asetamido]-3-(2-N-allylipyridinotiometyyli)-3-kefeemi-1-S-oksididifenyylimetyylikarboksylaatin kloridin syn-isomeeri.

15 2-(trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(2-t-butoksykarbonyyli-2-propyylioksi-imino)-etikkahapon syn-isomeerin kloridi.

3,4 g 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-(2-t-butoksykarbonyyli-2-propyylioksi-imino)etikkahapon syn-isomeeria sekoitetaan typpiilmakehässä suspensioksi 20 ml:aan metyleenikloridia. 1,4 g fosforipentakloridia lisätään ja ravistetaan 30 min pitäen lämpötilaa 0°C alapuolella. Liuos kaadetaan 200 ml:aan heksaania. Kiinteä aine sentrifugoidaan ja kuivataan tyhjässä fosforianhydridin yllä. Hapon kloridi käytetään sellaisenaan.

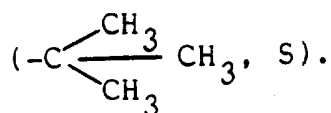
25 3,3 g e)kohdassa saatua johdannaista sekoitetaan typpikaasussa suspensioksi 30 ml:aan metyleenikloridia. Jäädytetään 5°C:een ja lisätään 1,7 ml dimetyylianiilinia ja sen jälkeen edellä saatu hapon kloridi antaen lämpötilan nousta 20°C:een. Tunnin ravistamisen jälkeen liuos pestään 30 ml:lla 0,5N-kloorivetyhappoliuosta. Orgaaninen liuos kuivatetaan ja liuottimet tiivistetään tyhjiössä 10-15 ml:n tilavuuteen. Tämä liuos kaadetaan 30 150 ml:aan isopropyylieetteriä. Kiinteä aine sentrifugoidaan, huuhdotaan isopropyylieetterillä ja kuivataan tyhjässä.

74710

Näin saatu raakatuote kromatografioidaan piidioksidigeelikolon-  
nilla (120 g). Metyleenikloridi-metanoliseoksen 85-15 (til./til.)  
avulla eluoimalla saadaan toivottu tuote.

NMR spektri

- 5 1 H 9,05 ppm ( $H_6'$  pyridiini, D,  $J = 6$  Hz) - 1 H 8,85 ppm ( $NH$   
Trit, laaj. S) - 2 H 8,25 ppm ( $H_4'$  pyridiini,  $NH$  CO, M) -  
1 H 8,0 ppm ( $H_3'$  pyridiini, D,  $J = 7$  Hz) - 1 H 7,80 ppm ( $H_5$ ,  
pyridiini, TD) - 25 H 7,27 ppm (H aromaattinen, M) - 1 H  
6,85 ppm (H tiatsoli, S) - 1 H 6,75 ppm ( $COOCH_2$ , S) - 2 H  
10 5,95 ppm ( $H_7 + CH_2=$ , M) - 5 H 5,0-5,5 ppm ( $CH_2N^+$ ,  $CH_2=$ ,  $H_6$ , M)  
2 H 4,45 ppm ( $CH_2S$ , AB,  $J_{AB} = 13$  Hz) - 2 H 4,0 ppm ( $CH_2S \rightarrow O$ ,  
AB,  $J_{AB} = 17$  Hz) - 6 H 1,40 ppm ( $(CH_3)_2-C-$ , S) - 9 H 1,30 ppm



g) CM 40 874

- 15 1 g f)kohdassa saatua suojattua tuotetta liuotetaan 2 ml:aan  
anisolia ja jäädytetään  $5^\circ C$ :een, ja sitten lisätään 10 ml tri-  
fluorietikkahappoa. Lämpötilan annetaan nousta  $20^\circ C$ :een ja liuosta  
pidetään 2 tuntia tässä lämpötilassa.

- 20 Trifluorietikkahappo haihdutetaan tyhjöissä ja tuote saostetaan  
lisäämällä eetteriä. Tuote sentrifugoidaan, pestään eetterillä  
ja kuivataan.

NMR spektri

- 25 1 H 9,05 ppm ( $H_6'$  pyridiini, D,  $J = 5$  Hz) - 1 H 8,50 ppm  
( $NH$  CO, D,  $J = 9$  Hz) - 1 H 8,35 ppm ( $H_4'$  pyridiini, M) - 1 H  
8,20 ppm ( $H_3'$  pyridiini, D,  $J = 7$  Hz) - 1 H 7,95 ppm ( $H_5'$  pyri-  
diini, M) - 4 H 7-10 ppm (2  $COOH$ ,  $NH_2$ ) - 1 H 6,82 ppm (H tiat-

74710

soli, S) - 2 H 6,0 ppm ( $H_7$  ja  $CH_2=$ , M) - 5 H 5,0-5,6 ppm ( $CH_2N^{\oplus}$ ,  $CH_2=$  ja  $H_6$ , M) - 1 H 4,5 ppm ( $CH_2S$ , AB:n A,  $J_{AB} = 13$  Hz) -  $\overset{1}{H}$  4,32 ppm ( $CH_2S$ , AB:n B,  $J_{AB} = 13$  Hz) - 1 H 4,0 ppm ( $CH_2S \rightarrow O$ , AB:n A,  $J_{AB} = 17$  Hz) - 1 H 3,8 ppm ( $CH_2S \rightarrow O$ , AB:n B,  $J_{AB}$

5 = 17 Hz) - 6 H 1,45 ppm ( $-C \begin{array}{l} \swarrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{array}$ , S).

Tämä tuote on täysin identtinen ensimmäisessä esimerkissä saadun tuotteen kanssa.

### ESIMERKKI 16

10 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(2-karboksi-2-propyylioksi-imino)asetamido]-3-(2-N-allyylipyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-1-S-oksidi-4-karboksyylihapon trifluoriasetaatin syn-isomeeri  
(CM 40 874)

a) 7-(5-ftaali-amino-5-karboksivaleriamido)-3-(2-N-allyyli-pyridinio-tiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihapon jodidi

15 213 g natriumjodidia ja 90 ml vettä sisältävään liuokseen lisätään seos, joka koostuu 71 g:sta N-ftalyyli-C-kefalosporiinia ja 23,2 g:sta natriumbikarbonaattia. Kuumennetaan  $60^{\circ}C$  asteeseen ja pidetään 1 h 45 min tässä lämpötilassa.

20  $10^{\circ}C$  asteeseen jäädytetty seos kaadetaan 5 l:aan asetonia kiihkeästi sekoittaen. Kiinteä aine sentrifugoidaan, huuhdotaan asetonilla ja eetterillä.

