



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 74971
UTLÄGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty
Patent beviljad 11.03.1983

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 501/22

SUOMI-FINLAND

(FI)

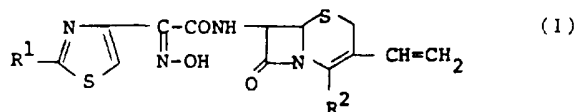
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning 833370
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 21.09.83
(23) Alkuperäpäivä - Giltighetsdag 21.09.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 31.03.84
(44) Nähtäväsipanon ja kuuljulkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.12.87
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet 30.09.82
USA(US) 428970 Toteennäytetty-Styrkt
26.08.83 Iso-Britannia-Storbritannien(GB)
8323034 Toteennäytetty-Styrkt

- (71) Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd., 3, Doshomachi 4-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka, Japani-Japan(JP)
- (72) Takao Takaya, Hyogo, Hisashi Takasugi, Osaka, Takashi Masugi, Osaka, Hideaki Yamanaka, Osaka, Kohji Kawabata, Osaka, Japani-Japan(JP)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) Menetelmä valmistaa terapeuttisesti aktiivista 7-(2-aminotiazolyli-2-hydroksi-iminoasetamido)-3-vinyyli-3-kefemyhdisteen syn-isomeeriä -
Förfarande för framställning av en terapeutiskt aktiv syn-isomer av en 7-(2-aminotiazolyl-2-hydroxi-iminoacetamido)-3-vinyl-3-cefemförening

(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena ovat uudet 7-substituoitu-3-vinyyli-3-kefemyhdisteet, joiden kaava on



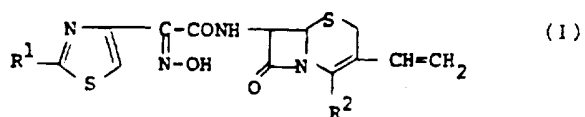
jossa R¹ on amino tai suojattu aminoryhmä, ja R² on karboksi tai suojattu karboksiryhmä, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, sekä näiden yhdisteiden valmistusmenetelmät. Erityisesti kohteena ovat näiden yhdisteiden syn-isomeerit.

Nämä yhdisteet estävät monien erilaisten patogeenisien mikro-organismien, mukaanlukien gram-positiivisten ja gram-negatiivisten mikro-organismien kasvua ja ovat siten hyödyllisiä antimikrobisina aineina.

(57) Sammandrag

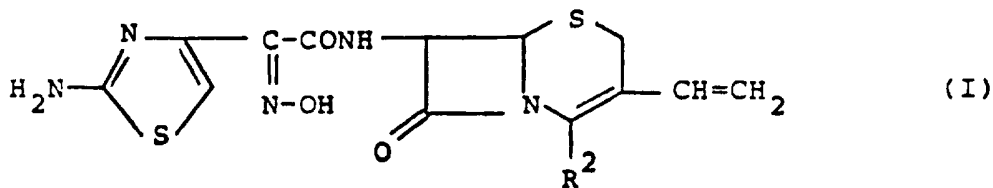
Uppfinningen avser nya 7-substituerad-3-vinyl-3-kefemföreningar med formeln (I), där R^1 är amino eller en skyddad aminogrupp, och R^2 är karboxi eller en skyddad karboxigrupp, och deras farmaceutiskt gätagbara salter, samt dessa föreningars framställningsförfaranden. Speciellt avser uppfinningen dessa föreningars synisomerer.

Dessa föreningar hindrar många olika slag av patogeniska mikroorganismer, inklusive gram-positiva och gram-negativa mikroorganismer, att växa och är på så sätt nyttiga som antimikrobiska ämnen.



Menetelmä valmistaa terapeuttisesti aktiivista 7-(2-amino-
tiatsolyyli-2-hydroksi-iminoasetamido)-3-vinyyli-3-kefemyhdisteen
syn-isomeeriä - Förfarande för framställning av en terapeutiskt
aktiv syn-isomer av en 7-(2-aminotiazolyli-2-hydroxi-iminoacet-
amido)-3-vinyl-3-cefemförening

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa terapeuttisesti aktii-
vistä 7-(2-amino-
tiatsolyyli-2-hydroksi-iminoasetamido)-3-vinyyli-
3-kefemyhdisteen syn-isomeeriä, jonka kaava on:

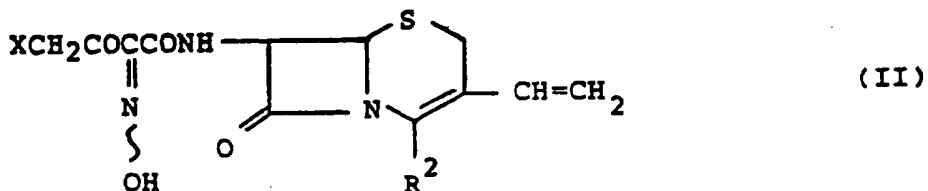


jossa

R² on karboksi tai suojattu karboksiryhmä, tai sen suolaa.

Esillä olevan keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista
se, että

(1) kaavan (II) mukainen yhdiste



jossa

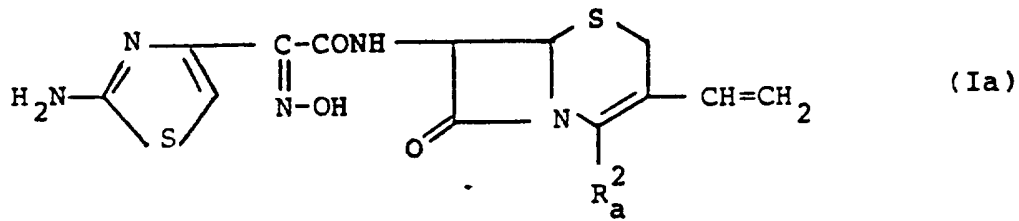
R² tarkoittaa samaa kuin edellä, ja

X on halogeeni,

tai sen suola saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen
yhdisteen kanssa



(2) kaavan (Ia) mukaisesta yhdisteestä

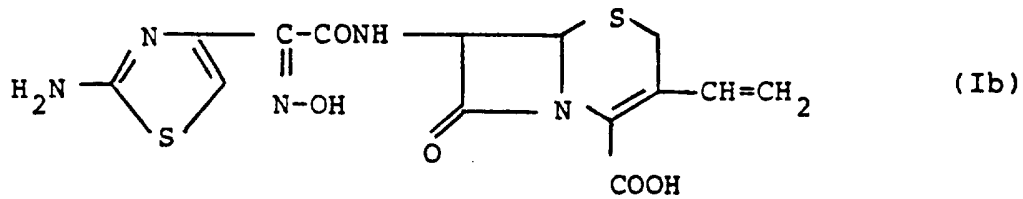


jossa

R_a^2 on suojattu karboksiryhmä,

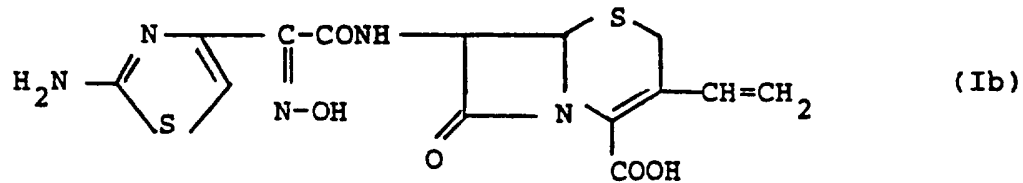
tai sen suolasta poistetaan karboksiryhmän suojaryhmä,

jolloin saadaan kaavan (Ib) mukainen yhdiste

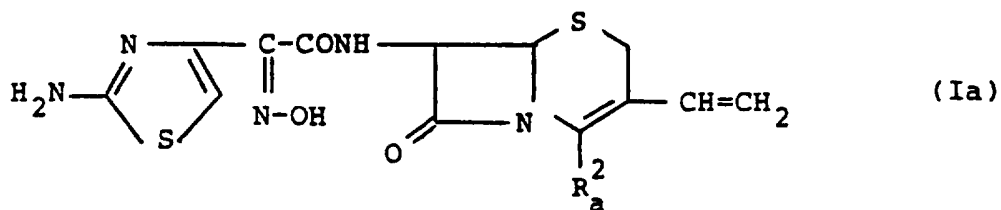


tai sen suola;

(3) liitetään kaavan (Ib) mukaiseen yhdisteeseen



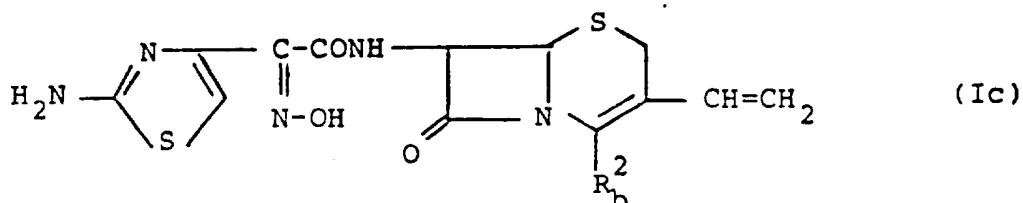
tai sen reaktiiviseen johdokseen karboksiryhmässä tai sen suolaan karboksiryhmän suojaryhmä, jolloin saadaan kaavan (Ia) mukainen yhdiste



jossa

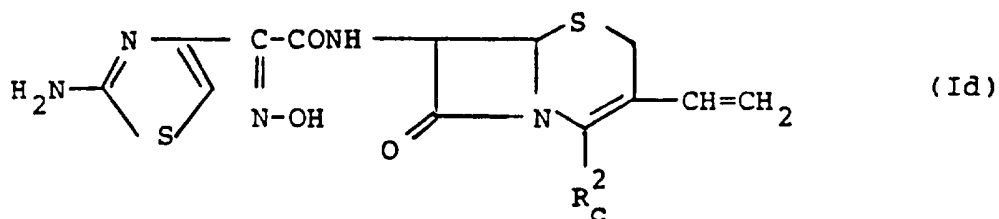
R_a^2 tarkoittaa samaa kuin edellä,
tai sen suola; tai

(4) kaavan (Ic) mukaisesta yhdisteestä



jossa

R_b^2 on suojattu karboksi(alempi)alkoksykarbonyyli,
tai sen suolasta poistetaan symbolissa R^2 sijaitseva karboksi-
ryhmän suojaryhmä, jolloin saadaan kaavan (Id) mukainen
yhdiste



jossa

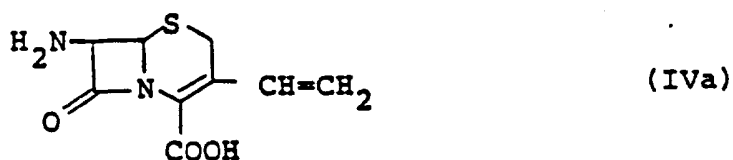
R_c^2 on karboksi(alempi)alkoksykarbonyyli,
tai sen suola.

Kohdeyhdisteen (I) sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suo-
loja ovat tavanomaiset toksittomat suolat. Näitä voivat olla
suola emäksen kanssa tai happoadditiosuola, kuten suola orgaa-
nisen emäksen kanssa, esimerkiksi alkalimetallisuoja, esimerkiksi
natriumsuola, kaliumsuola jne.), maa-alkalimetallisuoja (esi-
merkiksi kalsiumsuola, magnesiumsuola jne.), ammoniumsuola;
suola orgaanisen emäksen kanssa, esimerkiksi orgaaninen amiini-
suola (esimerkiksi trietyyliamiinisuola, pyridiinisuola, piko-
liinisuola, etanoliamiinisuola, trietanoliamiinisuola, disyklo-

heksyyliamiinisuola, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinisuola jne.) jne.; epäorgaaninen happoadditiosuola (esimerkiksi hydrokloridi, hydrobromidi, sulfaatti, fosfaatti jne.); orgaaninen karboksyyli- tai sulfonihappo-additiosuola (esimerkiksi formaatti, asetaatti, trifluoriasetaatti, maleaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, p-tolueenisulfonaatti jne.); suola emäksisen tai happamen aminohapon kanssa (esimerkiksi arginiini, asparagiinihappo, glutamiinihappo jne.); ja vastaavat.

