



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 69468
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 02 1986

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 501/36

(21) Patentihakemus — Patentansökning 780444
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 10.02.78
(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag 10.02.78
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 19.08.78
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.10.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 18.02.77

Ranska-Frankrike(FR) 7704745

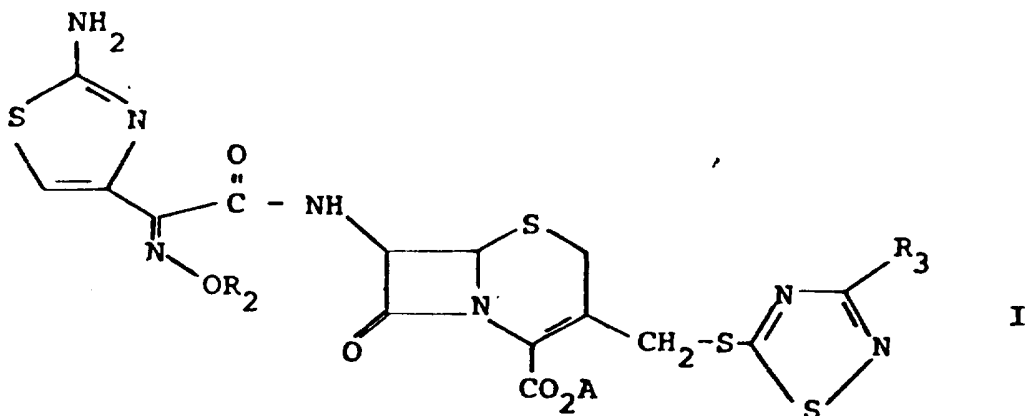
(71) Roussel-Uclaf, 35, Boulevard des Invalides, 75007 Paris,
Ranska-Frankrike(FR)

(72) René Heymes, Romainville, André Lutz, Strasbourg, Ranska-Frankrike(FR)

(74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Menetelmä uusien, farmakologisesti arvokkaiden 3-tiadiatsolyyli-tiome-
tyyli-7-amino-tiatsolyyliasetamido-kefalosporaanihapon oksiimijoh-
dannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya,
farmakologiskt värdefulla oximderivat av 3-tiadiazolyl-tiometyl-7-
-amino-tiazolylacetamido-cefalosporansyra

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien 3-tiadiatsolyyli-tiome-
tyyli-7-amino-tiatsolyyliasetamido-kefalosporaanihapon oksiimijoh-
dannaisten valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on



jossa R₂ tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, R₃ tar-
koittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää tai 1-4 hiiliatomia
sisältävää alkoksiryhmää, A tarkoittaa vetyatomia tai alkalimetallia,
ja OR₂ on syn-asemassa.

Ryhmänä R_2 voidaan mainita metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, sek.-butyyli- tai tert.-butyyli-ryhmä.

Ryhmän A merkityksistä mainittakoon erityisesti natrium, kalium ja litium.

Ryhmän R_3 merkityksistä mainittakoon metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, sek.-butyyli-, tert.-butyyli-, metoksi-, etoksi-, propyylioksi-, isopropyylioksi-, butyylioksi-, sek.-butyylioksi- ja tert.-butyylioksidiradikaalit.

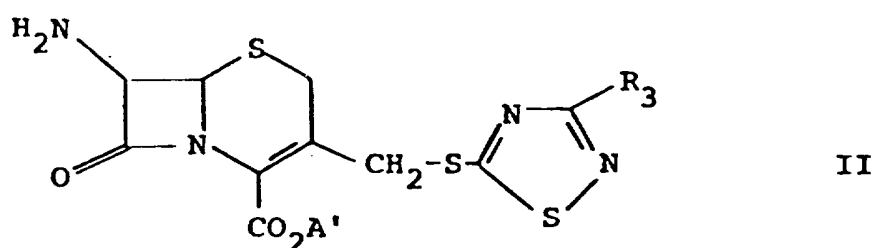
Keksintö koskee erityisesti menetelmää sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa R_2 tarkoittaa metyyli- radikaalia, R_3 tarkoittaa metyyli- tai metoksidiradikaalia ja A tarkoittaa vetyatomia tai natriumatomia.

Yleisen kaavan I mukaisista yhdisteistä mainittakoon erityisesti jäljempänä esimerkeissä mainitut yhdisteet ja aivan erityisesti seuraavat yhdisteet:

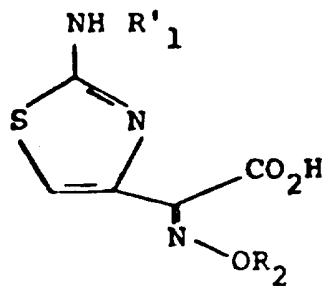
7-(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido)-3-((3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli)-kef-3-em-4-karboksyylihappo, syn-isomeeri ja sen suolat alkalimetallien kanssa;

7-(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido)-3-((3-metoksi-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli)-kef-3-em-4-karboksyylihappo, syn-isomeeri ja sen suolat alkalimetallien kanssa.

Menetelmä edellä määritellyn kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi käsittää sen, että käsitellään yhdistettä, jonka kaava II on

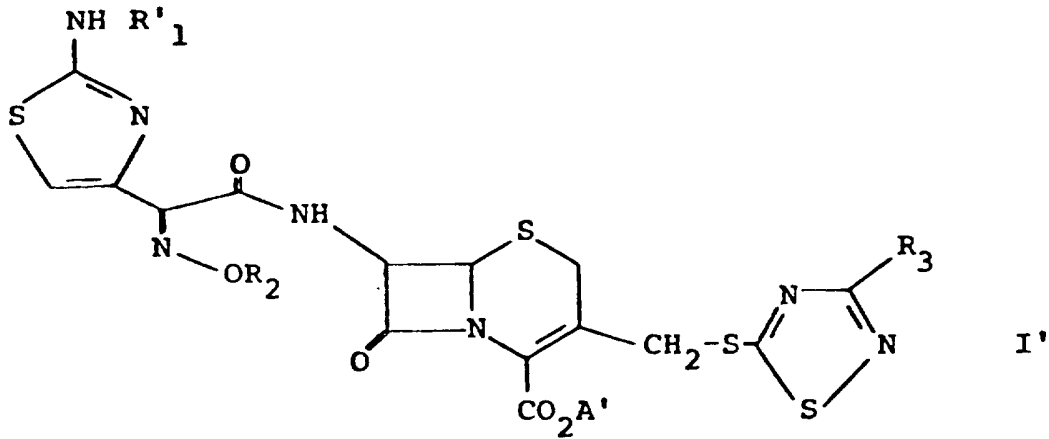


jossa R_3 tarkoittaa samaa kuin edellä ja A' tarkoittaa vetyatomia tai happamalla hydrolyysillä helposti poistettavissa olevaa ryhmää, hapolla, jonka kaava III on