25 Tuote kuivataan ja liuotetaan 500 ml:aan vettä. Liuos jäädytetään  $5^{\circ}C$ :een ja tehdään happamaksi lisäämällä 2 N kloorivetyhappoa sekoittaen kunnes pH on 2,5. Kiinteä aine sentrifugoidaan, huuhdotaan pienellä määrällä jäävettä ja kuivataan tyhjässä fosforianhydridin läsnäollessa.

b) Kloridi, 7-amino-3-(2-N-allylipyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylihapon kloorihydraatti

15 g a)kohdassa saatua tuotetta sekoitetaan typpi-ilmakehässä suspensioksi 150 ml:aan metyleenikloridia, jonka jälkeen 13 ml dimetyylianiiliinia ja 12 ml klorotrimetyylisilaania lisätään. Lämpötila kohoaa 32°C:een ja liuosta sekoitetaan tässä lämpötilassa 1 h. Liuos jäädytetään -50°C:een ja siihen lisätään ensin 10 ml dimetyylianiiliinia ja sitten 16 g fosforipentakloridia. Ensin sekoitetaan 1 h -50°C:ssa ja sitten vielä 2 h 30 min -30°C:ssa.

Seos kaadetaan 30 ml 2,3-butaanidiolia ja 200 ml metyleenikloridia sisältävään liuokseen, joka on jäädytetty -20°C:een. Ravistellaan kunnes seoksen lämpötila on kohonnut n. 20°C:een, jonka jälkeen kiinteä aine sentrifugoidaan. Pestään metyleenikloridilla ja sen jälkeen eetterillä sekä kuivataan tyhjässä fosforianhydridin yllä.

NMR spektri

3 H 9,70 ppm ( $\text{CH}_3^{\oplus}$ , laaj. S) - 1 H 9,10 ppm ( $\text{H}_6'$  pyridiini, D, J = 5 Hz) - 1 H 8,50 ppm ( $\text{H}_4'$  pyridiini, D, J = 7 Hz) - 1 H 8,10 ppm ( $\text{H}_3'$  pyridiini, D, J = 7 Hz) - 1 H 7,35 ppm ( $\text{H}_5'$  pyridiini, T) - 1 H 6,05 ppm ( $\text{CH}=\text{}$ , M) - 6 H 5-5,5 ppm ( $\text{H}_6, \text{H}_7, \text{CH}_2\text{N}^{\oplus}, \text{CH}_2=\text{}$ , M) - 2 H 4,50 ppm ( $\text{CH}_2\text{S}$  3:ssa, AB,  $J_{\text{AB}} = 13$  Hz) - 2 H 3,80 ppm ( $\text{CH}_2\text{S}$  rengas, S).

c) Kloridi, 7-amino-3-(2-N-allylipyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-1-S-oksidi-4-karboksylihapon kloorihydraatti

4 g edellä saatua tuotetta liuotetaan 15 ml:aan muurahai-shappoa, jonka jälkeen lisätään 20 ml metanolia.

5 Liuos jäädytetään 0°C:een, 10 min kuluessa lisätään 1,85 g metakloroperbentsoehappoa. Sitten ravistetaan 10 min 10°C:ssa, jonka jälkeen liuos kaadetaan 800 ml:aan eetteriä. Saostuma sentrifugoidaan, pestään eetterillä ja kuivataan tyhjässä fosforianhydridin yllä.

### NMR spektri

10 1 H 9,05 ppm (H<sub>6</sub>' pyridiini, D, J = 6 Hz) - 1 H 8,40 ppm (H<sub>4</sub>' pyridiini, M) - 1 H 8,10 ppm (H<sub>3</sub>' pyridiini, M) - 1 H 7,90 ppm (H<sub>5</sub>' pyridiini, M) - 1 H 6,00 ppm (=CH, M) - 6 H 4,70-5,50 ppm (H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>N<sup>⊕</sup>, =CH<sub>2</sub>, M) - 2 H 4,40 ppm (CH<sub>2</sub>S, AB, J<sub>AB</sub> = 13 Hz) - 2 H 3,90 ppm (CH<sub>2</sub>S → O, AB, J<sub>AB</sub> = 17 Hz).

d) 3-(2-N-allylipyridiniotiometyyli)-7-amino-3-kefeemi-1-S-oksidi-difenyylimetyyli-4-karboksylaatin kloridin kloorihydraatti.

15 3,5 g c)kohdassa saatua tuotetta liuotetaan 30 ml:aan metanolia, ja lisätään 20°C:ssa 30 ml difenyylidiatsometaaniliuosta. Pidetään 30 min tässä lämpötilassa ja lisätään vielä 40 ml difenyylidiatsometaaniliuosta sekä pidetään 1 h 20°C lämpötilassa.

20 Liuos haihdutetaan kuiviin, kerätään pieneen määrään metyleenikloridia ja kaadetaan eetteriin. Kiinteä aine sentrifugoidaan, huuhdotaan eetterillä ja kuivataan tyhjässä.

Tuote on identtinen 15 e)esimerkissä saadun tuotteen kanssa.

e) CM 40 874

25 Yllä olevasta tuotteesta lähtien, menetellään kuten 15)esimerkin kohdissa f) ja g) on määrätty, jotta saataisiin CM 40 874 tuotetta.

ESIMERKKI 17

Kloorihydraatti, 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(2-karboksi-2-propyylioksi-imino)asetamido]-3-(2-N-allylipyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-1-S-oksidi-4-karboksyylihapon kloridin syn-isomeeri

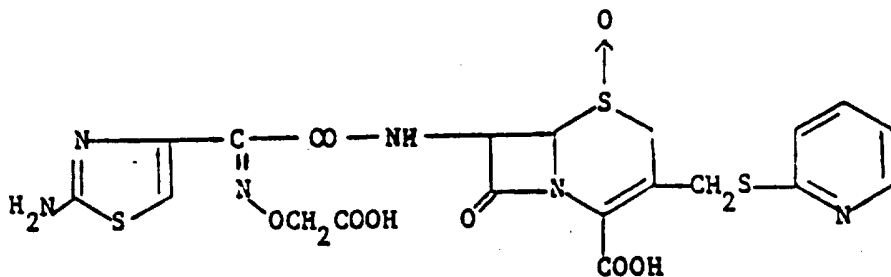
- 5 Menetellään kuten 15)esimerkissä f)kohtaan (mukaanluettuna) asti, ja sitten näin saatu suojattu tuote käsitellään muurahais- hapolla ja konsentroidulla kloorivetyhapolla kuten 2)esimerkis- sä on esitetty.

Yhdiste eristetään myös samalla tavalla.

- 10 (III)tuotteita on tutkittu niiden farmakologisten ominaisuuksien ja erikoisesti niiden bakteriologisten vaikutusten suhteen.

Bakteriostaattinen vaikutus 'in vitro' on määritelty kiinteässä ympäristössä, laimennusmenetelmää käyttäen. Saadut tulokset on ilmaistu inhibitoivina vähimmäisväkevyyksinä (CMI - µg/ml)  
15 ja ne kohdistuvat eri Enterobacter'in ja Pseudomonas'in baktee-ri- kantoihin.

Vertailuksi on lisätty kahden läheisen tuotteen kanssa saavutetut tulokset, jotka on esitetty aikaisemmin lääketieteessä, nimittäin:  
20 - 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-karboksimetoksi-imino-asetamido]-3-(2-pyridinyylitiometyyli)-3-kefeemi-1-S-oksidi-4-karboksyyli- hapon syn-isomeeri (yhdiste A).

