

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 851934 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **851934**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D501/46

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.05.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **15.05.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.12.1985**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

30.05.1984 EP 84401116.3

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Imperial Chemical Industries PLC, 20 Manchester Square, London W1U 3AN, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •ICI-Pharma, Immeuble Cergy Cedex, France, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Bradbury, Robert Hugh, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Jung, Frederic Henri, France, RANSKA, (FR)

3 •Lohmann, Jean Jacques, France, RANSKA, (FR)

4 •Marsham, Peter Robert, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

5 •Pasquet, Georges, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

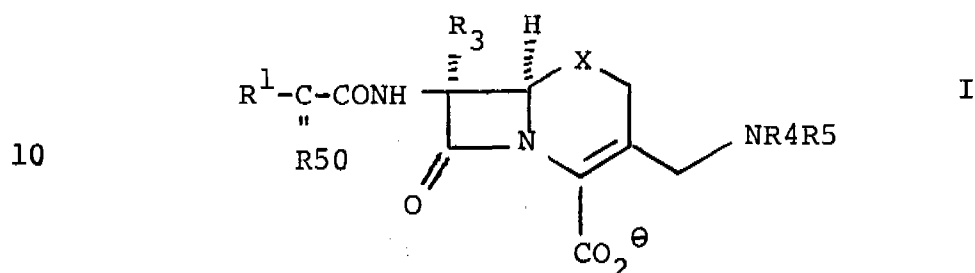
Kefalosporiinijohdannaisia.

Kefalosporinderivat.

Kefalosporiini-johdannaisia

Tämä keksintö koskee kefalosporiini-johdannaisia, joilla on bakteerien vastainen vaikutus.

5 Keksinnön mukaisesti sen kohteena on kefalosporiini-johdannainen, jonka kaava I on



jossa X on rikki, happi, metyleeni tai sulfinyyli (R- tai S-konfiguraatio); R¹ on 2-aminotiatsol-4-yyli tai 2-amino-oksatsol-4-yyli, joiden kummankin 5-asemassa on valinnaisesti substituenttina fluori, kloori tai bromi, tai R¹ on 5-aminoisotiatsol-3-yyli, 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli, 3-aminopyratsol-5-yyli, 3-aminopyratsol-4-yyli, 2-aminopyrimidin-5-yyli, 2-aminopyrid-6-yyli, 4-aminopyrimidin-2-yyli, 2-amino-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli tai 5-amino-1-metyyli-1,2,4-triatsol-3-yyli; R₅₀ on kloorimetyyleeni tai radikaali, jonka kaava on =N.O.R₂, jossa R₂ on vety, (1-6C)-alkyyli, (3-8C)sykloalkyyli, (1-3C)alkyyli (3-6C)sykloalkyyli, (3-6C)sykloalkyyli (1-3C)alkyyli, (3-6C)alkenyli, jossa on valinnaisesti substituenttina karboksi, (5-8C)-sykloalkenyli, (3-6C)alkinyli, (2-5C)alkyylikarbamoyyli, fenyylikarbamoyyli, bentsyylikarbamoyyli, (1-4C)alkyylikarbamoyyli (1-4C)alkyyli, di(1-4C)alkyylikarbamoyyli (1-4C)-alkyyli, (1-4C)halogeenialkyylikarbamoyyli (1-4C)alkyyli, trifenyyylimetyyli, (1-3C)halogeenialkyyli, (2-6C)hydroksi-alkyyli, (1-4C)alkoksi(2-4C)alkyyli, (1-4C)alkyyli(2-4C)-alkyyli, (1-4C)alkaanisulfinyyli (1-4C)alkyyli, (1-4C)alkaanisulfonyyli (1-4C)alkyyli, (2-6C)aminoalkyyli, (1-4C)alkyyliamino(1-6C)alkyyli, (2-8C)dialkyyliamino(2-6C)alkyyli,

15

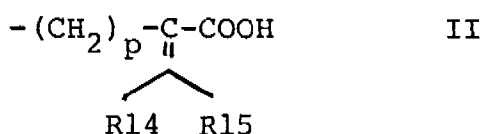
20

25

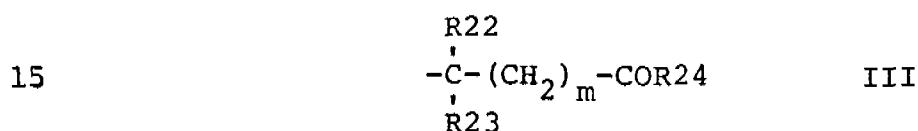
30

35

(1-5C)ayaaniaalkyyli, 3-amino-3-karboksi-propyyli, 2-(amidinotio)etyyli, 2-(N-aminoamidinotio)etyyli, tetrahydropyran-2-yyli, tietan-3-yyli, 2-oksopyrrolidinyyli, tai 2-oksotetrahydrofuran-3-yyli; tai -R₂ on kaavan $-(CH_2)_n-R_6$ mukainen, jossa n on 1-4 ja R₆ on piperidino, pyrrolidino, morfolino, piperatsino tai N-metyylipiperatsino, jolloin kussakin R₆:n vastineessa on valinnaisesti substituenttina (1-4C)alkyyli, fenyyli tai bentsyyli; tai -R₂ on kaavan $-(CH_2)_m-W-R_7$ mukainen, jossa m on 0-3, W on rikki tai suora sidos, ja R₇ on fenyyli tai pyridino(1-4C)alkyleeni tai R₇ on pyridyyli, imidatsolyyli, 1,3,4-tiadiatsolyyli, tetratsolyyli, 1-(1-4C)alkyyli-tetratsolyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli tai isoksatsolyyli, jossa sidos W:n kanssa esiintyy hiilen tai varauksettoman typen välityksellä, jolloin kussakin R₇:n vastineessa on valinnaisesti, milloin se on mahdollista, substituenttina yksi tai kaksi ryhmää ryhmistä (1-4C)alkyyli, amino, hydroksi, karboksi, karbamoyyli, nitro, (2-5C)alkoksykarbonyyli, syano tai sulfo; tai -R₂ on kaavan $-(CH_2)_n-CO-R_8$ mukainen, jossa n on 1-4 ja R₈ on (1-4C)alkyyli, fenyyli tai bentsyyli; tai -R₂ on kaavan $-COR_9$ tai $-(CH_2)_n-OCO-R_9$ mukainen, jossa n on 1-4 ja R₉ on vety, (1-4C)alkyyli, (1-4C)-halogeenialkyyli, fenyyli tai bentsyyli; tai -R₂ on kaavan $-G-CH_2-R_{10}$ mukainen, jossa G on karbonyyli tai suora sidos ja R₁₀ on ftaali-imido; tai -R₂ on kaavan $-NR_{11}R_{12}R_{13}$ mukainen, jossa R₁₁, R₁₂ ja R₁₃ ovat (1-4C)alkyyli, tai R₁₁ on (1-4C)alkyyli ja R₁₂ ja R₁₃ ovat liittyneet yhteen muodostaen (3-6C)karbosyklisen renkaan, tai R₁₁, R₁₂ ja R₁₃ ovat liittyneet yhteen muodostaen 1-atsonia-4-atsabisyklo[2,2,2]oktaanin tai 1-atsonia-3,5,7-triatsatri-syklo[3,3,1,1^{3,7}]dekaanin, tai -R₂ on kaavan II mukainen



jossa p on 1 tai 2 ja R14 ja R15 ovat vety tai (1-4C)-alkyyli; tai -R2 on kaavan -P(O)R16R17 mukainen, jossa R16 on hydroksi, (1-4C)alkoksi, (2-8C)dialkyyliamino, fenoksi, fenyyliamino tai jokin edellä R6:n osalta ilmoitettetuista merkityksistä ja R17 on (1-4C)alkyyli, (1-4C)alkoksi, (2-8C)dialkyyliamino, fenoksi, fenyyliamino, piperidino, pyrrolidino, morfolino, piperatsino tai N-metyylipiperatsino; tai -R2 on kaavan -CH₂P(O)R18R19 mukainen, jossa R18 ja R19 ovat hydroksi tai (1-4C)alkoksi; tai -R2 on kaavan -CH(SR20)COOR21 mukainen, jossa R20 on (1-4C)alkyyli ja R21 on vety tai (1-6C)alkyyli; tai -R2 on kaavan III mukainen:

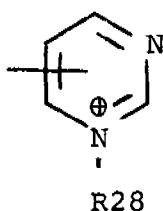


jossa m on 0-3, R22 on vety, (1-3C)alkyyli tai metyyli-
tio, R23 on vety, (1-3C)alkyyli, (C₃-C₇)-sykloalkyyli,
20 syano, karboksi, (2-5C)karboksialkyyli tai metaanisulfo-
nyyliamino, tai fenyyli, jossa on valinnaisesti substi-
tuenttina amino tai hydroksi, tai R22 ja R23 ovat liitty-
neet yhteen muodostaen, yhdessä hiilen kanssa, johon ne
ovat sitoutuneina, (3-7C)-karbosyklisen renkaan, ja R24
25 on hydroksi, amino, (1-4C)alkoksi, (1-4C)alkyyliamino,
fenyyliamino tai edellä esitetyn kaavan R6 mukainen tai
kaavan NHOR25 mukainen, jossa R26 on vety, (1-4C)alkyyli,
fenyyli tai bentsyyli, edellyttäen, että kun R2:ssa on
fenyyli, ja ellei toisin ole mainittu, fenyyliässä on va-
30 linnaaisesti substituenttina 1 tai 2 ryhmää ryhmästä halo-
geeni, hydroksi, amino, karboksi, nitro, karbamoyyli, sya-
no ja aminometyyli; R3 on vety tai metoksi; R4 on vety,
(1-4C)alkyyli, halogeeni(1-4C)alkyyli, hydroksi(1-4C)-
alkyyli, (1-4C)alkoksi(1-4C)alkyyli, karboksi(1-4C)alkyy-
35 li, amino(1-4C)alkyyli, syano(1-4C)alkyyli, (1-4C)alkano-

yyliamino(1-4C)alkyyli, allyyli, furfuryyli, bentsyyli
 tai pyridyyli(1-4C)alkyyli; R5 on aromaattinen rengassys-
 teemi, joka on sitoutunut hiilen välityksellä ja on jon-
 kin kaavan IV-LI, nämä mukaan lukien, mukainen, jolloin
 5 jokaisessa näistä rengassysteemeistä on valinnaisesti,
 milloin se on mahdollista, hiiliatomissa tai -atomeissa,
 substituentteina yksi, kaksi tai kolme substituenttia
 ryhmästä haloteeni, (1-6C)alkyyli, karboksi, (2-6C)alk-
 oksikarbonyyli, (2-6C)alkoksikarbonyyli(1-4C)alkyyli,
 10 (1-6C)alkoksi, (1-6C)alkyyliitio, syano, (3-4C)syanoalk-
 yyli, amino, (1-6C)alkyyliamino, (2-8C)dialkyyliamino,
 bentsyyliamino (jonka bentseenirenkaassa on valinnaises-
 ti substituenttina nitro), tenyyliamino, allyyliamino,
 (1-6C)aminoalkyyliamino, (1-6C)alkoksi(1-6C)alkyyliamino,
 15 (1-6C)hydroksialkyyliamino, hydroksi, merkapto, karbamo-
 yyli, (2-6C)alkyylikarbamoyyli, (3-10C)dialkyylikarbamo-
 yyli, fenyyliitio ja heteroaryyliitio, jossa heteroaryyli
 on 5- tai 6-jäseninen rengas, jossa on 1, 2 tai 3 hetero-
 atomia ryhmästä happi, typpi ja rikki; ja jossa Y on happi,
 20 rikki tai NR27; Z on typpi tai CH; yksi vastineista A, B,
 D ja E on +NR27 ja muut ovat tyypiatomeja; ja kaavan IV,
 XVI tai XVII mukaisia rengassysteemejä, jotka ovat valin-
 naisesti kondensoituneina, hiili-hiili-sidoksen väli-
 tyksellä, 5-7-jäsenisen tyydytetyn karbosyklisen renkaan
 25 kanssa; R27 on typpi-sidoksinen ja on (1-6C)alkyyli, (1-6C)-
 alkyyli(2-6C)alkenyli, (2-6C)alkenyli, (2-8C)alkoksi-
 alkyyli, karboksi(1-6C)alkyyli, $\int$ (1-6C)alkoksi $\int$ karbonyyli-
 (1-6C)alkyyli, karbamoyyli(1-6C)alkyyli, karboksi-amino-
 karbonyyli(1-6C)alkyyli, $\int$ (1-6C)alkoksi $\int$ karbonyyliamino-
 30 karbonyyli(1-6C)alkyyli, $\int$ (2-8C)alkanoyyli $\int$ metyyli, bent-
 soyyli-metyyli, (1-6C)hydroksialkyyli, (1-6C)alkyyliamino,
 tai fenyyli(1-6C)alkyyli tai fenyyli, joissa jokaisessa
 on valinnaisesti substituenttina 1 tai 2 ryhmää ryhmästä
 halogeeni, hydroksi, amino, karboksi, nitro, karbamoyyli,
 35 syaano, trifluorimetyyli ja aminometyyli; R26 on vety,

(1-6C)alkyyli, fenyyli tai bentsyyli; R28 on syano(3-6C)-sykloalkenyyli tai fenyyli, jossa on valinnaisesti substituentteina 1 tai 2 ryhmää ryhmästä halogeeni, nitro, amino, (1-4C)alkanoyyli, (1-4C)alkanoyyliamino, halogeeni(1-4C)alkyyli, hydroksi, karboksi, (2-6C)alkoksikarbonyyli, karbamoyyli, mono- tai di(1-4C)alkyylikarbamoyyli, syano, mesyyli, vinyyli ja sulfo; tai R₂₈ on (2-6C)alkenyyli, jossa on valinnaisesti substituenttina halogeeni, syano, karbamoyyli, mono- tai di(1-4C)alkyylikarbamoyyli, piperidinokarbonyyli tai morfolinokarbonyyli, syano(1-4C)-alkyyli, 2-ureidoetyyli, 2-tioureidoetyyli, 2-(tioasettyliamino)etyyli, sulfamoyyli, 2-amino-2-karboksietyyli, asettyliaminometyyli, ftaali-imidometyyli, 4,5-dihydroimidatsol-2-yyylimetyyli, 3,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-yyylimetyyli, 2-(1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioksopurin-7-yyli)-etyyli, 2-hydroksi-iminopropyyli (syn tai anti) tai 2-[(1-4C)-alkoksi-imino]propyyli (syn tai anti); tai -R28 on kaavan $-(CH_2)_2-NR_{29}R_{30}R_{31}$ mukainen, jossa R29, R30 ja R31 ovat (1-4C)alkyyli tai -R28 on kaavan $-(CH_2)_q-R_{32}$ mukainen, jossa q on 0-2 ja -R32 on pyridiini, pyridatsiini, pyrimidiini, pyratsiini, 1,2,5,6-dihydro-5,6-diokso-1,2,4-triatsiini, 2-[(1-4C)alkyyli]-1,2,5,6-dihydro-5,6-diokso-1,2,4-triatsiini, 1-[(1-4C)alkyyli]tetratsoli, furaani, tiofeeni, pyrroli, 1-[(1-4C)alkyyli]pyrroli, oksatsoli, tiatsoli, imidatsoli, 1-[(1-4C)alkyyli]imidatsoli, isoksatsoli, isotiatsoli, pyratsoli, 1,2,3-tiadiatsoli, 1-[(1-4C)alkyyli]pyratsoli, bentsfuraani, bentstiofeeni, indoli, oksindoli, 1-[(1-4C)alkyyli]indoli, bentsoksatsoli, bentstiatsoli, bentsimidatsoli, 1-[(1-4C)alkyyli]bentsimidatsoli, 3,4-dihydro-4-okso-2H-bentso[e]oksatsiini, kunkin näistä rengassysteemeistä ollessa sitoutuneena ryhmään $(CH_2)_q$ hiilen välityksellä ja jolloin kussakin rengassysteemissä on valinnaisesti substituenttina halogeeni, amino, (1-6C)alkyyli, (1-4C)halogeenialkyyli, (3-6C)sykloalkyyli, (2-6C)-alkenyyli, karboksi, (2-6C)alkoksikarbonyyli, (1-6C)alkok-

si, syano, (2-6C)syanoalkenyyli, karbamoyyli, mono- tai di(1-4C)alkyylikarbamoyyli, (1-4C)alkanoyyliamino, guanidino, hydroksi, nitro, amino; ja tyyppiä sisältävien rengassysteemien osalta niiden N-oksidit, milloin se kemiallisesti on mahdollista; tai kun R4 on vety, silloin R5 on myös radikaali, jonka kaava LI on



LI

jossa R28 on 2-guanidino-tiatsol-4-yyylimetyyli, hydroksibentsoyylimetyyli, 2-tenyyli, 2-imidatsolyylimetyyli tai sinnamyli, jossa on valinnaisesti substituenttina halogeeni, (1-6C)alkyyli, hydroksi, (1-4C)alkoksi, karboksi, (2-6C)alkoksikarbonyyli, nitro tai karbamoyyli; ja kun R4 on muu kuin vety, silloin R5 on myös kaavan LII mukainen radikaali, jossa rengas J on pyridiini, pyrimidiini, oksatsoli, tiatsoli, isoksatsoli, isotiatsoli tai imidatsoli, jolloin kuhunkin on kondensoituneena, silloin kun se on mahdollista, bentseeni-, syklopentaani- tai sykloheksaanirengas; R33 on vety, amino, (1-6C)alkyyli, (3-6C)-sykloalkyyli, (3-6C)alkenyyli, (2-8C)alkoksialkyyli, $-(CH_2)_t$ -COOR35, $-(CH_2)_t$ -CONH₂, $-(CH_2)_t$ -NHCO-R36 tai $-(CH_2)_t$ S(O)_s-R36, jossa t on 1-6, R35 on vety tai (1-6C)alkyyli, s on 0, 1 tai 2, ja R36 on (1-6C)alkyyli tai (1-6C)alkoksi, tai R33 on (3-8C)alkanoyylimetyyli, bentsoyylimetyyli, (1-6C)primäärihydroksialkyyli, (1-6C)primääriaminoalkyyli, (1-4C)alkyyliamino(1-6C)alkyyli, di(1-4C)alkyyliamino(1-6C)-alkyyli, karbamoyyli(1-4C)alkyyli, mono- tai di(1-4C)alkyylikarbamoyyli(1-4C)alkyyli, (1-4C)alkoksi(1-4C)alkyyli, (1-6C)alkoksi, (1-4C)alkoksi(2-4C)alkoksi(1-4C)alkyyli, (1-6C)alkyyliamino, fenyyli(1-6C)alkyyli tai fenyyli(1-6C)-

alkoksi tai kaavan $(CH_2)_2N=CR37NR38R39$ tai $(CH_2)_n C(NR37)-NR38R39$ mukainen tai sen tautomeeri, joissa R37, R38 ja R39 ovat vety tai (1-4C)alkyyli; R34 on vety tai yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä halogeeni, amino, nitro, (1-6C)alkyyli, karboksi, (2-6C)alkoksikarbonyyli, (1-6C)-alkoksi, syano, karbamoyyli, (1-6C)halogeenialkyyli, (1-6C)-atsidoalkyyli, (1-6C)aminoalkyyli, (2-4C)aminoalkyyllitio-(1-4C)alkyyli, (2-6C)alkanoyyliamino, (3-4C)alkanoyyliamino(1-4C)alkyyli, (2-6C)alkanoyylioksi(1-4C)alkyyli, bentsyyli, bentsyylioksi ja heteroaryyllitio, jolloin kun R33:ssa on fenyyli, fenyyliissä on valinnaisesti substituenttina halogeeni, nitro, (1-6C)alkyyli, hydroksi, (1-4C)-alkoksi, karboksi, (2-6C)alkoksikarbonyyli, karbamoyyli, sulfamoyyli, sulfo, mono- tai di(1-4C)alkyylikarbamoyyli, tai mono- tai di-(1-4C)alkyyliisulfamoyyli ja jolloin kun R34 on heteroaryyllitio, heteroaryyllirengas on 5- tai 6-jäseninen rengas, jossa on 1, 2 tai 3 heteroatomia ryhmästä happi, typpi ja rikki; ja suolat, jotka on muodostettu happojen ja emästen kanssa, jotka antavat farmaseuttisesti hyväksyttäviä anioneja ja vastaavasti kationeja.

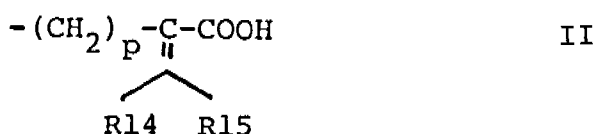
On itsestään selvää, että edellä mainitussa kaavassa I ja tässä patenttiselityksessä kauttaaltaan kuvattu kef-3-em-ytimen ja sen valinnaisten muunnosten stereokemia 1-aseman kohdalla on absoluuttisen konfiguraation mukainen. On myös itsestään selvää, että koska R5:ssä on kvaternäärinen typpi, kaavan I mukaiset yhdisteet esiintyvät normaalisti kahtaisionimuodossa, sisältäen kvaternäärisen tyypin ja karboksiryhmän. Kun kaavan I mukaisessa yhdisteessä on lisäksi happamia tai emäksisiä substituentteja, on selvää, että mahdollisuus yhdisteen kaksois-kahtaisionimuodon muodostumiseen on olemassa. Vaihtoehtoisesti voidaan ottaa lukuun eksogeeniset anionit ja kationit edellä määriteltujen farmaseuttisesti hyväksyttävien emäsadditio- tai happoadditiosuolojen muodostamiseksi.