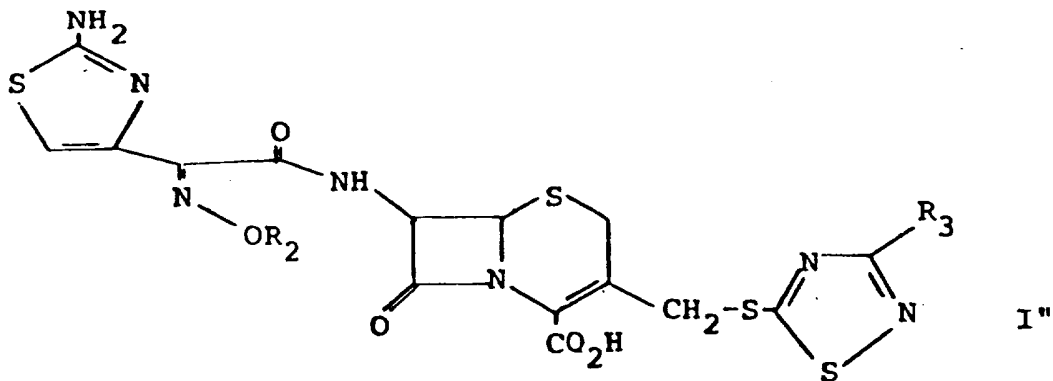
III

tai tämän hapon funktionaalisella johdannaisella, jossa kaavassa III R'₁ tarkoittaa happamalla hydrolyysillä helposti poistettavissa olevaa ryhmää ja R₂ tarkoittaa samaa kuin edellä, kaavan I' mukaisen yhdisteen valmistamiseksi



I'

ja kaavan I' mukaista yhdistettä käsitellään happamalla hydrolyysiaineella, kaavan I'' mukaisen yhdisteen valmistamiseksi



I''

joka vastaa kaavan I mukaista yhdistettä, jossa A tarkoittaa vetyatomia ja R₂ ja R₃ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja mahdollisesti

muutetaan kaavan I" mukainen yhdiste tunnettujen menetelmin mukaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa A tarkoittaa alkalimetallia.

Erään edullisen suoritusmuodon mukaan käsitellään kaavan II mukaista yhdistettä kaavan III mukaisen hapon funktionaalaisella johdannaisella, kuten hapon anhydridillä tai kloridilla, jota anhydridiä voidaan muodostaa in situ saattamalla isobutyli-klooriformiaattia tai disykloheksyylikarbodi-imidiä vaikuttamaan happoon. Voidaan myös käyttää muita halogenideja tai anhydridejä jotka muodostetaan in situ käyttämällä jotakin muuta alkyylieklooriformiaattia, dialkyyliekarbodi-imidiä tai jotakin muuta disykloheksyylikarbodi-imidiä. Voidaan myös käyttää hapon muita johdannaisia, kuten hapon atsidia, hapon aktivoitua amidia tai hapon aktivoitua esteriä, joka muodostetaan esimerkiksi hydroksi-sukkiini-imidillä, peranitrofenolilla tai 2,4-dinitrofenolilla. Kun reaktio suoritetaan käyttämällä kaavan II mukaista yhdistettä ja yleisen kaavan III mukaisen hapon halogenidia tai isobutyli-klooriformiaatin avulla muodostettua anhydridiä, työskennellään mieluummin emäksisen aineen läsnäollessa.

Emäksisenä aineena voidaan käyttää esimerkiksi alkalimetallikarbonaattia tai tertiääristä orgaanista emästä, kuten N-metyyli-morfoliinia, pyridiiniä tai jotakin trialkyyliamiinia, kuten trietyliamiinia.

Reaktio suoritetaan liuottimessa tai liuotinten seoksessa, joista voidaan mainita metyleenikloridi, kloroformi, tetrahydrofuraani, asetoni tai dioksaani.

Kaavan I' mukaisten yhdisteiden muuttoreaktiossa kaavan I" mukaisiksi yhdisteiksi korvataan substituentti R'_1 vetyatomilla ja kun A' on muu kuin vetyatomi, korvataan A' vetyatomilla.

Tällöin käsitellään kaavan I' mukaista yhdistettä happamalla hydrolyysiaineella kun R'_1 tarkoittaa happamalla hydrolyysillä helposti poistettavissa olevaa ryhmää ja kun A' tarkoittaa vetyatomia tai happamalla hydrolyysillä helposti poistettavissa olevaa ryhmää.

Happamena hydrolyysiaineena, jolle kaavan I' mukaiset yhdisteet saatetaan alttiiksi, voidaan mainita muurahaishappo, trifluorietikkahappo tai etikkahappo. Näitä happoja käytetään vedettöminä tai vesiliuoksina. Voidaan myös käyttää sinkki-etikkahappo-systeemiä.

Käytetään mieluummin hapanta hydrolyysiainetta, kuten vedetöntä trifluorietikkahappoa tai vesipitoista muurahaishappoa tai etikka-

happoa radikaalina R'₁ olevien tert.-butoksikarbonyyli- tai trityyli-ryhmien poistamiseksi tai bentshydriyli-, tert.-butyyli- tai parame-toksibentsyyli-ryhmien A' poistamiseksi.

Käytetään mieluummin systeemiä sinkki-etikkahappo trikloorietyyli-ryhmän R'₁ ja A' poistamiseksi.

Kaavan I' ja I" mukaisista yhdisteistä voidaan muodostaa suoloja turvalliseen tapaan. Suolanmuodostus voi tapahtua antamalla esimerkiksi näiden happojen vaikuttaa mineraalilemmäksien, kuten esimerkiksi natrium- tai kaliumhydroksidiin, natriumbikarbonaattiin tai natrium-asetaattiin.

Tämä suolanmuodostus suoritetaan mieluummin liuotuksessa tai liuotinten seoksessa, kuten vedessä, etyylietterissä, metanolissa, etanolissa tai asetonissa. Suolat voidaan saada amorfisessa tai kiteisessä muodossa.

Yleisen kaavan I mukaisilla yhdisteillä on erittäin hyvä anti-bioottinen aktiviteetti, sekä gram-(+) bakteereita, kuten stafylokokkeja, streptokokkeja ja erityisesti penisilliini-resistenttejä stafylokokkeja vastaan, että gram-(-) bakteereita, kuten koloformisia bakteereita, Klebsiellaa, Salmonella'a ja Proteus'ta vastaan. Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologinen tarkastelu:

In vitro-aktiviteetti:

Laimennusmenetelmä nestemäisessä väliaineessa.