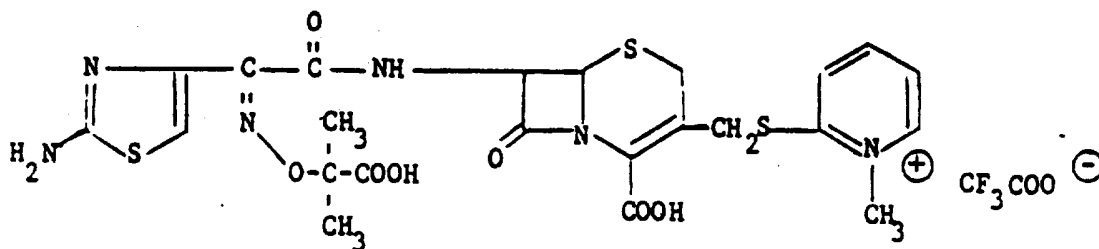


(Belgialainen patentti n:o 866 038)

- 7-[2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-(2-karboksi-2-propyylioksi-imino)asetamido]-3-(2-N-metyylipyridiniotiometyyli)-3-kefeemi-4-karboksylihapon syn-isomeeri (yhdiste B)

5

10



15

(Saksalainen patenttihakemus n:o 2 921 332)

Saadut tulokset on koottu taulukkoon 3.

- 20 Tulokset esittävät keksinnön mukaisten tuotteiden erityisen kiinnostavan vaikutuksen niihin bakteerikantoihin, jotka tavallisesti ovat vähemmän herkkiä kefalosporiiniryhmään kuuluvien antibioottien vaikutuksille, nimittäin Enterobacter'it ja Pseudomonas'it.
- 25 A-vertailutuotteen suhteen (III)tuotteet näyttävät yllättävän vaikutuksen seuraaviin bakteerikantoihin: Citrobacter'iin, Enterobacter'iin, Serratia'an ja Pseudomonas'iin, kuitenkin niillä on ainakin yhtä suuri kestävä vaikutus, kuin vertailutuotteella on Klebsiellaan ja Proteukseen.
- 30 B-vertailituotteen suhteen (III)tuotteilla on hyvinkin selvästi suurempi vaikutus Citrobacter'iin, Proteus'iin ja Enterobacter'iin, kuitenkin, muiden kantojen suhteen, ainakin samaa suuruusluokkaa oleva kestävä vaikutus ja joskus vieläkin suurempi.



Lisäksi suoritettut eläinkokeet eivät ole osoittaneet mitään erityistä myrkyllisyyttä keksinnön mukaisissa tuotteissa, joiden myrkyllisyys on verrattavissa kefalosporiiniryhmän yhdisteiden myrkyllisyyteen.

- 5 Keksinnön tuotteita voidaan siis käyttää antibiootteina sekä ihmisiin, että eläimiin kohdistuvassa lääketieteessä. Niitä voidaan käyttää kaikissa herkkäitiöisissä bakteeri-infektioissa.

10 Farmaseuttiset koostumukset toteutetaan yhdisteistä (III), niiden happomuodosta lähtien, tai liukenevuuden ollessa riittämätön suolamuodosta.

Farmaseuttiset koostumukset voivat olla kiinteitä tai nestemäisiä ja voidaan valmistaa esim. tabletin, kapselin, pillerin, tähnan, voiteen, hyytelön tai injektoitavan valmisteen muodossa.

- 15 Annostus voi laajassa mitassa vaihdella, etenkin hoidettavan infektion vakavuudesta ja laadusta riippuen sekä lääkkeen käytettävän mukaan. Useimmiten päivittäinen, injektio muodossa aikuiselle annettu lääkeannos vaihtelee 0,250 g:sta 4 g:aan.

20 Esimerkkinä jotakin keksinnön tuotetta sisältävästä farmaseuttisesta valmisteesta voidaan valmistaa seuraavasti kokoonpantuja injektioampulleja:

CM 40 874 b 1 g

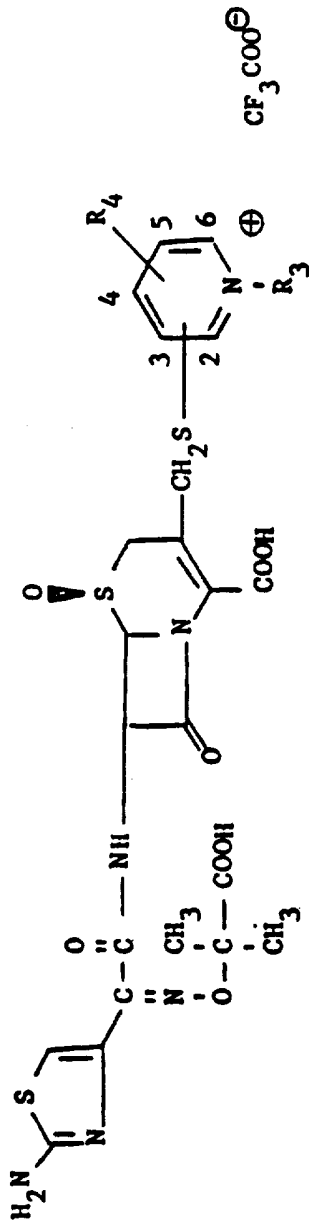
Injektoitavan valmisteen vaatima

25 vesimäärä 5 ml

Natriumkarbonaatti

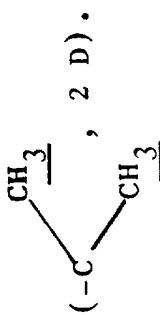
(tarpeen mukaan) pH=6,3

TAULUKKO I



Esimerk- ki n:o	Tuotteen koodi n:o	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Substituu- tioasema pyridiinis- sä	Olosuhteet lämpötila C-kesto- aika	NMR-spektri
4	40763	CH <sub>3</sub>	H	2	20-24 h	<p>1 H 9,00 ppm (H<sub>6</sub> pyridiini, D J=6 Hz) - 4 H 7,60 - 8,60 ppm (NHCO, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> pyridiini, M) - 1 H 6,83 ppm (H tiatsoli S) - 1 H 5,97 ppm (H<sub>7</sub>, M) - 1 H 5,00 ppm (H<sub>6</sub>, D, J=4 Hz) - 2 H 4,40 ppm (CH<sub>2</sub>S, laaj. S) - 3 H 4,20 ppm (CH<sub>3</sub>-N<sup>+</sup>, S) - 2H 3,80 ppm (CH<sub>2</sub>S → O, laaj. S) - 6 H 1,46 ppm (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>), S).</p>

TAULUKKO I (sarja I)