R2:n merkitys on erityisesti vety, metyyli, etyyli,

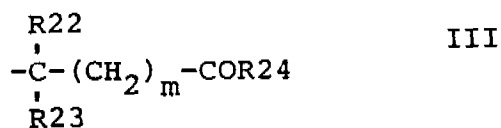
isopropyyli, t-butylyli, syklopropyyli, syklobutylyli, syklo-
 lopentylyli, sykloheksyyli, metyyllisyklopropyyli, metyyli-
 syklobutylyli, metyyllisyklopentylyli, metyyllisykloheksyyli,
 syklopropyyli-metyyli, syklobutylyli-metyyli, syklopentylyli-
 5 metyyli, allyyli, syklopentenyyli, sykloheksenyyli, pro-
 pargyyli, metyylikarbamoyyli, etyylikarbamoyyli, fenyyli-
 karbamoyyli, bentsyylikarbamoyyli, trifenyylimetyyli, 2-
 kloorietyyli, 2-fluorietyyli, 3-bromietyyli, 2-hydroksi-
 etyyli, 3-hydroksipropyyli, 2-metoksietyyli, 2-etoksietyy-
 10 li, 2-metyyllitioetyyli, 2-metaanisulfinyylietyyli, 2-me-
 taanisulfonyylietyyli, 2-aminoetyyli, 3-aminopropyyli, 2-
 metyyliaminoetyyli, 2-dimetyyliaminoetyyli, syanometyyli,
 2-syanoetyyli, atsidometyyli, 2-atsidoetyyli, ureidometyy-
 15 li, 3-amino-3-karboksipropyyli, 2-(amidino)etyyli, 2-(N-
 aminoamidino)etyyli, tetrahydropyran-2-yyli, tietan-3-yyli
 tai 2-okso-tetrahydrofuran-3-yyli, tai kun R2 on kaavan
 $-(CH_2)_n-R6$ mukainen, jossa n on 1-4 ja R6 on piperidino,
 pyrrolidino, morfolino, piperatsino tai N-metyyllipiperat-
 sino, R2 on erityisen merkittävä kun kussakin R6:n mer-
 20 kityksistä on valinnaisesti substituenttina metyyli, fe-
 nyyli tai bentsyyli, tai kun R2 on kaavan $-(CH_2)_m-W-R7$ mu-
 kainen, jossa m on 0-3, W on rikki tai suora sidos, R2
 on erityisen merkittävä kun R7 on fenyyli, pyridiiniome-
 tyleeni, 2-pyridiini-oetyleenä tai R7 on pyridyyli, imidat-
 25 solyyli, 1,3,4-tiadiatsolyyli, tetratsolyyli, 1-metyyli-
 tetratsolyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, tai isoksat-
 solyyli, jossa sidos W:n kanssa esiintyy hiilen tai va-
 rauksettoman typen välityksellä, jolloin kussakin R7:n
 merkituksista on valinnaisesti substituenttina, silloin
 30 kun se on mahdollista, yksi tai kaksi ryhmää ryhmästä
 metyyli, amino, hydroksi, karboksi, karbamoyyli, nitro,
 metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, syano tai sulfo,
 tai kun R2 on kaavan $-(CH_2)_n-CO-R8$ mukainen, jossa n on
 1-4, erityisen merkittävä R2 on kun R8 on metyyli, etyyli,
 35 fenyyli tai bentsyyli, tai kun R2 on kaavan $-COR9$ tai

5 $-(CH_2)_n-OCO-R_9$ mukainen, jossa n on 1-4, erityisen merkittävä R_2 on kun R_9 on vety, metyyli, kloorimetyyli, bromimetyyli, 2-kloorietyyli, 3-bromietyyli, fenyyli tai bentsyyli, tai kun R_2 on kaavan $-G-CH_2-R_{10}$ mukainen, erityisen merkittävä R_2 on kun G on karbonyyli tai suora sidos ja R_{10} on ftaali-imido, tai kun R_2 on kaavan

10 $\oplus$
 $-NR_{11}R_{12}R_{13}$ mukainen, erityisen merkittävä R_2 on kun R_{11} , R_{12} ja R_{13} ovat metyyli tai etyyli, tai R_{11} on metyyli tai etyyli ja R_{12} ja R_{13} ovat liittyneet yhteen muodostaen syklopropyyli-, syklobutyyli-, syklopentyyli- tai sykloheksyyliarenkaan, tai R_{11} , R_{12} ja R_{13} ovat liittyneet yhteen muodostaen 1-atsonia-4-atsabisyklo[2,2,2]oktaanin tai 1-atsonia-3,5,7-triatsatrisyklo[3,3,1,1^{3,7}]dekaanin;
 15 tai kun R_2 on kaavan II mukainen:



20 jossa p on 1 tai 2, erityisen merkittävä R_2 on kun R_{14} ja R_{15} ovat vety tai metyyli; tai kun R_2 on kaavan $-P(O)R_{16}R_{17}$ mukainen, erityisen merkittävä R_2 on kun R_{16} on hydroksi, metoksi, etoksi, dimetyyliamino, dietyyliamino, fenoksi, fenyyliamino, tai jokin erityisistä
 25 edellä $R_6:n$ osalta mainituista merkityksistä, ja R_{17} on metyyli, etyyli, metoksi, etoksi, dimetyyliamino, dietyyliamino, fenoksi, fenyyliamino, piperidino, pyrrolidino, morfolino, piperatsino tai N-metyylipiperatsino; tai kun
 30 R_2 on kaavan $-CH_2P(O)R_{18}R_{19}$ mukainen, erityisen merkittävä R_2 on kun R_{18} ja R_{19} ovat hydroksi, metoksi tai etoksi; tai kun R_2 on kaavan $-CH(SR_{20})COOR_{21}$ mukainen, erityisen merkittävä R_2 on kun R_{20} on metyyli tai etyyli ja R_{21} on vety, metyyli, etyyli tai isopropyyli; tai kun R_2
 35 on kaavan III mukainen:



5 jossa m on 0-3, erityisen merkittävä R2 on, kun m = 0, kun R22 on vety, metyyli tai metyyylitio, R23 on vety, metyyli, syklopropyyli, syklobutyli, syklopentyli, sykloheksyyli, syaano, karboksi, karboksimetyyli, 2-karboksietyli tai metaanisulfonyyliamino, tai fenyyli, jossa
 10 on valinnaisesti substituenttina amino tai hydroksi, tai R23 ja R24 ovat liittyneet yhteen muodostaen yhdessä hiilen kanssa, johon ne ovat sitoutuneina, syklopropani-, syklobutaani-, syklopentaani-, sykloheksaani- tai sykloheptaanirenkaan ja R25 on hydroksi, amino, metoksi, etoksi, metyyliamino, etyyliamino, fenyyliamino tai jokin erityisistä R6:n osalta edellä mainituista merkityksistä tai
 15 kaavan NHOR25 mukainen, jossa R25 on vety, metyyli, etyyli, fenyyli tai bentsyyli; edellyttäen, että kun R2:ssa on fenyyli, ja ellei edellä toisin ole mainittu, fenyyliässä on valinnaisesti substituentteina 1 tai 2 ryhmää ryhmästä
 20 fluori, kloori, bromi, hydroksi, amino, karboksi, nitro, karbamoyyli, syaano ja aminometyyli. R3:n merkitys on erityisesti vety tai metoksi.

25 R4:n merkitys on erityisesti vety, metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, 2-fluorietyyli, 2-kloorietyyli, 2-hydroksimetyyli, 2-metoksietyyli, karboksimetyyli, (R)- ja (S)-1-karboksietyyli, 2-aminoetyyli, 2-syanoetyyli, 2-formamidoetyyli, allyyli, furfuryyli, bentsyyli tai 4-pyridyylimetyyli.
 30

Erityinen merkitys valinnaisen substituentin osalta jossakin kaavojen IV-LI mukaisista rengassysteemeistä on yksi, kaksi tai kolme substituenttia ryhmästä fluori, kloori, bromi, metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli,
 35 karboksi, metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, metoksikar-

bonyylimetyyli, etoksikarbonyylimetyyli, metoksi, etoksi, metyyllitio, etyyllitio, syano, syanometyyli, 2-syanoetyyli, amino, metyyliamino, etyyliamino, isopropyyliamino, dimetyyliamino, bentsyyliamino, (bentseenirenkaassa valinnaisesti substituenttina nitro), allyyliamino, 2-aminoetyyliamino, 2-metoksietyyliamino, 2-hydroksietyyliamino, hydroksi, merkapto, karbamoyyli, metyylikarbamoyyli, etyylikarbamoyyli, dimetyylikarbamoyyli, fenyyllitio ja heteroaryyllitio, jossa heteroaryyllirengas on furaani, tiofeeni, imidatsoli, tiatsoli, pyratsoli, tiadiatsoli, pyridiini, pyrimidiini, pyratsiini, tai pyridatsiini.

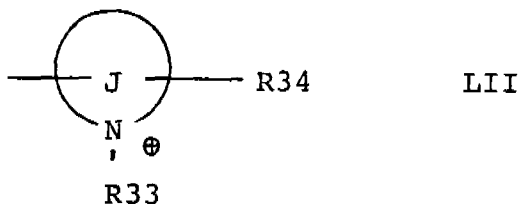
Erityisen merkittävä R27 on metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, allyyli, metoksimetyyli, 2-metoksietyyli, karboksimetyyli, 2-karboksietyyli, metoksikarbonyylimetyyli, 2-metoksikarbonyylietyyli, karbamoyylimetyyli, 2-karbamoyylietyyli, karboksiaminokarbonyylimetyyli, 2-(karboksiaminokarbonyyli)etyyli, metoksikarbonyyliaminokarbonyylimetyyli, 2-(metoksikarbonyyliaminokarbonyyli)etyyli, asetyylimetyyli, propionylimetyyli, bentsoyylimetyyli, hydroksimetyyli, 2-hydroksietyyli, metyyliamino, etyyliamino, bentsyyli tai 2-fenetyyli, tai fenyyli, jossa on valinnaisesti substituenttina 1 tai 2 ryhmää ryhmästä fluori, kloori, bromi, hydroksi, amino, karboksi, nitro, karbamoyyli, syaano, trifluorimetyyli ja aminometyyli.

Erityisen merkittävä R26 on vety, metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, fenyyli tai bentsyyli.

Erityisen merkittävä R28 on 3-syanosyklopent-2-enyyli tai fenyyli, jossa on valinnaisesti substituenttina 1 tai 2 ryhmää ryhmästä fluori, kloori, bromi, nitro, amino, asetyyli, asetamido, trifluorimetyyli, hydroksi, karboksi, metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, karbamoyyli, metyylikarbamoyyli, dimetyylikarbamoyyli, dietyylikarbamoyyli, syano, mesyyli ja sulfo, tai vinyyli, 2,4-pentadienyyli, 3-klooriallyyli (cis ja trans), 3-syanoallyyli, syanometyyli, 3-syanopropyyli, 2-ureidoetyyli,

- 2-tioureidoetyyli, 2-(tioasetyyliamino)etyyli, sulfamoyyli, 2-amino-2-karboksietyyli, asetyyliaminometyyli, ftaali-imidometyyli, 4,5-dihydroimidatsol-2-yylimetyyli, 3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yylimetyyli, 2-(1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioksopurin-7-yyli)etyyli, 2-hydroksi-iminopropyyli (syn tai anti), 2-(metoksi-imino)propyyli (syn tai anti) tai 2-(etoksi-imino)propyyli (syn tai anti), tai kaavan
- 10 $-(CH_2)_2-NR^{29}R^{30}R^{31}$ mukainen, jossa R^{29} , R^{30} ja R^{31} ovat metyyli tai etyyli; tai kaavan $-(CH_2)_q-R^{32}$ mukainen, jossa q on 0-2 ja R^{32} on pyridiini, pyridatsiini, pyrimidiini, pyratsiini, 1,2,5,6-dihydro-5,6-diokso-1,2,4-triatsiini, 2-(metyyli tai etyyli)-1,2,5,6-dihydro-5,6-diokso-1,2,4-triatsiini, 1-(metyyli tai etyyli)tetratsoli, furaani, tiofeeni, pyrroli, 1-(metyyli tai etyyli)pyrroli, oksatsoli, tiatsoli, imidatsoli, 1-(metyyli tai etyyli)imidatsoli, isoksatsoli, isotiatsoli, pyratsoli, 1-(metyyli tai etyyli)pyratsoli, 1,2,3-tiadiatsoli, bentsfuraani, bentstiofeeni, indoli, 1-(metyyli tai etyyli)indoli, bentsoksatsoli, bentstiatsoli, bentsimidatsoli, 3,4-dihydro-4-okso-2H-bentso[e]oksatsiini, 1-(metyyli tai etyyli)bentsimidatsoli, kunkin näistä rengassysteemeistä ollessa sitoutunut ryhmään $(CH_2)_q$ hiiliatomin välityksellä ja jolloin kussakin rengassysteemissä on valinnaisesti substituettina fluori, kloori, bromi, metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, trifluorimetyyli, syklopropyyli-metyyli, formamido, karboksi, metoksikarbonyyli, etoksi-karbonyyli, metoksi, etoksi, syano, 3-syanoallyyli, karbamoyyli, metyylikarbamoyyli, dimetyylikarbamoyyli, hydroksi, guanidino, nitro, amino ja tyyppiä sisältävien rengassysteemien osalta niiden N-oksidit milloin se kemiallisesti on mahdollista; tai kun R^4 on vety - R^{28} on 2-guanidinotiatsol-4-yylimetyyli, 3-hydroksibentsoyylimetyyli, 2-tenyyli, 2-imidatsolyylimetyyli tai sinnamyli, jossa

on valinnaisesti substituenttina fluori, kloori, bromi, metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, hydroksi, metoksi, etoksi, karboksi, metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli tai karbamoyyli; ja kun R4 on muu kuin vety, erityinen R5:n merkitys on edelleen kaavan LI mukainen:



10

jossa rengas J on pyridiini, pyrimidiini, oksatsoli, tiatsoli, isoksatsoli, isotiatsoli tai imidatsoli, joihin kuhunkin on valinnaisesti kondensoitunut, milloin se on mahdollista, bentseeni-, syklopentaani- tai sykloheksaanirengas.

R33:n merkitys on erityisesti vety, amino, metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, t-butyli, syklopropyyli, syklobutyli, allyyli, 3-klooriallyyli (cis tai trans) metoksimetyyli, $-(CH_2)_t-COOR_{35}$, $(CH_2)_t-CONH_2$, $(CH_2)_t-NH-CO-R_{36}$ tai $-(CH_2)_tS(O)_s-R_{36}$, joissa t on 1-6, T35 on vety, metyyli tai etyyli, s on 0, 1 tai 2 ja R36 on metyyli, etyyli, metoksi tai etoksi; tai asetyylimetyyli, propionyylimetyyli, bentsoyylimetyyli, hydroksimetyyli, 2-hydroksietyyli, aminometyyli, 2-aminoetyyli, 2-metyyliaminoetyyli, 2-dimetyyliaminoetyyli, karbamoyylimetyyli, metyylikarbamoyylimetyyli, dimetylikarbamoyylimetyyli, 2-metoksimeetyyli, metoksi, etoksi, 2-metoksietoksimetyyli, metyyliamino, etyyliamino, bentsyyli, 2-fenetyyli, 2-(3,4-dihydro-4-okso-H-bentso/e/oksatsin-2-yyli)etyyli, bentsyylioksi tai 2-fenyylietoksi tai kaavan $(CH_2)_2-N=CR_{37}NR_{38}R_{39}$ tai $(CH_2)_2C(N_{37})NR_{38}R_{39}$ mukainen, joissa R37, R33 ja R39 ovat vety tai metyyli, jolloin kun R33:ssa on fenyyli, fenyyliässä on valinnaisesti substituenttina fluori, kloori, bromi, metyyli, etyyli, hydroksi, metoksi, etoksi, karb-

oksi, metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, sulfo, karbamoyyli, metyylikarbamoyyli tai dimetyylikarbamoyyli.

R34:n merkitys on erityisesti vety tai yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä fluori, kloori, bromi, amino, nitro, metyyli, etyyli, karboksi, metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, metoksi, etoksi, syano, karbamoyyli, kloorimetyyli, 2-kloorietyyli, atsidometyyli, aminometyyli, 2-aminoetyyli, 2-aminoetyylitiometyyli, asetyyliamino, propionyyliamino, asetyyliaminometyyli, asetoksimetyyli, bentsyyli, bentsyylioksi, 2-tenyyliamino tai heteroaryyllitio ja jossa kun R34 on heteroaryyllitio, heteroaryyllirengas on furaani, tiofeeni, pyrroli, imidatsoli, tiatsoli, isotiatsoli, oksatsoli, isoksatsoli, pyratsoli, tiadiatsoli, pyridiini.

Erityinen happo, joka muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttävän anionin, on esimerkiksi kloorivety-, bromivety-, fosfori-, rikki-, sitruuna- tai maleiinihappo.

Erityinen emäs, joka muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttävän kationin, on esimerkiksi emäs, jossa on alkalimetalli, (esim. natrium tai kalium) tai maa-alkalimetalli (esim. kalsium tai magnesium), tai primäärinen, sekundäärinen tai tertiäärinen orgaaninen amiini (esim. trietyyliamiini, morfoliini, N-metyylipiperidiini, N-etyylipiperidiini, prokaiini, dibentsyyliamiini tai N,N'-dibentsyylietyleenidiini), tai muu amiini, jota on käytetty muodostamaan suoloja kefalosporiinien kanssa.

Seuraavat ovat ensisijaisia erikoisominaisuuksia keksinnön mukaisessa kefalosporiinijohdannaisessa. Valittaessa mitä tahansa näistä ominaisuuksista, joko yksinään tai yhdistelmänä, edellä mainitun keksinnön kefalosporiinijohdannaisen muiden tai erityisten ominaisuuksien kanssa, saadaan ensisijaisia yhdisteiden alaryhmiä.

1. X on rikki.
2. R1 on 2-aminotiatsol-4-yyli tai 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli.
3. R50 on kloorimetyleeni.

4. R50 on =N.OR2, jossa R2 on (1-6C)alkyyli, (3-6C)alkeenyyli, jossa on valinnaisesti substituenttina karboksi, (3-6C)alkinyyli, (3-8C)sykloalkyyli, (3-6C)sykloalkyyli(1-3C)alkyyli, (1-4C)halogeenialkyyli, (1-5C)-
5 syanoalkyyli, (2-6C)hydroksialkyyli, (1-4C)alkoksi(2-4C)-alkyyli, (2-6C)aminoalkyyli tai bentsyyli.
5. R2 on metyyli, etyyli, i-propyyli, allyyli, propargyyli, syklopentyyli, syklopropyyli, metyyli, 2-kloorietyyli, 2-fluorietyyli, 2-bromietyyli, syanometyyli, 2-syano-
10 etyyli, 2-hydroksietyyli, 2-etoksietyyli tai bentsyyli.
6. R2 on kaavan III mukainen.
7. Kaavassa III m on O.
8. Kaavassa III R24 on hydroksi tai (1-4C)alkoksi.
9. Kaavassa III R22 ja R23 ovat kumpikin vety tai (1-3C)-
15 alkyyli, tai R22 ja R23 ovat liittyneet yhteen muodostaen, yhdessä hiilen kanssa, johon ne ovat sitoutuneina, (3-7C)karbosyklisen renkaan.
10. Kaavassa III R22 ja R23 ovat kumpikin vety tai metyyli, tai R22 ja R23 ovat liittyneet yhteen muodostaen, yhdessä hiilen kanssa, johon ne ovat sitoutuneina, syklobutaani- tai syklopentaanirenkaan.
- 20 11. R5 on kaavan XVI, XXVIII, XLII, XLIII, XLVI, XLVII tai LI mukainen, joissa kussakin näistä rengassysteemeistä on valinnaisesti substituentteina, mahdollisissa tapauksissa, hiiliatomissa tai -atomeissa yksi tai kaksi substituenttia ryhmästä halogeeni, (1-6C)alkyyli, karboksi, (2-6C)alkoksikarbonyyli(1-4C)alkyyli, (1-6C)-alkoksi, (1-6C)alkyyli, amino, (1-6C)alkyyliamino, (2-8C)dialkyyliamino, bentsyyliamino, jonka bentseeni-
25 renkaassa on valinnaisesti substituenttina nitro, allyyliamino, (1-6C)aminoalkyyliamino, (1-6C)alkoksi(1-6C)alkyyliamino, (1-6C)hydroksialkyyliamino ja hydroksi.
- 30 12. Kaavoissa XVI, XXVIII, XLII, XLIII, XLVI ja XLVII rengassubstituentit ovat jäseniä ryhmästä kloori, fluo-

- ri, metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, karboksi, metoksisikarbonyylimetyyli, etoksisikarbonyylimetyyli, metoksi, etoksi, metyyliitio, amino, isopropyyliamino, dimetyyliamino, p-nitrobentsyyliamino, allyyliamino, 2-amino-
 5 etyyliamino, 2-metoksietyyliamino, 2-hydroksietyyliamino ja hydroksi.
13. Kaavoissa XVI, XXVIII ja XLVII R27 on (1-6C)alkyyli, allyyli tai fenyyli, jossa on valinnaisesti substituenttina nitro tai trifluorimetyyli.
- 10 14. Kaavoissa XLII ja LI R28 on fenyyli, jossa on valinnaisesti substituentteina 1 tai 2 ryhmää ryhmästä halogeeni, nitro, amino, (1-4C)alkanoyyli, (1-4C)alkanoyyliamino, (1-4C)halogeenialkyyli, hydroksi, (2-6C)alkoksisikarbonyyli, karbamoyyli, mono- tai di(1-4C)alkyylikarbamoyyli, syaano, mesyyli ja vinyyli.
- 15 15. Kaavoissa XLII ja LI R28:ssa olevat substituentit, R28:n ollessa fenyyli, ovat jäseniä ryhmästä kloori, fluori, nitro, amino, asetyyli, asetamido, trifluorimetyyli, hydroksi, metoksisikarbonyyli, etoksisikarbonyyli, karbamoyyli, metyylikarbamoyyli, dimetyylikarbamoyyli, syano, mesyyli
 20 ja vinyyli.
16. Kaavoissa XLII ja LI R28 on (2-6C)alkenyyli, jossa on valinnaisesti substituentteina halogeeni tai syano, syano-(1-4C)alkyyli, ftaali-imidometyyli tai 2-(1,2,3,6-tetra-
 25 hydro-2,6-dioksopurin-7-yyli)etyyli.
17. Kaavoissa XLII ja LI R28 on vinyyli, 2,4-pentadienyyli, 3-syanopropyyli, 3-klooriallyyli, 3-syanoallyyli, ftaali-imidometyyli tai 2-(1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioksopurin-7-yyli)etyyli.
- 30 18. Kaavoissa XLII ja LI R28 on kaavan $(CH_2)_q-R32$ mukainen, jossa q on 0 tai 1 ja R32 on pyridiini, pyridiini-N-oksidi, pyridatsiini, pyratsiini, pyratsiini-N-oksidi, pyrimidiini, furaani, tiofeeni, tiatsoli, imidatsoli, 1,2,3-tiadiatsoli, oksatsoli, oksindoli, bentsimidatsoli tai
 35 3,4-dihydro-4-okso-2H-bentso[e]oksatsiini, jossa on valin-

- naisesti substituenttina halogeeni, amino, (1-6C)alkyyli, (1-4C)halogeenialkyyli, (3-bC)sykloalkyyli, (2-6C)alkoksi-karbonyyli, syano, (2-6C)syanoalkenyyli, karbamoyyli, mono- tai di(1-4C)alkyylikarbamoyyli, (1-4C)alkanoyyliamino, gua-
 5 nidino, hydroksi, nitro tai amino.
19. Substituentti R32:ssa on kloori, fluori, amino, metyy- li, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, trifluorimetyyli, syk- lopropyyli, metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, syano, 3-syanoallyyli, karbamoyyli, metyylikarbamoyyli, dimetyy-
 10 likarbamoyyli, formamido, guanidino, hydroksi, nitro tai amino.
20. Kaavassa LII R33 on (1-6C)alkyyli ja R34 on vety.
21. R33 on metyyli tai etyyli.
22. R4 on vety, (1-4C)alkyyli, halogeeni(1-4C)alkyyli,
 15 hydroksi(1-4C)alkyyli, (1-4C)alkoksi(1-4C)alkyyli, karbok- si(1-4C)alkyyli, amino(1-4C)alkyyli, syano(1-4C)alkyyli, (1-4C)alkanoyyliamino(1-4C)alkyyli, allyyli, furfuryyli, bentsyyli tai pyridyyli(1-4C)alkyyli.
23. R4 on vety, metyyli, etyyli, 2-fluorietyyli, 2-kloori-
 20 etyyli, 2-hydroksietyyli, 2-metoksietyyli, karboksimetyyli, 2-aminoetyyli, 2-syanoetyyli, 2-formamidoetyyli, allyyli, furfuryyli, bentsyyli tai 4-pyridyylimetyyli.
24. R5 on kaavan XVI, XXVIII, XLII, XLIII, XLVI, LI tai LII mukainen.
25. R5 on kaavan XVI mukainen, jonka renkaassa on substi- tuenttina (1-6C)alkyyli ja/tai amino.
26. R5 on kaavan XXVIII mukainen, jossa Y on rikki, Z on CH ja R27 on (1-6C)alkyyli, erityisesti metyyli.
27. R5 on kaavan XLII mukainen, jossa R28 on (2-6C)alke-
 30 nyyli, jossa on valinnaisesti substituenttina syano tai halogeeni, erityisesti kloori, tai R28 on $(CH_2)_q$ R32, jos- sa q on 1 ja R32 on 1,2,3-tiadiatsoli, tiofeeni tai tiat- soli, jossa on valinnaisesti substituenttina guanidino tai syano.
- 35 28. R5 on kaavan XLIII mukainen, jossa Y on rikki.