Sarja putkiin lisätään sama määrä steriiliä ravintoväliainetta. Jokaiseen putkeen lisätään kasvava määrä tutkittavaa yhdistettä ja sen jälkeen jokainen putki ympätään bakteerikannalla. Inkuboidaan 24 tai 48 tuntia 37°C:n lämpökaapissa, minkä jälkeen kasvun inhibointi määritetään läpivalaisulla, jonka avulla voidaan määrittää pienimmät estokonsentraatiot (CMI) ilmaistuna µg/cm³:nä.

Saadaan seuraavat tulokset; vertailuaineena X on käytetty Glaxo'n valmistamaa "Cefuroxime"-nimistä tuotetta (3-karbamoyylioksimetyyli)-7-((Z)-2-fur-2-yyli)-metoksi-imino-asetamido)-kef-3-em-4-karbonyyli-hapon natriumsuola).

Yhdiste A on esimerkin 2 mukainen yhdiste ja yhdiste B on esimerkin 4 mukainen yhdiste.

Taulukko

CMI µg/ml

Kannat	tuote A						tuote B			tuote X		
	24 h		48 h		24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 5638 penisillini-herkkä	1		1			1		1		1		1
<i>Staphylococcus aureus</i> UC 1128 penisillini-resistentti	1		2			1		2		1		2
<i>Staphylococcus aureus</i> Exp. No 54146	1		1			1		1		1		1
<i>Streptococcus pyogenes</i> A 561	<0,02		<0,02			<0,02		<0,02		<0,02		<0,02
<i>Streptococcus faecalis</i> 5432	2		5			1		5		5		>40
<i>Streptococcus faecalis</i> 99F74	3		10			3		10		>40		>40
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0,4		1			0,2		1		1		10
<i>Escherichia coli</i> ATCC 9637 tetrasykliini-herkkä	5		5			5		5		10		10
<i>Escherichia coli</i> ATCC 11303 tetrasykliini-resistentti	0,2		0,2			0,1		0,1		1		1
<i>Escherichia coli</i> Exp. TO ₂₆ B ₆	0,4		0,4			0,2		0,2		5		5
<i>Escherichia coli</i> Tobramycine R55 123D gentamysiini-resistentti	0,6		0,6			0,4		0,4		10		10
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Exp. 52145	0,2		0,2			0,1		0,1		0,2		0,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 2536 gentamysiini-resistentti	5		5			2		2		10		20
<i>Proteus mirabilis</i> (Indol-) A 235	0,2		0,2			0,1		0,1		0,5		0,2
<i>Salmonella typhimurium</i> 420	1		1			0,6		0,6		10		20
<i>Providencia</i> Du 48	5		5			5		5		>40		>40
<i>Serratia</i> 2532 gentamysiini-resistentti	5		5			2		5		>40		>40

Edellä mainitut ominaisuudet tekevät uudet yhdisteet farmaseuttisesti sopiviksi käytettäviksi lääkkeinä bakteereiden aiheuttamia sairauksia, erityisesti stafylokokkitartuntaa vastaan, kuten stafylokokkiseptisemia'a, kasvojen tai ihon stafylokokkitauteja, pyodermitis'tä tai suppuroivia haavoja, pernaruttoa (anthrax), ajotulehdusta (phlegmon), ruusutauteja, yksinkertaisia akuuttisia tai influenssan jälkeisiä stafylokokkitauteja, katarrikuhkokuumetta, keuhkosuppu-raatiota vastaan.

Näitä yhdisteitä voidaan myös käyttää lääkkeinä kolibasillien aiheuttamia ja vastaavia tulehduksia, kuten Proteus-, Salmonella- ja Klebsiella-tulehduksia ja muiden gram(-) bakteereiden aiheuttamia sairauksia vastaan.

Lääkkeiksi valitaan erityisesti ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_2 tarkoittaa metyyliiryhmää, R_3 tarkoittaa metyyliiryhmää tai metoksiiryhmää ja A tarkoittaa vetyatomia, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Viimemainituista valitaan erityisesti esimerkeissä selitetyt yhdisteet ja aivan erityisesti 7-(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido)-3-((3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli)-kef-3-em-4-karboksyylihapon syn-isomeeri, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät alkalisuolat, sekä 7-(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido)-3-((3-metoksi-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli)-kef-3em-4-karboksyylihapon syn-isomeeri ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät alkalisuolat.

Kaavan I mukaisia uusia oksiimeja voidaan myös käyttää farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi, jotka aktiiviaineena sisältävät vähintään yhtä mainittua oksiimia.

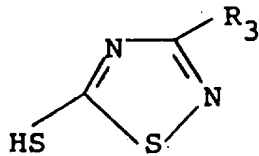
Näitä koostumuksia annetaan bukkaalisesti, rektaalisesti, parenteraalisesti, lihakseen tai paikallisesti levittämällä ne topikaalisesti iholle tai limakalvoille.

Ne voivat olla kiinteitä tai nestemäisiä, jolloin ne ovat sellaisissa farmaseuttisissa muodoissa joita tavallisesti käytetään ihmislääkinnässä, kuten esimerkiksi yksinkertaisina tai rakeistettuina tabletteina, päällystettyinä tabletteina, rakeina, suppositorioina, ruiskutettavina valmisteina, pomadoina, voiteina, geeleinä; ne valmistetaan tavanomaisten menetelmien mukaan. Aktiiviaine tai -aineet voidaan liittää farmaseuttisissa koostumuksissa tavallisesti käytettyi-

hin kantaja-aineisiin, kuten talkkiin, arabikumiin, laktoosiin, amidoniin, magnesiumstearaattiin, kaakaovoihin, vesipitoisiin tai vedettömiin kantaja-aineisiin, eläin- tai kasvisrasvoihin, parafiinijohdannaisiin, glykoleihin, erilaisiin kostutus-, dispergoimis- tai emulgoimisaineisiin, säilöntäaineisiin.

Annostettava annos riippuu käsiteltävästä sairaudesta, hoidettavasta yksilöstä, annostustavasta ja käytetystä yhdisteestä. Se voi olla esimerkiksi 0,250-4 g päivässä, oraalisesti ihmiselle annostettaessa esimerkin 2 tai 4 mukaista yhdistettä, tai 0,500-1 g kolme kertaa päivässä lihakseen.