Esi- merkki n:o	Tuotteen koodi n:o	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Substituutio- asema pyri- diinissä	Olosuhteet lämpötila C-kestoai- ka	NMR-spektri
5	40876	CH <sub>3</sub>	H	4	20-3 h	<p>2 H 8,64 ppm (H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub> pyridiini D, J=7 Hz) - 1 H 8,40 ppm (NH CO, D, J=9 Hz) - 2 H 7,95 ppm (H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub> pyridiini, D, J=7 Hz) - 4 H 7,50 ppm (NH<sub>2</sub>, 2 COOH, laaj. S) - 1 H 6,80 ppm (H tiatsoli, S) - 1 H 5,95 ppm (H<sub>7</sub>, D:n D, J<sub>1</sub>=9 Hz, J<sub>2</sub>=4 Hz) - 1H 5,05 ppm (H<sub>6</sub>, D, J=4 Hz) - 1 H 4,40 ppm (CH<sub>2</sub>S, AB:n A, J<sub>AB</sub>=13 Hz) - 1 H 4,35 ppm (CH<sub>2</sub>S, AB:n B, J<sub>AB</sub>=13 Hz) - 3 H 4,16 ppm (CH<sub>3</sub>N<sup>+</sup>, S) - 1 H 3,89 ppm (CH<sub>2</sub>S→O, AB:n A, J<sub>AB</sub>=17 Hz) - 1 H 3,76 ppm (CH<sub>2</sub>S→O, AB:n B, J<sub>AB</sub>=17 Hz) - 6 H 1,43 ppm</p> <p style="text-align: center;">  </p>

## TAULUKKO I (sarja 2)

Esimerkin n:o	Tuotteen koodi n:o	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Substituoitua pyridiiniä	Olosuhteet lämpötila C-kestoaika	NMR-spektri
6	40912	CH <sub>2</sub> C≡CH	H	2	20-4 h	<p>5 H 7,5-9,1 ppm (H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> ja H<sub>6</sub> pyridiini ja NHCO, M) - 1 H 6,85 ppm (H tiatsoli, S) - 1 H 6,0 ppm (H<sub>7</sub>, M) - 2 H 5,65 ppm (CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>, M) - 3 H 5,0 ppm (H<sub>6</sub> ja CH<sub>2</sub>S, M) - 2 H 3,95 ppm</p> <p>(CH<sub>2</sub>S → O, laaj. S) - 6 H 1,43 ppm (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S) -</p> <p>(≡ CH naamioitu dimetyylisulfoksidilla)</p>
7	40972	CH <sub>3</sub>	3 -OH	2	20-24 h	<p>5 H 6,5-10 ppm (H<sub>2</sub>N, 2 COOH, OH, M) - 1 H 8,60 ppm (H<sub>6</sub> pyridiini, M) - 1 H 8,45 ppm (NHCO, D, J=9 Hz) - 2 H 7,9 ppm (H<sub>4</sub> ja H<sub>5</sub> pyridiini, M) - 1 H 6,80 ppm (H tiatsoli, S) - 1 H 6,0 ppm (H<sub>7</sub>, M) - 1 H 4,96 ppm (H<sub>6</sub>, D, J=5 Hz) - 5 H 4,30 ppm (CH<sub>3</sub>N<sup>+</sup> ja CH<sub>2</sub>S, M) - 2 H 3,85 ppm (CH<sub>2</sub>S → O, M) - 6 H 1,47 ppm</p> <p>(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S).</p>

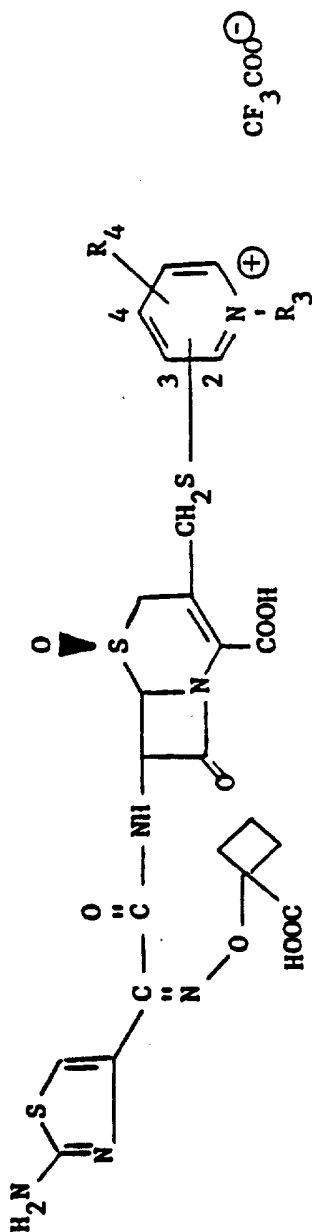
TAULUKKO I (sarja 3)

Esimerkki n:o	Tuotteen koodi n:o	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Substituutio- asema pyri- diinissä	Olosuhteet - lämpötila C-kesto- aika	NMR-spektri
8	41087	CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	2	5-16 h liuotin tetrahydro- furaani	<p>1 H 9,2 ppm (NHCO, D, J=9 Hz) -</p> <p>4 H 7,5-8,8 ppm (H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> ja H<sub>6</sub> pyridiini, M) - 1 H 6,90 ppm (H tiatsoli, S) - 1 H 6,0 ppm (H<sub>7</sub>, M) - 2 H 5,67 ppm (CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>, laaj. S) - 1 H 5,0 ppm (H<sub>6</sub>, D, J=5 Hz) - 2 H 4,30 ppm (COOCH<sub>2</sub><sup>-</sup>, Q, J=7 Hz) - 2 H 3,90 ppm (CH<sub>2</sub>S→O, laaj. S) -</p> <p>6 H 1,45 ppm (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, S) -</p> <p>3 H 1,20 ppm (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, T, J=7 Hz)</p>

TAULUKKO I (sarja 4)


Esimerkki n:o	Tuotteen koodi n:o	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Substituutioasema pyridiinissä	Olosuhteet lämpötila °C-kestoaika	NMR-spektri
9	41607	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	4	20°C-2 h	<p>2 H 8,70 ppm (H α pyridiini, D, J=6 Hz) - 1 H 8,45 ppm (NH - CO, D, J=9 Hz) - 2 H 8,0 ppm (H β pyridiini, D, J=6 Hz) - 1 H 6,80 ppm (H tiatsoli, S) - 2 H 6,0 ppm (H<sub>7</sub> + CH<sub>2</sub>=, M) - 2 H 5,40 ppm (=CH<sub>2</sub>, M) - 3 H 5,05 ppm (H<sub>6</sub> + CH<sub>2</sub>N<sup>⊕</sup>, M) - 2 H 4,45 ppm (CH<sub>2</sub>S, M) - 2 H 3,80 ppm (CH<sub>2</sub>S → O, AB, J<sub>AB</sub>=16 Hz) - 6 H 1,45 ppm (C - (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 2 S)</p>