29. R5 on kaavan XLVI mukainen, jossa valinnainen sidos on kaksoissidos.

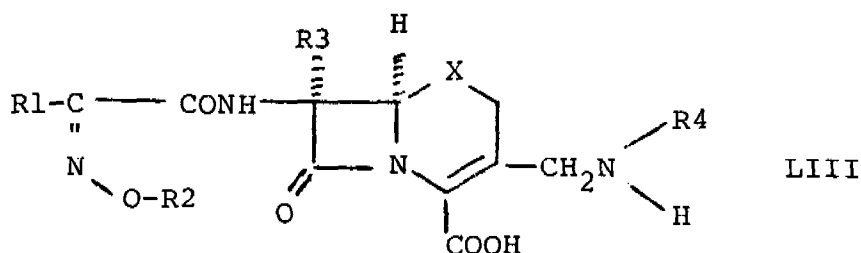
30. R5 on kaavan LI mukainen, jossa R28 on $(CH_2)_q R_{32}$, jossa q on 1 ja R32 on tiofeeni.

- 5 31. R5 on kaavan LII mukainen, jossa rengas J on pyridiini, R33 on amino, (1-6C)alkyyli, (1-6C)primääriaminoalkyyli, tai bentsyyli, jossa on valinnaisesti substituenttina nitro, ja R34 on vety tai (1-6C)alkyyli.

Määrättyjä keksinnön yhdisteitä on selostettu esimerkeissä ja näistä ensisijainen on ryhmä, johon sisältyvät esimerkkien 37, 55, 60, 64, 66, 71, 81, 87, 88, 95, 96, 104, 110, 111, 149, 150, 151, 153, 177, 178, 184, 185, 188, 195, 202, 209, 213, 215, 218, 219, 225, 226, 232, 244, 249, 251, 255 ja 261 yhdisteet. Ensisijaisempaan ryhmään sisältyvät esimerkkien 37, 55, 60, 64, 66, 71, 88, 96, 104, 110, 149, 150, 153, 178, 184, 213, 219, 225, 244, 249, 255 ja 261 yhdisteet. Tämän ryhmän puitteissa erityisen ensisijaisia ovat esimerkkien 60, 66, 104, 110, 184, 188, 219, 225, 255 ja 261 yhdisteet, ja näistä aivan erityisen ensisijaisia ovat esimerkkien 110, 184, 219 ja 225 yhdisteet.

Kaavan I mukaisia kefalosporiinijohdannaisia voidaan valmistaa sinänsä tunnetuin, kemiallisesti analogisten yhdisteiden valmistusmenetelmin. Seuraavissa menetelmissä vastineilla R1, R2, R3, R4, R5, R50 ja X on edellä mainitut merkitykset, ellei toisin ole osoitettu, ja sen vuoksi ne ovat keksinnön lisäkohteina.

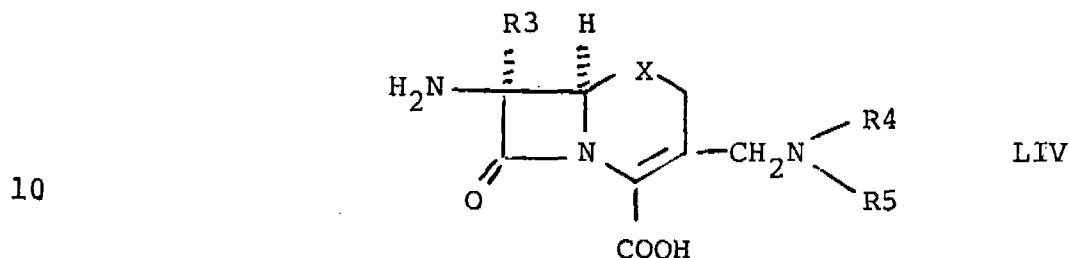
Keksinnön menetelmä on tunnettu siitä, että
a) yhdisteen, jonka kaava LIII on



35

annetaan reagoida kaavan R5-R40 mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R40 on korvattavissa oleva radikaali (esim. fluori, kloori, bromi, (1-6C)alkoksi, (1-6C)alkyyli, (1-6C)-alkaanisulfinyyli tai (1-6C)alkaanisulfonyyli⁷,

5 b) yhdisteen, jonka kaava LIV on:



annetaan reagoida hapon kanssa, jonka kaava LV on:

15



20

tai sen aktivoidun johdannaisen kanssa,

c) poistetaan suojaus, karboksin muodostamiseksi, vastaavasta yhdisteestä, jossa on suojaryhmä karboksin happamen vetyatomien paikalla,

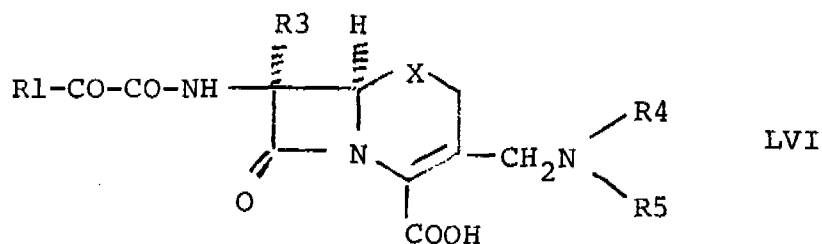
25

d) poistetaan suojaus, primäärisen tai sekundäärisen aminon muodostamiseksi, vastaavasta yhdisteestä, jossa on suojaryhmä aminovedyn paikalla,

e) yhdisteiden saamiseksi, joissa X on sulfinyyli, hape- tetaan vastaava yhdiste, jossa X on rikki,

f) yhdisteen, jonka kaava LVI on:

30



35

annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on R_2-O-NH_2 ,

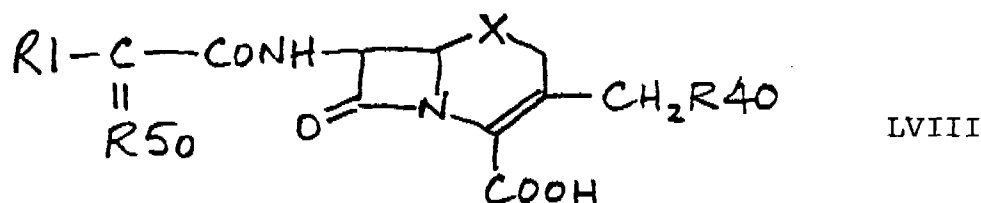
- g) yhdisteiden saamiseksi, joissa R_2 on muu kuin vety, kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_2 on vety, annetaan
 5 reagoida kaavan $R_{41}-R_{40}$ mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R_{40} on korvattavissa oleva radikaali ja R_{41} :llä on jokin edellä R_2 :n osalta mainituista merkityksistä, muu kuin vety,
 h) yhdisteiden osalta, joissa on aminofenyyli-ryhmä, pel-
 10 kistetään vastaava nitrofenyyli-yhdiste,
 i) yhdisteen, joka on kaavan LVIII mukainen, jossa R_{40} on korvattavissa oleva radikaali, annetaan reagoida kaavan R_{4R5NH} mukaisen yhdisteen kanssa.

Kun keksinnön mukaisella menetelmällä halutaan
 15 valmistaa kaavan I mukaista yhdistettä kahtaisionin muodossa, ja suolana, kahtaisionin muodossa olevan kaavan I mukaisen yhdisteen annetaan reagoida hapon kanssa, joka muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttävän anionin, tai emäksen kanssa, joka muodostaa farmaseuttisesti hyväksyt-
 20 tävän kationin.

Kaavan LIII mukaista lähtöainetta voidaan valmis-
 taa asyloimalla sopivaa 7-amino-3-atsidometyylikefalos-
 poriini-johdannaisista kaavan LV mukaisen hapon, tai sen
 aktivoidun johdannaisen kanssa, minkä jälkeen seuraa
 25 3-atsidometyyli-ryhmän pelkistys 3-aminometyyli-ryhmäksi.
 Tämän menetelmän aikana voi olla välttämätöntä, että ami-
 no- ja karboksiryhmät ovat suojattuja. Näin saadaan kaa-
 van LIII mukaista yhdistettä, jossa R_4 on vety. Tätä me-
 netelmää on kuvattu esimerkeissä 1-4, 5-6, 7-14 ja 15-16.
 30 Kun R_4 on muu kuin vety, yhdiste, jossa R_4 on vety, alky-
 loidaan tai bentsyloidaan sen jälkeen.

Kaavan LIV mukaista lähtöainetta voidaan valmistaa
 antamalla yhdisteen, jonka kaava LVIII on:

5



10

reagoida kaavan R5-R40 mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R40 on korvattavissa oleva radikaali. Tämän reaktion voi olla välttämätöntä, että 7-amino- ja/tai 3-karboksiryhmä on suojattu.

Kaavan LIV mukainen lähtöaine on erityisen arvokas ja sitä pidetään keksinnön lisäkohteena.

15

Kaavojen LV, LVI, LVII ja LVIII mukaisia lähtöaineita valmistetaan tavanomaisin menetelmin, jotka ovat tunnettuja kemiallisessa kirjallisuudessa analogisten yhdisteiden valmistuksen osalta.

20

Kuten edellä on mainittu, keksinnön kefalosporiini-johdannaisilla on bakteerien vastaisia ominaisuuksia. Täten ne ovat käyttökelpoisia bakteerien vastaisina aineina, useiden niistä omatessa laajan vaikutusspektrin in vitro standardin mukaisia laboratorio-mikro-organismeja, sekä gram-negatiivisia että gram-positiivisia lajeja vastaan, joita on käytetty seulottaessa aktiivisuutta patogeenisia bakteereja vastaan. Tietyn yhdisteen bakteerien vastainen spektri ja tehokkuus voidaan määrittää standardin mukaisen koesysteemin avulla.

25

30

Keksinnön yhdisteiden bakteerien vastaiset ominaisuudet voidaan osoittaa myös tavallisin suojauskokein hiirillä, ja ensisijaisilla tämän keksinnön yhdisteillä MIC₅₀-arvot ovat alle 2 µg/ml sekä lajeja *Pseudomonas aeruginosa* että *Staphylococcus aureus* vastaan.

35

Kefalosporiini-johdannaisten on yleisesti todettu olevan suhteellisen toksittomia lämmänverisille eläimille, ja tämä yleistys pätee tämän keksinnön yhdisteiden osalta. Muutamia yhdisteitä annettiin hiirille annoksin, jotka

ylittivät annokset, jotka tarvittiin antamaan suojan bakteeri-infektioita vastaan, eikä havaittu mitään avoimia toksisia oireita tai sivuvaikutuksia, joiden voitaisiin katsoa johtuvan yhdisteiden antamisesta.

5 Keksinnön lisäerikoispiirteen mukaisesti sen kohteena on farmaseuttinen yhdistelmä, joka sisältää keksinnön kefalosporiini-johdannaista farmaseuttisesti hyväksytävän laimentimen tai kantajan yhteydessä.

10 Keksinnön farmaseuttinen yhdistelmä voi esimerkiksi olla muodossa, joka soveltuu annettavaksi suun kautta, peräaukon kautta tai parenteraalisesti, joita tarkoituksia varten se on formuloitavissa alan tunnetuin keinoin, esimerkiksi tablettien, kapselien, vesi- tai öljyliuosten tai suspensioiden, emulsioiden, dispergoituvien jauheiden, peräpuikkojen ja steriilien ruiskutettavien vesi- tai öljyliuosten tai -suspensioiden muotoon.

20 Kaavan I mukaisen kefalosporiini-johdannaisen lisäksi keksinnön farmaseuttinen yhdistelmä voi sisältää myös, tai sen kanssa voidaan antaa, yhtä tai useampaa tunnettua lääkeainetta, jotka on valittu muiden kliinisesti käyttökelpoisten bakteerien vastaisten aineiden (esimerkiksi muiden β -laktaamien tai aminoglykosiein) joukosta, β -laktamaasin inhibiittoreita (esimerkiksi klavulaanihappoa), munuaisputkisalpausaineita (esim. probenid) ja aineenvaihduntaentsyymien inhibiittoreita (esimerkiksi peptidaasien inhibiittoreita, esimerkiksi Z-2-asyyliamino-3-substituoituja propenoaatteja).

30 Ensisijainen keksinnön farmaseuttinen yhdistelmä on yhdistelmä, joka soveltuu ruiskutettavaksi laskimonsisäisesti, ihonalaisesti tai lihakseen, esimerkiksi steriili ruiske, joka sisältää 1-10 paino-% kefalosporiini-johdannaista, tai yhdistelmä, joka soveltuu annettavaksi suun kautta annosyksikön muodossa, esimerkiksi tabletti tai kapseli, joka sisältää 100 mg - 1 gramman kefalosporiini-johdannaista.

 Keksinnön farmaseuttista yhdistelmää annetaan nor-

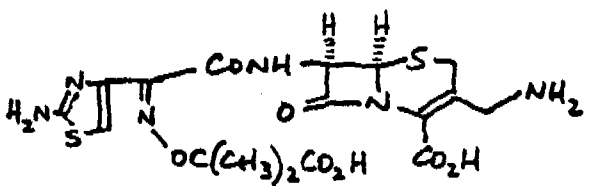
maalisti ihmiselle bakteerien aiheuttamien infektioiden torjumiseksi samaan yleiseen tapaan, jota on käytetty cephalothin'in, cefoxitin'in, cephradine'n ja muiden tunnettujen kliinisesti käytettyjen kefalosporiini-johdannaisten annon yhteydessä, huomioimalla annoksen määrittelyssä tämän keksinnön kefalosporiini-johdannaisen annosmäärien tehon suhteessa tunnettuihin kliinisesti käytettyihin kefalosporiineihin. Täten kukin potilas saa päivittäin laskimonsisäisenä, ihonalaisena tai lihaksensisäisenä annoksena 0,5-50 g, ja ensisijaisesti 0,5-10 g kefalosporiini-johdannaista, jolloin yhdistelmää annetaan 1-4 kertaa päivässä. Laskimonsisäinen, ihonalainen ja lihaksensisäinen annos annetaan lääkepullo-injektion avulla. Vaihtoehtoisesti laskimonsisäinen annos voidaan antaa jatkuvana letkuruiskeena tietyn ajan kuluessa. Vaihtoehtoisesti kukin potilas saa päivittäisen oraalisen annoksen, joka on suunnilleen ekvivalenttinen päivittäisen parenteraalisen annoksen kanssa. Täten ensisijainen päivittäinen oraalinen annos on 0,5-10 g kefalosporiini-johdannaista, jolloin yhdistelmää annetaan 1-4 kertaa päivän aikana.

Keksintöä valaistaan, sitä rajoittamatta, seuraavien esimerkein.

NMR-spektrit on ilmoitettu delta-arvoina suhteessa tetrametyylisilaaniin ($\delta = 0$) sisäisenä standardina, (s = singletti, d = dubletti, t = tripletti, q = kvartetti, m = multipletti, br = leveä). NMR-arvot on mitattu kenttävoimakkuuden ollessa 90 tai 400 MHz. NMR-liuottimet ovat seuraavat:

- 30 Liuotin A:- d_6 DMSO + CD₃COOD
 Liuotin B:- d_6 DMSO + CD₂COOD + TFA
 Liuotin C:- CDCl₃ + CD₃COOD

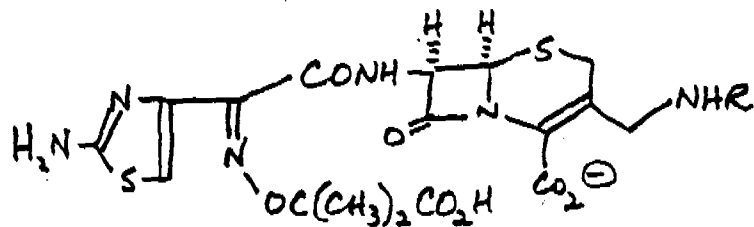
Lämpötilat ovat Celsius-asteita. Tässä on käytetty seuraavia lyhenteitä:

	TFA	=	trifluorietikkahappo
	THF	=	tetrahydrofuraani
	HOAc	=	etikkahappo
	EtOAc	=	etyyliasettaatti
5	MeOH	=	metanoli
	DMF	=	dimetyyliformamidi
	DMSO	=	dimetyylisulfoksidi
	ether	=	dietyylieetteri
	HPLC	=	suurpaine-nestekromatografia
10	Et ₃ N	=	trietyyliamiini
	Lawesson'in		reagenssi
		=	2,4-ditiokso-P ⁵ ,P ⁵ -1,3,2,4-ditiafosfataani
	MCBPA	=	m-klooriperbentsoehappo
	DCCI	=	N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidi
15	CAZAMCA	=	
20	BOC	=	tert-butoksykarbonyyli.

Esimerkit 1-4

Liuokseen, jossa oli 3-aminometyyli-7-[2-(2-amino-
 tiatsol-4-yyli)-2-((2)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)-
 25 asetamido]kef-3-em-4-karboksyylihappoa (0,4 mmoolia) DMF:
 ssa (11 ml) ja vettä (3 ml) 0^o:ssa, lisättiin natriumve-
 tykarbonaattia (4,8 mmoolia) liuotettuna minimi-tilavuus-
 määrään vettä, ja sen jälkeen sopivaa 4-klooriheterosyk-
 listä yhdistettä (0,4 mmoolia). Tunnin kuluttua seosta
 30 käsiteltiin etikkahapon (4,8 mmoolia) kanssa ja haihdutet-
 tiin kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotettiin veteen ja puh-
 distettiin HPLC:n avulla oktadekyylisilaani-kolonissa
 käyttämällä eluenttina seosta metanoli/vesi/etikkahappo-
 tilavuussuhteessa 40:60:1. Käyttämällä tätä yleismenetel-
 35 mää näin saatiin seuraavia yhdisteitä:

5



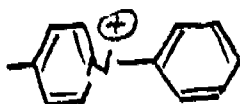
10

Esimerkki

-R

Saanto-% Alaviitteet

1

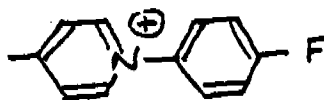


39

1,2

15

2

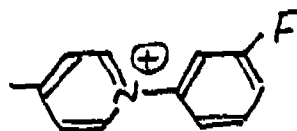


31

3,4

20

3

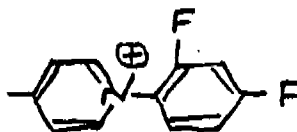


33

5,6

25

4



31

5,7

Alaviitteet:

1. Lähtöainetta valmistettiin antamalla 1-fenyyli-4-pyridonin reagoida tolueeni-p-sulfonyylikloridin kanssa kiehuessa tolueenissa, jolloin saatiin 4-kloori-1-fenyyli-tolueeni-p-sulfonaattia.
2. NMR liuottimessa A: 1,5 (s, 6H); 3,35 (d, 1H); 3,68 (d, 1H); 4,3 (d, 1H); 4,6 (d, 1H); 5,12 (d, 1H); 5,75 (d, 1H); 6,68 (s, 1H); 7,1 (d, 1H); 7,6 (m, 6H); 8,4 (d, 1H); 8,5 (d, 1H).
3. Lähtöainetta valmistettiin seuraavasti. Seosta, jossa oli 2,6-dikarboksi-4-pyronia (1,84 g) ja 4-fluorianiiliinia (1,9 ml), lämmitettiin 180^o:ssa argonin suojaamana kunnes kaasun kehittyminen lakkasi. Jäähdytynyt seos puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä, eluoimalla seoksen CH₂Cl₂/MeOH tilavuussuhtein 100-90:0-10, jolloin saatiin, sublimoinnin jälkeen (150^o/0,01 mmHg), 1-(4-fluorifenyyli)-4-pyridonia (1,24 g). NMR CDCl₃:ssa: 6,45 (d, 2H); 7,3 (m, 4H); 7,54 (d, 2H). Tämän yhdisteen reagoi-
dessa tolueeni-p-sulfonyylikloridin kanssa kiehuessa tolueenissa saatiin 4-kloori-1-(4-fluorifenyyli)pyridinium-tolueeni-p-sulfonaattia.
4. NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 6H); 3,35 (d, 1H); 3,65 (d, 1H); 4,25 (d, 1H); 4,46 (d, 1H); 5,1 (d, 1H); 5,8 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 6,9-7,8 (kompleksi 6H); 8,3 (d, 1H); 8,5 (d, 1H).
5. Lähtöainetta valmistettiin alaviitteessä 3 esitetyllä menetelmällä käyttämällä sopivaa substituotua aniliinia.
6. NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 6H); 3,36 (d, 1H); 3,64 (d, 1H); 4,27 (d, 1H); 4,48 (d, 1H); 5,1 (d, 1H); 5,8 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 6,9-7,7 (m, 6H); 8,35 (d, 1H); 8,5 (d, 1H).
7. NMR liuottimessa A: 1,45 (s, 6H); 3,4 (d, 1H), 3,68 (d, 1H); 4,3 (d, 1H); 4,5 (d, 1H); 5,12 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,75 (s, 1H), 6,9-7,9 (m, 5H); 8,2 (d, 1H); 8,4 (d, 1H).