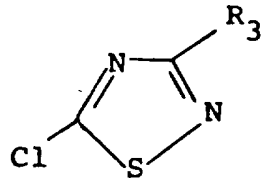
Kaavan II mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa vaihtoreaktiolla antamalla yhdisteen, jonka kaava on



V

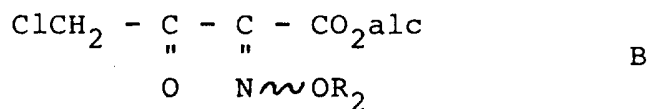
vaikuttaa 7-amino-kefalosporaanihappoon ennestään tunnettujen menetelmien mukaan.

Kaavan V mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa antamalla natrium-sulfhydraatin tai tioureaan vaikuttaa kaliumin läsnäollessa yhdisteeseen, jonka kaava on

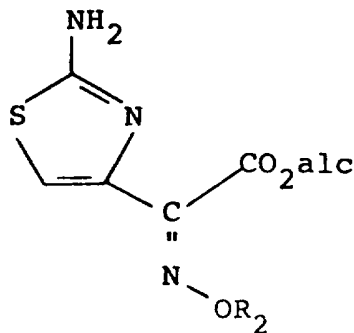


Esimerkkejä kaavojen V ja II mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on esitetty jäljempänä kokeellisessa osassa.

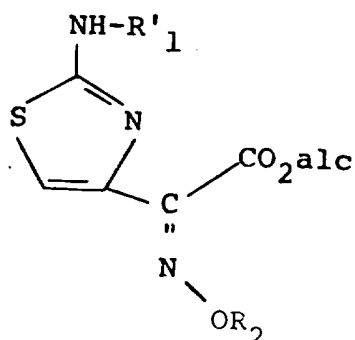
Kaavan III mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa belgialaisessa patentissa 850 662 selitetyn menetelmän mukaan, joka menetelmä käsittelee sen, että tioureaan annetaan vaikuttaa yhdisteeseen, jonka kaava B on



jossa R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä ja alc tarkoittaa 1-4 hiiliatomeja sisältävää alkyyliiradikaalia, jolloin emäksellä käsittelemisen jälkeen saadaan yhdiste, jonka kaava on



jota käsitellään happamalla hydrolyysillä tai hydrogenolyysillä helposti poistettavan ryhmän funktionaalisella johdannaisella, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



jossa R'_1 , R_2 ja alc tarkoittavat samaa kuin edellä, jota yhdistettä käsitellään emäksellä ja sitten hapolla, jolloin saadaan halutut kaavan III mukaiset yhdisteet. Esimerkki tällaisesta valmistustavasta on selitetty jäljempänä kokeellisessa osassa.

Kaavan B mukaiset yhdisteet valmistetaan antamalla diatsometaanin tai vastaavien alkyylihalogenidien tai -sulfaattien vaikuttaa γ -kloori- α -oksimino-asetyyli-etyyli-asetattiin, joka on selitetty julkaisussa J. of Medicinal Chemistry 1973, 16 (9), 978.

Saadaan kaavan III mukaisia yhdisteitä, joilla on syn-konfiguraatio, antamalla tioureaan vaikuttaa kaavan B mukaiseen yhdisteeseen vesipitoisessa liuottimessa, joka työskentelemällä ympäristön lämpötilassa käyttämällä mukana pääasiassa stökiometristä määrää tioureaa ja rajoittamalla reaktioaika muutamaan tuntiin, tai yhdistämällä kaikki edellämainitut olosuhteet.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä.

Esimerkki 1:

7-(2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido)-3-((3-metoksi-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli)-kef-3-em-4karboksyyli-happo, syn-isomeeri

3.36 g:an 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-etikkahapon natriumsuolaa, syn-isomeeriä, lisätään 60 cm³ metyleenikloridia ja 10 cm³ 2N kloorivetyhappoa. Dekantoidaan, pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan vapaa happo.

Edellä saatu jäännös liuotetaan 30 cm³:in metyleenikloridia ja lisätään 950 mg disykloheksyylikarbodi-imidiä. Hämmentetään yksi tunti ja saatu sakka imusuodatetaan (750 mg disykloheksyyliureaa). Suodos jäädytetään -10°C:seen ja lisätään yhdellä kertaa liuos, jossa

69468

on 1,3 g 7-amino-3-((3-metoksi-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli)-kef-3-em-4-karboksyylihappoa ($R_f = 0,35$ pihappogeeliohutkromatografoinnissa; eluoimisaine 2M NaCl vedessä, jossa on 10 % etikkahappoa) 13 cm³:ssä kloroformia ja 1,3 cm³:ssä trietyyliamiinia. Seoksen annetaan lämmitä huoneen lämpötilaan, pestään 2N kloorivetyhapolla ja sitten vedellä, kuivataan, suodatetaan, haihdutetaan kuiviin ja saadaan 4,8 g raakaa tuotetta. Tämä tuote puhdistetaan kromatografoimalla 500 g:lla pihappogeeliä ja eluoimalla asetonin ja veden (90-10)-seoksella. Eristetään 1,6 g puhdistettua tuotetta, $R_f = 0,45$. Tuote puhdistetaan toisella kromatografoinnilla 160 g:lla pihappogeeliä. Saadaan lopuksi 1,1 g puhdasta tuotetta.

2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-etikkahapon natriumsuola, syn-isomeeri, jota käytetään esimerkin 1 lähtöaineena, selitetään belgialaisessa patentissa 850 662. Se valmistetaan seuraavalla tavalla:

Vaihe A: γ -kloori- α -metoksi-imino-asetyyli-etyyliasetatti.

Sekoitetaan 22,5 g γ -kloori- α -oksimono-asetyyli-etyyli-asetattia 100 cm³:iin metyleenikloridia.

Jäähdytetään jäähauteessa ja lisätään vähitelleen samalla hämmäntäen 275 cm³ vastavalmistettua diatsometaaniliuosta (21,6 g/l). Annetaan olla kosketuksessa 5 minuuttia, minkä jälkeen ylimääräinen diatsometaanii hävitetään pienellä määrällä alumiinia. Väkevöidään, minkä jälkeen puhdistetaan eluoimalla pihappogeelin läpi metyleenikloridilla. Saadaan 11,93 g taluttua tuotetta.

Vaihe B: 2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetyyli-etyyliasetatti.