TAULUKKO 2



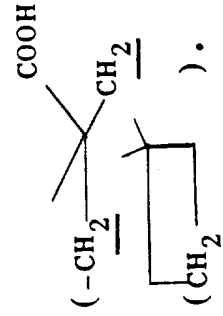
Esimerkki n:o	Tuotteen koodi n:o	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Substituutio- asema pyri- diinissä	Olosuhteet lämpötila C-kestoaika	NMR-spektri
11	40882	CH <sub>3</sub>	H	2	20-5 h	<p>9 H 7,5-9,5 ppm (NH<sub>2</sub>, 2 COOH, NHCO, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> ja H<sub>6</sub> pyri- diini, M) - 1 H 6,88 ppm (H tiatsoli, S) - 1 H 6,0 ppm (H<sub>7</sub>, M) - 1 H 5,07 ppm (H<sub>6</sub>, D, J=4 Hz) - 2 H 4,45 ppm (CH<sub>2</sub>S-M)- 3 H 4,25 ppm (CH<sub>3</sub>N<sup>+</sup>, S) - 2 H 3,93 ppm (CH<sub>2</sub>S→O, M) - 6 H 1,5-2,7 ppm (cyclopropyl, M).</p>

TAULUKKO 2 (sarja 1)

Esimerk- ki n:o	Tuotteen koodi n:o	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Substituutio- asema pyri- diinissä	Olosuhteet lämpötila °C-kestoai- ka	NMR-spektri
12	40954	CH <sub>3</sub>	H	4	20-16 h	<p>7 H 8,3-9,0 ppm (NHCO, NH<sub>2</sub>, 2 COOH, H<sub>2</sub> ja H<sub>6</sub> pyridiini, M) - 2 H 7,90 ppm (H<sub>3</sub> ja H<sub>5</sub> pyridiini, D, J=6 Hz) - 1 H 6,82 ppm (H tiatsoli, S) - 1 H 6,00 ppm (H<sub>7</sub>, D:n D, J<sub>1</sub>=9 Hz, J<sub>2</sub>= 5 Hz) - 1 H 5,0 ppm (H<sub>6</sub>, D, J=5 Hz) - 2 H 4,40 ppm (CH<sub>2</sub>S, laaj. S) - 3 H 4,20 ppm (CH<sub>3</sub>-N<sup>+</sup>, S) - 2 H 3,80 ppm (CH<sub>2</sub>S→O, laaj. S) - 6 H 1,5-3 ppm</p> <p>(, M).</p>



TAULUKKO 2 (sarja 2)

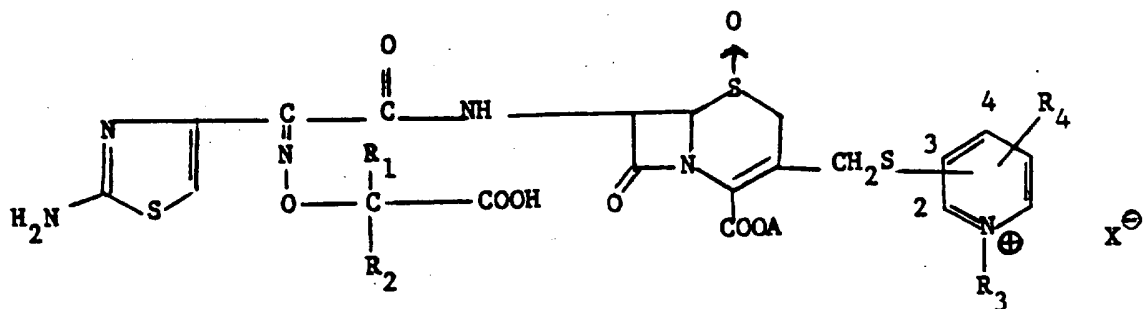
Esimerk- ki n:o	Tuotteen koodi n:o	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Substituoitu- asema pyridii- nissä	Olosuhteet lämpötila C-kesto- aika	NMR-spektri
13	41 647	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	4	20°C-1 h	<p>1 H 8,80 ppm (NH - CO, D, J=9 Hz)</p> <p>2 H 8,70 ppm (H α pyridiini, D, J=6 Hz) - 2 H 8,0 ppm (H β pyridiini, D, J=6 Hz) - 1 H 6,80 ppm (H tiatsoli, S) - 2 H 6,00 ppm (H<sub>7</sub> + CH=, M) - 2 H 5,40 ppm (CH<sub>2</sub>=, M) - 3 H 5,05 ppm (H<sub>6</sub> + CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>, M) - 2 H 4,45 ppm (CH<sub>2</sub>S, M) - 2 H 3,80 ppm (CH<sub>2</sub>S → O, AB, J<sub>AB</sub>=16 Hz) - 4 H 2,45 ppm</p> <p>COOH</p>  <p>(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH, M) - 2 H 1,90 ppm</p> <p>(CH<sub>2</sub>).</p>

TAULUKKO 3

Kanta	Tuote	40874	40914	40763	40876	40800	40882	40954	41087	A	B
Citrobacter 49		4	4	2	1	2	4	2	0,5	16	8
Proteus 1510		0,031	≤0,125	≤0,125	≤0,125	0,25	≤0,125	≤0,125	0,25	0,25	4
Serratia RL 72		0,5	0,25	0,25	0,25	2	0,25	0,25	2	32	2
Klebsiella RO 30		0,25	≤0,125	0,25	≤0,125	0,25	≤0,125	≤0,125	0,5	0,5	0,25
Enterobacter RO 46		0,5	0,25	0,5	0,25	0,25	0,25	≤0,125	1	8	64
Enterobacter P 99		0,5	0,5	1	0,5	1	0,5	0,5	2	16	256
Pseudomonas A 22 IP		8	8	4	2	16	2	2	-	> 256	8
Pseudomonas RL 112		8	8	4	4	8	4	4	-	256	16

Patenttivaatimukset:

1. Uusien terapeuttisesti aktiivisten pyridiinitiometyylikefalosporiinijohdannaisten valmistusmenetelmä, kaavan ollessa

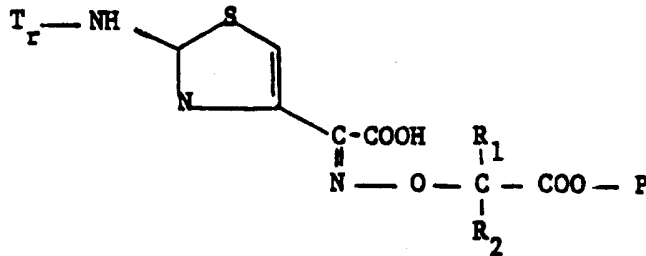


jossa

- $R_1$  on H tai  $CH_3$  ja  $R_2$  on  $CH_3$  tai sitten  $R_1$  ja  $R_2$  yhdessä huomioonotettuina merkitsevät 1,3-propyleeniryhmää,
- $R_3$  merkitsee alempaa alkyyliryhmää, alempaa alkenyyliiryhmää tai alempaa alkynyyliiryhmää tai vielä  $CH_2COO$  Alk-ryhmää (Alk merkiten alempaa alkyyliryhmää),
- $R_4$  tarkoittaa H tai OH vapaassa asemassa pyridiinirenkaassa tiometyyliiryhmän rikkiatomin ollessa orto- tai para-asemassa pyridiinirenkaan tyypen nähden,
- A on vety,
- $X^\ominus$  on farmaseuttisesti hyväksyttävän epäorgaanisen tai orgaanisen hapon anioni kuten kloridi, bromidi, asetaatti, trifluoriasetaatti, formiaatti..., tai sitä ei ole olemassa, jolloin kvaternäärinen ammonium on muuttunut suolaksi kefeemiytimen kantaman karboksyyliiryhmän vaikutuksesta,
- mainittujen tuotteiden käsittäessä lisäksi niiden additiosuolat happojen kanssa ja mainittujen tuotteiden ollessa syn-isomeerin muodossa,