Menetelmässä 1 käytetty lähtöyhdiste (II) on uusi ja se voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavilla menetelmillä.

Menetelmä A:

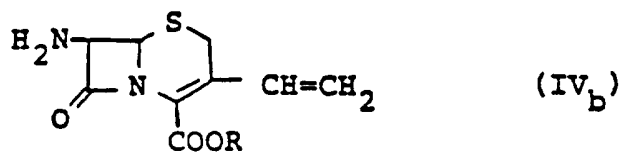


tai sen reaktiivinen johdos karboksi-
ryhmässä tai sen suola

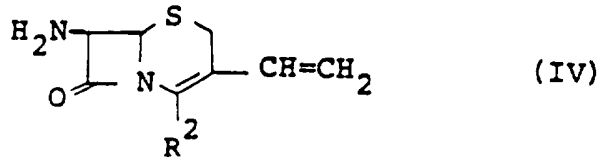


R-OH (V)

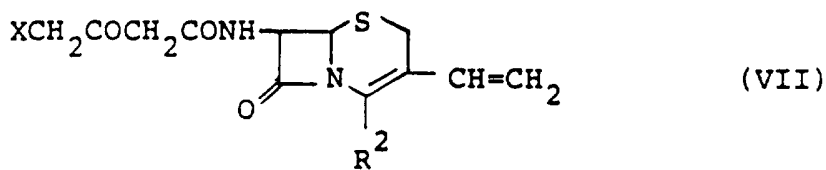
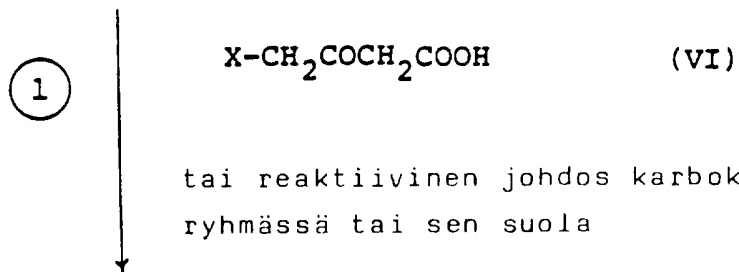
tai reaktiivinen johdos
hydroksiryhmässä tai sen
suola



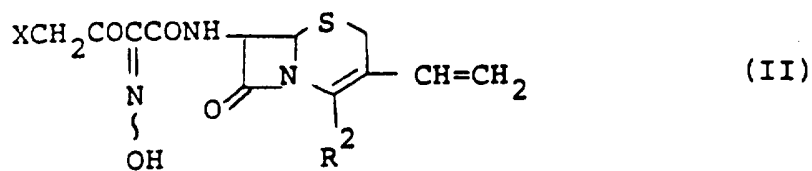
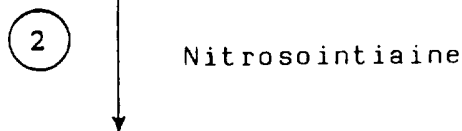
tai sen suola

Menetelmä B:

tai sen reaktiivinen johdos amino-
ryhmässä tai sen suola



tai sen suola



tai sen suola

joissa R² ja X tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, ja
"COOR" on suojattu karboksiryhmä.

Seuraavassa on kuvattu esimerkein tämän keksinnön piiriin kuuluvia eri määritelmiä, joita tässä julkaisussa on käytetty.

Nimitys "alempi" tarkoittaa 1 - 6 hiiliatomia ellei toisin ole mainittu.

Nimitys "korkeampi" tarkoittaa 7 - 20 hiiliatomia ellei toisin ole mainittu.

Sopiva "suojattu aminoryhmä" voi olla aminoryhmä, joka on substituoitu penisilliini- ja kefalosporiiniyhdisteiden yhteydessä tavanomaisesti käytetyllä, aminoryhmän suojaryhmällä. Näitä ovat esimerkiksi jäljempänä mainittu asyyli, ar(alempi)alkyyli, kuten mono- (tai di tai tri)fenyyli-(alempi)alkyyli (esimerkiksi bentsyyli, bentshydriyyli, trityyli jne.), alempi alkoksikarbonyyli(alempi)alkylideeni tai sen enamiinitautomeeri (esimerkiksi 1-metoksikarbonyyli-1-propen-2-yyli jne.), di(alempi)alkyyliaminometyleeni (esimerkiksi dimetyyliaminometyleeni jne.), jne.

Sopiva "asyyli" voi olla alifaattinen asyyli, aromaattinen asyyli, heterosyklinen asyyli ja alifaattinen asyyli substituoituna aromaattisella tai heterosyklisellä ryhmällä (ryhmillä).

Alifaattinen asyyli voi olla tyydytetty tai tyydyttämätön, asyklinen tai syklinen, kuten alempi alkanoyyli (esimerkiksi formyyl, asetyyli, propionyyli, butyryyli, isobutyryyli, valeryyli, isovaleryyli, pivaloyyli, heksanoyyli jne.), alempi alkeenisulfonyyli (esimerkiksi mesyyli, etaanisulfonyyli, propaanisulfonyyli jne.), alempi alkoksikarbonyyli (esimerkiksi metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksidikarbonyyli, butoksikarbonyyli, tert-butoksikarbonyyli jne.), alempi alkenoyyli (esimerkiksi akryloyyli, metakryloyyli, krotonoyyli jne.), (C₃-C₇)-sykloalkaanikarbonyyli (esimerkiksi sykloheksaanikarbonyyli jne.), amidino ja

vastaava.

Aromaattinen asyyli voi olla aroyyli (esimerkiksi bentsoyyli, toluooyyli, ksylooyli jne.), areenisulfonyyli (esimerkiksi bentseenisulfonyyli, tosyylit jne.) ja vastaava.

Heterosyklinen asyyli voi olla heterosykli-karbonyyli (esimerkiksi furooyli, fenoyyli, nikotinoyyli, isonikotinoyyli, tiatsolylikarbonyyli, tiadiatsolylikarbonyyli, tetratsolylikarbonyyli jne.) ja vastaava.

Aromaattisella ryhmällä (ryhmillä) substituoitu alifaattinen asyyli voi olla ar(alempi)alkanoyyli, kuten fenyyli(alempi)alkanoyyli (esimerkiksi fenyyliasetyyli, fenyylipropionyyli, fenyyliheksanoyyli jne.), ar(alempi)alkoksikarbonyyli, kuten fenyyli(alempi)alkoksikarbonyyli (esimerkiksi bentsyylioksikarbonyyli, fenetyylioksikarbonyyli jne.), fenoksi(alempi)alkanoyyli (esimerkiksi fenoksisetyyli, fenoksi-propionyyli jne.) ja vastaava.

Heterosyklisellä ryhmällä (ryhmillä) substituoitu alifaattinen asyyli voi olla tienyyliasetyyli, imidatsolyliasetyyli, furyliasetyyli, tetratsolyliasetyyli, tiatsolyliasetyyli, tiadiatsolyliasetyyli, tienyylipropionyyli, tiadiatsolylipropionyyli ja vastaava.

Nämä asyyli-ryhmät voivat olla edelleen substituoidut yhdellä tai useammalla sopivalla substituentilla. Näitä ovat esimerkiksi alempi alkyyli (esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, pentyyli, heksyyli jne.), halogeeni (esimerkiksi kloori, bromi, jodi, fluori), alempi alkoksi (esimerkiksi metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, pentyylioksi, heksyylioksi jne.), alempi alkyyliitio (esimerkiksi metyyliitio, etyyliitio, propyyliitio, isopropyyliitio, butyyliitio, pentyyliitio, heksyyliitio jne.), nitro ja vastaava. Asyyli, jossa on tällainen substituentti (substituentit),

on parhaiten mono (tai di tai tri)halogeeni(alempi)alkanoyyli (esimerkiksi klooriasetyyli, bromiasetyyli, diklooriasetyyli, trifluoriasetyyli jne.), mono (tai di tai tri)halogeeni(alempi)alkoksykarbonyyli (esimerkiksi kloorimetoksykarbonyyli, dikloorimetoksykarbonyyli, 2,2,2-tri-kloorietoksykarbonyyli jne.), nitro (tai halogeeni tai alempi alkoksi)-fenyyli(alempi)alkoksykarbonyyli (esimerkiksi nitrobentsyylioksykarbonyyli, klooribentsyylioksykarbonyyli, metoksybentsyylioksykarbonyyli jne.) ja vastaava.

Sopiva "suojattu karboksiryhmä" ja "suojattu karboksiosa" nimityksessä "suojattu karboksi(alempi)alkoksykarbonyyli" voi olla penisilliini- tai kefalosporiiniyhdisteessä tavanomaisesti käytetty esteröity karboksiryhmä.

Sopiva "esteriosa" ryhmässä "esteröity karboksiryhmä" voi olla alempi alkyyliesteri (esimerkiksi metyyliesteri, etyyliesteri, propyyliesteri, isopropyyliesteri, butyyliesteri, isobutyyliesteri, t-butyyliesteri, pentyyliesteri, tert-pentyyliesteri, heksyyliesteri jne.), alempi alkenyyliesteri (esimerkiksi vinyyliesteri, allyyliesteri jne.), alempi alkynyyliesteri (esimerkiksi etynyyliesteri, propynyyliesteri jne.), alempi alkoksi(alempi)alkyyliesteri (esimerkiksi metoksimetyyliesteri, etoksimetyyliesteri, isopropoksimetyyliesteri, 1-metoksietyyliesteri, 1-etoksietyyliesteri jne.), alempi alkyylitio(alempi)alkyyliesteri (esimerkiksi metyylitiometyyliesteri, etyylitiometyyliesteri, etyylitioetyyliesteri, isopropyyliitiometyyliesteri jne.), karboksi-substituoitu-alempi alkyyliesteri (esimerkiksi karboksimetyyliesteri, 2-karboksietyyliesteri, 3-karboksi-propyyliesteri jne.), suojattu karboksi-substituoitu-alempi alkyyliesteri, kuten alempi alkoksykarbonyyli-substituoitu-alempi alkyyliesteri (esimerkiksi tert-butoksykarbonyylimetyyliesteri, 2-tert-butoksykarbonylietyyliesteri, 3-tert-butoksykarbonyylipropyyliesteri jne.), mono(tai di

tai tri)halogeeni(alempi)alkyyliesteri (esimerkiksi 2-jodietyyliesteri, 2,2,2-trikloorietyyliesteri jne.), alempi alkanoyylioksi(alempi)alkyyliesteri /esimerkiksi asetoksimetyyliesteri, propionyylioksimetyyliesteri, butyryylioksimetyyliesteri, valeryylioksimetyyliesteri, pivaloyylioksimetyyliesteri, heksanoyylioksimetyyliesteri, 1(tai 2)-asetoksietyyliesteri, 1(tai 2 tai 3)-asetoksi-propyyliesteri, 1(tai 2 tai 3 tai 4)-asetoksibutyliesteri, 1(tai 2)-propionyylioksietyylesteri, 1(tai 2 tai 3)-propionyylioksi-propyyliesteri, 1(tai 2)-butyryylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-isobutyryylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-pivaloyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-heksanoyylioksietyyliesteri, isobutyryylioksimetyyliesteri, 2-eylibutyryylioksimetyyliesteri, 3,3-dimetylibutyryylioksimetyyliesteri, 1(tai 2)-pentanoyylioksietyyliesteri jne./, korkeampi alkanoyylioksi(alempi)alkyyliesteri /esimerkiksi heptanoyylioksimetyyliesteri, oktanoyylioksimetyyliesteri, nonanoyylioksimetyyliesteri, dekanoyylioksimetyyliesteri, undekanoyylioksimetyyliesteri, laurooyylioksimetyyliesteri, tridekanoyylioksimetyyliesteri, myristoyylioksimetyyliesteri, pentadekanoyylioksimetyyliesteri, palmitoyylioksimetyyliesteri, heptadekanoyylioksimetyyliesteri, stearoyylioksimetyyliesteri, nonadekanoyylioksimetyyliesteri, eikosanoyylioksimetyyliesteri, 1(tai 2)-heptanoyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-oktanoyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-nonanoyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-dekanoyylioksietyyliesteri, 1(2tai 2)-undekanoyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-laurooyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-tridekanoyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-myristoyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-pentadeknooyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-palmitoyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-heptadekanoyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-stearoyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-nonadekanoyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-eikosanoyylioksietyyliesteri jne/, alempi alkoksikarbonyylioksi(alempi)alkyyliesteri /esimerkiksi metoksikarbonyylioksimetyyliesteri, etoksikarbonyylioksimetyyliesteri, propoksikarbonyylioksimetyyliesteri, isopropoksikarbonyylioksimetyyliesteri, tert-