Sekoitetaan 1 g γ -kloori- α -metoksi-imino-asetyyli-etyyliasetattia, 3 cm³ absoluuttista etanolia ja 0,52 g hienonnettua tioureaa. Hämmennetään huoneen lämpötilassa noin kaksi tuntia. Laimennetaan 60 cm³:llä eetteriä, jolloin kloorihydraatti kiteytyy, hämmennetään, imusuodatetaan, pestään eetterillä, kuivataan ja saadaan 685 mg kloorihydraattia. Tämä liuotetaan 4 cm³:iin vettä 50°C:ssa, lisätään kaliumasetattia kunnes pH on 6, jolloin vapautunut amiini kiteytyy. Jäähdytetään, imusuodatetaan, pestään vedellä, kuivataan ja saadaan 270 mg haluttua tuotetta, sul.p. 161°C.

Tuotteella on syn-konfiguraatio.

NMR: (CDCl₃, 60 MHz) ppm: 4 (NOCH₃), 6,7 (tiatsolirenkaan protoni).

Vaihe C: 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-etyyli-
asetatti, syn-isomeeri

4,6 g edellisessä vaiheessa valmistettua yhdistettä liuotetaan 30°C:ssa 92 cm³:iin metyleenikloridia. Jäähdytetään -10°C:seen, lisätään 2,9 cm³ trietyyliamiinia, jäähdytetään vielä kerran -35°C:seen, lisätään 15 minuutin kuluessa 6,1 g trietyylikloridia, annetaan läm-
metä huoneen lämpötilaan, yhteensä 2,5 tunnin sisällä. Pestään ve-
dellä, sen jälkeen 0,5 N kloorivetyhapolla ja natriumasetatilla ve-
dessä. Kuivataan, väkevöidään, liuotetaan eetteriin, väkevöidään
uudestaan, liuotetaan metanoliin, lisätään vettä ja eetteriä, anne-
taan kiteytyä, imetään pois, pestään eetterillä ja saadaan 6,15 g
haluttua tuotetta, sul.p. 120°C.

Vaihe D: 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-iminoetikka-
pon natriumsuola, syn-isomeeri

7,01 g vaiheessa C saatua esteriä liuotetaan 35 cm³:iin diok-
saania. Lämmitetään 110°C:seen öljyhauteella ja lisätään 5 minuutin
sisällä 9 cm³ 2N natriumhydroksidia, ja keitetään palautusjäähdyttään
30 minuuttia samalla hämmentäen. Natriumsuola kiteytyy. Jäähdyte-
tään, imusuodatetaan, pestään dioksaanilla ja sen jälkeen eetterillä,
ja saadaan ensimmäisenä eränä 5,767 g suolaa. Emälius väkevöidään
ja saadaan toisena eränä 1,017 g, siis yhteensä 6,784 g natriumsuolaa.

7-amino-3-((3-metoksi-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli)-
kef-3-em-4-karboksyylihappo valmistetaan seuraavalla tavalla:

Vaihe A: 3-metoksi-5-merkpto-1,2,4-tiadiatsoli

Jäähdytetään suspensio, jossa on 6,16 g jauhettua natriumsulf-
hydraattia 300 cm³:ssä etanolia, 0°C:seen ja lisätään vähitellen 15 g
3-metoksi-5-kloori-1,2,4-tiadiatsolia. Hämmentetään 3 tuntia 0°C:ssa
ja pidetään sitten yli yön jäissä. Suodatetaan, pestään metyleeni-
kloridilla ja saadaan 13,6 g kideseosta. Kromatografoidaan pihap-
pogeelillä käyttäen eluoimisaineena kloroformi-metanolia (95-5).
Saadaan 3 g haluttua tuotetta (Rf = 0,35). Nämä 3 g liuotetaan 150
cm³:iin kuumaa metyleenikloridia. Suodatetaan ja väkevöidään kitey-
tymiseen asti. Annetaan olla yli yön jäissä. Imusuodatetaan, pes-
tään metyleenikloridilla, kuivataan ja saadaan yhteensä 2,6 g halut-
tua tuotetta, sul.p. 146°C.

Vaihe B: 7-amino-3-((3-metoksi-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli)-
kef-3-em-4-karboksyylihappo

Sekoitetaan tyypiatmosfäärissä 2,72 g 7-amino-kefalosporaani-
happoa, 27 cm³ tislattua vettä, 840 mg natriumbikarbonaattia ja 1,48
g 3-metoksi-5-merkpto-1,2,4-tiadiatsolia.

Hämmennetään 5 tuntia 60°C:ssa, lisätään vielä 0,74 g 3-metoksi-5-merkpto-1,2,4-tiadiatsolia, hämmennetään 2 tuntia 60°C:ssa, hapotetaan pH-arvoon 4 etikkahapolla, imusuodatetaan, pestään vedellä ja sitten asetonilla, kuivataan ja saadaan 2,2 g raakaa tuotetta.

Tuote puhdistetaan liuottamalla natriumbikarbonaattiliuokseen, käsitellään hiilellä ja suodatetaan. Suodos hapotetaan etikkahapolla, imusuodatetaan, pestään vedellä ja asetonilla, kuivataan, jolloin saadaan 1,3 g haluttua tuotetta.

Esimerkki 2:

7-(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido)-3-((3-metoksi-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli)-kef-3-em-4-karboksylihappo, syn-isomeeri

Kuumennetaan 55°C:seen 5,5 cm³ 50 %:sta muurahaishappoa. Lisätään 1,1 g esimerkin 1 mukaan valmistettua raakatuotetta ja kuumennetaan 25 minuuttia 55-60°C:ssa. Imusuodatetaan trifenylikarbinolisakka, 390 mg.

Suodos haihdutetaan kuiviin, hierretään etanolissa, imusuodatetaan, pestään etanolilla, kuivataan ja saadaan 470 mg. Tämä tuote hierretään uudestaan vedessä, imusuodatetaan ja kuivataan. Saadaan 330 mg haluttua tuotetta.

Mikroanalyysi: C₁₇H₁₇N₇O₆S₄
laskettu C % 37,56 H % 3,15
saatu 37,4 3,2

Ultraviolettispektri (etanoli-0,1N kloorivetyhapossa)

infleksio = 240 nm E₁¹ = 310 ε = 17000

maks: 270 nm E₁¹ = 423 ε = 23000

infleksio = 280 nm E₁¹ = 403

Esimerkki 3:

7-(2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido)-3-((3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli)-kef-3-em-4-karboksylihappo, syn-isomeeri

2,7 g:aan 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-etikkahapon natriumsuolaa, syn-isomeeria, lisätään 60 cm³ metyleenikloridia ja 6 cm³ 2N kloorivetyhapoa. Dekantoidaan, pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin.

Öljymäinen jäännös liuotetaan 30 cm³:iin metyleenikloridia, ja lisätään 690 mg disykloheksyyli-karbodi-imidiä. Hämmennetään yksi tunti huoneen lämpötilassa minkä jälkeen muodostunut disykloheksyy-

liurea-sakka, 570 mg, imusuodatetaan.