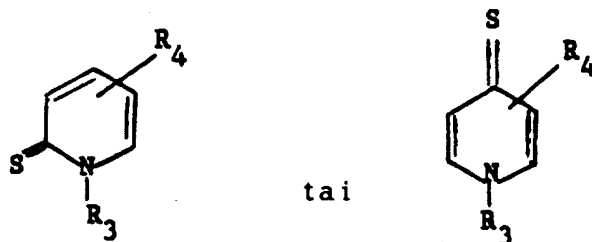
t u n n e t t u siitä, että mainitut tuotteet valmistetaan seuraavia eri vaiheita käyttäen:

- ensimmäisessä vaiheessa toteutetaan 7-amino-3-bromometyyli-3-kefeemi-1-S-oksidi-tert-butyylikarboksylaatin asyloiminen aktivoitulla hapolla, jonka kaava on



- jossa Tr merkitsee amiiniryhmän suojausryhmää ja  $\text{R}_1$  ja  $\text{R}_2$  ovat kuten edellä P:n ollessa suojausryhmä kuten trityyli reaktion tapahtuessa polaarisisessa, aproottisessa liuotuksessa,

minkä jälkeen, toisessa vaiheessa, saadun tuotteen annetaan reagoida alla olevan kaavan mukaisen pyridiini-2-tionin tai pyridiini-4-tionin kanssa,



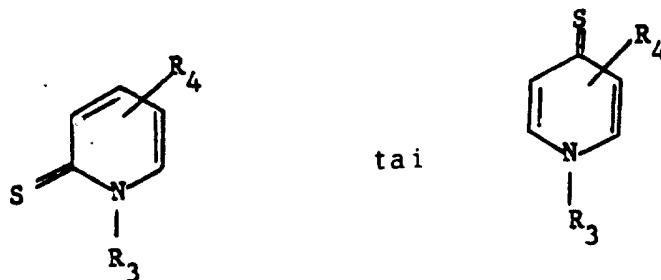
- jossa  $\text{R}_3$  ja  $\text{R}_4$  ovat kuten edellä, reaktion tapahtuessa polaarisisessa aproottisessa liuotuksessa lämpötilan ollessa välillä  $0-50^\circ\text{C}$ ,

minkä jälkeen happoryhmiin käytetyt suojausryhmät eliminoidaan hydrolyysillä happamassa ympäristössä,

74710

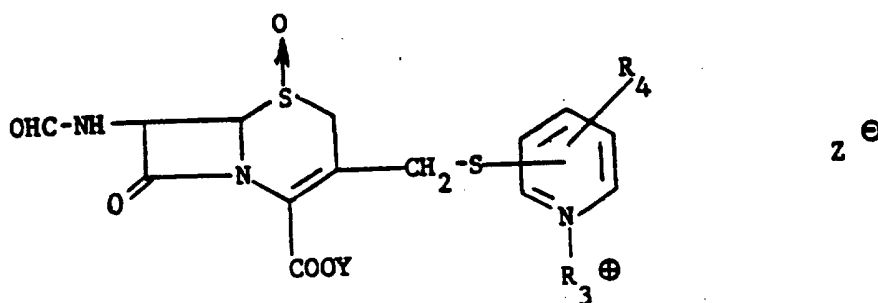
- tai että mainittujen tuotteiden valmistamiseksi lähtöaineista 7-formyyliaminokefalosporaanihappoa käsitellään joko vapaana tai alkalisuolan muodossa pyridiini-2-tionilla tai pyridiini-4-tionilla, joiden kaavat ovat seuraavat:

5



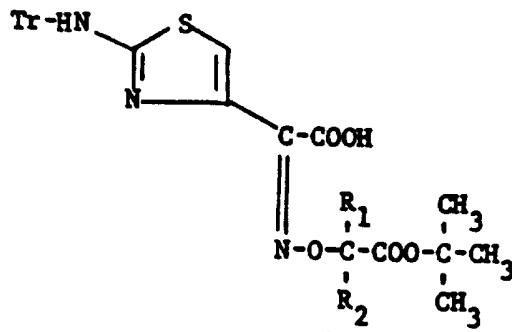
jossa R<sub>3</sub> ja R<sub>4</sub> ovat kuten edellä, puskuroidussa vesiliuoksessa tai tasapainottavan alkalisuolan läsnäollessa 40 ja 80°C välisessä lämpötilassa, että näin saadun yhdisteen karboksyylihappo mahdollisesti eristetään jonkun hapon vaikutuksesta, että saatu tuote käsitellään vetyperoksidilla tai jollakin perhapolla, että saadun tuotteen karboksyyli-ryhmä esteröidään labiilin ryhmän avulla, että suojaus poistetaan saadusta sulfoksidista, jonka kaava on seuraava

10



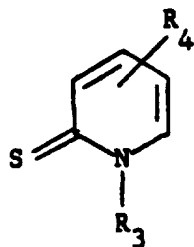
74710

jossa Z merkitsee epäorgaanista anionia, jotta saataisiin vastaavaa 7-aminojohdannaista, että näin saatu aminojohdannainen asyloidaan seuraavan kaavan mukaisen hapon kloridin avulla.

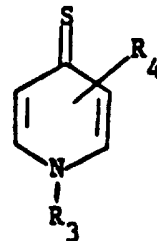


5 jossa Tr merkitsee amiiniryhmän suojausryhmää ja  $R_1$  ja  $R_2$  ovat kuten edellä, jotta saataisiin kefalosporiinijohdannainen, jossa amiini- ja karboksyyli-ryhmät ovat labiilien suojausryhmien suojaamina, ja että tästä viimeisestä valmisteesta suojaus poistetaan vahvan orgaanisen tai epäorgaanisen hapon avulla

10 - tai että mainittujen tuotteiden valmistamiseksi lähtöaineista C-kefalosporiinia, jossa amiiniryhmä on suojattu, käsitellään pyridiini-2-tionilla tai pyridiini-4-tionilla, pyridiininien kaavojen ollessa