butoksykarbonyylioksimetyyliesteri, 1(tai 2)-metoksykarbonyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-etoksykarbonyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-propoksykarbonyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-isopropoksykarbonyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-butoksykarbonyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-isobutoksykarbonyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-tert-butoksykarbonyylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-heksyylioksykarbonyylioksietyyliesteri, 1(tai tai 3)-metoksykarbonyylioksipropyyliesteri, 1(tai 2 tai 3)-etoksykarbonyylioksipropyyliesteri, 1(tai 2 tai 3)-isopropoksykarbonyylioksipropyyliesteri, 1(tai 2 tai 3 tai 4)-etoksykarbonyylioksibutyliesteri, 1(tai 2 tai 3 tai 4)-butoksykarbonyylioksibutyliesteri, 1(tai 2 tai 3 tai 4 tai 5)-pentyylioksykarbonyylioksipentyliesteri, 1(tai 2 tai 3 tai 4 tai 5)-neopentyylioksykarbonyylioksipentyliesteri, 1(tai 2 tai 3 tai 4 tai 5 tai 6)-etoksykarbonyylioksiheksyyliesteri jne./, (5-alempi alkyyli-2-okso-1,3--dioksol-4-yyli)(alempi)alkyyliesteri /esimerkiksi (5-metyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)metyyliesteri, (5-etyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)metyyliesteri, (5-propyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)etyyliesteri jne./, alempi alkaanisulfonyyli(alempi)alkyyliesteri (esimerkiksi mesyyylimetyyliesteri, 2-mesyylietyyliesteri jne.), ar(alempi)alkyyliesteri, jossa voi olla yksi tai useampi substituentti, kuten mono-(tai di tai tri)fenyyli(alempi)alkyyliesteri, jossa voi olla yksi tai useampi sopiva substituentti (esimerkiksi bentsyyliesteri, 4-metoksibentsyyliesteri, 4-nitrobentsyyliesteri, fenetyyliesteri, bentshydriyliesteri, trityyliesteri, bis(metoksifenyyli)metyyliesteri, 3,4-dimetoksibentsyyliesteri, 4-hydroksi-3,5-di-t-butyylibentsyyliesteri jne.), aryyliesteri, jossa voi olla useampi sopiva substituentti (esimerkiksi fenyyliesteri, tolyyliesteri, t-butyylifenyyliesteri, ksylyyliesteri, mesityyliesteri, kumenyyliesteri, salisyliesteri jne.), heterosyklinen esteri (esimerkiksi ftalidyliesteri jne.) ja vastaava.

Sopiva "halogeeni" voi olla kloori, bromi, jodi ja vastaava.

Sopiva "alempi alkoksikarbonyyli" ryhmä nimityksessä "suojattu karboksi(alempi)alkoksikarbonyyli" ja "karboksi(alempi)alkoksikarbonyyli" voi olla metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli ja vastaava.

Sopiva "alempi alkoksikarbonyylioksi(alempi)alkyyli-ryhmä" voi olla metoksikarbonyylioksimetyyli, etoksikarbonyylioksimetyyli, propoksikarbonyylioksimetyyli, isopropoksikarbonyylioksimetyyli, tert-butoksikarbonyylioksimetyyli, 1(tai 2)-metoksikarbonyylioksietyyli, 1(tai 2)-etoksikarbonyylioksietyyli, 1(tai 2)-propoksikarbonyylioksietyyli, 1(tai 2)-isopropoksikarbonyylioksietyyli, 1(tai 2)-butoksikarbonyylioksietyyli, 1(tai 2)-isobutoksikarbonyylioksietyyli, 1(tai 2)-tert-butoksikarbonyylioksietyyli, 1(tai 2)-heksyylioksidikarbonyylioksietyyli, 1(tai 2 tai 3)-metoksikarbonyyli, 1(tai 2 tai 3)-isopropoksikarbonyylioksidipropyli, 1(tai 2 tai 3 tai 4)-etoksikarbonyylioksidibutyli, 1(tai 2 tai 3 tai 4)-butoksidikarbonyylioksidibutyli, 1(tai 2 tai 3 tai 4 tai 5)-pentyylioksidikarbonyylioksidipentyli, 1(tai 2 tai 3 tai 4 tai 5)-neopentyylioksidikarbonyylioksidipentyli, 1(tai 2 tai 3 tai 4 tai 5 tai 6)-etoksikarbonyylioksiheksyyli ja vastaava.

Parhaina pidetyt kohdeyhdisteen (I) suoritusmuodot ovat seuraavat.

R2 on karboksi tai esteröity karboksi [mieluummin karboksisubstituoitu-alempi alkoksikarbonyyli, alempi alkoksikarbonyyli-substituoitu-alempi alkoksikarbonyyli, alempi alkanoyylioksi(alempi)alkoksikarbonyyli, korkeampi alkanoyylioksi(alempi)alkoksikarbonyyli, alempi alkoksikarbonyylioksi(alempi)alkoksikarbonyyli, (5 alempi alkyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)(alempi)-alkoksikarbonyyli, ar(alempi)alkoksikarbonyyli (esimerkiksi

difenyylimalei)alkoksikarbonyyli) tai ftalidyylimalei)alkoksikarbonyyli/.

Seuraavassa on selitetty yksityiskohtaisesti yhdisteen (I) tai sen suolan valmistusmenetelmiä.

(1) Menetelmä 1:

Yhdiste (I) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (II) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (III) kanssa.

Yhdisteen (II) sopiva suola voi olla sama suola emäksen kanssa kuin mistä on esitetty esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuotuksessa, joka ei haitallisesti vaikuta reaktioon, kuten etyyliasetaatissa, metyleenikloridissa, kloroformissa, hiilitetrakloridissa, tetrahydrofuraaissa, N,N-dimetyylimalei)formamidissa, N,N-dimetyylimalei)asetamidissa, dioksaanissa, vedessä, etikkahapossa, muurahaishapossa jne. tai niiden seoksessa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäädyttäen-lämmittäen.

Menetelmä 2:

Yhdiste (Ib) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla yhdisteestä (Ia) tai sen suolasta karboksiryhmän suojarahmä.

Yhdisteiden (Ia) ja (Ib) sopiva suola voi olla sama kuin mistä on esitetty esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Tähän poistamisreaktioon sopiva menetelmä voi olla tavan-

omainen menetelmä, kuten hydrolyysi, pelkistäminen tai vastaava.

(i) Hydrolyysi:

Hydrolyysi suoritetaan parhaiten hapon läsnäollessa.

Sopiva happo voi olla epäorgaaninen happo, esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo jne.), orgaaninen happo (esimerkiksi muurahaishappo, etikkahappo, trifluori-etikkahappo, propionihappo, metaanisulfonihappo, bentseenisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo jne.), hapan ioninvaihtohartsit ja vastaava. Siinä tapauksessa, että tässä reaktiossa käytetään orgaanista happoa, kuten trifluorietikkahappoa ja p-tolueenisulfonihappoa, reaktio suoritetaan parhaiten kationeja sieppaavien aineiden (esimerkiksi anisolin jne.) läsnäollessa.

Edellä mainitun hapon asemesta tässä reaktiossa voidaan käyttää myös Lewis'in happoa, kuten booritrifluoridia, booritrifluoridieteraattia, alumiinitrikloridia, antimonipentakloridia, ferrikloridia, stannikloridia, titaanitetrakloridia, sinkkikloridia ja vastaavia. Lewis-happoa käytettäessä reaktio suoritetaan parhaiten kationeja sieppaavan aineen (esimerkiksi anisolin) läsnäollessa.

Hydrolyysi suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuotuksessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, propanolissa, tert-butyylialkoholissa, tetrahydrofuraanissa, N,N-dimetyyli-formamidissa, N,N-dimetyyliasetamidissa, dioksaanissa tai niiden seoksessa. Liuottimena voidaan käyttää myös edellä mainittuja happoja, kun ne ovat nestemäisiä.

Tämän hydrolyysin reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäädyttäen - jonkin

verran korotetussa lämpötilassa.

(ii) Pelkistäminen:

Pelkistäminen suoritetaan tavalliseen tapaan, mukaanlukien pelkistämällä kemiallisesti ja pelkistämällä katalyyttisesti.

Kemiallisessa pelkistämisessä sopivia pelkistimiä ovat metallin (esimerkiksi tina, sinkki, rauta jne.) tai metallisen yhdisteen (esimerkiksi kromikloridi, kromiasetaatti jne.) ja orgaanisen tai epäorgaanisen hapon (esimerkiksi muura-haishappo, etikkahappo, propionihappo, trifluorietikkahappo, p-tolueenisulfonihappo, suolahappo, bromivetyhappo jne.) yhdistelmät.

Katalyyttisessä pelkistämisessä sopivia katalyyttejä ovat tavanomaiset katalyytit, kuten platinakatalyytit (esimerkiksi platinalevy, sienimäinen platina, platinamusta, kolloidaalinen platina, platinaoksidi, platinalanka jne.), palladiumkatalyytit (esimerkiksi sienimäinen palladium, palladiummusta, palladiumoksidi, palladium/hiili, kolloidaalinen palladium, palladium/bariumsulfaatti, palladium/bariumkarbonaatti jne.), nikkelikatalyytit (esimerkiksi pelkistetty nikkeli, nikkelioksidi, Raney-nikkeli jne.), kobolttikatalyytit (esimerkiksi pelkistetty koboltti, Raney-koboltti jne.), rautakatalyytit (esimerkiksi pelkistetty rauta, Raney-rauta jne.), kuparikatalyytit (esimerkiksi pelkistetty kupari, Raney-kupari, Ullman-kupari jne.) ja vastaava.

Pelkistäminen suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, propanolissa, N,N-dimetyyliformamidissa tai niiden seoksessa. Siinä tapauksessa, että kemiallisessa pelkistämisessä käytettävät, edellä mainitut hapot ovat nestemäisiä, myös niitä voidaan käyttää liuottimena. Katalyyttisessä pelkistämisessä käytetty

sopiva liuotin voi lisäksi olla edellä mainittu liuotin ja jokin muu tavanomainen liuotin, kuten dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani jne. tai niiden seos.

Tämän pelkistämisen reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen-lämmittäen.

Menetelmä 3:

Yhdiste (Ia) tai sen suola voidaan valmistaa liittämällä karboksiryhmän suojarahmää yhdisteeseen (Ib) tai sen reaktiiviseen johdokseen karboksiryhmässä tai sen suolaan.

Yhdisteen (Ib) sopiva aktiivinen johdos karboksiryhmässä voi olla tavanomainen johdos, jota voidaan käyttää tässä reaktiossa, kuten happohalogenidi (esimerkiksi happokloridi, happobromidi jne.) tai vastaava.

Tässä reaktiossa käytettävä, karboksiryhmän suojarahmaan liitettävä aine voi olla tavanomainen esteröintiaine, kuten alkoholi tai sen reaktiivinen vastine (esimerkiksi halogenidi, sulfonaatti, sulfaatti, diatsoyhdiste jne.) ja vastaava.