Jäähdytetään -10°C :seen ja lisätään yhdellä kertaa 1 g 7-amino-3-((3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli)-kef-3-em-4-karboksyylihappoa ($R_f = 0,35$ pihappogeeliohutkerroskromatografoinnissa, eluoimisaine 2M NaCl vedessä, jossa on 10 % etikkahappoa) 10 cm^3 :ssä metyleenikloridia ja 1 cm^3 :ssä trietyyliamiinia. Annetaan lämmettä huoneen lämpötilaan 1,5 tunnissa. Pestään 1N kloorivetyhapolla ja sitten vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan uudestaan 10 cm^3 :iin dioksaania ja 1 cm^3 :iin vettä, ja tähän liuokseen lisätään 2 cm^3 natriumbikarbonaattia kyllästettynä liuoksena. Annetaan olla 30 minuuttia samalla hämmentäen, jolloin osa lähtöainehapon natriumsuolasta saostuu. Imusuodatetaan ja kuivataan ja saadaan 580 mg. Suodos haihdutetaan kuiviin, liuotetaan uudestaan 20 cm^3 :iin metyleenikloridia, pestään vedellä, 1N kloorivetyhapolla, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Saadaan 1,95 g haluttua tuotetta. Tämä tuote hierretään eetterissä, imusuodatetaan, kuivataan, jolloin saadaan 1,7 g puhdistettua tuotetta. Tuote kromatografoidaan 450 g:ssa pihappogeeliä käyttämällä eluoimisaineena asetonin 10 %:sta vesiliuosta ($R_f = 0,45$). Saadaan 1,2 g haluttua tuotetta, joka liuotetaan 4 cm^3 :iin etyyliasetaattia. Tuote saostuu kun siihen lisätään sama tilavuusmäärä eetteriä. Lopuksi saadaan 940 mg puhdasta tuotetta.

Esimerkin 3 lähtöaineena käytetty 7-amino-3-((3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli)-kef-3-em-4-karboksyylihappo valmistetaan seuraavalla tavalla:

Sekoitetaan typpi-atmosfäärissä 2,72 g 7-amino-kefalosporaanihappoa, 27 cm^3 tislattua vettä ja 0,84 g natriumbikarbonaattia. Tapahtuu osittainen liukeneminen, lisätään 1,45 g 3-metyyli-5-merkaptol-1,2,4-tiadiatsolia. Hämmennetään 4,5 tuntia $60-70^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa. Hapotetaan etikkahapolla pH-arvoon 4. Imusuodatetaan, pestään vedellä, asetonilla ja sitten eetterillä. Kuivataan, jolloin saadaan 2,4 g haluttua tuotetta.

Esimerkki 4:

7-(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido)-3-((3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli)-kef-3-em-4-karboksyylihappo, syn-isomeeri

4 cm^3 50 %:sta vesipitoista muurahaishappoa kuumennetaan 55°C :

seen. Lisätään 940 mg esimerkin 3 mukaan saatua tuotetta. Hämmennetään 20 minuuttia 55°C:ssa, trifenyylidikarbinoli imusuodatetaan, pestään vedellä ja saadaan 340 mg, sul.p. 158°C.

Suodos haihdutetaan kuiviin ja tuote saostuu, ja liuotetaan etanoliiin. Imusuodatetaan, pestään etanolilla ja sitten eetterillä, kuivataan ja saadaan 415 mg haluttua tuotetta. Ultraviolettisperpekttri etanoli-0,1N-kloorivetyhapossa.

Infleksio = 234 nm	E ₁	= 325	= 17000
maks. = 269-270 nm	E ₁	= 525	= 27500
infelksio = 280 nm	E ₁	= 488	

Esimerkki 5:

7-(2-(2-amino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido)-3-((3-metoksi-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli)-kef-3-em-4-karboksyylihapon syn-isomeerin natriumsuola.

300 mg:aan esimerkin 3 mukaisesti valmistettua yhdistettä lisätään 3,7 ml 0,1N soodaa ja pidetään saatu liuos ympäristön lämpötilassa noin 10 minuuttia, haihdutetaan tyhjöissä lämpötilassa, joka ei ylitä 30°C, ja eristetään haluttu natriumsuola. Se hajoaa 250-260°C:ssa.

<u>Analyysi:</u>	% Na löydetty	% Na teor.
	4	4,7

Esimerkki 6:

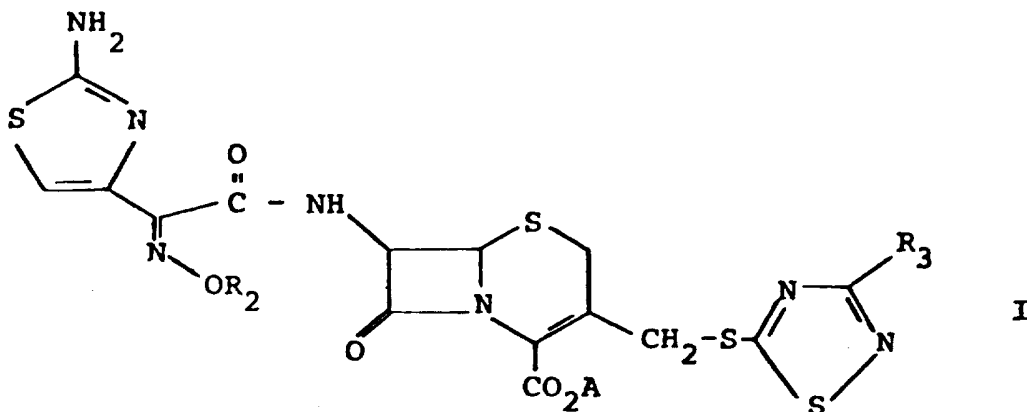
7-((2-amino-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-asetamido)-3-((3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-tiometyyli)-kef-3-em-4-karboksyylihapon syn-isomeerin natriumsuola

50 mg:aan esimerkin 4 mukaisesti saatua tuotetta lisätään 0,9 ml 0,1N soodaa, saatu liuos pidetään ympäristön lämpötilassa noin 10 minuuttia, haihdutetaan tyhjöissä lämpötilassa, joka ei ylitä 30°C, ja eristetään haluttu natriumsuola. Se hajoaa noin 250°C:ssa.