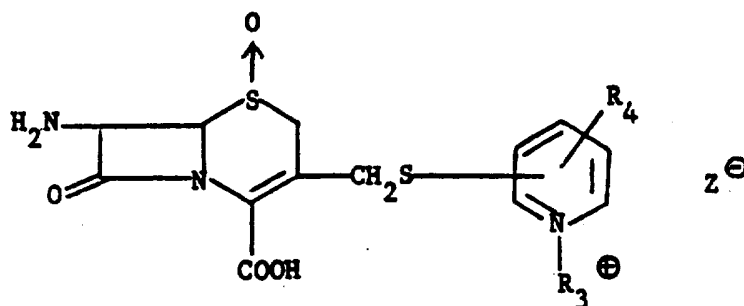


tai



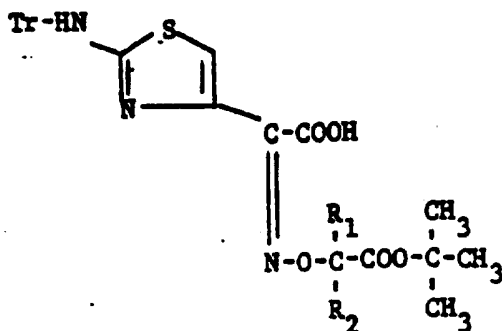
74710

jossa  $R_3$  ja  $R_4$  ovat kuten edellä, puskuroidussa vesiliuoksessa tai tasapainottavan alkalisuolan läsnäollessa 40 ja 80°C välisessä lämpötilassa, että näin saadun, kvaternäärisen suolan muodossa eristetyn yhdisteen asyyliketju katkaistaan, että näin saatua tuotetta käsitellään vetyperoksidilla tai jollakin perhapolla, jotta saataisiin sulfoksidi, jonka kaava on



jossa  $Z$  merkitsee epäorgaanista anionia, että näin saatu sulfoksidi esteröidään labiilin ryhmän avulla, että näin saatu esteri asyloidaan seuraavan kaavan mukaisen hapon kloridin avulla

10



74710

jossa Tr merkitsee amiiniryhmää suojaavaa ryhmää ja  $R_1$  ja  $R_2$  ovat kuten edellä, ja että amiini- ja karboksyyli-ryhmien kantamat suojausryhmät poistetaan vahvan epäorgaanisen tai orgaanisen hapon vaikutuksella.

5 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen patenttivaatimuksen 1 johdanto-osassa määritettyjen yhdisteiden valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineissa, välituotteissa ja lopputuotteessa

- $R_1 = R_2 = CH_3$
- 10 -  $R_3 = CH_3$
- $R_4 = H$
- pyridiinirengas on substituoitu asemassa 4 tiometyyliryhmän rikkiatomilla.

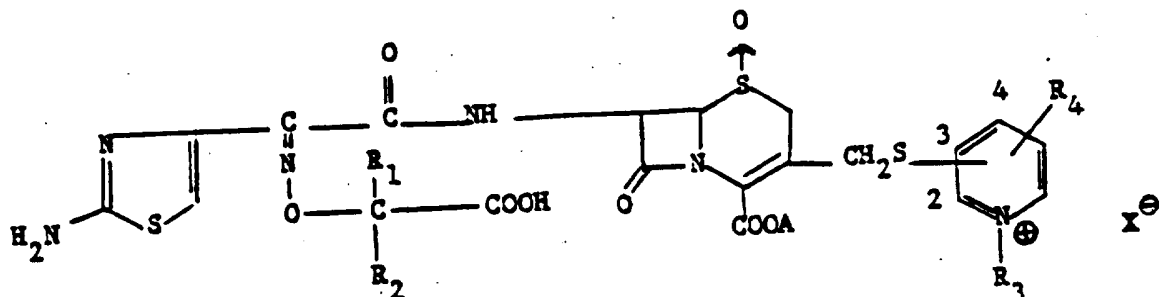
15 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen patenttivaatimuksen 1 johdanto-osassa määritettyjen yhdisteiden valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineissa, välituotteissa ja lopputuotteessa

- $R_1$  ja  $R_2$  muodostavat yhdessä 1,3-propyleeniryhmän
- $R_3 = CH_3$
- 20 -  $R_4 = H$
- pyridiinirengas on substituoitu asemassa 4 tiometyyliryhmän rikkiatomilla.



Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt aktiva pyridintiometylcefalosporinderivat med formeln



i vilken

-  $R_1$  är H eller  $CH_3$  och  $R_2$  är  $CH_3$  eller  $R_1$  och  $R_2$  beaktade tillsammans betyder en 1,3-propylengrupp,

-  $R_3$  betyder en lägre alkylgrupp, en lägre alkenylgrupp eller en lägre alkynylgrupp, eller vidare en  $CH_2COO$  Alk-grupp (i vilken Alk betyder en lägre alkylgrupp),

-  $R_4$  betyder H eller OH i en fri position i pyridinringen och tiometylgruppens svavelatom är i orto- eller paraposition i förhållande till kvävet i pyridinringen,

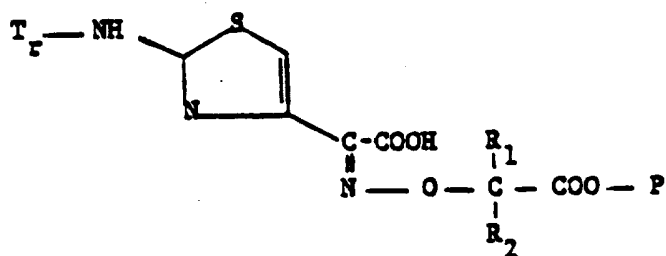
- A är väte,

-  $X^\ominus$  är en anjon av en farmaceutiskt accepterad oorganisk eller organisk syra, såsom en klorid, en bromid, ett acetat, ett trifluoracetat, ett formiat..., eller så finns den inte, varvid det kvaternära ammoniet har förvandlats till ett salt under inverkan av cefemkärnans karboxylgrupp,

- varvid nämnda produkter vidare omfattar motsvarande additionssalter med syror och nämnda produkter förekommer i form av syn-isomerer,

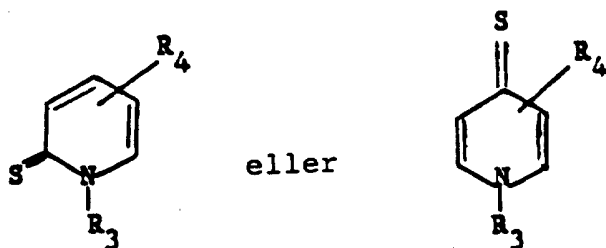
k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda produkter framställs med hjälp av följande skilda skeden:

- i det första skedet utförs acylering av 7-amino-3-bromometyl-3-cefem-1-S-oxid-butylkarboxylat med en aktiverad syra med formeln



- i vilken Tr betyder en skyddsgrupp för amingruppen och  $R_1$  och  $R_2$  är samma som ovan och P är en skyddsgrupp såsom trityl, varvid reaktionen sker i en polarisk, aprotisk lösning,