Tämä reaktio voidaan suorittaa myös orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen läsnäollessa. Näitä ovat esimerkiksi alkalimetalli (esimerkiksi litium, natrium, kalium jne.), maa-alkalimetalli (esimerkiksi kalsium jne.), maa-alkalimetallihydridi (esimerkiksi natriumhydridi jne.), maa-alkalimetallihydridi (esimerkiksi kalsiumhydridi jne.), alkalimetallihydroksidi (esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi jne.), alkalimetallikarbonaatti (esimerkiksi natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, kesiumkarbonaatti jne.), alkalimetallibikarbonaatti (esimerkiksi natriumbikarbonaatti, kaliumbikarbonaatti jne.), alkalimetallialkoksidi (esimerkiksi natriummetoksidi, natriumetoksidi, kalium-tert-butoksidi jne.), alkalimetallialkanoaatti (esimerkiksi natriumasettaatti

jne.), trialkyyliamiini (esimerkiksi trietyyliamiini jne.), 1,8-diatsabisyklo/5,4,0/undek-7-eeni, pyridiinit (esimerkiksi pyridiini, lutidiini, pikoliini jne.), kinoliini ja vastaava. Reaktio voidaan suorittaa myös metallijodidin läsnäollessa (esimerkiksi natriumjodidi, kaliumjodidi jne.).

Siinä tapauksessa, että karboksiryhmän suojaryhmän liittävänä aineena käytetään alkoholia, reaktio voidaan suorittaa kondensointiaineen läsnäollessa. Näitä ovat esimerkiksi karbodi-imidiyhdiste /esimerkiksi N,N'-disykoheksyyli-karbodi-imidi, N-sykloheksyyli-N'-(4-dietyyliaminosykloheksyyli)karbodi-imidi, N,N'-dietylikarbodi-imidi, N,N'-diisopropyylikarbodi-imidi, N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidi jne./, N-hydroksibentsotriatsolijohdoksen sulfonihappoesteri /esimerkiksi 1-(4-klooribentseenisulfonyylioksi)-6-kloori-1H-bentsotriatsoli jne./ tai vastaava.

Reaktio suoritetaan tavallisesti liuotuksessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten asetonissa, dioksaanissa, asetonitriilissä, kloroformissa, bentseenissä, metyleenikloridissa, etyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa, etyyliasetaatissa, dimetyylisulfoksidissa, N,N-dimetyyli-formamidissa, N,N-dimetyyliasetamidissa, pyridiinissä, heksametyylifosforiamidissa jne. tai niiden seoksessa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan monissa tapauksissa jäähdyttäen, ympäristön lämpötilassa tai kuumentaen.

Menetelmä 4:

Yhdiste (Id) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla yhdisteestä (Ic) tai sen suolasta substituentissa R_D^2 sijaitseva karboksiryhmän suojaryhmä.

Tämä reaktio suoritetaan tavanomaisella menetelmällä,

kuten hydrolysoimalla, pelkistämällä ja vastaavasti.

Hydrolyysi- ja pelkistämismenetelmä ja reaktio-olosuhteet (esimerkiksi lämpötila, liuotin jne.) ovat oleellisesti samat kuin mitä on kuvattu menetelmässä 2 yhdisteen (Ia) karboksiryhmän suojaryhmän poistamisen yhteydessä, mihin myös tässä yhteydessä viitataan.

Kohdeyhdiste (I) voidaan muuntaa normaalilla tavalla farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolakseen.

Seuraavassa on selitetty yksityiskohtaisesti lähtöyhdisteen valmistusmenetelmiä.

Menetelmä A :

Yhdiste (IVb) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (IVa) tai sen reaktiivinen johdos karboksiryhmässä tai sen suola reagoimaan yhdisteen (V) tai sen hydroksiryhmässä sijaitsevan reaktiivisen johdoksen tai sen suolan kanssa.

Yhdisteen (IVa) sopiva reaktiivinen johdos karboksiryhmässä voi olla sama kuin mistä on esitetty esimerkkejä yhdisteen (Ib) yhteydessä menetelmässä 3.

Yhdisteen (V) sopiva reaktiivinen johdos hydroksiryhmässä voi olla yhdiste (V), jonka hydroksiryhmä on substituoitu happotähteillä, kuten halogeenilla (esimerkiksi kloori, bromi, jodi jne.) tai vastaavalla.

Yhdisteiden (IVa) ja (IVb) sopivia suoloja voivat olla samat suolat kuin mistä on esitetty esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä. Yhdisteen (V) sopiva suola voi olla sama suola emäksen kanssa kuin mistä on esitetty esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

74971

Tämä reaktio suoritetaan samalla menetelmällä kuin on havainnollistettu menetelmässä 3, mihin siten viitataan reaktio-olosuhteiden (esimerkiksi reaktiolämpötila, liuotin, emäs jne.) suhteen.

Menetelmä B - (1):

Yhdiste (VII) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (IV) tai sen aminoryhmässä sijaitseva reaktiivinen johdos tai sen suola reagoimaan yhdisteen (VI) tai sen karboksiryhmässä sijaitsevan reaktiivisen johdoksen tai sen suolan kanssa.

Yhdisteen (IV) sopiva reaktiivinen johdos aminoryhmässä voi olla tavanomainen johdos, esimerkiksi silyylijohdos, joka on muodostettu saattamalla yhdiste (IV) reagoimaan silyyliyhdisteen, kuten trimetyylisilyyliasetamidin, bis(trimetyylisilyyli)asetamidin, bis(trimetyylisilyyli)urean kanssa, ja vastaava. Yhdisteen (VI) sopiva reaktiivinen johdos voi olla happohalogenidi, kuten happokloridi, happobromidi tai vastaava, joka voi olla valmistettu saattamalla diketeeni ja halogeeni reagoimaan.

Yhdisteen (IV) sopiva suola voi olla sama suola kuin mistä on esitetty esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä. Yhdisteiden (VI) ja (VII) sopivat suolat voivat olla samoja suoloja emäksen kanssa kuin mistä on esitetty esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuotuksessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten vedessä, asetonissa, dioksaanissa, asetonitriilissä, kloroformissa, bentseenissä, metyleenikloridissa, etyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa, etyyliasetaatissa, N,N-dimetyyliformamidissa, pyridiinissä, heksametyylifosforiamidissa jne.

74971

tai niiden seoksissa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäädyttäen-lämmittäen.

Menetelmä B - (2):

Yhdiste (II) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (VII) tai sen suola reagoimaan nitrosointiaineen kanssa.

Sopiivia nitrosointiaineita voivat olla typpihapoke ja sen tavanomaiset johdokset, kuten nitrosyylihalogenidi (esimerkiksi nitrosyylikloridi, nitrosyylibromidi jne.), alkalimetallinitriitti (esimerkiksi natriumnitriitti, kaliumnitriitti jne.), alkyylinitriitti (esimerkiksi butyylinitriitti, pentyylinitriitti, isoamyylinitriitti jne.) ja vastaava.

Siinä tapauksessa, että nitrosointiaineena käytetään typpihapokkeen suolaa tai sen alkalimetallisuolaa, reaktio suoritetaan parhaiten hapon, kuten epäorgaanisen tai orgaanisen hapon läsnäollessa (esimerkiksi suolahappo, rikkihappo, muurahaishappo, etikkahappo jne.).

Tämä reaktio suoritetaan parhaiten aktivoituneen metyleeniyhdisteen, kuten asetyyliasetonin, etyyliasetoasetaatin ja vastaavan läsnäollessa.

Reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten vedessä, etikkahapossa, bentseenissä, metanolissa, etanolissa, tetrahydrofuraanissa, metyleenikloridissa tai niiden seoksissa. Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan parhaiten jäädyttäen - ympäristön lämpötilassa.

Tämän reaktion yhdiste (II) voi käsittää syn-isomeerin, anti-isomeerin ja niiden seoksen yhdisteen hydroksi-imino-ryhmässä. Tällainen yhdiste voi olla esitetty osakaavalla:

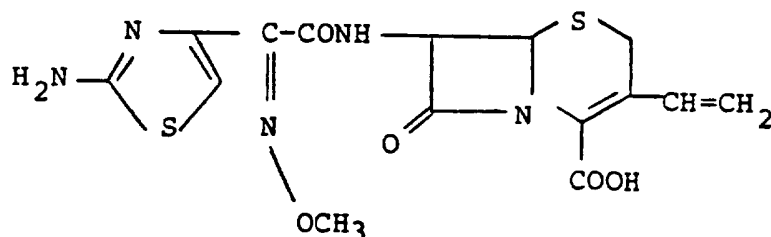


Tämän keksinnön mukainen kohdeyhdiste (I) ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola ovat uusia ja niillä on voimakas antimikrobiaalinen aktiivisuus. Ne kestävät hyvin erilaisten patogeenisten mikro-organismien, mukaanlukien gram-positiivisten ja gram-negatiivisten mikro-organismien kasvua. Ne ovat hyödyllisiä antimikrobiaalisina aineina, erityisesti oraalisisä antamistavassa.

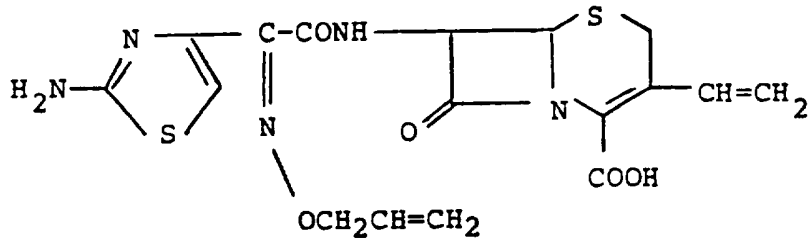
Vertailukokeet

Tekniikan tasossa on kuvattu erilaisia kefemyhdisteitä, joiden 3-asemassa on vinyyliryhmä. Suomalaisessa patenttihakemuksessamme 803558 on esimerkiksi kuvattu yhdisteet, joiden 7-asemassa on aminotiatsolioksiiniryhmä ja 3-asemassa on vinyyliryhmä. Näistä tunnetuista yhdisteistä on vertailukokeissa käytetty seuraavia yhdisteitä:

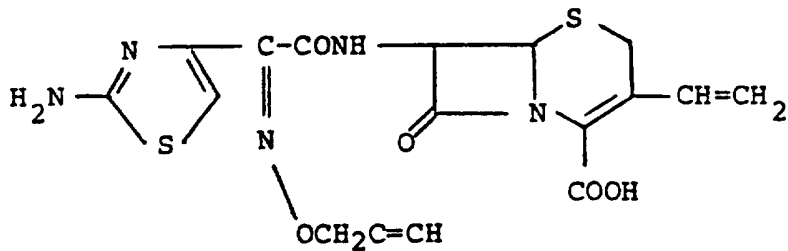
Yhdiste (A)



(FI 803558, esim. 12)

Yhdiste (B)

(FI 803558, esim. 13)

Yhdiste (C)

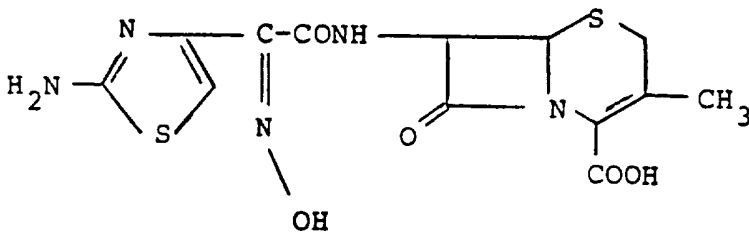
(FI 803558, esim. 14)

Nämä tunnetut yhdisteet ovat itsessään tehokkaita antimikrobisia aineita, mutta niiden antimikrobinen spektri ei ole täysin tyydyttävä, niiden vaikutus gammapositiivisia bakteereita, kuten *Staphylococcus aureus*, vastaan ei ole paras mahdollinen.

US-patenttijulkaisusta 4 263 595 tunnetaan myös kefemyhdisteitä, jotka 7-asemassa sisältävät saman ryhmän kuin hakemuk-

semme mukaiset yhdisteet. Sitä vastoin 3-asemassa tunnetuissa yhdisteissä on toinen ryhmä kuin esillä olevan hakemuksen kaavan I mukaisissa yhdisteissä. Mainituista US-julkaisuista tunnetuista yhdisteistä lähinnä hakemustamme tulee

Yhdiste (D)



(US 4 264 595, esim. 2)

US-patenttijulkaisun 4 254 595 mukaiset yhdisteet eivät kuitenkaan ole tehokkaita gammapositiivisia bakteereja vastaan eivätkä näin ollen myöskään ole käyttökelpoisia oraaliseen annostukseen.