<u>Analyysi:</u>	% Na löydetty	% Na teor.
	4,17	4,18

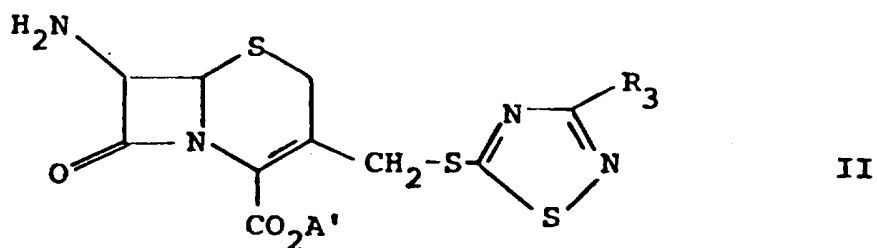
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä uusien, farmakologisesti arvokkaiden 3-tiadiatsolyyli-tiometyyli-7-amino-tiatsolyliasetamido-kefalosporaanihapon oksiimijohdannaisten valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on

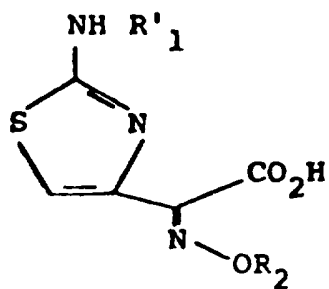


jossa R_2 tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, R_3 tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää tai 1-4 hiiliatomia sisältävää alkoksiryhmää, A tarkoittaa vetyatomia tai alkalimetallia, ja OR_2 on syn- asemassa, t u n n e t t u siitä, että

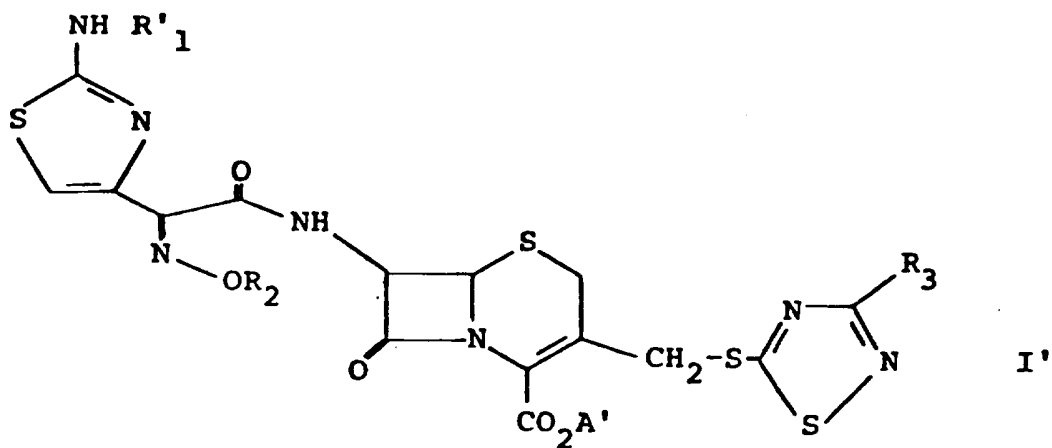
käsitellään yhdistettä, jonka kaava II on



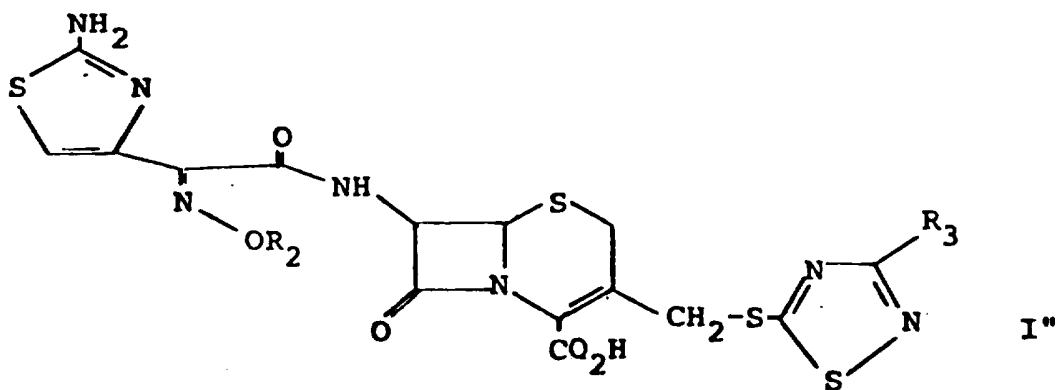
jossa R_3 tarkoittaa samaa kuin edellä ja A' tarkoittaa vetyatomia tai happamalla hydrolyysillä helposti poistettavissa olevaa ryhmää, hapolla, jonka kaava III on



tai tämän hapon funktionaalisella johdannaisella, jossa kaavassa III R'_1 tarkoittaa happamalla hydrolyysillä helposti poistettavissa olevaa ryhmää ja R_2 tarkoittaa samaa kuin edellä, yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava I' on



ja kaavan I' mukaista yhdistettä käsitellään happamalla hydrolyysiaineella yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava I'' on



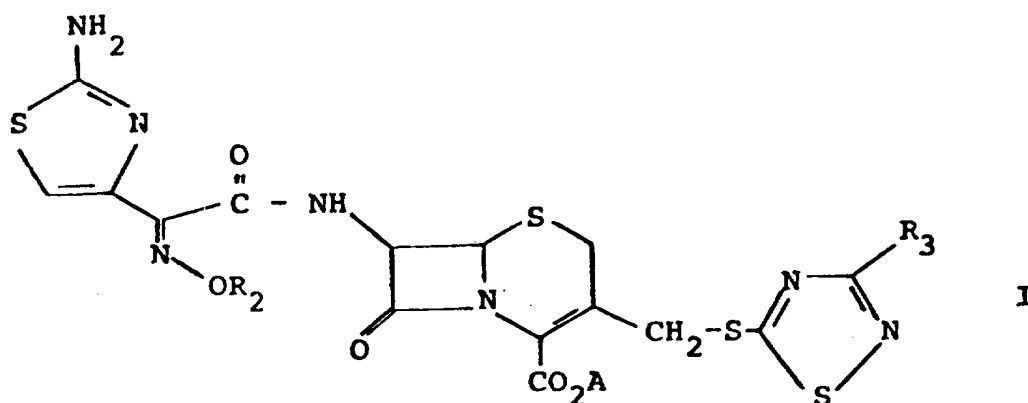
joka vastaa kaavan I mukaista yhdistettä, jossa A tarkoittaa vetyatomia ja R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, minkä jälkeen kaavan I" mukainen yhdiste mahdollisesti muutetaan tunnettujen menetelmien mukaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa A tarkoittaa alkalimetallia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 7-(2-(2-amino-4-tiatso-lyyli)-2-metoksi-imino-asetamido)-3-((3-metyyli-1,2,4-tia-diatsol-5-yyli)-tiometyyli)-kef-3-em-4-karboksyylihapon syn- isomeeria.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 7-(2-(2-amino-4-tiatso-lyyli)-2-metoksi-imino-asetamido)-3-((3-metoksi-1,2,4-tia- diatsol-5-yyli)-tiometyyli)-kef-3-em-4-karboksyylihapon syn- isomeeriä.