Kefalosporiini-lähtöainetta voidaan saada seuraavasti:

Sekoitettuun seokseen, jossa oli DMF:a (5,80 ml) kuivassa metyleenikloridissa (415 ml) -10° :ssa, lisättiin
 5 tiputtamalla oksalyylikloridia (6,15 ml). Sekoittamista jatkettiin -10° :ssa 30 minuuttia, jolloin saatiin hyte-
 lömäistä valkeata (kloorimetyyleeni)-dimetyyliammonium-
 kloridi-sakkaa. Tähän sekoitettuun suspensioon lisättiin
 jauhemaista 2-((Z)-1-t-butoksikarbonyyli-1-metyylietoksi-
 10 imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)etikkahappoa
 (40,0 g) ja sen jälkeen N-metyylimorfoliinia (8,8 ml).
 Sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia välillä -5° - -15°
 olevassa lämpötilassa.

Toisessa pullossa suspensiota, jossa oli 7-amino-3-
 15 atsidometyyli-kef-3-em-4-karboksyylihappoa (17,85 g) kuivassa metyleenikloridissa (150 ml), sekoitettiin tunnin ajan N,O-bis(trimetyylisilyyli)asetamidin (34,5 ml) kanssa, jolloin saatiin kirkasta oranssinväristä liuosta.

Tämä siirrettiin injektioruiskun avulla edellä
 20 mainittuun happokloridiliuokseen, jota sekoitettiin lisäyksen aikana -40° :ssa. Reaktioseoksen annettiin sitten lämmitä huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin edelleen 90 minuuttia, seos kaadettiin sitten veteen (500 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 500 ml). Yhdistetyt etyyli-
 25 asetaattiutteet pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuotin haihdutettiin pois vakuuissa, jolloin saatiin nahanväristä vaahtoa. Raakatuote liuotettiin metyleenikloridiin ja pantiin Kieselgel 60-kolonneihin (125 g). Eluomalla metyleenikloridi/metanoli/etikkahappo-seoksella,
 30 tilavuussuhde 96:2:2, saatiin 3-atsidometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-t-butoksikarbonyyli-1-metyylietoksi-imino)-asetamido $\sqrt{7}$ kef-3-em-4-karboksyylihappoa (46,4 g) valkeana vaahtona. NMR liuottimessa A:
 1,30 (s, 9H); 1,35 (s, 6H); 3,37 (d, 1H); 3,65 (d, 1H);
 35 3,90 (d, 1H); 4,35 (d, 1H); 5,1 (d, 1H); 5,7 (d, 1H);
 6,66 (s, 1H); 7,25 (s, 15H).

Raney-nikkelin (10,2 g) vesilietettä lisättiin yhtenä eränä sekoitettuun liuokseen, jossa oli atsidia (20,0 g) metanolin (60 ml) ja THF:n (60 ml) seoksessa huoneen lämpötilassa. Havaittiin voimakasta kuohumista.

5 Sekoittamista jatkettiin tunnin ajan ja Raney-nikkeli poistettiin suodattamalla piimaan läpi. Suodatinkakku pestiin hyvin metanolilla ja pesunesteet yhdistettiin suodoksen kanssa. Liuottimet haihdutettiin pois vakuu-

10 nöstä, jolloin saatiin vaaleanvihreätä kiinteätä jäännöstä, jota sekoitettiin sitten 2 tuntia TFA:n (60 ml) ja veden (15 ml) seoksen kanssa. Tämä seos haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä sekoitettiin voimakkaasti veden (400ml) kanssa 30 minuuttia. Saatu liuos suodatettiin piimaan läpi liukenemattoman trifenyylimetanolin poistamiseksi ja suo-

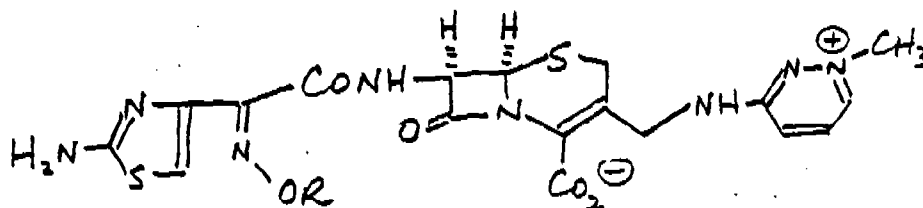
15 dos pantiin kolonniin, jossa oli Diaion HP 20-hartsia (1 l.). Kolonni eluoitiin vedellä (500 ml) epäorgaanisen aineen poistamiseksi ja sitten vesipitoisella metanolilla, tilavuus-suhde 1:1. Fraktiot, joiden osoitettiin HPLC:n avulla sisältävän tuotetta, haihdutettiin kuiviin vakuu-

20 missa, jolloin saatiin 3-aminometyyli-7- β -(2-aminotiat-sol-4-yyli)-2-(Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)-asetamido⁷kef-3-em-4-karboksyylihappoa (4,2 g) vaalean-keltaisena vaahtona, jolla oli seuraavat NMR-arvot liuot-

25 timessa A: 1,4 (s, 6H), 3,1-3,8 (kompleksi, 4H), 4,95, (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 6,72 (s, 1H).

Esimerkit 5-6

Toistettiin esimerkeissä 1-4 esitetty yleismeneteelmä, ja saatiin seuraavia yhdisteitä:



Esimerkki nro	-R	Saanto-%	Alaviitteet
5	-C ₂ H ₅	64	1, 2, 3
6	 COOH	55	4, 5

Alaviitteet:

1. Lähtöainetta voidaan valmistaa seuraavasti:

(Z)-2-etoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)etikkahapon ja 7-amino-3-atsidometyyli-kef-3-em-4-karboksyylihapon (käsiteltä aikaisemmin N,O-bistrimetyyllisilyyliasetamidin kanssa kloorimetyleeniammoniumkloridin ja N-metyylimorfoliinin läsnäollessa) reagoitua CH₂Cl₂/DMF-seoksessa, silikageelillä kromatografioimalla suoritettua puhdistamisen jälkeen saatiin 3-atsidometyyli-7-[(Z)-2-etoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido]-kef-3-em-4-karboksyylihappoa; NMR CDCl₃:ssa: 1,29 (t, 3H), 3,3 (d, 1H); 3,54 (d, 1H); 3,87 (d, 1H), 4,3 (q, 2H); 4,38 (d, 1H); 4,97 (d, 1H); 5,73 (q, 1H); 6,72 (s, 1H); 7,26 (m, 15H).

Tämä 3-atsidometyyliyhdiste pelkistettiin TFA-hapossa Raney-nikkelillä, jolloin saatiin, Diaion CHP20P-kolonnissa kromatografioimalla puhdistamisen jälkeen, 3-aminometyyli-7-[(Z)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-(Z)-2-etoksi-imino)asetamido]-kef-3-em-4-karboksyylihappoa: NMR liuottimessa A:

1,2 (t, 3H); 3,26 (d, 1H); 3,48 (br s, 2H); 3,68 (d, 1H);
4,08 (q, 2H); 4,97 (d, 1H), 5,66 (d, 1H); 6,69 (s, 1H).

2. Kvaternoitu lähtöaine oli 3-kloori-1-metyyli-pyridatsi-niumjodidia.

5 3. NMR liuottimessa A: 1,2 (t, 3H), 3,31 (d, 1H); 3,61 (d, 1H); 4,12 (q, 2H); 4,23 (s, 3H); 4,48 (d, 1H); 4,99 (d, 1H); 5,65 (d, 1H); 6,69 (d, 1H); 7,6 (m, 1H); 7,9 (dd, 1H); 8,88 (d, 1H).

10 4. NMR liuottimessa A: 1,9 (m, 2H), 2,45 (m, 4H); 3,44 (d, 1H); 3,66 (d, 1H); 4,1 (d, 1H); 4,28 (s, 3H); 4,57 (d, 1H); 5,1 (d, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,83 (s, 1H); 7,63 (br, 1H); 7,92 (br, 1H); 8,9 (d, 1H).

15 5. Lähtöainetta valmistettiin 2- $\sqrt{(Z)}$ -1-(t-butoksikarbonyyli)syklobut-1-yylioksimino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)etikkahaposta alaviitteessä 1 esitetyllä yleismenetelmällä, jolloin saatiin 3-atsido-metyyli-7-(($\sqrt{(Z)}$ -2- $\sqrt{1}$ -t-butoksikarbonyyli)syklobut-1-yylioksi-imino)-2- $\sqrt{2}$ -trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido)kef-3-em-4-karboksyylihappoa, jolla oli seuraavat NMR-arvot liuottimessa
20 A: 1,38 (s, 9H); 1,78 (m, 1H); 1,89 (m, 1H); 2,35 (m, 4H); 3,45 (d, 1H); 3,63 (d, 1H); 3,9 (d, 1H); 4,38 (d, 1H); 5,13 (d, 1H); 5,76 (d, 1H); 6,68 (s, 1H); 7,18-7,37 (m, 15H).

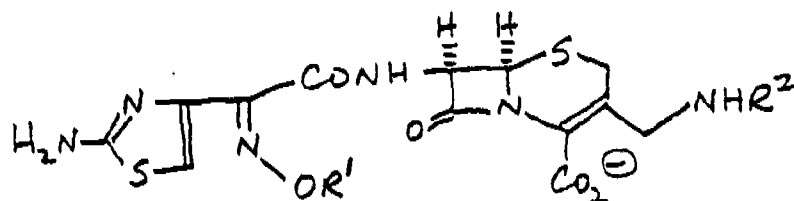
25 Edellä mainittu 3-atsidometyylikefalosporiini-johdannainen pelkistettiin alaviitteessä 1 esitetyllä yleismenetelmällä, jolloin saatiin 3-aminometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-($\sqrt{(Z)}$ -2-(1-karboksisyklobut-1-yylioksi-imino)-asetamido)kef-3-em-4-karboksyylihappoa, joka puhdistettiin osittain kromatografioimalla Diaion
30 CHP20-hartsilla ennen käyttöään, enempää luonnehtimatta.

Esimerkit 7-14

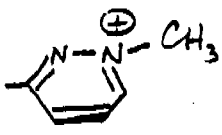
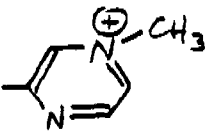
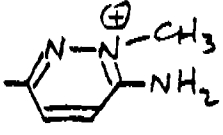
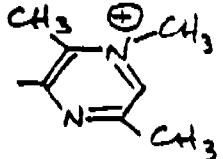
Toistettiin esimerkeissä 1-4 esitetty yleismenetelmä käyttämällä sopivaa heterosyklistä lähtömateriaalia. Reaktiot suoritettiin DMF:ssa trietyyliamiinin läsnäollessa tai DMF/vesi-seoksissa NaHCO_3 :n läsnäollessa lämpötilo-

35

jen ollessa ympäristön lämpötilan ja 90°:n välillä
1-20 tunnin aikana. Tuote puhdistettiin oktadekyyli-
silaani-kolonissa ja näin valmistettiin seuraavia yh-
disteitä.



Esimerkki	R¹	R²	Saanto-%	Alaviitteet
7.	-C(CH₃)₂COOH		17	1, 2, 3
8.	-C(CH₃)₂COOH		7	4, 2, 5
9.	-C(CH₃)₂COOH		16	6, 7, 8
10.	C(CH₃)₂COOH		26	9, 2, 10

	Esimerkki	R ¹	R ²	Saanto-%	Alaviitteet
5	11	-CH ₃		33	11,12,13
10	12	-CH ₃		36	14, 15
15	13	-C(CH ₃) ₂ COOH		22	16,17,18
20	14	-C(CH ₃) ₂ COOH		20	19,17,20

Alaviitteet:

- 25 1. Lähtöainetta valmistettiin antamalla 3-klooripyridatsiinin reagoida trimetyylioksonium-tetrafluoriboraatin kanssa CH₂Cl₂:ssa 18 tuntia, jolloin saatiin 3-kloori-1-metyylipyridatsinium-tetrafluoriboraattia.
- 30 2. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuussuhde 20:79:1.
- 35 3. NMR liuottimessa B: 1,53 (s, 3H), 1,52 (s, 3H); 3,56 (m, 2H); 4,26 (s, 3H); 4,1 (d, 1H); 4,6 (d, 1H); 5,17 (d, 1H); 5,88 (d, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,98 (dd, 1H); 8,95 (d, 1H).

4. Lähtöainetta valmistettiin antamalla 3-fluoripyratsiinin reagoida trimetyylioksonium-tetrafluoriboraatin kanssa CH_2Cl_2 :ssa 4 tuntia kiehuaen, jolloin saatiin 1-metyyli-3-fluoripyratsinium-tetrafluoriboraattia.
5. NMR liuottimessa B: 1,53 (s, 3H), 1,54 (s, 3H); 3,55 (m, 2H); 4,21 (s, 3H); 4,2 (d, 1H); 4,7 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 8,0 (d, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,6 (d, 1H).
6. Lähtöainetta saatiin seuraavasti. 3,6-diklooripyridatsiinin reagoidea trimetyylioksonium-tetrafluoriboraatin kanssa saatiin 3,6-dikloori-1-metyylipyridatsinium-tetrafluoriboraattia. Tämän yhdisteen joukkoon (2,0 mmoolia), joka oli asetonitriilissä, lisättiin NaHCO_3 :a (2,0 mmoolia), muutama pisara trietyyliamiinia ja 2-asetamido-1-merkaptotaania (2,4 mmoolia). Seoksen oltua tunnin ajan ympäristön lämpötilassa se suodatettiin, suodos haihdutettiin kuiviin ja lisättiin eetteriä ja CH_2Cl_2 :a. Tuote kietytyi, jolloin saatiin 3-kloori-1-metyyli-6-(2-asetamidoetyylitio)pyridatsinium-tetrafluoriboraattia.
7. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuussuhde 23:76:1.
8. NMR liuottimessa B: 1,53 (s, 1H), 1,54 (s, 1H); 3,6 (br s, 2H); 3,99 (s, 3H); 4,6 (d, 1H); 4,8 (d, 1H); 5,17 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 6,95 (s, 1H); 8,16 (dd, 2H).
9. Lähtöainetta saatiin antamalla 4-metoksi-1-pyridatsiinin reagoidea trimetyylioksonium-tetrafluoriboraatin kanssa CH_2Cl_2 :ssa 8 tuntia ympäristön lämpötilassa, jolloin saatiin 4-metoksi-1-metyylipyridatsinium-tetrafluoriboraattia.
10. NMR liuottimessa B: 1,53 (br s, 6H), 4,1 (s, 3H), 4,39 (m, 2H); 5,19 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,37 (dd, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,9 (d, 1H).
11. Lähtöaineena käytettävää 3-aminometyyli-7- $\frac{1}{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-metoksi-imino)asetamido-7-kef-3-em-4-karboksyylihappotrifluoriasetaattia voidaan valmistaa seuraavasti:

- Liuokseen, jossa oli cefotaxime'a (5,24 g) fosfaattipuskurissa (pH 6,4, 440 ml), lisättiin natriumatsidia (2,86 g) ja natriumjodidia (1,65 g) ja seosta pidettiin upotettuna 70^o:ssa olevaan hauteeseen sekoittaen 4,5 tun-
 5 tia. Liuotinta haihdutettiin pois saostumispisteeseen asti ja sitten pH säädettiin 2-norm. HCl:n vesiliuoksella arvoon 2,5. Muodostunut sakka koottiin talteen, pestiin vedellä, asetonilla ja eetterillä ja kuivattiin P₂O₅:n
 10 päällä, jolloin saatiin 3-atsidometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-metoksi-imino)-asetamido $\sqrt{7}$ kef-3-em-4-karboksyylihappoa kvantitatiivisin saannoin, jolla oli seuraavat NMR-arvot liuottimessa A: 3,4 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,95 (d, 1H), 4,4 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,75 (s, 1H).
- 15 Sekoitettuun suspensioon, jossa oli Raney-nikkeliä (16 g) metanolissa (13 ml) 0^o:ssa, lisättiin liuos, jossa oli 3-atsidometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-metoksi-imino)asetamido $\sqrt{7}$ kef-3-em-4-karboksyylihappoa (2,96 g) metanoli/TFA-seoksessa (14 ml, 1,13 ml). Kuohu-
 20 misen päätyttyä seos laimennettiin metanolilla ja suodatettiin paperin läpi. Suodos haihdutettiin kuiviin, jäännös puhdistettiin HPLC:n avulla käyttämällä eluentti-
 na seosta vesi/etikkahappo/metanoli tilavuussuhteessa 79:1:20 ja tuote kuivattiin P_aO₅:n päällä, jolloin saa-
 25 tiin 3-aminometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-metoksi-imino)asetamido $\sqrt{7}$ kef-3-em-4-karboksyylihappo-tri-
 fluoriasetaattia (saanto 45 %), jolla oli seuraavat NMR-arvot liuottimessa A: 3,5-4,2 (m, 4H), 3,9 (s, 3H), 5,15 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 6,75 (s, 1H).
- 30 12. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuussuhde 10:89:1.
13. NMR liuottimessa B: 3,46 (d, 1H), 3,72 (d, 1H); 3,97 (s, 3H); 4,25 (s, 3H); 4,11 (d, 1H); 4,63 (d, 1H); 5,13 (d, 1H); 5,73 (d, 1H); 6,97 (s, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,98 (dd, 1H); 8,93 (d, 1H).
- 35

14. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuus-
suhde 15:84:1.

15. NMR liuottimessa B: 3,43 (d, 1H), 3,69
(d, 1H); 3,97 (s, 3H); 4,19 (s, 3H); 4,23 (d, 1H); 4,66
5 (d, 1H); 5,12 (d, 1H); 5,69 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,98
(d, 1H); 8,2 (s, 1H); 8,6 (d, 1H).

16. Lähtöainetta valmistettiin antamalla 3,6-difluoripyri-
datsiinin ja trimetyylioksonium-tetrafluoriboraatin rea-
goida CH_2Cl_2 :ssa 15 tuntia ympäristön lämpötilassa, jol-
10 loin saatiin 3,6-difluori-1-metyylipyridatsinium-tetra-
fluoriboraattia. Tätä yhdistettä käsiteltiin asetonitrii-
lissä ammoniakkin kloroformiliuoksen kanssa yhden NaHCO_3 -
ekvivalentin läsnäollessa 0,5 tuntia ympäristön lämpöti-
lassa, jolloin saatiin 3-amino-6-fluori-2-metyylipyridat-
15 sinium-tetrafluoriboraattia.

17. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuus-
suhde 25:74:1.

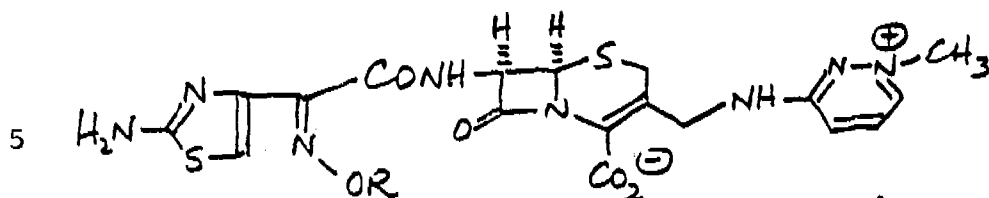
18. NMR liuottimessa B: 1,53 (s, 6H), 3,5
(m, 2H); 3,7 (s, 3H); 3,95 (d, 1H); 4,5 (d, 1H); 5,15
20 (d, 1H); 5,8 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,3 (s, 2H).

19. Lähtöainetta valmistettiin antamalla 2,5-dimetyyli-
3-fluoripyratsiinin ja trimetyylioksonium-tetrafluori-
boraatin reagoida CH_2Cl_2 :ssa ympäristön lämpötilassa
5 tuntia, jolloin saatiin 3-fluori-1,2,5-trimetyylipyra-
25 sinium-tetrafluoriboraattia.

20. NMR liuottimessa B: 1,53 (s, 6H), 2,38
(s, 3H); 2,53 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 4,1 (s, 3H); 4,2
(d, 1H); 4,85 (d, 1H); 5,1 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 7,05
(s, 1H); 7,9 (s, 1H).

30 Esimerkit 15-16

Toistettiin esimerkeissä 7-14 esitetty yleismene-
telmä käyttämällä sopivaa 3-aminometyylikefalosporiini-
johdannaista ja sopivaa klooriheterosyklistä yhdistettä
ja saatiin seuraavia yhdisteitä.



10 Esimerkki -R Saanto-% Alaviitteet

15 15 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-\text{N}=\text{N}-\text{CH}_3$ 35 1

15

16 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 11 2

20

Alaviitteet:

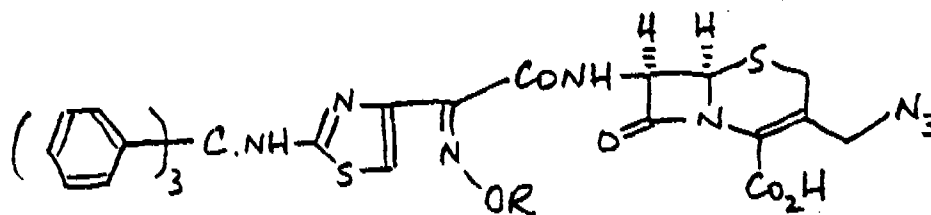
1. NMR liuottimessa A: 2,68 (s,3H); 3,6
25 (m,4H); 4,0-4,8 (m,4H); 4,25 (s,3H); 5,15 (d,1H); 5,81
 (d,1H); 7,0 (s,1H); 7,61 (d,1H); 7,99 (dd,1H); 8,97
 (d,1H).

2. NMR liuottimessa A: 3,6-3,9 (m,4H);
 4,0-4,6 (m,4H); 4,26 (s,3H); 5,14 (d,1H); 5,82 (d,1H);
30 6,97 (s,1H); 7,65 (d,1H); 8,02 (dd,1H); 9,0 (d,1H).