Yllättäen on nyt todettu, että yhdisteillä, joissa 7-asemassa on hydroksi-iminoryhmä ja 3-asemassa vinyyliryhmä, on huomattavasti tehokkaampi vaikutus gammapositiivisia bakteereja vastaan ja ne ovat myöskin erittäin käyttökelpoisia oraaliseen annostukseen. Tunnettujen yhdisteiden keksinnön mukaan valmistetun yhdisteen välillä on suoritettu vertailukokeita.

Vertailukokeet

Kokeissa on koe yhdisteenä käytetty yhdisteitä:

Yhdiste (X)

Yhdiste on kuvattu esillä olevassa hakemuksessa

7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido]-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo (syn-isomeeri)

Yhdisteet (A) - (D)

Nämä tekniikan tason mukaiset yhdisteet ovat

- (A) 7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-metoksiaminoasetamido]-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo (syn-isomeeri)
- (B) 7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-allyylioksi-iminoasetamido]-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo (syn-isomeeri)
- (C) 7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-propargyylioksi-iminoasetamido]-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo (syn-isomeeri)
- (D) 7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido]-3-metyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo (syn-isomeeri)

Koemenetelmä

Pieni määrä jokaisen koekannan yön yli viljeltyä viljelmää Trypticase-soijaliemessä (10^6 viall solua ml:aa kohti) levitettiin infuusioagarille (HI-agar), joka sisälsi antibioottien porrastettuja pitoisuuksia ja yhdisteen pienin inhiboiva pitoisuus (minimal inhibitory concentration, MIC) havaittiin 20 tunnin inkuboinnin jälkeen lämpötilassa 37°C.

Koetulokset olivat

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Koeyhdiste						
Koebakteeri	(X)	(A)	(B)	(C)	(D)	
S.aureus 209 P JC-1	0,10	1,56	1,56	1,56	6,25	
S-aureus 6	0,78	3,13	1,56	1,56	6,25	
S-aureus 32	0,39	3,13	1,56	3,13	6,25	
S. epidermidis 59	12,5	200	200	200	200	

Koetulokset osoittavat, että keksinnön mukaan valmistettu yhdiste on huomattavasti tehokkaampi kuin vertailuyhdisteet kaikkia koebakteereja vastaan.

Kohdeyhdisteen (I) hyödyllisyyden osoittamiseksi seuraavassa on esitetty koetuloksia tyypillisen, tämän keksinnön mukaisen yhdisteen (I) vaikutuksesta virtsan eritykseen.

Virtsanerityskoe

(1) Koemenetelmä

Kolmesta rotasta muodostuville ryhmille annettiin oraalisesti testattavaa yhdistettä (100 mg/kg) ja virtsanäytteet kerättiin 0 - 24 tunnin aikana.

(2) Testatut yhdisteet

(A) Pivaloyylioksimetyyli 7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido]-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksy-laatti (syn-isomeeri) (jäljempänä käytetään nimitystä yhdiste A)

(B) 1-DL-etoksikarbonyylioksietyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksyalaatti (syn-isomeeri) (jäljempänä käytetään nimitystä yhdiste B)

(3) Koetulokset

Seuraavassa taulukossa on annettu virtsaneritysarvo prosentteissa.

Yhdiste	Virtsaneritys (%)
A	54,09
B	26,0

Terapeuttista antamista varten käytetään kohdeyhdistettä (I) ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tavanomaisena farmaseuttisena valmisteena, joka sisältää tätä yhdistettä aktiivisena ainesosana seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien, kuten orgaanisen tai epäorgaanisen kiinteän tai nestemäisen apuaineen kanssa, joka sopii oraaliseen, parenteraaliseen ja ulkoiseen antamiseen. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteässä muodossa, kuten tablettina, rakeena, jauheena, kapselina tai nestemäisessä muodossa, kuten liuoksina, suspensioina, siirappina, emulsiona, limonadina ja vastaavana.

Näihin valmisteisiin voidaan tarvittaessa laittaa mukaan apuaineita, stabilointiaineita, kostutusaineita ja muita yleisesti käytettyjä lisäaineita, kuten laktoosia, sitruunahappoa, viinihappoa, steariinihappoa, magnesiumstearaattia, terra-albaa, sakkaroosia, maissitärkkelystä, talkkia, gelatiinia, agaria, pektiiniä, maapähkinäöljyä, oliiviöljyä, kaakaovoita, etyleeniglykolia ja vastaavaa.

Yhdisteen (I) annostus voi vaihdella ja se riippuu potilaan iästä, tilasta, taudin laadusta, annettavan yhdisteen (I) laadusta jne. Potilaalle annetaan yleensä päivässä 1 mg - noin 4000 mg tai enemmän. Hoidettaessa patogeenisten mikro-organismien aiheuttamia infektioitauteja voi tämän keksinnön mukaisen kohdeyhdisteen (I) keskimääräinen yksittäisannos olla noin 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg.

Seuraavat valmistusesimerkit ja esimerkit on annettu tämän keksinnön havainnollistamiseksi.

Valmistusesimerkki 1

Liuokseen, joka sisälsi 7-amino-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksyylihappoa (4,52 g) ja 1,8-diatsabisyklo/5,4,0/undek-7-eeniä (4,5 ml) N,N-dimetyyliasetamidissa (45 ml) lisättiin kerralla jäissä jäädyttäen 1-DL-jodietyylietyylikarbonaattia (7,32 g). Seosta sekoitettiin 45 minuuttia 0 - 3°C:ssa, minkä jälkeen rektioseos kaadettiin jääveteen (200 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (200 ml). Orgaaninen uute pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin neljäsosaan alkuperäisestä tilavuudestaan. Konsentraatti lisättiin väkevään suolahappoon (2 ml). Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin etyyliasetaatilla ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin DL-1-etoksikarbonyylioksietyyli 7-amino-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksyylaatti-hydrokloridia (2,66 g).

IR (Nujol) cm^{-1} : 3400, 1775, 1755, 1720

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,27 (3H, t, J=7Hz),
 1,53 (3H, d, J=6Hz), 3,93 (2H, m),
 4,23 (2H, q, J=7Hz), 5,0-6,0 (4H, m),
 6,7-7,2 (2H, m), 8,0-10,0 (2H, leveä m)

Valmistusesimerkki 2

Bentshydriyli 7-amino-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaatti-hydrokloridia (150 g) ja trimetyylisilyyliasetamia (189 g) liuotettiin etyyliasetaatiiin (1,5 litraa) ja liuos jäädytettiin -20°C :een. Tähän lisättiin 4-bromiasetoetikahappobromidia, joka oli saatu -20°C :ssa diketeenistä (39 g) ja bromista (75 g) metyleenikloridissa (200 ml), ja seosta sekoitettiin 1 tunti -10°C :ssa. Reaktioseos kaadettiin metyleenikloridin (2 litraa) ja veden (1 litra) seokseen, orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin vedellä ja vesipitoisella natriumkloridilla. Liuotin poistettiin tyhjiössä, minkä jälkeen saatu sakka pestiin etyyliasetaatilla ja sen jälkeen kuivattiin, jolloin saatiin bentshydriyli 7-(4-bromiasetoasetamido)-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (171 g), sp. $133-137^{\circ}\text{C}$ (haj.).

IR (Nujol) cm^{-1} : 3270, 1765, 1705, 1650, 1550

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,5-4,5 (6H, m), 5,2-6,0 (4H, m),
6,83 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,45 (10H, m),
9,25 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Valmistusesimerkki 3

Seuraava yhdiste saatiin samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 2.

DL-1-etoksikarbonyylioksietyyli 7-(4-bromiasetoasetamido)-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

IR (Nujol) cm^{-1} : 1780, 1760, 1270, 1080

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,27 (3H, t, $J=7\text{Hz}$),
1,53 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 3,93 (2H, m),
4,17 (2H, s), 4,23 (2H, q, $J=7\text{Hz}$),
4,33 (2H, s), 5,0-6,0 (5H, m),
6,5-7,2 (2H, m), 9,17 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

74971

Valmistusesimerkki 4

Bentshydriyli 7-(4-bromiasetoasetamido)-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksyylaatin (40 g) liuokseen metyleenikloridin (400 ml) ja etikkahapon (200 ml) seoksessa lisättiin -10 -5°C:ssa tipottain natriumnitriitin (7,5 g) liuos vedessä (50 ml) ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia -5°C:ssa.

Lisättiin ureaa (7 g) ja sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen reaktioseokseen lisättiin vettä (400 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä ja 10-prosenttisella vesipitoisella natriumkloridilla ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla.

Poistamalla liuotin saatiin kiinteätä ainetta, joka kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin bentshydriyli 7-(4-bromi-2-hydroksi-iminoasetoasetamido)-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksyylaattia (48 g), sp. 105-108°C.

IR (Nujol) cm^{-1} : 3250, 1770, 1705, 1655, 1540

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,80 (2H, m), 4,67 (2H, s),

5,2-6,2 (4H, m), 6,80 (1H, m),

7,00 (1H, s), 7,45 (10H, m),

9,42 (1H, d, J=8Hz), 13,20 (1H, s)

Esimerkki 1

Bentshydriyli 7-(4-bromi-2-hydroksi-iminoasetoasetamido)-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksyylaatin (48 g) liuokseen N,N-dimetyyliasetamidissa (200 ml) lisättiin 5°C:ssa tioureaa (7,0 g) ja seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yksi tunti. Reaktioseos kaadettiin 3-prosenttiseen vesipitoiseen natriumbikarbonaattiin (2 litraa) ja sen jälkeen siihen lisättiin natriumkloridia (150 g). Sakka otettiin talteen suodattamalla ja liuotettiin sen jälkeen asetonin (200 ml) ja etyyliasetaatin (500 ml) seokseen. Erotettu orgaaninen kerros pestiin vesipitoisella natriumkloridilla,

minkä jälkeen haihdutettiin. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin etyyliasetaatilla ja dietyylieetterillä ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin bentshydroyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (16,9 g), sp. 133-136°C.

IR (Nujol) cm^{-1} : 3200, 1780, 1720, 1670, 1610

NMR (DMSO- d_6) : 3,75 (2H, m), 5,2-6,1 (4H, m),
56,67 (1H, s), 6,75 (1H, m), 7,00 (1H, s),
7,20 (2H, m), 7,34 (10H, m), 9,50 (1H, d, J=8Hz)

Esimerkki 2

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavoin kuin esimerkissä 1.

(1) DL-1-etoksikarbonyylioksietyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaatti (syn-isomeeri)

IR (Nujol) cm^{-1} : 3300, 1780, 1750, 1670

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,17 (3H, t, J=7Hz),
1,50 (3H, d, J=6Hz), 3,75 (2H, m),
4,13 (2H, q, J=7Hz), 5,1-6,0 (4H, m),
6,63 (1H, s), 6,7-7,3 (4H, m),
9,45 (1H, d, J=8Hz), 11,33 (1H, s)

(2) t-butoksikarbonyylimetyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaatti (syn-isomeeri)

IR (Nujol) cm^{-1} : 3300, 3170, 1780, 1730, 1665,
1620

(3) DL-1-propionyylioksietyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaatti (syn-isomeeri)

IR (Nujol) cm^{-1} : 3300, 3200, 1780, 1765, 1720, 1710,
1660, 1630

(4) Pivaloyylioksimetyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-
hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
(syn-isomeeri)

IR (Nujol) cm^{-1} : 3400, 1785, 1750, 1670, 1615,
1530, 1310, 1220

(5) Palmitoyylioksimetyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-
hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaatti
(syn-isomeeri)

IR (Nujol) cm^{-1} : 3300, 1775, 1670, 1615, 1530,
1305, 1210

(6) (5-metyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)metyyli 7-/2-(2-
aminotiatsol-4-yyi)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-
3-kefem-4-karboksylaatti (syn-isomeeri)

IR (Nujol) cm^{-1} : 3300, 1812, 1772, 1730, 1668,
1611

(7) Ftalid-3-yyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-
iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaatti (syn-
isomeeri)

IR (Nujol) cm^{-1} : 3200 (leveä), 1772 (leveä),
1728 (olka), 1660, 1620

(8) Karboksimetyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-
iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaatti (syn-
isomeeri)

IR (Nujol) cm^{-1} : 1765 (leveä), 1720, 1660 (leveä)

(9) Natrium 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-imino-
asetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaatti (syn-isomeeri)

IR (Nujol) cm^{-1} : 3200, 1760, 1660, 1600

Esimerkki 3

Bentshydriyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-imino-asetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (68,5 g) lisättiin annoksittain 2,2,2-trifluorietikkahapon (60 ml) ja anisolin (60 ml) seokseen 5-7°C:ssa ja seosta sekoitettiin yksi tunti 5°C:ssa. Reaktioseos lisättiin tipottain di-isopropyylieetteriin (1,5 litraa), minkä jälkeen sakka otettiin talteen suodattamalla. Sakka liuotettiin tetrahydrofuraanin (100 ml) ja etyyliasetaatin (100 ml) seokseen ja liuos uutettiin vesipitoisella natriumbikarbonaatilla. Saatu vesikerros säädettiin pH-arvoon 5,0 10-prosenttisella suolahapolla, pestiin etyyliasetaatilla ja sen jälkeen kromatografoitiin alumiinioksidilla. Eluointi suoritettiin 3-prosenttisella vesipitoisella natriumasetaatilla. Haluttua yhdistettä sisältävät jakeet otettiin talteen. Vesiliuos säädettiin 10-prosenttisella suolahapolla pH-arvoon 6,0, minkä jälkeen vesiliuos kromatografoitiin uudelleen aktiivihielellä. Eluointi suoritettiin 20-prosenttisella vesipitoisella asetonilla. Talteenotetut jakeet väkevöitiin tyhjiössä ja sen jälkeen lyofilisoitiin, jolloin saatiin natrium 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (14,4 g), joka hajosi 220°C:sta lähtien.