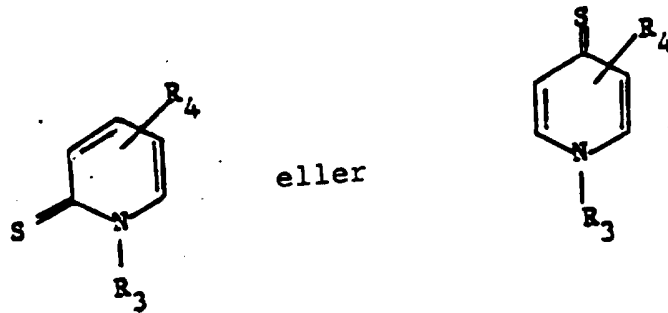
varefter, i det andra skedet, den erhållna produkten bringas att reagera med pyridin-2-tion eller pyridin-4-tion med formeln nedan,



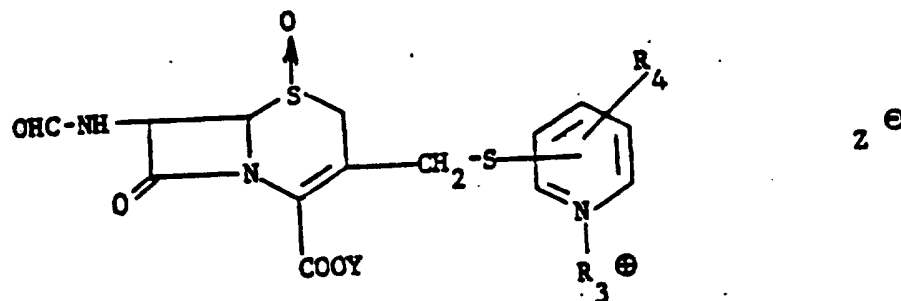
- i vilken  $R_3$  och  $R_4$  är samma som ovan, varvid reaktionen sker i en polarisk, aprotisk lösning vid en temperatur mellan 0-50°C,

35 varefter de för syragrupperna använda skyddsgrupperna elimineras genom hydrolys i en sur miljö,

eller att för framställning av nämnda produkter från utgångssubstanser 7-formylaminocefalosporansyra antingen behandlas i fritt tillstånd eller i form av ett alkaliskt med pyridin-2-tion eller pyridin-4-tion med följande formler:



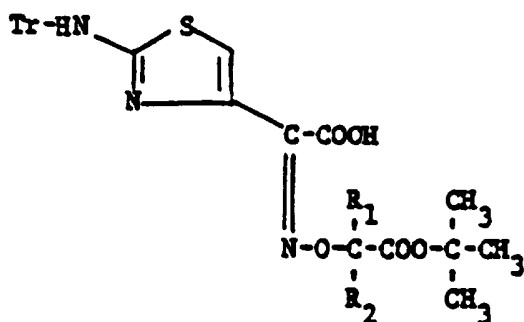
i vilka  $R_3$  och  $R_4$  är samma som ovan, i en buffrad vattenlösning eller i närvaro av ett stabiliserande alkaliskt vid en temperatur mellan 40 och 80°C, att karboxylsyran av den så erhållna föreningen eventuellt isoleras under inverkan av någon syra, att den erhållna produkten behandlas med väteperoxid eller med någon persyra, att karboxylgruppen av den erhållna produkten esterifieras med hjälp av en labil grupp, att skyddsgruppen elimineras från den erhållna sulfoxiden med följande formel:



i vilken Z betyder en oorganisk anjon, för att erhålla motsvarande 7-aminoderivat, att det så erhållna aminoderivatet acyleras med en klorid av syran med följande formel:

5

10



15

i vilken Tr betyder en skyddsgrupp för aminogruppen och  $R_1$  och  $R_2$  är samma som ovan, för att erhålla ett cefalosporinderivat, i vilket amin- och karboxylgrupperna är skyddade genom labila skyddsgrupper, och att skyddsgrupperna från detta sistnämnda preparat elimineras med hjälp av en stark organisk eller oorganisk syra

20

- eller att för framställning av nämnda produkter från utgångssubstanser C-cefalosporin, i vilken amingruppen är skyddad, behandlas med pyridin-2-tion eller pyridin-4-tion, varvid pyridinerna har följande formler

25

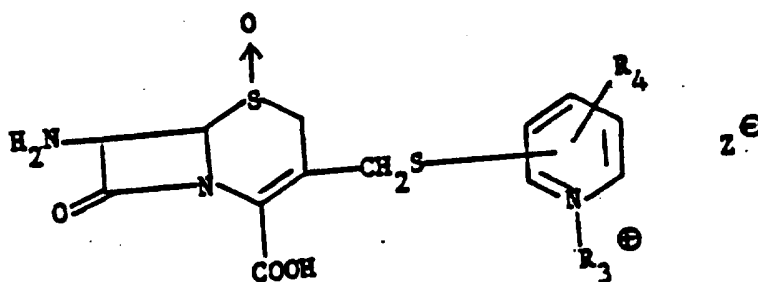
30



35

i vilken  $R_3$  och  $R_4$  är samma som ovan, i en buffrad vattenlösning eller i närvaro av ett stabiliserande alkalisalt vid en temperatur mellan 40 och 80°C, och att acylkedjan i den så erhållna, isolerade föreningen som är i form av ett kvaternärt salt avbryts, att den så erhållna produkten behandlas med väteperoxid eller någon persyra för att erhålla en sulfoxid med formeln

10

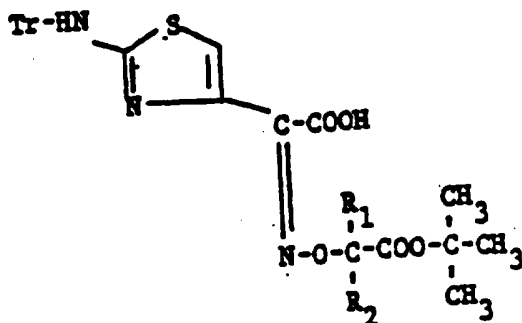


15

20

i vilken Z betyder en oorganisk anjon, att den så erhållna sulfoxiden esterifieras med hjälp av en labil grupp, att den så erhållna estern acyleras med en klorid av syran med följande formel:

25



30

35

i vilken Tr betyder en aminskyddsgrupp och  $R_1$  och  $R_2$  är samma som ovan, och att skyddsgrupperna, som amino- och karboxylgrupperna bär, elimineras genom inverkan av en stark oorganisk eller organisk syra.

5 2. Förfarande för framställning av i patentkravets 1 ingress definierade föreningar enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att i utgångssubstanser, mellanprodukter och slutprodukter

- 10
- $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$
  - $R_3 = \text{CH}_3$
  - $R_4 = \text{H}$
  - pyridinringen är substituerad i position 4 med tio-  
metylgruppens svavelatom.

15 3. Förfarande för framställning av i patentkravets 1 ingress definierade föreningar enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att i utgångssubstanser, mellanprodukter och slutprodukter

- 20
- $R_1$  och  $R_2$  bildar tillsammans en 1,3-propylengrupp
  - $R_3 = \text{CH}_3$
  - $R_4 = \text{H}$
  - pyridinringen är substituerad i position 4 med tio-  
metylgruppens svavelatom.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-