Edellä olevassa menetelmässä käytettäviä lähtö-
aineita voidaan saada seuraavasti:

Antamalla etyyli-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-
yyli)-2-((Z)-2-bromietoksi-imino)asetatin (UK-patentti-
35 hakemus 2017702A) reagoida 2-merkaptio-5-metyyli-1,3,4-

25



Alaviitteet

$$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$$

1

$$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$$

2, 3

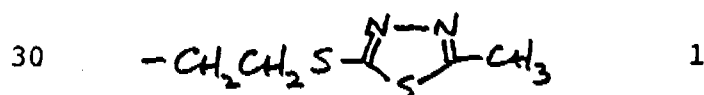
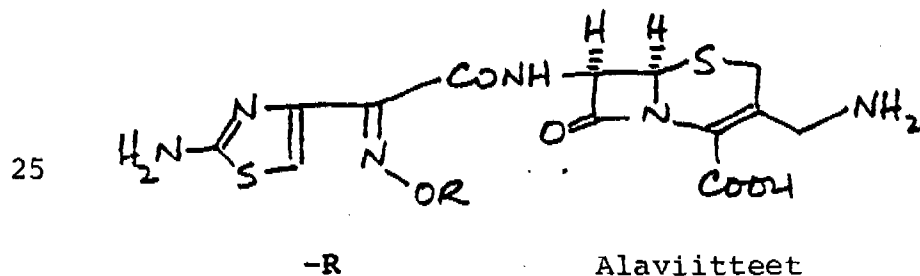
Alaviitteet:

1. NMR liuottimessa A: 2,68 (s,3H); 3,64 (m,4H);
3,92 (d,1H); 4,46 (d,1H); 4,48 (m,2H); 5,2 (d,1H); 5,8
(d,1H); 6,92 (s,1H); 7,37 (s,15H).

5 2. Lähtöaine oli 2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-
2-((Z)-2-bromietoksi-imino)etikkahappo (UK-patentti-
hakemus 2017702A).

3. NMR liuottimessa A: 3,5-3,9 (m,4H); 4,2-4,5
(m,4H); 5,16 (d,1H); 5,76 (d,1H); 6,8 (s,1H); 7,34
10 (s,15H).

3-atsidometyylikefalosporiini-johdannainen liu-
otettiin muurahaishappoon ja käsiteltiin 50 minuuttia yli-
määrin käytetyn kostean Raney-nikkelin kanssa. Seos suo-
datettiin piimaan läpi ja patja puhdistettiin metanoli/-
15 vesi-seoksella, tilavuussuhde 1:1. Suodos haihdutettiin
kuiviin ja jäännös liuotettiin TFA/vesi-seokseen, tila-
vuussuhde 9:1 (5 ml), ympäristön lämpötilassa. 1,5 tunnin
kuluttua liuotin haihdutettiin pois ja jäännös puhdis-
tettiin kromatografioimalla Diaion HP 20-hartsilla, elu-
20 oimalla lisääntyvin osuuksin metanolia sisältävällä ve-
dellä. Näin saatiin seuraavia yhdisteitä.



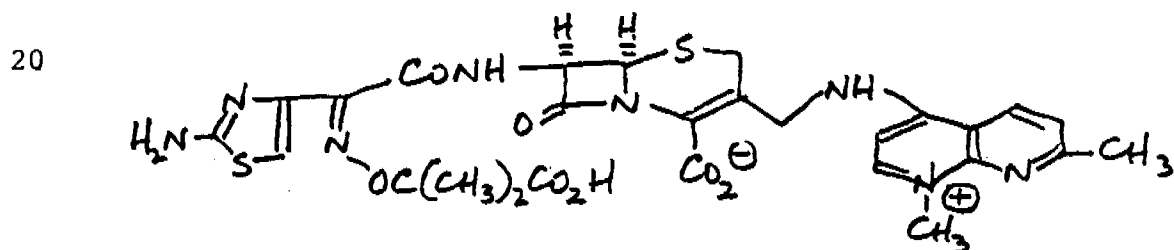
Alaviitteet:

1. NMR liuottimessa A: 2,67 (s, 3H), 3,62 (m, 6H),
4,47 (t, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 7,0
(s, 1H).

5 2. NMR liuottimessa A: 3,65-3,9 (m, 6H), 4,42 (t, 2H),
5,17 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 6,97 (s, 1H).

Esimerkki 17

Liuokseen, jossa oli 3-aminometyyli-7- β -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-
10 imino)-asetamido/kef-3-em-4-karboksyylihappoa (400 mg)
ja 4-kloori-1,7-dimetyyli-1,8-naftyridinium-tetrafluor-
riboraattia (190 mg) DMF:ssä (2 ml), lisättiin ympä-
ristön lämpötilassa trietyyliamiinia (285 μ l). Tunnin
kuluttua liuotin haihdutettiin pois ja jäännös puhdis-
15 tettiin HPLC:n avulla oktadekyyilisilaanikolonissa käyt-
tämällä eluenttina seosta metanoli/ammoniumkarbonaatin
vesiliuos (2 g/litra) tilavuussuhteessa 30:70, jolloin
saatiin seuraavaa yhdistettä:



25

10 %:n saannoin. NMR liuottimessa B: 1,5 (s, 6H), 2,73
(s, 3H); 3,6 (s, 2H); 4,1 (s, 3H); 4,65 (s, 2H); 5,2
(d, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,0 (d, 1H); 7,7 (d, 1H);
8,8 (dd, 1H).

30

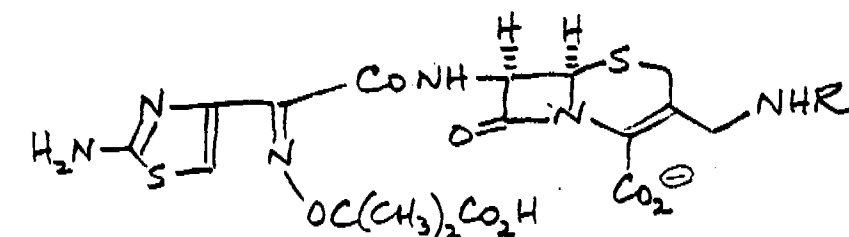
Lähtöainetta voidaan saada seuraavasti. 3-karb-
oksi-4-hydroksi-7-metyyli-1,8-naftyridiiniä lämmitettiin
300 $^{\circ}$:ssa putkessa, joka oli varustettu kylmäloukulla,
jolloin saatiin 4-hydroksi-7-metyyli-1,8-naftyridiiniä.
Tämän yhdisteen reagoidessa fosforioksikloridin kanssa
35 100 $^{\circ}$:ssa 30 minuuttia saatiin 4-kloori-7-metyyli-1,8-

naftyridiiniä. Antamalla tämän yhdisteen reagoida trimetyylioksonium-tetrafluoriboraatin kanssa CH_2Cl_2 :ssa ympäristön lämpötilassa 3 tuntia, liuottimen haihduttamisen ja eetterillä suoritettun jäännöksen pesun jälkeen

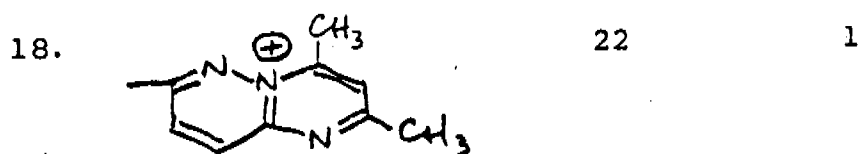
saatiin 4-kloori-1,7-dimetyyli-1,8-naftyridinium-tetrafluoriboraattia, jota käytettiin enempää puhdistamatta.

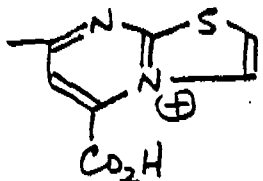
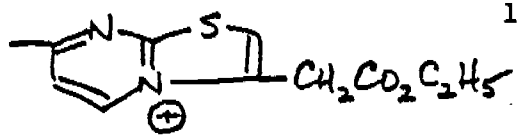
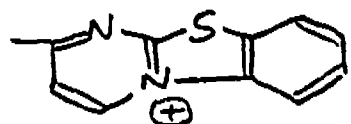
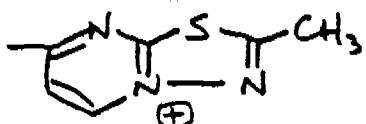
Esimerkit 18-24

Seuraavia yhdisteitä valmistettiin antamalla 3-aminometyyli-7- β -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksyl-metyylietoksi-imino)asetamido-7-kef-3-em-4-karboksyylia-



Esimerkki	R	Saanto-%	Alaviitteet
-----------	---	----------	-------------



	Esimerkki	R	Saanto-%	Alaviitteet
5	21.		14	6,7
10	22.		13	8,9
15	23.		14	10,11
20	24.		16	12,13

Alaviitteet:

1. NMR liuottimessa A: 1,42 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 3,68 (dd, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,1 (d, 1H).

2. NMR liuottimessa A: 1,42 (s, 6H), 3,32 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,7 (d, 1H).

3. Lähtöainetta voidaan valmistaa seuraavasti:
Lawesson'in reagenssia (5,26 g) lisättiin kiehuvaan liuokseen, jossa oli 8H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidin-7-onia (4,0 g) CH₃CN:ssa (200 ml) ja seosta lämmitettiin kie-

- huttaen ja sekoittaen 1,5 tuntia. Jäähdytettäessä lisät-
 tiin silikageeliä (70-239 mesh, 15 g) ja seos haihdutet-
 tiin kuiviin. Jäännös pantiin silikageelikoloonniin (300 g)
 ja eluoitiin metanoli/ CH_2Cl_2 -seoksella (5-10 %), jolloin
 5 saatiin 8H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidiini-7-tionia (2,7 g).
 Trimetyylioksonium-tetrafluoriboraattia (2,0 g) lisättiin
 sekoitettuun suspensioon, jossa oli 8H-tiatsolo[3,2-a]py-
 rimidiini-7-tionia (1,5 g) kuivassa CH_3CN :ssa (50 ml).
 2 tunnin sekoittamisen jälkeen liuos konsentroitiin noin
 10 20 ml:ksi, ja voimakkaasti sekoittaen lisättiin vedetön-
 tä eetteriä (100 ml) 7-metyylitiotiatsolo[3,2-a]pyrimidi-
 nium-tetrafluoriboraatin (1,3 g) saostamiseksi, jonka NMR
 d_6 DMSO:ssa oli: 2,78 (s, 3H), 8,04 (d, 1H), 8,22 (d, 1H),
 8,55 (d, 1H), 9,24 (d, 1H).
- 15 4. NMR liuottimessa A: 1,42, (s, 6H), 3,5 (d
 2H) 3,68 (m, 2H), 4,18 (d, 1H), 4,6 (m, 3H), 5,1 (d,
 1H), 5,82 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 8,12 (d,
 1H).
- 20 5. Lähtemällä 2,3-dihydro-8H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidin-7-
 onista samalla tavalla kuin on esitetty alaviitteessä
 3 valmistettiin 2,3-dihydro-7-metyylitiotiatsolo[3,2-a]-
 pyrimidiniumtetrafluoriboraattia.
6. NMR liuottimessa A: 1,42 (s, 6H), 3,58 (dd, 2H), 4,25
 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,75
 25 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 9,21 (s, 1H).
7. Lähtemällä 5-metoksikarbonyyli-8H-tiatsolo[3,2-a]-
 pyrimidin-7-onista samalla tavalla kuin on esitetty ala-
 viitteessä 3 valmistettiin 5-metoksikarbonyyli-7-metyyli-
 tiotiatsolo[3,2-a]pyrimidinium-tetraboraattia. Antamalla
 30 tämän aineen reagoida aminometyylikefalosporiinin kanssa
 esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, metyyliesteri hydroly-
 soitui metyyliitioryhmän korvaantumisen lisäksi.
8. NMR liuottimessa A: 1,12 (t, 3H), 1,42
 (s, 6H), 2,7 (s, 2H), 3,3 (d, 1H), 3,58 (d, 1H), 4,2 (d,
 1H), 4,6 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 5,68 (d, 1H), 6,66 (s,
 1H), 8,0 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 9,18 (d, 1H).
- 35

9. Lähtöainetta voidaan valmistaa seuraavasti:

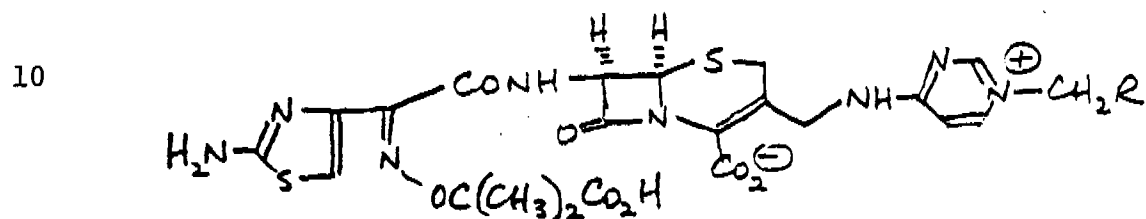
- Seosta, jossa oli 2-amino-5-etoksikarbonyylimetyyli-
tiatsolia (3,72 g), etyylipropiolaattia (1,96 g) ja 25-
prosenttista tetrametyyliammoniumhydroksidin vesiliuosta
5 (0,15 ml) absoluuttisessa etanolissa (50 ml), lämmitet-
tiin kiehuaen 16 tuntia. Liuos konsentroitiin ja jään-
nös puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa (sili-
kageeli; 10 % metanolia/CH₂Cl₂), jolloin saatiin 3-etok-
sikarbonyylimetyyli-8H-tiatsolo[3,2-a]pyrimidin-7-onia
10 (1,6 g) kiinteänä aineena, jonka NMR d₆ DMSO:ssa oli:
1,2 (t, 3H), 4,1 (m, 4H), 6,15 (d, 1H), 7,15 (s, 1H),
8,18 (s, 1H). Tämä aine muutettiin 3-etoksikarbonyyli-
metyylitiotiatsolo[3,2-a]pyrimidinium-tetrafluoriboraa-
tiksi samalla tavalla kuin on esitetty alaviitteessä 3.
15 10. NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 6H), 3,35 (d,
1H), 3,65 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 5,05 (d,
1H), 5,78 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,7 (m,
2H), 8,25 (m 1H), 9,23 (d, 1H).
11. 1H-bentso[4,5]tiatsolo[3,2-a]pyrimidin-2-oni muutet-
20 tiin 2-metyylitiobentso[4,5]tiatsolo[3,2-a]pyrimidinium-
tetrafluoriboraahtiksi samalla tavalla kuin on esitetty
alaviitteessä 3.
12. NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 6H), 2,75 (s,
3H) 3,35 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 4,28 (d, 1H) 4,68 (d,
25 1H), 5,04 (d, 1H). 5,78 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,03 (d,
1H), 8,98 (d, 1H).
13. 8H-2-metyyli-1,3,4-tiadiatsolo[3,2-a]pyrimidin-7-oni
muutettiin 2-metyyli-7-metyylitio-1,3,4-tiadiatsolo[3,2-a]-
pyrimidinium-tetrafluoriboraahtiksi samalla tavalla kuin
30 on esitetty alaviitteessä 3.

Esimerkit 25-28

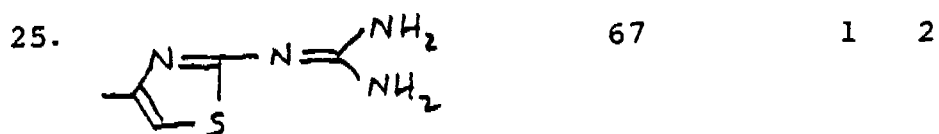
- Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 3-aminometyyli-
7-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-me-
tyylietoksi-imino)asetamido7kef-3-em-4-karboksyylihappoa
35 (200 mg, 0,4 mmoolia) ja trietyyliamiinia (120 µl, 0,8

mmoolia) DMF:ssa (2 ml) 25°C:ssa, lisättiin sopivaa N-alkyloitua-4-metyylitio-pyrimidiniumsuolaa (0,6 mmoolia). 30 minuutin kuluttua liuos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännös puhdistettiin preparatiivista HPLC käyttäen (oktadekyylisilaani-kolonne).

Käyttämällä tätä yleismenetelmää ja sopivaa kvaternoitua heterosyklistä yhdistettä saatiin seuraavia yhdisteitä:



15 Esimerkki R Saanto-% Alaviitteet



35

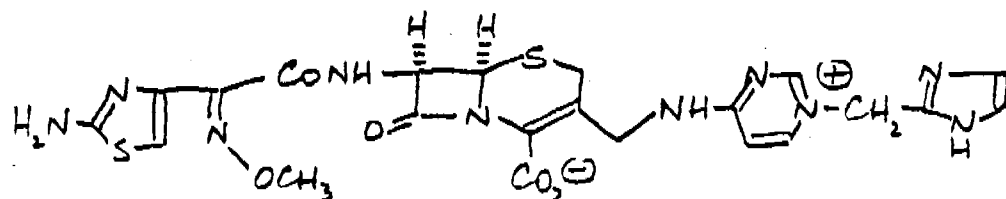
Alaviitteet:

1. N.m.r. liuottimessa B:- 1,54 (s, 6H), 3,60 (m, 2H), 4,3 (d, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,2 (br, 1H), 5,3 (s, 2H), 5,9 (br, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,0 (s, 1H).
2. Pyrimidiniumsuolaa voidaan valmistaa seuraavasti: Suspensiota, jossa oli 4-metyylitiopyrimidiiniä (350 mg, 2,8 mmoolia) ja alkyylihallidia (2,8 mmoolia) lämmitettiin 80°C:ssa tunnin ajan. Jäännöstä trituroitiin etyyliasetatin kanssa ja saatu kiinteä aine suodatettiin erilleen.
NMR liuottimessa B: 2,52 (s, 3H), 5,6 (s, 2H), 7,5 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 9,0 (d, 1H), 9,62 (s, 1H).
3. NMR liuottimessa B: 1,54 (s, 6H), 3,6 (m, 2H), 4,3 (d, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,0 (d, 2H); 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,45 (m, 5H), 8,3 (d, 1H), 8,95 (s, 1H).
4. Lähtöainetta voidaan valmistaa samalla tavalla kuin on esitetty alaviitteessä 2. NMR liuottimessa B: 2,74 (s, 3H), 5,36 (d, 2H), 6,8 (m, 2H), 7,4 (m, 5H), 8,12 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,6 (s, 1H).
5. NMR liuottimessa B: 1,54 (s, 6H), 3,56 (m, 2H), 4,3 (d, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,6 (s, 2H), 5,9 (d, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 9,0 (s, 1H).
6. Lähtöainetta voidaan valmistaa samalla tavalla kuin on esitetty alaviitteessä 2.
NMR liuottimessa B: 2,74 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 6,9 - 7,8 (m, 3H), 8,06 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 9,6 (s, 1H).
7. NMR liuottimessa B: 1,54 (s, 6H), 3,6 (m, 2H), 4,4 (d, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,8 (s, 2H), 5,95 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,7 (s, 2H), 8,3 (d, 1H), 9,0 (s, 1H).

8. Lähtöainetta voidaan valmistaa samalla tavalla kuin on esitetty alaviitteessä 2.

NMR liuottimessa B: 2,74 (s, 3H), 6,12 (s, 2H), 7,7 (s, 2H), 8,3 (d, 1H), 9,1 (d, 1H), 9,7 (s, 1H).

5 Esimerkki 29



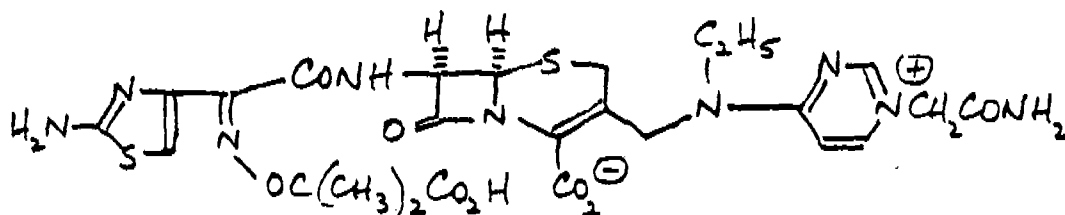
10

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 3-aminometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-metoksi-imino)-asetamido]kef-3-em-4-karboksyylihappoa (205 mg, 0,5 mmoolia) ja trietyyliamiinia (70 μ l, 0,5 mmoolia) DMF:ssa (2 ml) 25°C:ssa, lisättiin esimerkissä 28 alaviitteessä 8, esitettyä kvaternoitua pyrimidiiniä (185 mg, 0,5 mmoolia). 30 minuutin kuluttua liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin preparatiivisen HPLC:n avulla (oktadekyyli-silaani-kolonne). Saanto 33 %. NMR liuottimessa B. 3,6 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,3 (d, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,85 (br, 3H), 7,05 (m, 2H), 7,7 (s, 2H), 8,3 (d, 2H), 9,0 (s, 1H).

20

Esimerkki 30

25



30

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 3-etyyliamino-metyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido]kef-3-em-4-karboksyylihappoa (160 mg, 0,31 mmoolia) ja trietyyliamiinia (85 μ l, 0,62 mmoolia) DMF:ssa (2 ml) 25°C:ssa, lisättiin N-alky-

35

loitua-4-metyyliotiopyrimidiiniä (140 mg, 0,62 mmoolia).
2 tuntia 45°C:ssa oltuaan liuos haihdutettiin kuiviin ja
jäännös puhdistettiin preparatiivisen HPLC:n avulla.

NMR liuottimessa B: 1,16 (m, 3H), 1,54 (s, 6H), 3,6 (m,
5 4H), 4,6-5,3 (m, 5H), 5,9 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,2
(m, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,8 (s, 1H).

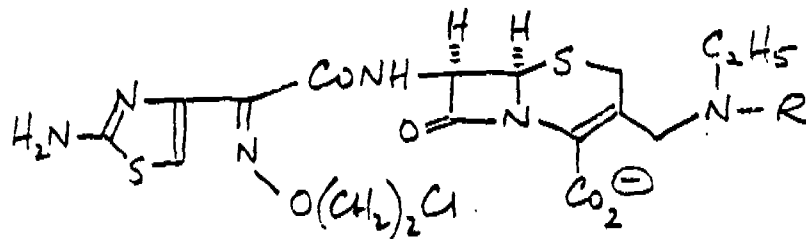
Lähtöainetta voidaan valmistaa seuraavasti:

Suspensiota, jossa oli 4-metyyliotiopyrimidiiniä
(504 mg, 4 mmoolia) ja 2-klooriasetamidia (375 mg, 4 mmoo-
10 lia), lämmitettiin 90°C:ssa 3 tuntia. Reaktioseosta tri-
turoitiin etyyliasetaatin kanssa, ja muodostunut kiinteä
aine suodatettiin erilleen.

NMR liuottimessa B: 2,52 (s, 3H), 5,2 (s, 2H), 8,1 (d,
1H), 8,8 (d, 1H), 9,3 (s, 1H).