IR (Nujol) cm^{-1} : 3200, 1760, 1660, 1600

NMR (D_2O) δ : 3,67 (2H, s), 5,2-5,7 (3H, m),
5,83 (1H, d, J=5Hz), 6,80 (1H, m), 7,00 (1H, s)

Esimerkki 4

1-DL-jodietyylietyylikarbonaattia (22 g) lisättiin 5-7°C:ssa tipottain natrium 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaatin (syn-isomeeri) (15 g) liuokseen N,N-dimetyyiaetamidissa (120 ml) ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia 5°C:ssa. Reaktio-

74971

seokseen lisättiin etyyliasettaattia (200 ml), minkä jälkeen suodatettiin. Suodos pestiin vedellä ja vesipitoisella natriumkloridilla ja sen jälkeen kuivattiin magnesiumsulfaattilla. Liuottimen poistamisen jälkeen jäännös pestiin etyyliasettaatilla ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin DL-1-etoksikarbonyylioksietyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (7,4 g), sp. 126-130°C.

IR (Nujol) cm^{-1} : 3300, 1780, 1750, 1670, 1620

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,17 (3H, t, J=7Hz), 1,50 (3H, d, J=6Hz), 3,75 (2H, m), 4,13 (2H, q, J=7Hz), 5,1-6,0 (4H, m), 6,65 (1H, s), 6,7-7,3 (4H, m), 9,45 (1H, d, J=8Hz), 11,33 (1H, s)

Esimerkki 5

Kesiumkarbonaattia (2,06 g) lisättiin 25°C:ssa liuokseen, joka sisälsi 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksyylisäappoa (syn-isomeeri) (5 g) N,N-dimetyyliasetamidissa (50 ml).

Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 1 tunti ja jäädytettiin jäähauteella. Tähän jäädytettyyn seokseen lisättiin kerralla 1-DL-jodietyylietyylikarbonaattia (9,2 g) ja seosta sekoitettiin 40 minuuttia 0-2°C:ssa. Reaktioseokseen lisättiin etyyliasettaattia (300 ml), minkä jälkeen suodatettiin. Suodos pestiin vedellä kaksi kertaa ja suolaliuoksella, käsiteltiin aktiivihiehillä ja kuivattiin magnesiumsulfaattilla. Liuotin poistettiin tyhjiössä, minkä jälkeen jäännös pestiin di-isopropyylieetterillä ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin DL-1-etoksikarbonyylioksietyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (4,6 g), sp. 126-130°C.

IR (Nujol) cm^{-1} : 330, 1780, 1750, 1670

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,17 (3H, t, J=7H),
 1,50 (3H, d, J=6Hz), 3,75 (2H, m),
 4,13 (2H, q, J=7Hz), 5,1-6,0 (4H, m),
 6,63 (1H, s), 6,7-7,3 (4H, m),
 9,45 (1H, d, J=8Hz), 11,33 (1H, s)

Esimerkki 6

Kaliumjodidia (4,0 g) lisättiin t-butyliklooriasetaatin (1,2 g) liuokseen N,N-dimetyyliasetamidissa (50 ml) ja seosta sekoitettiin 40 minuuttia ympäröivässä lämpötilassa. Sakka suodatettiin. Suodokseen lisättiin ympäristön lämpötilassa kalium 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (3,2 g) ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1,5 tuntia. Reaktioseos lisättiin veden ja etyyliasetaaatin seokseen ja seos säädettiin kaliumkarbonaatin 20-prosenttisellä vesiliuoksella pH-arvoon 7,0. Erotettu orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin t-butoksikarbonyylimetyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-2-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (2,0 g).

IR (Nujol) cm⁻¹: 3300, 3170, 1780, 1730, 1665

1620

NMR (DMSO-d₆) δ: 1,43 (9H, s), 3,76 (2H, q, J=18,0Hz),
 4,73 (2H, s), 5,24 (1H, d, J=5,0Hz), 5,38 (1H,
 d, J=11,0Hz), 5,68 (1H, d, J=18,0Hz),
 5,82 (1H, dd, J=5,0Hz, 8,0Hz), 6,66 (1H, s),
 7,03 (1H, dd, J=11,0Hz, 18,0Hz),
 9,46 (1H, d, J=8,0Hz)

Esimerkki 7

DL-1-propionyylioksietyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaatti

(syn-isomeeri) (1,38 g) saatiin saattamalla 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylihappo (syn-isomeeri) (5 g) reagoimaan esimerkin 5 mukaisesti DL-1-bromietyylipropionaatin (4,56 g) kanssa.

IR (Nujol) cm^{-1} : 3300, 3200, 1780, 1765, 1720, 1710,
1660, 1630

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, t, J=7Hz), 1,48 (3H, d, J=6Hz), 2,38 (2H, q, J=7Hz), 3,53 ja 3,97 (2H, ABq, J=18Hz), 5,23 (1H, d, J=5Hz), 5,4 (1H, d, J=11Hz), 5,65 (1H, d, J=18Hz), 5,85 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,67 (1H, s), 6,83 (1H, dd, J=18Hz, 11Hz), 6,93 (1H, q, J=6Hz), 7,1 (2H, leveä s), 9,43 (1H, d, J=8Hz), 11,33 (1H, s)

Esimerkki 8

Pivaloyylioksimetyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksyylaatti (syn-isomeeri) (1,24 g) saatiin esimerkin 5 mukaisesti saattamalla 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylihappo (syn-isomeeri) (3 g) reagoimaan jodimetyylipivalaatin (5,05 g) kanssa, sp. 90-100°C (haj.).

IR (Nujol) cm^{-1} : 3400, 1785, 1750, 1670, 1615, 1530,
1310, 1220

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,14 (9H, s), 3,58 ja 3,97 (2H, ABq, J=18Hz), 5,24 (1H, d, J=5Hz), 5,39 (1H, d, J=11Hz), 5,7-6,0 (3H, m), 5,77 (1H, d, J=17Hz), 7,12 (2H, leveä s), 9,49 (1H, d, J=8Hz), 16,24 (1H, s)

Esimerkki 9

Palmitoyylioksimetyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-

hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (1,86 g) saatiin esimerkin 5 mukaisesti saattamalla 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksyylihappo (syn-isomeeri) (3 g) reagoimaan jodimetyylipalmitaatin (4,13 g) kanssa, sp. 90-105°C (haj.)

IR (Nujol) cm^{-1} : 3300, 1775, 1670, 1615, 1530, 1305, 1210

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,1-1,7 (26H, m), 2,3-2,5 (2H, m), 3,56 ja 3,95 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 5,21 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,37 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5,7-6,0 (3H, m), 5,75 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 6,66 (1H, s), 6,7-7,0 (1H, m)

Esimerkki 10

4-bromimetyyli-5-metyyli-1,3-dioksol-2-onia (1,0 g) lisättiin jäissä jäädyttäen ja sekoittaen kalium 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaatin (syn-isomeeri) (2,0 g) liuokseen. Reaktio-seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Saatu seos kaadettiin etyyliasetaattiin (200 ml) ja orgaaninen liuos pestiin kolme kertaa vedellä. Erotettu orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös pylväskromatografoitiin silikageelillä (50 g), jolloin saatiin (5-metyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)-metyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (0,62 g).

IR (Nujol) cm^{-1} : 3300, 1812, 1772, 1730, 1668, 1611

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,17 (3H, s), 3,52, 3,98 (2H, ABq, $J=17\text{Hz}$), 5,15 (2H, s), 5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,30 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5,63 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5,76 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,63 (1H, s),

74971

6,83 (1H, dd, J=11Hz, 17Hz), 9,42 (1H, d, J=8Hz),
11,3 (1H, s)

Esimerkki 11

Ftalid-3-yyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (1,05 g) saatiin esimerkin 10 mukaisesti saattamalla kalium 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (1,0 g) reagoimaan 3-bromiftalidin (0,9 g) kanssa.

IR (Nujol) cm^{-1} : 3200 (leveä), 1772 (leveä),
1728 (olka), 1660, 1620

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,70 (2H, m), 5,18 (1H, d, J=5Hz),
5,43 (1H, d, J=11Hz), 5,73 (1H, d, J=17Hz),
5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,75 (1H, s),
6,7-7,2 (2H, m), 7,66-8,0 (6H, m),
9,87 (1H, d, J=8Hz)

Esimerkki 12

Trifluorietikkahappoa (5,4 ml) lisättiin ympäristön lämpötilassa suspensioon, joka sisälsi 7-butoksikarbonyylimetyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (1,8 g), metyleenikloridia (4 ml) ja anisolia (1,8 ml), ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 2 tuntia.

Di-isopropyylieetteriä lisättiin saatuun liuokseen ja seosta sekoitettiin. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin di-isopropyylieetterillä. Sakka lisättiin etyyliasetaatin ja veden seokseen ja seos säädettiin sekoittaen natriumkarbonaatin 20-prosenttisellä vesiliuoksella pH-arvoon 7. Erotettu vesikerros säädettiin 10-prosenttisellä suolahapolla pH-arvoon 2,2 samalla jäädyttäen jäissä. Sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin jäävedellä

ja kuivattiin fosforipentoksidilla tyhjiössä, jolloin saatiin karboksimeetyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (0,73 g).

IR (Nujol) cm^{-1} : 1765 (leveä), 1720, 1660 (leveä)

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,76 (2H, q, $J=18,0\text{Hz}$),
 4,76 (2H, s), 5,24 (1H: d, $J=5,0\text{Hz}$),
 5,37 (1H, d, $J=11,0\text{Hz}$), 5,86 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$),
 7,83 (1H, dd, $J=5,0\text{Hz}$, $8,0\text{Hz}$), 6,69 (1H, s),
 6,61-7,67 (3H, m), 9,50 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$)

Esimerkki 13

Väkevää suolahappoa (0,3 ml) lisättiin jäissä jäähdyttären liuokseen, joka sisälsi DL-1-etoksikarbonyylioksietyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (1 g) etyyliasetaatin (50 ml) ja etanolin (2 ml) seoksessa. Liuokseen lisättiin di-isopropyylieetteriä (50 ml) ja saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin etyyliasetaatilla ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin DL-1-etoksikarbonyylioksietyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaatti-hydrokloridia (syn-isomeeri) (0,8 g).