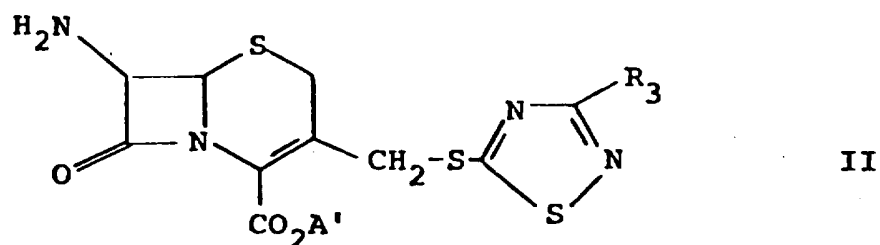
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av nya, farmakologiskt värdefulla oximderivat av 3-tiadiazolyl-tiometyl-7-amino- tiazolylacetamido-cefalosporansyra med den allmänna formeln

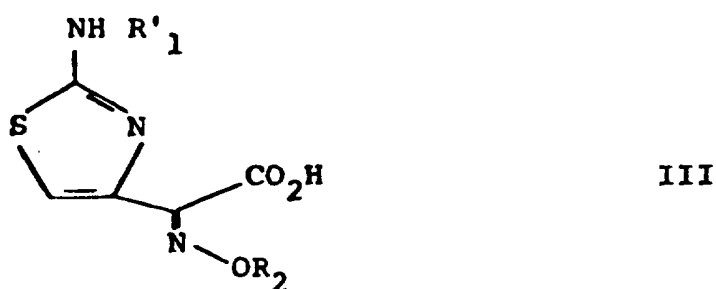


i vilken R_2 betecknar en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, R_3 betecknar en alkylgrupp med 1-4 kolatomer eller en alkoxi- grupp med 1-4 kolatomer, A betecknar en väteatom eller en

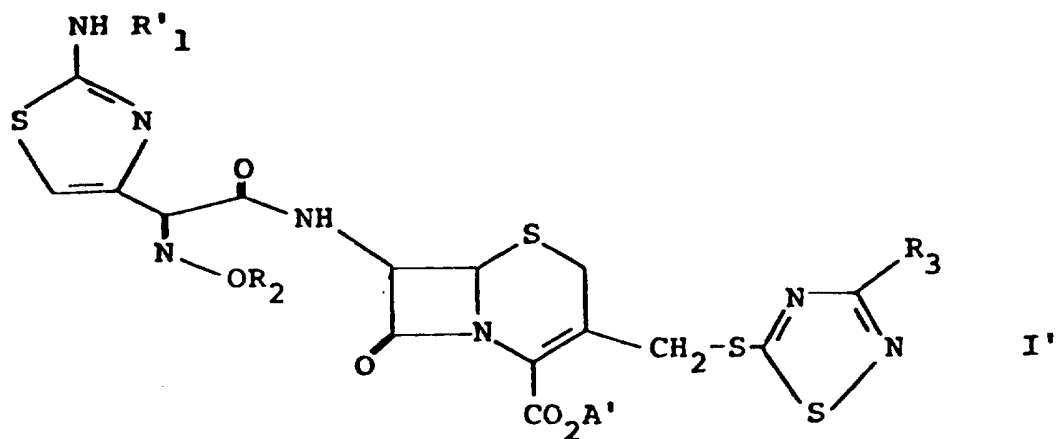
alkalimetall och gruppen OR_2 föreligger i syn-ställningen,
k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t
man behandlar en förening med formeln II



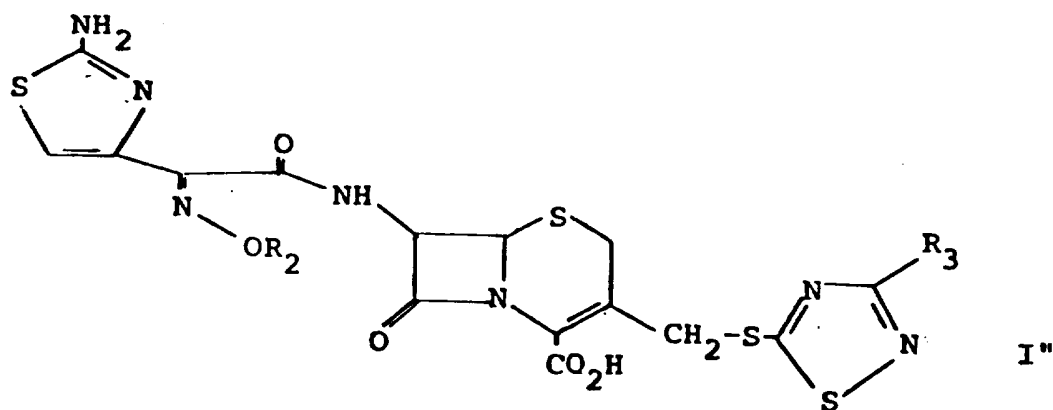
i vilken R_3 betecknar detsamma som ovan och A' betecknar en
väteatom eller en grupp, som lätt kan elimineras genom sur
hydrolys, med en syra med formeln III



eller med ett funktionellt derivat av denna syra, varvid i
formeln III R'_1 betecknar en grupp, som lätt kan elimineras
genom sur hydrolys och R_2 betecknar detsamma som ovan, för
att framställa en förening med formeln I'



och föreningen med formeln I' behandlas med ett surt hydrolyseringsmedel, för att framställa en förening med formeln I''



motsvarande en förening med formeln I, där A betecknar en väteatom och R₂ och R₃ betecknar detsamma som ovan, och eventuellt på i och för sig känt sätt överför en förening med formeln I'' till en förening med formeln I, vari A betecknar en alkalimetall.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer syn-isomeren av 7-(2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-metoxi-imino-acetamido)-3-((3-metyl-1,2,4-tiazol-5-yl)-tiometyl)-cef-3-em-4-karboxylsyra.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer syn-isomeren av 7-(2-(2-amino-4-tiazolyl)-2-metoxi-imino-acetamido)-3-((3-metoxi-1,2,4-tiazol-5-yl)-tiometyl)-cef-3-em-4-karboxylsyra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—