15 Esimerkit 31-32

Toistettiin esimerkissä 29 esitetty menetelmä
käyttämällä lähtöaineena 3-etyyliaminometyyli-7-[2-(2-ami-
notiatsol-4-yyli)-2-((Z)-2-kloorietoksi-imino)asetamido]-
kef-3-em-4-karboksyylihappoa, jolloin saatiin seuraavia
20 yhdisteitä:



Esimerkki R Saanto-% Alaviitteet

30 31. 12 1, 2, 3

35 32. 31 1, 2, 4

Alaviitteet:

1. Liuokseen, jossa oli 3-aminometyyli-7- β -(2-(2-aminotiat-
sol-4-yyli)-2-((Z)-2-kloorietoksi-imino)asetamido)kef-3-
em-4-karboksyylihappoa (2 g, 4,3 mmoolia) metanolissa
5 (120 ml), lisättiin trietyyliamiinia (0,6 ml, 4,3 mmoo-
lia) ja natriumsyaaniboorihydridiä (0,14 g, 2,2 mmoolia).
Asetaldehydin (0,15 ml, 2,2 mmoolia) lisäämisen jälkeen
seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tunnin ajan. Kui-
viin haihduttamisen jälkeen jäännös puhdistettiin HP20-
10 hartsilla.

NMR liuottimessa B: 1,21 (s, 3H), 2,8-3,1 (m, 2H), 3,2-
4,2 (m, 6H), 4,2-4,6 (m, 2H), 5,4 (d, 1H), 5,8 (d, 1H),
7,1 (s, 1H).

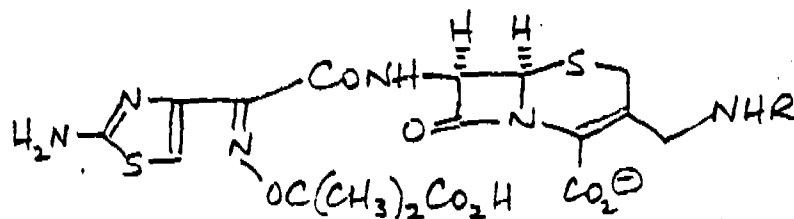
2. Edellä mainitun 3-etyyliaminometyyli-kefalosporiinin
15 annettiin reagoida sopivan kvaternoidun heterosyklisen
yhdisteen kanssa samalla tavalla kuin on esitetty esi-
merkissä 30.

3. NMR liuottimessa B: 1,2 (br, 3H), 3,5 (br,
4H), 3,85 (s, 3H), 4,0 (br, 2H), 4,5 (m, 4H), 5,3 (d,
20 1H), 5,9 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,8 (d,
1H).

4. NMR liuottimessa B: 1,2 (br, 3H), 3,0-4,0
(m, 6H), 4,2-5,3 (m, 7H), 5,85 (d, 1H), 7,04 (s, 1H),
7,2 (d, 1H), 8,3 (d, 1H) 8,7 (s, 1H).

25 Esimerkit 33-34

Toistettiin esimerkissä 25 esitetty menetelmä käyt-
tämällä sopivaa metyyliitio-heterosyklistä yhdistettä, jol-
loin saatiin seuraavia yhdisteitä.

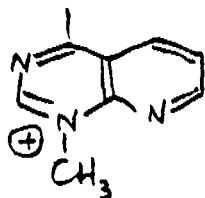


Esimerkki	R	Saanto-%	Alaviitteet
-----------	---	----------	-------------

33.

42%

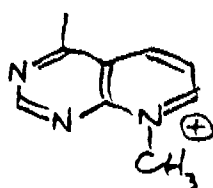
1, 2



34.

14%

3, 4



Alaviitteet:

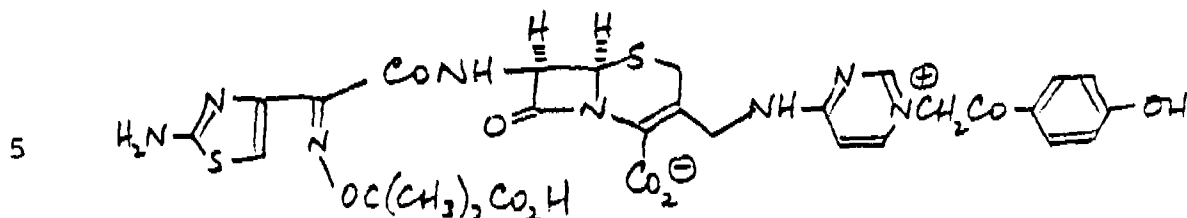
1. NMR liuottimessa B: 1,55 (s, 6H), 3,6 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,7 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 9,1 (m, 3H).

2. Lähtöainetta voidaan saada seuraavasti:

4-metyyliitiopyrido[2,3-d]pyrimidiinin (700 mg, 4 mmoolia) annettiin reagoida trimetyylioksonium-tetrafluoriboraatin (582 mg, 4 mmoolia) kanssa CH_2Cl_2 :ssa (20 ml) ympäristön lämpötilassa tunnin ajan. Suodattamisen jälkeen liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin kiinteätä ainetta, jota käytettiin enempää puhdistamatta.

3. NMR liuottimessa B: 1,55 (s, 6H), 3,65 (br, 2H), 4,37 (s, 3H), 4,6 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,45 (m, 2H).

4. Alaviitteessa 2 saatua kiinteätä ainetta käytettiin metanolissa trituroinnin jälkeen.

Esimerkki 35

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 3-aminometyyli-7- β -(2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido)kef-3-em-4-karboksyylihappoa (200 mg, 0,4 mmoolia) ja trietyyliamiinia (120 μ l, 0,8 mmoolia) DMF:ssä (2 ml) 25°C:ssä, lisättiin N-alkyloitu-4-metyyllitio-heterosyklistä yhdistettä (0,6 mmoolia). 30 minuutin kuluttua liuos haihdutettiin kuiviin vakuumissa ja jäännös puhdistettiin preparatiivista HPLC:tä käyttäen (oktadekyylisilaani-kolonne).

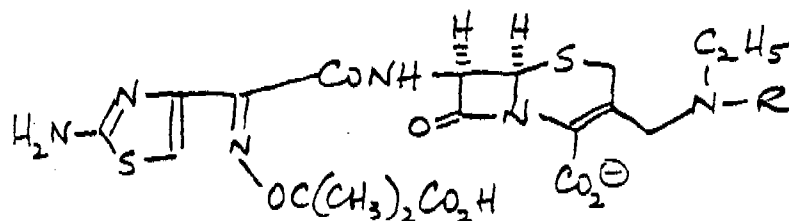
15 NMR liuottimessa B: 1,54 (s, 6H), 3,6 (m, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,8 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,8 (s, 2H), 5,9 (d, 1H), 7,0 (m, 4H), 7,9 (d, 2H), 8,1 (d, 1H), 8,7 (s, 1H).

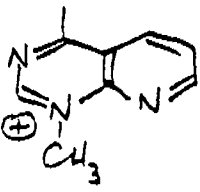
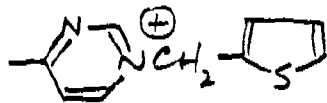
Lähtöaineena käytettävää metyyllitio-heterosyklistä yhdistettä voidaan valmistaa samalla tavalla kuin on esitetty esimerkissä 25, alaviitteessä 2.

25 NMR liuottimessa B: 2,75 (s, 3H), 6,14 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 8,0 (d, 2H), 8,2 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 9,4 (s, 1H).

Esimerkit 36-37

Toistettiin esimerkissä 30 esitetty menetelmä käyttämällä lähtöaineena sopivaa metyyllitio-heterosyklistä yhdistettä, jolloin saatiin seuraavia yhdisteitä:



Esimerkki	R	Saanto-%	Alaviitteet
36.		46%	1,2
37.		46%	3,4

Alaviitteet:

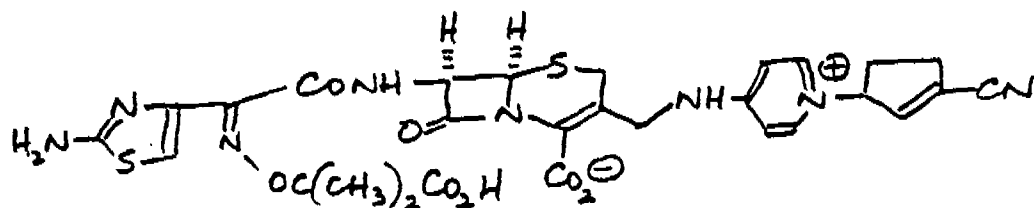
NMR liuottimessa B: 1,52 (s, 9H), 3,51

(s, 2H), 4,0 (s, 5H), 4,95 (d, 1H), 5,2 (m, 2H), 5,9 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 8,7 (d, 1H), 9,1 (m, 2H).

2. Lähtöaine on esitetty esimerkissä 33, alaviite 2.

3. NMR liuottimessa B: 1,13 (m, 3H), 1,53 (s, 6H), 3,2-3,9 (m, 4H), 4,6 (d, 1H), 4,8-5,3 (m, 2H), 5,6 (s, 2H), 5,85 (d, 1H), 6,9-7,6 (m, 5H), 8,4 (d, 1H), 9,0 (s, 1H).

4. Lähtöaine esitetty esimerkissä 27, alaviite 6.

Esimerkki 38

Toistettiin esimerkissä 27 esitetty yleismenettelmä käyttämällä sopivaa 4-metyylisulfinyyli-pyridinium-suolaa.

NMR liuottimessa B: 1,54 (s, 6H), 2,5 (br, 2H), 2,8 (br, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,35 (br, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,7 (m, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,0 (m, 4H), 8,2 (m, 2H).

Lähtöaineena käytettyä pyridiniumsuolaa voidaan saada kondensoimalla tunnettua 4-metyylitiopyridiiniä ja 3-bromi-1-syaanisyklopenteeniä metanolissa 20°C:ssa 12 tuntia.

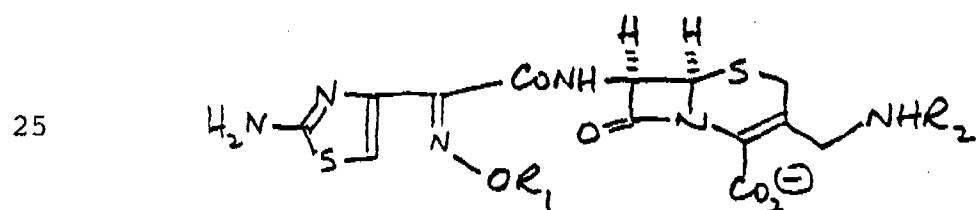
- 5 NMR liuottimessa B: 2,3-3,0 (m, 7H), 5,8 (br, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,6 (d, 2H), 8,5 (d, 2H).

Tätä tuotetta hapetettiin, tetrafluoriboraatti-suolanaan, MSPBA:n kanssa CH_2Cl_2 /TFA-seoksessa 20°C:ssa 3 tuntia. Liuottimien haihduttamisen jälkeen kiinteätä
10 ainetta trituroitiin eetterin kanssa ja sitä käytettiin enempää puhdistamatta.

Esimerkit 39-53

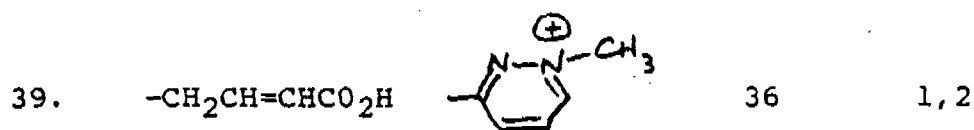
Liuos, jossa oli NaHCO_3 :a (0,6 mmoolia) vedessä (750 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli 7-asyyli-3-amino-
15 metyyli-kefalosporiini-johdannaisista (0,2 mmoolia) DMF:ssä (2 ml), ja sen jälkeen muutaman minuutin kuluttua sopivaa kvaternoitua heterosyklistä lähtöainetta (0,22 mmoolia). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin HPLC:n
20 avulla oktadekyyilisilaani-kolonnissa.

Käyttämällä tätä yleismenetelmää valmistettiin seuraavia yhdisteitä.

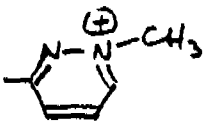
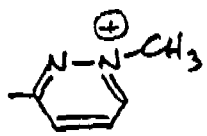
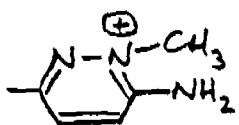
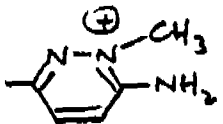
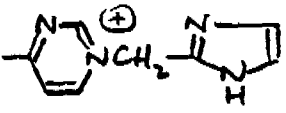


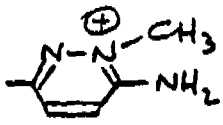
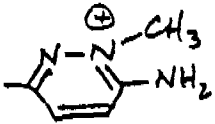
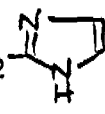
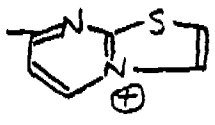
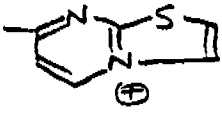
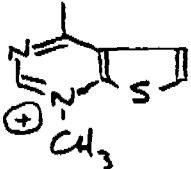
Esimerkki	R_1	R_2	Saanto-%	Alaviitteet
-----------	-------	-------	----------	-------------

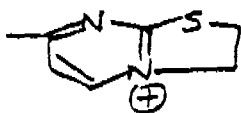
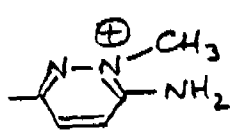
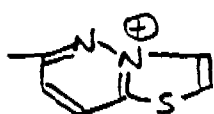
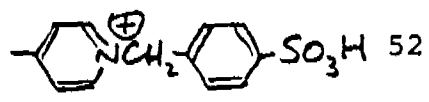
30



35

Esimerkki	R ₁	R ₂	Saanto-%	Alaviitteet
40.	-CH ₂ CH ₂ SOCH ₃		32	3,4
41.	-CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃		59	5,6
42.	-CH ₂ CH ₂ SOCH ₃		32	7,8
43.	-CH ₂ CN		37	9,10
44.	-CH ₂ CN		49	11,12

Esimerkki	R ₁	R ₂	Saanto-%	Alaviitteet
45.	-CH ₂ CH ₂ F		40	13,14
46.	-CH ₂ 		37	15,16
47.	-CH ₂ 		55	17,18
48.	-CH ₂ CH ₂ F		21	19,20
49.	-CH ₂ CF ₃		45	21,22

Esimerkki	R ₁	R ₂	Saanto-%	Alaviitteet
50.	-CH ₂ CF ₃		48	23, 24
51.	-CH ₂ CF ₃		31	25, 26
52.	-CH ₂ 		30	27, 28
53.	-CH ₂ CH ₂ F		52	29, 30

1. Reaktioaika: 1 tunti 40 minuuttia.
2. NMR liuottimessa B: 3,35-3,85 (m, 2H), 4,3 (s, 3H), 4,1-4,5 (m, 2H), 4,8 (d, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,1 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,8-7,2 (m, 1H), 7,8-9,1 (m, 4H).
3. Menetelmä suoritettiin käyttämällä 3-aminometyyli-7- β -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(Z-metyyllitioetoksi-imino)-asetamido/kef-3-em-4-karboksyylihappoa ja 3-kloori-1-metyylipyridiniumjodidia, 2 tunnin aikana. Raakatuotetta ei puhdistettu kuiviin haihduttamisen jälkeen vaan hape-tettiin seuraavasti:

- Liuos, jossa oli raakaa 7-~~2~~-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(Z-metyyliitioetoksi-imino)asetamido~~7~~-3-(1-metyyli-3-pyridatsinio)aminometyylikef-3-em-4-karboksyylihappoa (0,5 mmoolia) TFA:ssa (4,0 ml) ja CH₂Cl₂:a (6,0 ml) jäähdytettiin -25°C:seen, tunnin aikana lisättiin voimakkaasti sekoittaen annoksittain m-klooriperbentsoehappoa (0,5 mmoolia). Lämpötilan annettiin kohota ympäristön lämpötilaan, seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin HPLC:n avulla oktadekyylisilaani-kolonissa.
- 10 4. NMR liuotuksessa B: 2,6 (s, 3H), 3,2 (d, 2H), 3,6 (dd, 2H), 4,3 (s, 3H), 4,6 (m, 4H), 5,2 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,0 (dd, 1H) 8,9 (d, 1H).
5. Reaktioaika: 1 tunti 45 minuuttia.
- 15 6. NMR liuotuksessa B: 2,9 (s, 3H), 3,5-3,7 (m, 4H), 4,2 (s, 3H), 4,5-4,7 (m, 4H), 5,1 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,0 (dd, 1H), 9,0 (d, 1H).
7. Valmistettu kahdessa vaiheessa, kondensoimalla ja ha-
- 20 pettamalla kuten alaviitteessä 3. Reaktioaika kondensoi- taessa: 4 tuntia 30 minuuttia 50°C:ssa.
8. NMR liuotuksessa B: 2,61 (s, 3H), 3,2 (d, 2H), 3,9 (s, 5H), 4,7 (m, 4H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (d, 1H).
- 25 9. Reaktioaika. 2 tuntia 30 minuuttia 50°C:ssa.
10. NMR liuotuksessa B: 3,53 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 4,23 (m, 2H), 5,08 (s, 2H) 5,2 (d, 1H), 5,77 (d, 1H) 7,08 (s, 1H), 7,34 (s, 2H).
11. Reaktioaika: 2 tuntia.
- 30 12. NMR liuotuksessa B: 3,51 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,11 (d, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,8 (d, 1H) 7,0 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,96 (s, 1H).
13. Reaktiolämpötila: 50°C.
- 35 14. NMR liuotuksessa B: 3,5 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,8 - 4,6 (m, 5H), 4,9 (m, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,3 (s, 2H).

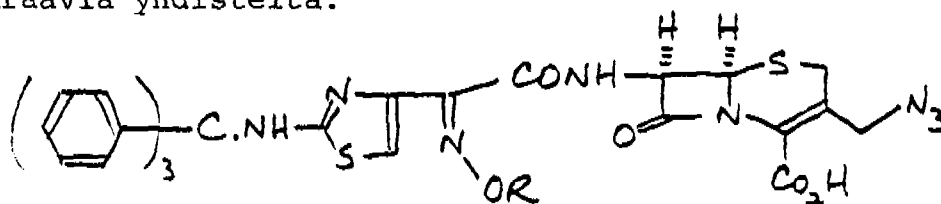
15. Reaktiolämpötila: 50°C.
16. NMR liuottimessa B: 3,6 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,3 (dd, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,8 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,73 (s, 2H).
- 5 17. Reaktioaika: 45 minuuttia 50°C:ssa.
18. NMR liuottimessa B: 3,55 (m, 2H), 4,5 (dd, 2H), 5,05 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,8 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,7 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,80 (d, 1H).
- 10 19. Reaktioaika: 20 tuntia.
20. NMR liuottimessa B: 3,5 (m, 2H), 4,1-4,8 (m, 5H), 4,9 (m, 2H), 5,13 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,74 (d, 1H).
- 15 21. Reaktioaika: 1 tunti.
22. NMR liuottimessa B: 3,42 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,57 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 8,85 (s, 1H).
- 20 23. Reaktioaika: 1 tunti.
24. NMR liuottimessa B: 3,57 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,67 (t, 2H), 4,18 (d, 1H), 4,4-4,9 (m, 5H), 5,11 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 8,15 (d, 1H).
- 25 25. Reaktioaika: 2 tuntia 30 minuuttia 50°C:ssa.
26. NMR liuottimessa B: 3,4 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,95 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,3 (s, 2H).
- 30 27. Reaktioaika: 2 tuntia 50°C:ssa.
28. NMR liuottimessa B: 3,25 (m, 2H), 3,6 (s, 3H), 4,0 (dd, 2H), 4,8 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,5 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,4 (d, 2H), 8,25 (m, 3H).
- 35 29. Reaktioaika: 20 tuntia.

30. NMR liuottimessa B: 3,55 (m, 2H), 4,2-4,9 (m, 5H), 4,98 (t, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,81 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,0-7,3 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 8,3-8,7 (m, 2H).

5 Edellä esitetyssä menetelmässä käytettäviä kefalosporiini-lähtöaineita saadaan edellä sivulla 30 esitetyllä menetelmällä.

Käyttämällä tätä yleismenetelmää valmistettiin seuraavia yhdisteitä.

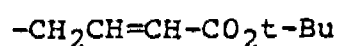
10



15

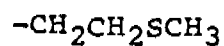
R

Alaviitteet

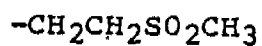


1, 2

20

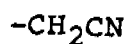


3, 4

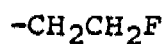


5, 6

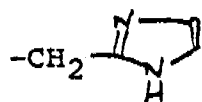
25



7

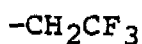


8, 9

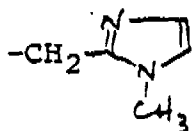


10, 11, 12, 13

30



14, 15, 16, 13



17, 18, 15, 13

35

Alaviitteet:

1. Lähtöainetta valmistettiin antamalla 4-nitrobentsyyli-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-hydroksi-iminoasetaatin reagoida t-butyyli-4-bromibut-2-enoatin kanssa ja hydrogenolysoimalla saatu esteri, jolloin saatiin 2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-Z-(Z)-3-t-butoksikarbo-
 5 nyyliprop-2-enyylioksi-imino)etikkahappoa.
 NMR liuotuksessa C: 1,44 (s, 9H), 4,75 (d, 2H), 5,92 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,7-6,9 (m, 2H), 7,29 (s, 15H).
- 10 2. NMR liuotuksessa C: 3,4 (m, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,9 (m, 2H), 5,02 (d, 1H), 5,7 (m, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,32 (s, 15H).
3. Lähtöainetta valmistettiin antamalla etyyli-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-2-bromietoksi-imino)ase-
 15 taatin (UK-patenttihakemus 2017702A) reagoida metyylimerkaptaanin natriumsuolan kanssa ja hydrolysoimalla saatu esteri, jolloin saatiin 2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-2-metyylitioetoksi-imino)etikkahappoa.
 NMR liuotuksessa C: 2,1 (s, 8H), 2,8 (t, 2H), 4,3 (t, 2H), 6,6 (s, 1H), 7,3 (s, 15H).
- 20 4. NMR liuotuksessa C: 2,1 (s, 3H), 2,9 (m 2H), 3,5 (s, 2H), 3,95-4,6 (m, 4H), 5,1 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,35 (s, 15H).
5. Lähtöainetta valmistettiin hapettamalla alaviitteen
 25 3 tuotetta, jolloin saatiin 2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-2-metaanisulfonyylietoksi-imino)etikkahappoa.
 NMR liuotuksessa C: 2,9 (s, 3H), 3,5 (t, 2H), 4,5 (t, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,3 (s, 15H).
6. NMR liuotuksessa C: 3,0 (s, 3H), 3,5-3,7 (m, 4H), 4,3
 30 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 5,1 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,4 (s, 15H).
7. NMR liuotuksessa A: 3,4 (s, 2H), 3,9 (d, 1H), 4,4 (d, 1H), 4,8 (s, 2H), 4,9 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,2 (s, 15H).
- 35 8. Lähtöainetta voidaan valmistaa seuraavasti:

Antamalla etyyli-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-
 $\angle(Z)$ -2-hydroksietoksi-iminoasetaatin reagoida dietyyli-
 amino-rikkitrifluoridin kanssa ja hydrolysoimalla saa-
 tu esteri saatiin 2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-
 5 $\angle(Z)$ -2-fluorietoksi-iminoetikkahappoa.