IR (Nujol) cm^{-1} : 3100, 1780, 1750, 1640

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,23 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,53 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 3,75 (2H, m), 4,20 (2H, q, $J=7\text{Hz}$),
 5,0-6,0 (6H, m), 6,83 (1H, s), 6,7-7,2 (2H, m),
 9,7 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12,5 (1H, leveä s)

Esimerkki 14

Isoamyylinitriittiä (3,5 ml) lisättiin tipottain -3 -
 -5°C:ssa liuokseen, joka sisälsi bentshydriyli 7-(4-bromiasetoasetamido)-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaattia

(10 g) metyleenikloridin (70 ml) ja etikkahapon (25 ml) seoksessa. Seosta sekoitettiin -5°C :ssa 40 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin asetyyliasetonia (4 g) ja sekoitettiin 30 minuuttia 5°C :ssa. Reaktioseokseen lisättiin tioureaa (3 g), sekoitettiin 3 tuntia ja sen jälkeen lisättiin siihen tipottain etyyliasetaatia (70 ml) ja di-isopropyylieetteriä (100 ml). Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin bentshydriyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaatti-hydrobromidia (syn-isomeeri) (11,7 g). 3 g tätä tuotetta lisättiin erittäin $5-7^{\circ}\text{C}$:ssa 2,2,2-trifluori-etikkahapon (5 ml) ja anisolin (5 ml) seokseen. Sekoitettiin 1 tunti 5°C :ssa, minkä jälkeen reaktioseos lisättiin tipottain di-isopropyylieetteriin (150 ml). Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja liuotettiin tetrahydrofuraanin (10 ml) ja etyyliasetatien (10 ml) seokseen. Orgaaninen kerros uutettiin vesipitoisella natriumbikarbonaatilla. Vesipitoinen uute pestiin etyyliasetaatilla pitäen pH arvossa 5 ja sen jälkeen säädettiin 10-prosenttisella suolahapolla pH-arvoon 2,2. Tätä liuosta sekoitettiin 1 tunti 0°C :ssa ja saadut kiteet otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksyli-happoa (syn-isomeeri) (0,79 g).
IR (Nujol) cm^{-1} : 3300, 1780, 1665, 1180, 1130

Esimerkki 15

Natriumnitriitin (2,8 g) liuos vedessä (5 ml) lisättiin tipottain $-10 - -15^{\circ}\text{C}$:ssa liuokseen, joka sisälsi bentshydriyli 7-(4-bromiasetoasetamido)-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (15 g) metyleenikloridin (100 ml) ja etikkahapon (30 ml) seoksessa. Reaktioseosta sekoitettiin 40 minuuttia -5°C :ssa, minkä jälkeen lisättiin asetyyliasetonia (4 g) ja sen jälkeen sekoitettiin edelleen 15 minuuttia ympäristön lämpötilassa.

Reaktioseos kaadettiin veden (200 ml) ja metyleenikloridin (200 ml) seokseen ja orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin vedellä. Liuos haihdutettiin ja jäännös liuotettiin N,N-dimetyyliasetamidiin (40 ml). Tähän liuokseen lisättiin tioureaa (3,4 g) ja seosta sekoitettiin 1 tunti ympäristön lämpötilassa ja kaadettiin tetrahydrofuraanin (150 ml), etyyliasetaatin (300 ml) ja veden (300 ml) seokseen. Seos säädettiin pH-arvoon 6,0 20-prosenttisella vesipitoisella natriumhydroksidilla. Erotettu orgaaninen kerros pestiin useita kertoja 20-prosenttisellä vesipitoisella natriumkloridilla ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tislamalla tyhjiössä. Sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin etyyliasetaatilla ja di-isopropyylieetterillä. Tämä sakka kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin bentsihydryyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (8,5 g).
IR (Nujol) cm^{-1} : 3200, 1780, 1720, 1670, 1610

Esimerkki 16

Booritrifluoridieteraattia (5 ml) lisättiin 10⁰C:ssa tipottain liuokseen, joka sisälsi bentsihydryyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (5 g) anisolin (20 ml) ja etikkahapon (5 ml) seoksessa. Sekoitettiin 20 minuuttia 10⁰C:ssa, minkä jälkeen reaktioseos kaadettiin tetrahydrofuraanin (100 ml), etyyliasetaatin (100 ml) ja veden (100 ml) seokseen ja säädettiin sen jälkeen pH-arvoon 6,0 20-prosenttisella vesipitoisella natriumhydroksidilla. Saatu vesikerros erotettiin ja pestiin etyyliasetaatilla pitäen pH arvossa alle 6,0. Tämä liuos kromatografoitiin alumiinioksidilla. 3-prosenttisellä vesipitoisella natriumasetaatilla eluoidut jakeet otettiin talteen ja säädettiin 10-prosenttisellä suolahapolla pH-arvoon 4,0. Tämä liuos kromatografoitiin edelleen ionittomalla adsorptionhartsilla "Diaion HP-20" (tavaramerkki, valmistaja Mitsubishi Chemical Industries)

74971

Jakeet, jotka oli eluoitu 20-prosenttisella vesipitoisella asetonilla, otettiin talteen, väkevöitiin tyhjiössä ja säädettiin pH-arvoon 2,0 10-prosenttisella suolahapolla. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksyylihappoa (syn-isomeeri) (1,23 g).

IR (Nujol) cm^{-1} : 3300, 1780, 1665, 1180, 1130

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,76 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 5,2-6,0 (4H, m),
6,73 (1H, s), 6,8-7,50 (3H, m),
9,5 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 11,4 (1H, leveä s)

Esimerkki 17

(1) Bentshydriyylä 7-amino-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksyylaatti-hydrokloridia (1 kg) ja 1,3-bis(trimetyylisilyyli)ureaa (1,46 kg) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (8 litraa) ja seos jäädytettiin -20°C :een. Tähän liuokseen lisättiin -20°C :ssa 4-bromiasetoasetyylibromidia, joka oli saatu diketeenistä (224 ml) ja bromista (147 ml) metyleenikloridissa, ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia -15°C :ssa. Reaktioseos kaadettiin etyyliasetaatin (12 litraa) ja veden (6 litraa) seokseen. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vesipitoisella natriumkloridilla ja sen jälkeen haihdutettiin tyhjiössä. Saatua sakkaa sekoitettiin di-isopropyylieetterissä (10 litraa) 1 tunti 0°C :ssa ja saadut kiteet otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin bentshydriyylä 7-(4-bromiasetoasetamido)-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksyylaattia (1,27 kg), sp. $133-137^{\circ}\text{C}$ (hajooa).

(2) Natriumnitriitin (93,2 g) liuos vedessä (450 ml) lisättiin tipottain $-15 - -22^{\circ}\text{C}$:ssa liuokseen, joka sisälsi bentshydriyylä 7-(4-bromiasetoasetamido)-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksyylaattia (500 g) metyleenikloridin (4,5 litraa) ja etikkahapon (1,7 litraa) seoksessa. Reaktioseosta sekoitettiin 7 minuuttia -15°C :ssa, minkä jälkeen lisättiin etyyliasetaattia (117 g)

ja sen jälkeen sekoitettiin 5 minuuttia ympäristön lämpötilassa. Reaktioseos pestiin vedellä (6 litraa x 2) ja vesipitoisella natriumkloridilla (6 litraa). Erotettuun orgaaniseen kerrokseen lisättiin N,N-dimetyyliasetamidiin (1 litra) liuotettua tioureaa (82,2 g) ja seosta sekoitettiin 1 tunti 36°C:ssa. Metyleenikloridi poistettiin tyhjiössä, minkä jälkeen jäännösöljy kaadettiin tetrahydrofuraanin (3,5 litraa), etyyliasetaatin (7 litraa) ja jääveden (4 litraa) seokseen. Tämä seos säädettiin 10-prosenttisella vesipitoisella natriumhydroksidilla pH-arvoon 6,0. Erotettu orgaaninen kerros pestiin vedellä (4 litraa x 2) ja vesipitoisella natriumkloridilla. Liuotin poistettiin tislamalla tyhjiössä ja jäännöskiteitä sekoitettiin etyyliasetaatin (1,6 litraa) ja di-isopropyylieetterin (2,4 litraa) seoksessa 1 tunti 0°C:ssa. Saadut kiteet otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin bentshydryyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksy-laattia (syn-isomeeri) (394,5 g).

IR (Nujol) cm^{-1} : 3200, 1780, 1720, 1670, 1610

Esimerkki 18

DL-1-asetoksietyyli 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido/-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksy-laattia (syn-isomeeri) (1,12 g) saatiin saattamalla 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido)-3-vinyyli-3-kefem-4-karboksylihappo (syn-isomeeri) (5 g) reagoimaan DL-1-bromietyyliasetaatin (3,42 g) kanssa kesiumkarbonaatin (2,04 g) läsnäollessa samalla tavoin kuin esimerkissä 5.

IR (Nujol) cm^{-1} : 3300, 1780, 1760, 1670, 1210.

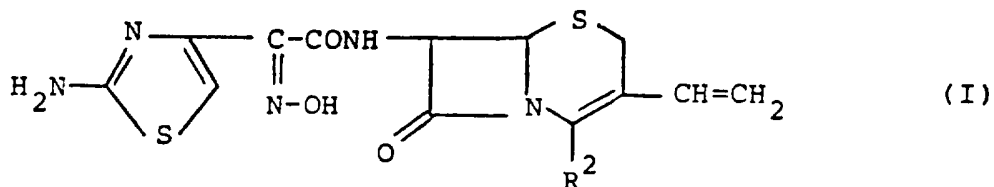
Esimerkki 19

D,L-1-asetoksietyyli-7-**[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido]**-3-vinyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatin (syn-isomeerin) (0,6 g) ja etyyliasetaatin (30 ml) suspensioon lisättiin 68 mg vetykloridia isopropyylialkoholista (0,37 ml) jäällä jäähdyttäen. Seosta sekoitettiin suspensiotilassa ympäröivässä lämpötilassa 30 minuuttia ja tämän jälkeen lisätii dietyylieetteriä (100 ml). 30 minuutin jälkeen kiinteä sakka erotettiin suodattamalla jolloin saatiin D,L-1-asetoksietyyli-7-**[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido]**-3-vinyyli-3-kefeemi-4-karboksylaatin (syn-isomeerin) kloorivetyhapon suolaa (0,54 g).

IR (Nujol) cm^{-1} : 1780, 1760, 1620, 1210, 1070

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,50 (3H, d, J=6Hz), 2,10 (3H, s),
 3,80 (2H, m), 5,2 - 6,0 (4H, m),
 6,5 - 7,2 (2H, m), 6,87 (1H, s),
 9,70 (1H, d, J=8Hz), 12,43 (1H, brs)

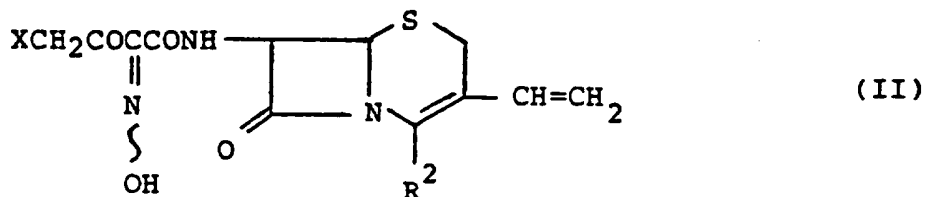
1. Menetelmä valmistaa terapeuttisesti aktiivista 7-(2-amino-
tiatsolyyli-2-hydroksi-iminoasetamido)-3-vinyyli-3-kefem-
yhdisteen syn-isomeeriä, jonka kaava on



jossa

R^2 on karboksi tai suojattu karboksiryhmä, tai sen suolaa,
t u n n e t t u siitä, että

(1) kaavan (II) mukainen yhdiste



jossa

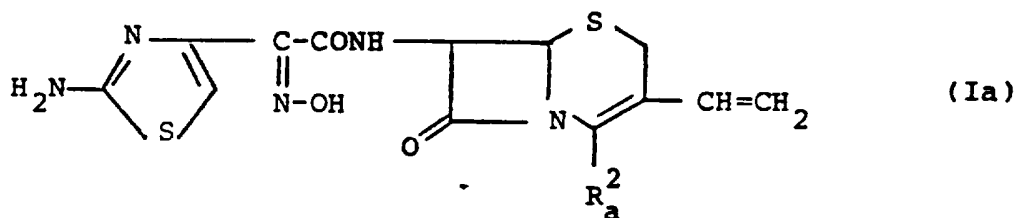
R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja

X on halogeeni,

tai sen suola saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen
yhdisteen kanssa



(2) kaavan (Ia) mukaisesta yhdisteestä



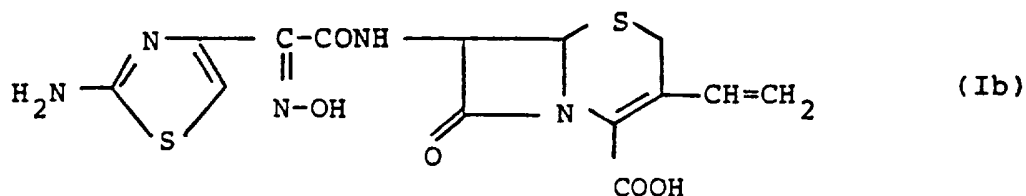
74971

jossa

 R_2^2 on suojattu karboksiryhmä,

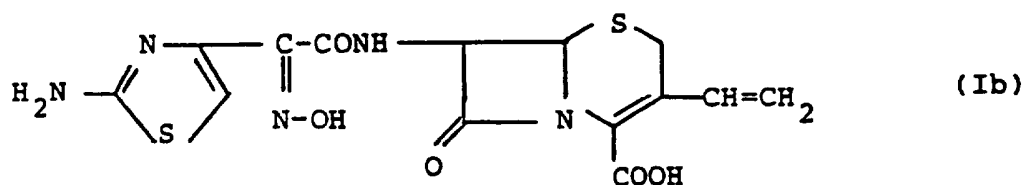
tai sen suolasta poistetaan karboksiryhmän suojaryhmä,

jolloin saadaan kaavan (Ib) mukainen yhdiste

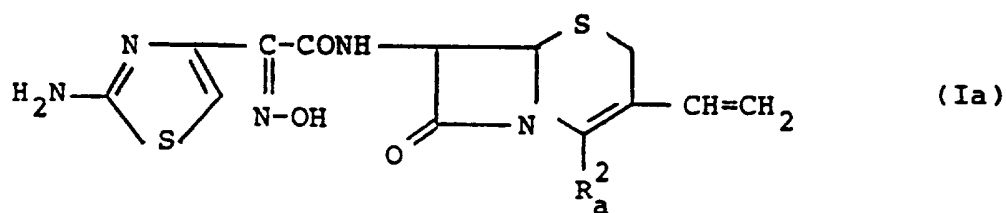


tai sen suola;

(3) liitetään kaavan (Ib) mukaiseen yhdisteeseen



tai sen reaktiiviseen johdokseen karboksiryhmässä tai sen suolaan karboksiryhmän suojaryhmä, jolloin saadaan kaavan (Ia) mukainen yhdiste



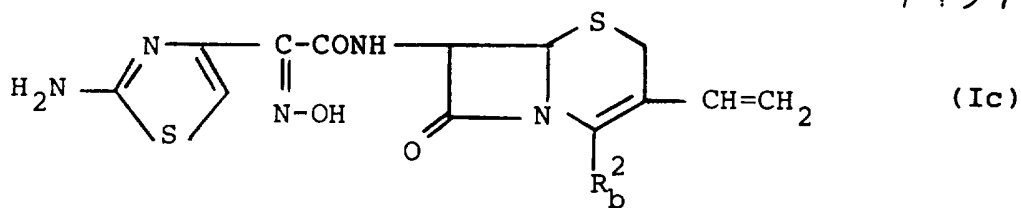
jossa

 R_2^2 tarkoittaa samaa kuin edellä,

tai sen suola; tai

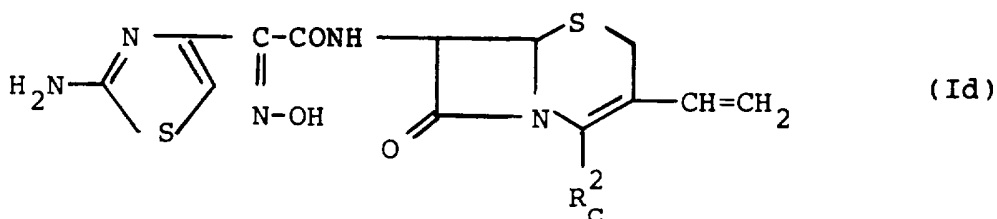
(4) kaavan (Ic) mukaisesta yhdisteestä

74971



jossa

R_b^2 on suojattu karboksi(alempi)alkoksykarbonyyli,
tai sen suolasta poistetaan symbolissa R^2 sijaitseva karboksi-
ryhmän suojaryhmä, jolloin saadaan kaavan (Id) mukainen
yhdiste



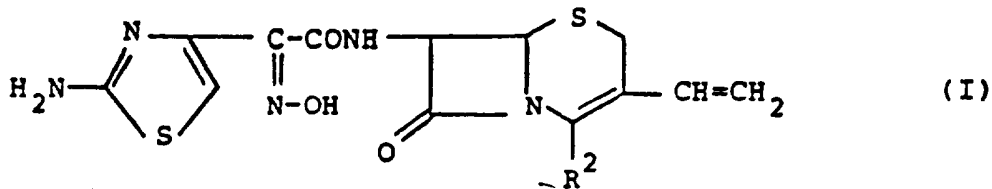
jossa

R_c^2 on karboksi(alempi)alkoksykarbonyyli,
tai sen suola.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistettu kaavan I mukainen yhdiste 7-[2-amino-tiatsol-4-yyli)-2-hydroksi-iminoasetamido]-3-vinyyli-3-kefena-4-karboksyylihappo (syn-isomeeri).

Patentkrav

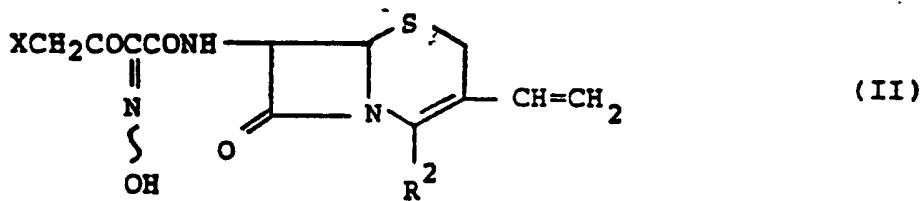
1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt aktiv syn-isomer av en 7-(2-amino-tiazolyl-2-hydroxi-iminoacetamido)-3-vinyl-3-cefemförening med formeln



där

R^2 är karboxi eller skyddad karboxigrupp, och dess salt,
k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t

(1) en förening med formeln (II)



där

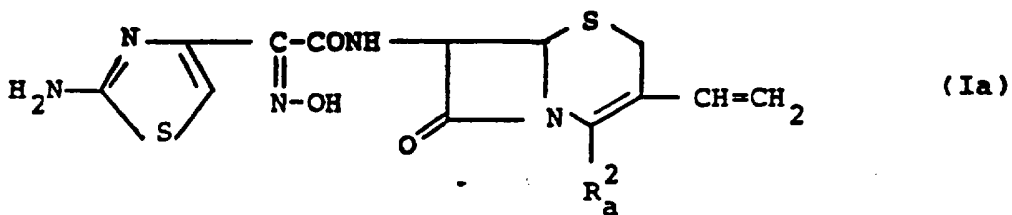
R^2 avser samma som ovan, och

X är halogen,

eller dessa salt, bringas att reagera med en förening med formeln (III)



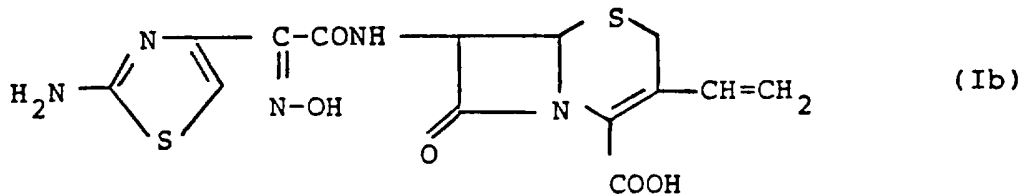
(2) från en förening med formeln (Ia)



74971

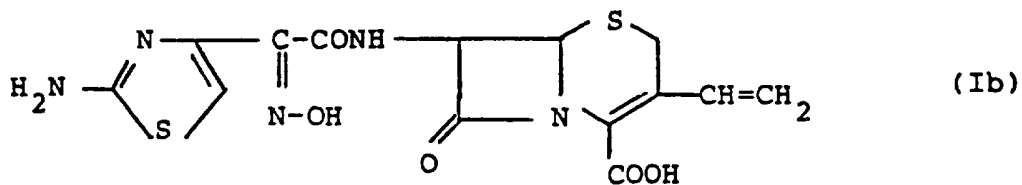
där

R_a^2 avser en skyddad karboxigrupp,
 eller dess salt, avlägsnas karboxigruppens skyddsgrupp, varvid
 en förening med formeln (Ib)

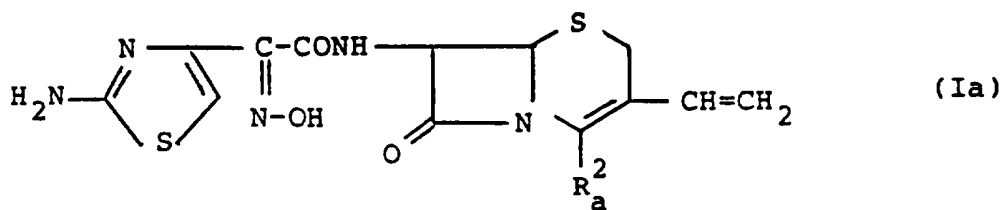


eller dess salt erhålls,

(3) i en förening med formeln (Ib)



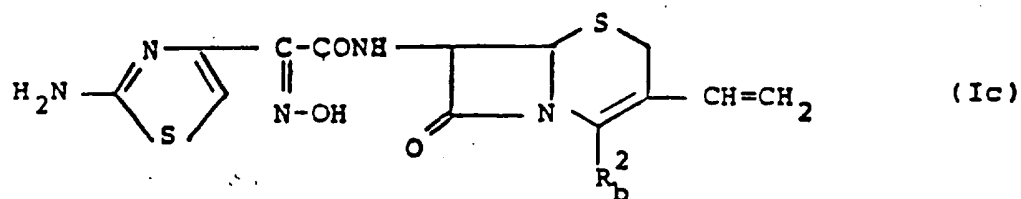
eller dess reaktiva derivat i karboxigruppen eller dess salt,
 införs en skyddsgrupp för karboxigruppen varvid en förening
 med formeln (Ia)



där

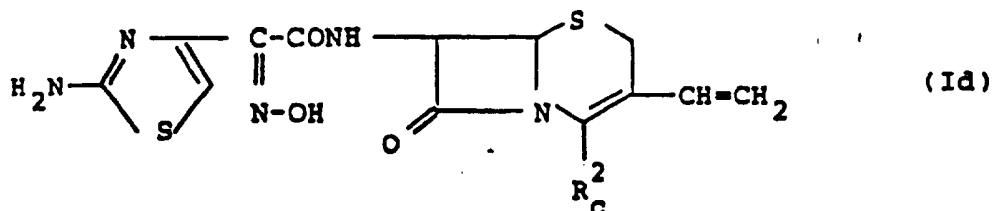
R_a^2 avser samma som ovan, eller dess salt erhålls,
 eller

(4) från en förening med formeln (Ic)



där

R^2 avser en skyddad karboxi(lägre)alkoxikarbonyl, eller från dess salt avlägsnas skyddsgruppen för karboxigruppen i symbolen R^2 varvid en förening med formeln (Id)



där

R^2 avser karboxi(lägre)alkoxikarbonyl, eller dess salt erhålls.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen med formeln I är 7-(2-aminotiazol-4-yl)-2-hydroxi-iminoacetamido]-3-vinyl-3-cefem-4-karboxylsyra (syn-isomer).

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 803558 (C 07 D 501/22).