NMR liuottimessa A: 4,15 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,48
 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,4 (s, 15H).

9. NMR liuottimessa C: 3,4 (m, 2H), 4,2-4,6 (m, 4H),
 4,7 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,9
 10 (s, 1H), 7,4 (s, 15H).

10. Lähtöainetta valmistettiin antamalla 2-bromimetyyli-
 imidatsolin reagoida N-hydroksi-ftaali-imidin kanssa,
 poistamalla suojaus, jolloin saatiin O-(imidatsol-2-
 yyli)metyylihydroksyyliamiinia ja kondensoimalla 2-(2-
 15 aminotiatsol-4-yyli)glyoksyylihapon kanssa, jolloin saa-
 tiin 2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2- $\angle(Z)$ -(imidatsol-2-
 yyli)-metoksi-iminoetikkahappoa.

NMR liuottimessa B: 5,42 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,67 (s,
 2H).

20 11. Suspensio, jossa oli alaviitteen 10 tuotetta (4,4
 mmoolia) DMF:ssa (40 μ l) 0°C:ssa, liuotettiin lisäämällä
 3-mol. HCl:a eetterissä (8,8 mmoolia). Liuokseen lisät-
 tiin N-hydroksibentsotriatsolia (4,4 mmoolia) ja t-bu-
 tyyli-7-amino-3-atsidometyyli-kef-3-em-4-karboksyla-
 25 tia (4,0 mmoolia), minkä jälkeen lisättiin tiputtamalla
 20 minuutin aikana liuos, jossa oli DCCI:tä (4,4 mmoo-
 lia) CH₃CN:ssa (15 ml). Seosta sekoitettiin 23 tuntia
 0°C:ssa ja tunnin huoneen lämpötilassa. Sakka suodatet-
 tiin erilleen, pestiin DMF:lla (3 ml) ja jäännös haihdu-
 30 tettiin kuiviin. Trituroimalla 0°C:ssa NaHCO₃:n vesi-
 liuoksen (5 %) kanssa saatiin keltaista kiinteätä ainet-
 ta, jota käsiteltiin huoneen lämpötilassa TFA/H₂O-seok-
 sen (15:1) kanssa 2 tuntia. Haihduttamalla kuiviin ja
 puhdistamalla jäännös kromatografioimalla Dianion HP 20-
 35 hartsilla, saatiin haluttua tuotetta.

12. NMR liuottimessa B: 3,6 (m, 2H), 4,2 (dd, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,5 (s, 2H), 5,9 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,7 (s, 2H).

13. Tätä molekyyliä ei ole trituloitu.

- 5 14. Lähtöainetta valmistettiin kondensoimalla 0-(2,2,2-trifluorietyyli)hydroksyyliamiinia 2-(2-aminotiatsol-4-yyli)glyoksyylihapon kanssa, jolloin saatiin 2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2- ζ (Z)-2,2,2-trifluorietoksi-imino ζ -etikkahappoa.

10 NMR liuottimessa B: 4,73 (q, 2H), 6,93 (s, 1H).

15. Kondensointimenetelmä oli sama kuin alaviitteessä 11 esitetty.

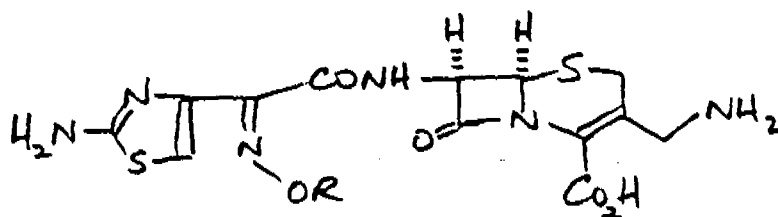
16. NMR liuottimessa B: 3,5 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,3 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,2 (s, 1H).

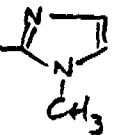
17. Lähtöainetta valmistettiin antamalla 0-(1-metyyliimidatsol-4-yyli)metyylihydroksyyliamiinin reagoida 2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-glyoksyylihapon kanssa, jolloin saatiin 2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2- ζ (Z)-(1-metyyliimidatsol-2-yyli)-metoksi-imino ζ -etikkahappoa.

20 NMR liuottimessa B: 3,90 (s, 3H), 5,51 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,62 (s, 1H).

18. NMR liuottimessa B: 3,6 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,2 (dd, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,5 (s, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,7 (dd, 2H).

Käyttämällä esimerkin 16 lähtöaineiden selostuksen alaviitteessä 3 esitettyä yleistä pelkistysmenetelmää valmistettiin seuraavia yhdisteitä:



-R	Alaviitteet
$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$	1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	2
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	3
$-\text{CH}_2\text{CN}$	4
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	5
$-\text{CH}_2$ 	6
$-\text{CH}_2\text{CF}_3$	7
$-\text{CH}_2$ 	8

1. N.m.r. liuottimeessa B:- 3,66 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,88 (m, 2H), 5,18 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,94 (s, 1H).

2. N.m.r. liuottimeessa B:- 2,1 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 3,6-3,9 (m, 4H), 4,4 (t, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,1 (s, 1H).

3. N.m.r. liuottimeessa B:- 2,95 (s, 3H), 3,65 (m, 6H), 4,6 (t, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 7,05 (s, 1H).

4. N.m.r. liuotuksessa A:- 3,66 (s, 2H), 3,78 (q, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,84 (d, 1H) 6,98 (s, 1H).

5. N.m.r. liuotuksessa B:- 3,6-4,0 (m, 4H), 4,32 (m, 1H), 4,4-4,7 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 5,24 (d, 1H) 5,88 (d, 1H), 6,98 (s, 1H).

6. N.m.r. liuotuksessa B:- 3,8 (m, 4H), 5,15 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,86 (d, 1H), 7,12, (s, 1H), 7,66 (s, 2H).

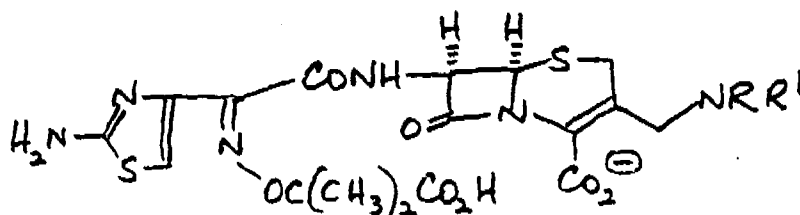
10 7. N.m.r. liuotuksessa B:- 3,4-4,0 (m, 4H), 4,65 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 7,05 (s, 1H).

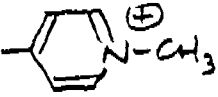
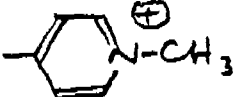
15 8. N.m.r. liuotuksessa B:- 3,6-3,9 (m, 4H), 3,9 (s, 3H); 5,15 (d, 1H), 5,5 (s, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,65 (dd, 2H).

Esimerkit 54-75

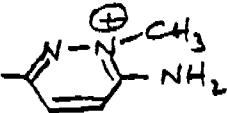
20 Sopivan C3¹-N-substituoidun CAZAMCA:n (1 ekv.) ja ylimäärin käytetyn (1,5 ekv.) sopivan kvaternäärisen heterosyklisen suolan annettiin reagoida DMF/H₂O-seoksessa (2:1) NaHCO₃:n (4 ekv.) läsnäollessa 40°C:ssa 2,5 tuntia, ja tuote puhdistettiin HPLC:n avulla, käyttämällä eluenttina seosta metanoli/H₂O/etikkahappo, jolloin saatiin seuraavia yhdisteitä:

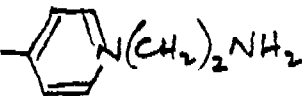
25

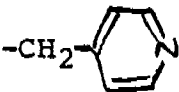
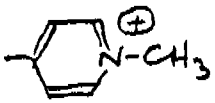


Esimerkki	R	R ^I	Saanto (%)	Alaviitteet
54	PhCH ₂		30	1, 2
55	Et		58	3, 4
56.	furfuryyli		40	5, 6
57.	-CH ₂ .CO ₂ H		31	7, 8
58.	-(CH ₂) ₂ OH		14	9, 10
59.	Et		33	11

Esimerkki	R	R ¹	Saanto (%)	Alaviitteet
-----------	---	----------------	------------	-------------

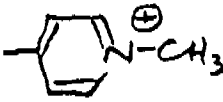
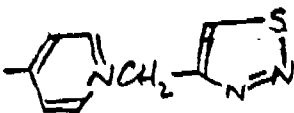
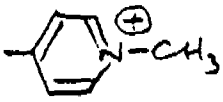
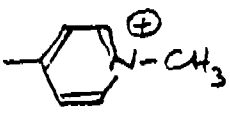
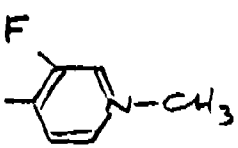
60.	Et		11	12
-----	----	---	----	----

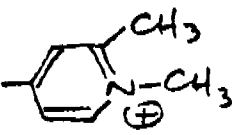
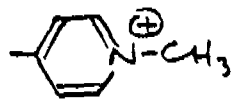
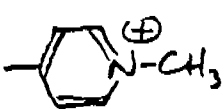
61.	Et		47	13
-----	----	---	----	----

62.			10	14, 15
-----	---	---	----	--------

63.	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$		36	16, 17
-----	--------------------------------	---	----	--------

64.	Et		10	18
-----	----	--	----	----

Esimerkki	R	R ¹	Saanto (%)	Alaviitteet
65.	i-Pr		5	19, 20
66.	Et		23	21
67.	-(CH ₂) ₂ NH ₂		30	22, 23
68.	-(CH ₂) ₂ F		23	24, 25
69.	Et		15	26

Esimerkki	R	R ¹	Saanto	Alaviitteet
			(%)	
70.	Me		22	27, 28
71.	Et		14	29
72.	Allyyli		13	30, 31
73.	Pr		18	32
74.	-(CH ₂) ₂ CN		33	33, 34
75.	-(CH ₂) ₂ NH·CHO		37	35

Alaviitteet:

1. Eluenttisuhde 35:65:1. NMR liuottimessa B: 1,55 (m, 6H), 3,4-3,6 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,7-5,0 (m, 4H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 7H), 8,4 (d, 2H).
5
2. Esiastetta C3¹N-bentsyyli-CAZAMCA saatiin pelkistys-aminoimalla bentsaldehydiä CAZAMCA:n kanssa. Täten CAZAMCA:a (1 ekv.) käsiteltiin bentsaldehydin (1,4 ekv.) ja trietyyliamiinin (1,4 ekv.) kanssa kuivassa metanolissa, jolloin läsnä oli 3A-molekyyliseulaa NaBH₃.CH:n (1,4 ekv.) kanssa 1/2 tuntia huoneen lämpötilassa. Tuote puhdistettiin HPLC:n avulla, eluenttisuhteen ollessa 30:70:1.
10
NMR liuottimessa B: 1,5 (s, 6H), 3,5-3,7 (m, 2H), 3,8- (m, 2H), 4,0-4,3 (m, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,4-7,6 (m, 5H).
15
3. Pyridiniumsuolaa käytettiin 2 ekvivalenttia. Reaktio-aika 1,5 tuntia. Eluenttisuhde 25:75:1. NMR liuottimessa B: 1,6 (s, 6H), 3,2-3,8 (m, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,6-4,8 (m, 2H), 5,3 (d, 1H), 6,0 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 2H).
20
4. Esiastetta C3¹N-etyyli CAZAMCA saatiin pelkistysaminoimalla asetraldehydiä (1, 1 ekv.) CAZAMCA:n (1,0 ekv.) kanssa NaBH₃CN:n (1,0 ekv.) ja trietyyliamiinin (1,0 ekv.) läsnäollessa. Asetaldehydi lisättiin huoneen lämpötilassa tiputtamalla metanolissa, ja seosta sekoitettiin 1/2 tuntia. Tuote puhdistettiin preparatiivisen HPLC:n avulla käyttämällä eluentteina seosta metanoli/H₂O/etikkahappo tulavuussuhteessa 10:90:1 ja sen jälkeen tilavuussuhteessa 15:85:1.
25
30
NMR liuottimessa B: 1,3 (t, 3H), 1,6 (s, 6H), 2,8-3,2 (m, 2H), 3,7-4,1 (m, 4H), 5,3 (d, 1H), 6,0 (d, 1H), 7,2 (s, 1H).
5. NMR liuottimessa B: 1,55 (m, 6H), 3,3-3,6 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,8-5,0 (m, 4H), 5,2 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,4-6,6 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,3-7,6 (d, 2H), 7,6-7,7 8,3-8,6 (d, 2H).
35

6. Esiastetta saatiin pelkistysaminoimalla 2-furaladehydiä CAZAMCA:n kanssa kuten alaviitteessä 2. Reaktioaika 1,5 tuntia. Eluenttisuhde 20:80:1. NMR liuottimessa B: 1,6 (s, 6H), 3,6-3,8 (m, 2H), 3,9-4,1 (m, 2H), 4,2-4,4 (m, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,5-6,8 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,8 (d, 1H).
7. Eluenttisuhde 30:70:1. NMR liuottimessa B: 1,5-1,6 (m, 6H), 3,3-3,6 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,4-4,6 (m, 2H), 4,6-4,8 (m, 2H), 5,3 (d, 1H), 6,0 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,0-7,5 (m, 2H), 8,3-8,5 (m, 2H).
8. Esiastetta saatiin kuten alaviitteessä 4 lähtemällä glyoksyylihaposta. Eluenttisuhde 15:85:1. Saanto 40 %. NMR liuottimessa B: 1,6 (m, 6H), 3,6-4,2 (m, 6H), 5,3 (d, 1H), 6,0 (d, 1H), 7,1 (s, 1H).
9. Eluenttisuhde 20:80:1. NMR liuottimessa B: 1,55 (s, 6H), 3,2-3,6 (m, 2H), 3,5-3,8 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 4,6-4,8 (m, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 8,3 (d, 2H).
10. Esiastetta saatiin pelkistysaminoimalla glykolialdehydiä kuten alaviitteessä 4. Eluenttisuhde 15:85:1. Saanto 43 %. NMR liuottimessa B: 1,6 (s, 6H), 3,0-3,4 (m, 2H), 3,6-4,0 (m, 4H), 4,2-4,6 (m, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,0 (s, 1H).
11. Annettiin reagoida 2 tuntia 50°C:ssa. Eluenttisuhde 30:70:1. NMR liuottimessa B: 1,2 (m, 3H), 1,5 (s, 6H), 3,2-3,8 (m, 4H), 4,6-4,8 (m, 2H), 5,2 (s, 1H), 5,9 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,2-8,0 (m, 7H).
12. Annettiin reagoida 20 tuntia 45°C:ssa. Eluenttisuhde 25:75:1. NMR liuottimessa B: 1,0-1,3 (m, 3H), 1,55 (s, 6H), 3,5-3,8 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 4,3 (d, 1H), 4,7 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,7 (d, 1H).
13. Annettiin reagoida huoneen lämpötilassa 3,5 tuntia käyttämällä kvaternäärisenä heterosyklisenä suolana N-(Boc-aminoetyyli)-4-klooripyridiniumkloridia. Suojaus

poistettiin tuotteesta käsittelemällä TFA:n kanssa
huoneen lämpötilassa tunnin ajan. Eluenttisuhde 35:65:1.

5 NMR liuottimessa B: 1,0-1,3 (m, 3H), 1,6 (s, 6H), 3,2-
3,8 (m, 4H), 4,3-4,8 (m, 4H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H),
7,1 (s, 1H), 7,2-7,4 (d, 2H), 8,3-8,5 (d, 2H).

14. Annettiin reagoida huoneen lämpötilassa 5 tuntia.

10 Eluenttisuhde 15:85:1: NMR liuottimessa B: 1,6 (s, 6H),
3,2-3,7 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,5-4,9 (m, 2H), 5,0-5,4
(m, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,2-7,4
(m, 2H), 7,9-8,0 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 2H), 8,9-9,0
(m, 2H).

15. Esiastetta saatiin kuten alaviitteessä 4 pelkistys-
aminoimalla pyridiini-4-karboksialdehydiä. Eluenttisuh-
de 20:80:1. Saanto 37 %. NMR-spektri liuottimessa B:

15 1,6 (s, 6H), 3,6-3,8 (m, 2H), 3,9-4,3 (m, 2H), 4,4-5,0
(m, 2H), 5,2 (d, 1H), 6,0 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 8,0-8,3
(m, 2H), 8,8-9,2 (m, 2H).

16. Annettiin reagoida huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia.

20 Eluenttisuhde 25:75:1. NMR liuottimessa B: 1,55 (s, 6H),
3,2 (s, 3H), 3,2-4,0 (m, 6H), 3,9 (s, 3H), 4,6-4,9 (m,
2H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,2 (d, 2H),
8,2 (d, 2H).

17. Esiastetta saatiin kuten alaviitteessä 4 pelkistys-
aminoimalla 2-metoksiasetaldehydiä 2 tuntia huoneen läm-
pötilassa.

25 Eluenttisuhde 20:80:1. Saanto 24 %. NMR liu-
ottimessa B: 1,6 (s, 6H), 3,3 (s, 3H), 3,2-4,0 (m, 8H),
5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,05 (s, 1H).

18. Annettiin reagoida 2 tuntia. Eluenttisuhde 27:75:1.

30 NMR liuottimessa B: 1,2 (t, 3H), 1,55 (s, 6H), 2,3 (s,
3H), 3,2-3,9 (m, 4H), 4,7 (s, 2H), 4,9 (m, 2H), 5,2-5,5
(m, 3H), 5,9-6,5 (m, 2H), 7,0-7,5 (m, 5H), 7,55 (d, 2H),
8,4 (d, 2H).

19. Reaktioaika 8 tuntia 45°C:ssa. Eluenttisuhde 20:80:1.

35 NMR liuottimessa B: 1,1-1,4 (m, 6H), 1,6 (s, 6H), 2,2-
2,4 (m, 1H), 3,2-3,6 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,2-4,8 (m, 2H),

5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (d, 2H),
8,3 (d, 2H).

20. Esiastetta saatiin kuten alaviitteessä 4 pelkistys-
aminoimalla asetonia (4 ekv.). Eluenttisuhde 20:80:1.

5 Saanto 50 %. NMR liuottimessa B: 1,2 (d, 6H), 1,6 (s,
6H), 3,2-4,0 (m, 5H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,05 (d,
1H).

21. Annettiin reagoida 40-45°C:ssa 4 tuntia. Eluenttisuh-
de 25:75:1. NMR liuottimessa B: 1,2 (t, 3H), 1,55 (s, 6H),
10 3,5 (m, 2H), 3,4-3,8 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 5,2 (d, 1H),
5,9 (d, 1H), 5,9 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,1-7,3 (m, 1H),
8,5 (d, 1H), 9,3 (s, 1H).

22. Annettiin reagoida huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia
käyttämällä lähtöaineena Boc-aminoetyyli-CAZAMCA.a. Elu-
15 enttisuhde 35:65:1. Tuotteesta poistettiin suojaus liu-
ottamalla TFA:ssa huoneen lämpötilassa 1/2 tuntia. NMR
liuottimessa B: 1,55 (s, 6H), 2,6-4,0 (m, 6H), 4,0 (s,
3H), 4,6-5,9 (m, 2H), 5,3 (d, 1H), 6,0 (d, 1H), 7,0 (s,
1H), 7,2 (d, 1H), 8,2 (d, 1H).

23. Esiastetta saatiin pelkistysaminoimalla 2-(Boc-amino)-
asetaldehydiä huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Eluenttisuh-
de 35:65:1. Saanto 20 %. NMR liuottimessa B: 1,4 (s, 9H),
1,55 (s, 6H), 2,7-3,4 (m, 4H), 3,6-4,2 (m, 4H), 5,2 (d,
1H), 5,9 (d, 1H), 7,05 (s, 1H). 2-(Boc-amino)propioni-
25 aldehydiä saatiin hapettamalla 2-(Boc-amino)-etanolia
pyridiniumkloorikromaatilla CH₂Cl₂:ssa, jossa oli natrium-
asetaatia, 0°C:ssa 2 tuntia, ja suorittamalla puhdistus
kromatografioimalla piidioksidilla. Saanto 68 %.

24. Reaktioaika 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Eluentti-
30 suhde 25:75:1. NMR liuottimessa B: 1,55 (s, 6H), 3,2-
3,6 (m, 2H), 3,8-4,0 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,2-4,5 (m, 1H),
4,8-5,1 (m, 1H), 4,6-4,8 (m, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d,
1H), 7,05 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 8,3 (d, 1H).

25. Esiastetta saatiin pelkistysalkyloimalla ylimäärin
35 käytettyä 2-fluoriasetaldehydiä CH₂Cl₂-liuoksessa 2,5

tuntia huoneen lämpötilassa. Eluenttisuhte 25:75:1.

Saanto 23 %. NMR liuottimessa B: 1,55 (s, 6H), 3,4-3,6 (m, 2H), 3,6-4,1 (m, 2H), 4,4-4,6 (m, 1H), 5,0-5,2 (m, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,1 (s, 1H).

- 5 26. Reaktion suoritus tapahtui 3 tunnin aikana huoneen lämpötilassa ja tunnin aikana 40°C:ssa. Eluenttisuhte 25:75:1. NMR liuottimessa B: 1,2 (m, 3H), 1,55 (s, 6H), 3,5-3,9 (m, 95 (s, 3H), 4,7 (s, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,3-7,7 (m, 1H), 8,2 (d, 1H),
10 8,65 (d, 1H).

27. Reaktio suoritettiin 40°C:ssa tunnin kuluessa. Eluenttisuhte 20:80:1. NMR liuottimessa B: 1,5 (s, 6H), 3,1 (s, 3H), 3,2 (d, 1H), 3,5 (d, 1H), 3,9 (s, 3H), 4,5 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 7,05 (s, 1H),
15 7,0-7,2 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 2H).

28. CAZAMCA-lähtöainetta saatiin seuraavasti:

- Liuosta, jossa oli 4-kloori-N-metyyliivohappoamidia CH₂Cl₂:ssa, käsiteltiin lisäämällä tiputtaen hopeafluoriboraattia CH₂Cl₂:n ja bentseenin seoksessa -20°C:ssa,
20 ja reaktioseoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan. Hopeakloridisakka suodatettiin erilleen, ja tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla, eluoimalla seoksella CH₂Cl₂/metanoli, 4:1, jolloin saatiin N-metyyli-
25 tettiin vapaaksi emäkseksi antamalla sen reagoida 1 ekvivalentin kanssa 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]undek-7-eeniä (DBU) CH₂Cl₂:ssa (saanto: 62 % vapaata emästä). Tämän tuotteen annettiin reagoida 7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-
30 2-[2-(Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino]asetamido]-3-jodimetyyli-kef-3-em-4-karboksyylilihapon kanssa asetonitriilissä huoneen lämpötilassa 1/2 tuntia, jolloin saatiin vastaavaa 3-[N-(1,2,3,4-tetrahydro-2-furylideeni)-
N-metyyliaminometyyli]kefem-yhdistettä, joka hydrolysoitiin 4 ekvivalentin kanssa natriumvetykarbonaattia
35 vedessä huoneen lämpötilassa 1/2 tuntia, ja tuote puhdis-

tettiin preparatiivisen HPLC:n avulla eluoimalla seoksella metanoli/H₂O/etikkahappo, 20:80:1, jolloin saatiin haluttua lähtöainetta, 45 %:n saannoin.

29. Reaktio suoritettiin seoksessa DMF/H₂O, 1:1, 40°C:ssa 4 tunnin kuluessa. Eluenttisuhte 25:75:1, NMR liuottimessa B: 1,1 (m, 3H), 1,55 (s, 6H), 2,5 (s, 3H), 3,0-3,7 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 4,6 (s, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,0-7,05 (m, 3H), 8,2 (d, 1H).

30. Reaktio huoneen lämpötilassa 1,5 tunnin kuluessa. Eluenttisuhte 25:75:1. NMR liuottimessa B: 1,6 (s, 6H), 3,2-3,6 (m, 4H), 4,0 (s, 3H), 4,0-4,3 (m, 1H), 4,5-4,8 (m, 2H), 5,0-5,2 (m, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,5-6,0 (m, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,1 (s, 2H), 7,2 (d, 2H), 8,3 (d, 1H).

31. Esiaste CAZAMCA-johdannainen oli N-allyylin ja N-propyylin seos, jota oli saatu pelkistysalkyloimalla akryyialdehydiä alaviitteessä 4 esitetyllä tavalla, käyttämällä 1,2 ekv. aldehydiä, ja antamalla reaktion tapahtua huoneen lämpötilassa tunnin ajan. Eluenttisuhte 20:80:1. Tätä seosta käytettiin lopputuotteen valmistamiseen, jonka puhdistuksessa erottuivat N-allyyli- ja N-propyyli-analogit.

32. Eluenttisuhte 25:75:1. NMR liuottimessa B: 0,9 (t, 3H), 1,6 (s, 6H), 3,1-3,8 (m, 4H), 3,9 (s, 3H), 4,5-4,8 (m, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,2 (d, 2H), 8,2 (d, 2H).

33. Reaktio suoritettiin yön kuluessa huoneen lämpötilassa. Eluenttisuhte 20:80:1. NMR liuottimessa B: 1,5 (s, 6H), 2,6-3,0 (m, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,5-4,8 (m, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,4 (d, 2H), 8,4 (d, 2H).

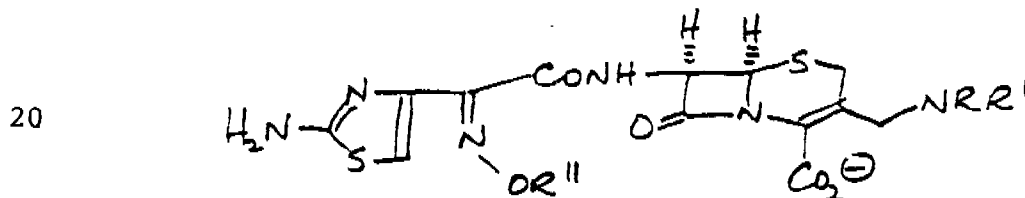
34. Esiastetta saatiin kuten alaviitteessä 4 suorittamalla akryylinitriilin Michael-additio yhdisteeseen CAZAMCA. Tuote puhdistettiin HPLC:n avulla, eluenttisuhteen ollessa 15:85:1. Saanto 31 %. NMR liuottimessa B: 1,55 (s, 6H), 2,8-3,1 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 2H), 3,5-3,8 (m, 2H), 3,8-4,2 (m, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,0 (s, 1H).

35. Tätä yhdistettä saatiin antamalla esimerkin 67 tuotteen reagoida muurahaisetikkahappoanhydridin kanssa metanolissa huoneen lämpötilassa 1/2 tuntia. Eluentti-
 5 suhde 20:80:1. NMR liuottimessa B: 1,55 (s, 6H), 3,2-3,8 (m, 6H), 3,9 (s, 3H), 3,5-3,8 (m, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,2 (d, 2H), 8,0 (s, 1H), 8,2 (d, 2H).

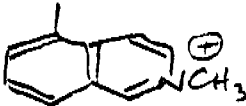
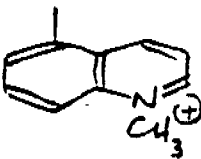
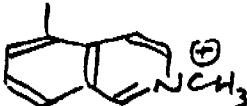
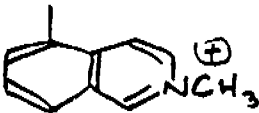
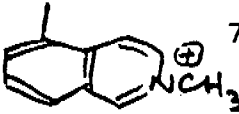
Esimerkit 76-87

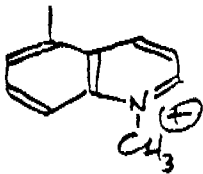
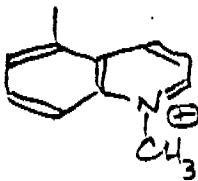
Sopivan 3-asetoksimetyyli-7- β -(2-aminotiatsol-4-
 10 yyli)-2-(substituoitu oksimino)asetamido β kef-3-em-4-karb-
 oksyylihapon ja sopivan amino-substituoidun kvaternääri-
 sen heterosyklisen yhdisteen annettiin reagoida keskenään
 85°C:ssa pH:n ollessa 7,0-7,5. pH pidettiin tällä alu-
 eella lisäämällä tarpeen mukaan etikkahappoa tai NaHCO₃-
 15 liuosta. Tuote puhdistettiin preparatiivisen HPLC:n avul-
 la käyttämällä eluenttina seosta metanoli/H₂O/etikkahappo.

Valmistettiin seuraavia yhdisteitä:



	Esimerkki	R ¹¹	R	R ¹	Saanto-%	Alaviitteet
25	76.	Me	H		11	1
	77.	Me	H		6	2
30	78	-C(CH ₃) ₂ COOH	H		8	3
35	79	Me	H		7	4, 5

Esim.	R ¹¹	R	R ¹	Saanto-%	Alaviitteet
80.	Me	Me		31	6, 7
81.	-C(CH ₃) ₂ COOH	H		6	8
82.	-C(CH ₃) ₂ COOH	H		9	9
83.	-C(CH ₃) ₂ COOH	Me		13	10
84.	-C(CH ₃) ₂ COOH	Et		13	11, 12
85.	-C(CH ₃) ₂ COOH	-(CH ₂) ₂ NH ₂		7	13, 14, 15

	Esim.	R ¹¹	R	R ¹	Saanto-%	Alaviitteet
5	86.	-C(CH ₃) ₂ COOH	Et		4	16,17
10	87.	-C(CH ₃) ₂ COOH	H		12	18

15

1. Reaktioaika 3 tuntia. Eluenttisuhde 15-20:85-80:1.

85-80:1. N.m.r. liuottimessa B: 3,55 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,4 (s, 3H), 4,4 (s, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 9,8 (s, 1H).

2. Reaktioaika 2 tuntia. Eluenttisuhdeet kuten alaviitteessä 1. N.m.r. liuottimessa B: 3,55 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,46 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,8-8,05 (m, 2H), 9,3 (d, 1H), 9,5 (d, 1H).

3. Reaktioaika 2 tuntia. Eluenttisuhde 30-55:70-65:1. N.m.r. liuottimessa B: 1,55 (s, 6H), 3,55 (s, 2H), 4,4 (s, 3H), 4,4 (s, 2H), 5,15 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,7 (d, 1H), 9,7 (s, 1H).

4. Eluenttisuhde 20-25:30-75:1. NMR liuottimessa B: 3,55 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,4 (s, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,5 (s, 2H), 5,8 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 9,8 (s, 1H).

5. Lähtöaineena käytettyä 5-amino-2-karbamoyylimetyyliisokinoliniumkloridia saatiin alkyloimalla 5-aminoisokinoliinia (1 ekv.) 2-klooriasetamidin (1 ekv.) kanssa DMF:ssa yön ajan 45°C:ssa. Sakka pestiin DMF:lla, sitten
- 5 CH₂Cl₂:lla, ja kuivattiin. Saanto 76 %. NMR liuottimeksa B: 5,45 (s, 2H), 7,4 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 9,8 (s, 1H).
6. Eluenttisuhde kuten alaviitteessä 4. NMR liuottimeksa B: 2,8 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,15 (s,
- 10 2H), 4,45 (s, 3H), 5,15 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,6-8,1, 8,4-8,6 ja 9,6-9,9 (3m, 6H).
7. Lähtöaineena käytettyä 2-metyyli-5-metyyliaminoisokinoliniumjodidia saatiin antamalla 5-metyyliaminoisokinoliinin reagoida suuren ylimäärän kanssa metyylijodidia huoneen lämpötilassa 17 tuntia CH₂Cl₂:ssa. Liuottimet haihdutettiin pois, jolloin saatiin haluttua suolaa. Saanto
- 15 100 %. NMR liuottimeksa B: 4,0 (s, 3H), 4,4 (s, 3H), 7,05 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,6 (s, 2H), 9,8 (s, 1H).
- 20 8. Reaktioaika 3 tuntia. Eluenttisuhde 25:75:1. NMR liuottimeksa B: 1,5 (s, 6H), 3,55 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,15-7,4 (m, 1H), 7,5-7,9 (m, 2H), 8,3-8,9 (m, 2H), 9,7-9,9 (m, 1H)
- 25 9. Eluenttisuhde 20-25-30:80-75-70:1. NMR liuottimeksa B: 1,5 (s, 6H), 3,6 (s, 2H), 4,5 (s, 5H), 5,2 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,7-7,1 (m, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,8-8,1 (m, 2H), 9,3-9,6 (m, 2H).
10. Eluenttisuhde 20-30:80-70:1. NMR liuottimeksa B:
- 30 1,5 (s, 6H), 2,8 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 4,45 (s, 3H), 5,1 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,0-7,2, 7,6-8,2, 8,4-8,6 ja 9,6-10,0 (4 x m, 6H).
11. Eluenttisuhde 25-30:75-70:1. NMR liuottimeksa B:
- 35 0,9 (t, 3H), 1,55 (s, 6H), 3,2 (q, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 4,45 (s, 3H), 5,05 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 7,0

(s, 1H), 7,0-7,2, 7,6-8,2, 8,4-8,6 ja 9,6-10,0 (4 x m, 6H).

12. 5-etyyliamino-1-metyyli-isokinoliniumjodidia valmistettiin aliviihteessä 7 esitetyllä menetelmällä. NMR liuottimessa B: 1,3 (t, 3H), 3,3 (q, 2H), 4,4 (s, 3H), 7,1 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,8 (t, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,75 (s, 1H).

13. Lähtöaineena käytetty kvaternäärinen heterosyklinen yhdiste oli 5-(2-Boc-aminoetyyliamino)-2-metyyli-isokinolinium-metosulfaatti. Reaktioaika 2,5 tuntia, eluentti-suhde 30-40:70-60:1. NMR liuottimessa B: 1,3 (s, 9H), 1,55 (s, 6H), 3,1-3,5 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 4,45 (s, 3H), 5,05 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,0-7,2, 7,6-8,2, 8,4-8,6 ja 9,6-10,0 (4 x m, 6H).

14. Tuotteesta poistettiin suojaus liuottamalla 10 minuuttia huoneen lämpötilassa seoksessa $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (1:2). NMR liuottimessa B: 1,55 (s, 6H), 2,9-3,5 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 4,45 (s, 3H), 5,05 (d, 1H), 5,75 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,0-7,2, 7,6-8,2, 8,4-8,6 ja 9,6-10,0 (4 x m, 6H).

15. 5-(2-Boc-aminoetyyliamino)-2-metyyli-isokinolinium-metanosulfaattilähtöainetta valmistettiin seuraavasti: 5-hydroksi-isokinoliinin (1 kev.) ja etyleenidiamiinin (10 ekv.) annettiin reagoida Bucherer-reaktion mukaisesti, vedessä natriumvetysulfiitin (2 ekv.) kanssa 160°C :ssa 20 tuntia. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla, eluoimalla seoksin $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanoli}$, 97-90:3-10. Saanto 26 %. NMR $\text{d}_6\text{-DMSO}$:ssa: 2,9 (t, 2H), 3,2 (dt, 2H), 6,3 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 9,15 (s, 1H).

Boc-johdannaista muodostettiin antamalla edellä mainitun tuotteen reagoida tunnin ajan $0,0^1\text{-di-tert-butyyli-karboksyylihappoanhydridin}$ (1,5 ekv.) kanssa THF:ssä. Boc-yhdiste puhdistettiin kromatografioimalla piidioksidilla eluoimalla eetterillä. Saanto 66 %.

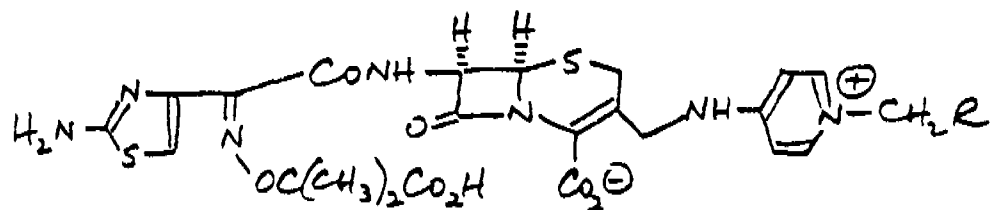
NMR CDCl_3 :ssa. 1,45 (s, 9H), 3,2-3,7 (m, 4H), 4,8-5,1 (m, 1H), 5,3-5,6 (m, 1H), 6,7 (dd, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,15 (d, 1H).

Tämä boc-tuote kvaternoititiin dimetyylisulfaattilla

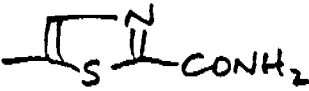
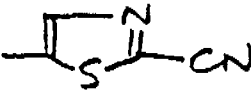
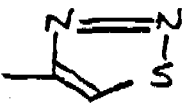
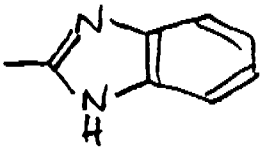
- 5 CH_2Cl_2 :ssa huoneen lämpötilassa 2 tunnin kuluessa. Liuotoin haihdutettiin pois, ja jäännös pestiin eetterillä. NMR CDCl_3 :ssa: 1,45 (s, 9H), 3,2 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,8 (s, 6H), 4,5 (s, 3H), 6,7 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 9,5 (s, 1H).
- 10 16. Eluenttisuhde kuten alaviitteessä 11. NMR liuottimessa B: 0,95 (t, 3H), 1,55 (s, 6H), 3,25 (q, 2H), 3,6 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 4,6 (s, 3H), 5,05 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,2-7,5, 7,8-8,2, 9,2-9,5 (3 x m, 6H).
- 15 17. Lähtöaineena käytettyä 5-etyyliamino-1-metyylikinoliniumjodidia, jota oli saatu alaviitteessä 7 esitetyllä menetelmällä, lähtemällä 5-etyyliaminokinoliinista, käsiteltiin 72 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Saanto 100 %. NMR liuottimessa B: 1,3 (t, 3H), 3,35 (q, 2H),
- 20 4,5 (s, 3H), 6,85 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,7-8,1 (m, 2H), 9,25 (d, 1H), 9,45 (d, 1H).
18. Eluenttisuhde kuten alaviitteessä 10. NMR liuottimessa B: 1,55 (s, 6H), 3,55 (s, 2H), 4,3 (s, 2H), 4,5 (s, 3H), 5,2 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,2
- 25 (d, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,8 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,85 (d, 1H).

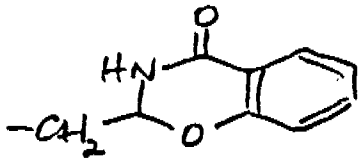
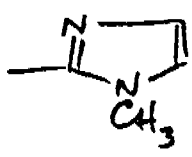
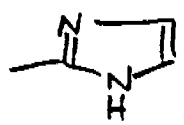
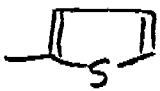
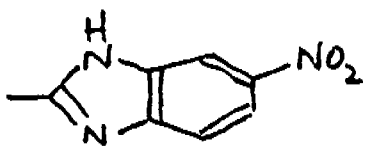
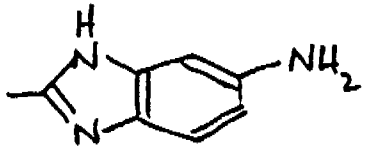
Esimerkit 88-106

- Sopivan kvaternäärisen kloori-heterosyklisen yhdisteen (1 ekv.) annettiin reagoida 3-aminometyyli-7- $\sqrt{2}$ -
- 30 (2-aminotiatsol-4-yyli)-2- $\sqrt{2}$ -1-karboksi-1-metyylietoksi-imino-asetamido-kef-3-em-4-karboksyylihapon (1 ekv.) kanssa seoksessa DMF/ H_2O (2:1). Liuottimet haihdutettiin pois ja jäännös puhdistettiin HPLC:n avulla eluomalla seoksella metanoli/ H_2O /etikkahappo. Valmistettiin
- 35 seuraavia yhdisteitä:



Esimerkki	R	Saanto-%	Alaviitteet
88		33	1, 2, 38
89.		23	3, 4, 38
90.		18	5, 6, 38
91.		26	7, 8, 38
92.		35	9, 10, 38
93.		40	11, 12, 38
94.		28	13, 14, 38

Esimerkki	R	Saanto-%	Alaviitteet
95.		40	15, 16, 38
96.		45	17, 18, 38
97.		44	19, 20, 38
98.		15	21, 22, 38
99.		14	23, 24, 38
100.		21	25, 26, 38

Esimerkki	R	Saanto-%	Alaviitteet
101.		36	27, 28, 38
102.		35	29, 30, 38
103.		37	31, 32, 38
104.		32	33, 34, 38
105.		17	35, 36, 38
106.		21	37, 38

Alaviitteet:

1. Reaktioaika 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Eluentti-
suhde 20:80:1. NMR liuottimessa B: 1,55
(s, 6H), 3,4 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 5,2 (d,
5 1H), 5,3 (s, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,9-7,2
ja 8,2-8,6 (2 x m, 4H).
2. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin kondensoimalla 4-metyy-
litiopyridiiniä ja 4-kloorimetyyli-2-guanidiinitatsoli-
hydrokloridia seoksessa etanoli/DMF (5:1), kiehuttamalla
10 yön ajan. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla pii-
dioksidilla, eluoimalla seoksin CH₂Cl₂/metanoli suhteis-
sa 100-70:0-30. Saanto 20 %. NMR liuottimessa B: 2,65
(s, 3H), 5,65 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,85 ja 8,9 (2 x d,
4H).
- 15 3. Reaktioaika 1 tunti huoneen lämpötilassa. Eluentti-
suhde kuten alaviitteessä 1. NMR liuottimessa
B: 1,55 (s, 6H), 3,45 (d, 1H) 3,75 (d, 1H), 4,4 (s, 2H),
5,1 (s, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 5,3 (s, 1H), 7,1
(s, 1H), 7,0- 7,3 (m, 2H), 8,1-8,5 (m, 2H).
- 20 4. Pyridinium-lähtöauolaa saatiin alaviitteen 2 menetel-
mällä alkyloimalla 4-metyylisulfonylipyrimidiiniä 6-
kloorimetyyliurasiilin kanssa. Saanto 47 %. NMR liuotti-
messä B: 2,7 (s, 3H), 5,4 (s, 3H), 7,9 (d, 2H), 8,7
(2d, 2H).
- 25 5. Reaktioaika 2,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Eluent-
tisuhde 30:70:1. NMR liuottimessa B: 1,55
(s, 6H), 3,55 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d,
1H), 6,0 (s, 2H), 6,9-7,2 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,95 (s,
4H), 8,1-8,5 (m, 2H).
- 30 6. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin alaviitteen 2 menetel-
mällä. Saanto 30 %. NMR liuottimessa B: 2,65 (s, 3H),
6,25 (s, 2H), 7,9 (s, 4H), 7,9 ja 8,7 (2 x d, 4H).
7. Reaktio alaviitteen 3 mukainen. NMR liuottimessa B:
1,6 (s, 6H), 3,6 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 5,3 (d, 1H), 5,4
35 (s, 2H), 5,95 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,0-7,3 (m, 2H),
8,2-8,6 (m, 2H), 8,85 (s, 1H).

8. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin alaviitteen 2 menetelmällä, joka suoritettiin huoneen lämpötilassa 40 tunnin kuluessa. Saanto 81 %. NMR liuotuksessa B: 2,7 (s, 3H), 5,65 (s, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,8 (d, 2H), 8,8 (s, 1H).
9. Reaktioaika 2 tuntia. Eluenttisuhde 25:75:1. NMR liuotuksessa B: 1,55 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,7 (s, 4H), 5,25 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,8-7,2 (m, 2H), 7,8 (s, 1H), 7,9-8,3 (m, 2H).
10. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin alaviitteen 2 menetelmällä. Saanto 46 %. NMR liuotuksessa B: 2,7 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,85 (s, 4H), 7,85 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,5 (d, 2H).
11. Reaktioaika 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa, käytettäessä 50 % ylimäärin pyridiniumsuolaa. Eluenttisuhde 30:70:1. NMR liuotuksessa B: 1,55 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 3,4 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,9-7,2 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 2H).
12. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin alaviitteen 2 menetelmällä, etanolin ollessa liuottimena. Saanto 19 %. NMR liuotuksessa B: 2,6 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,8 (d, 2H).
13. Reaktioaika 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Eluenttisuhde 30:79:1. NMR liuotuksessa B: 1,3 (t, 3H), 1,55 (s, 6H), 3,4 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,4 (q, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 5,6 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,9-7,2 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,2-8,6 (m, 2H).
14. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin alaviitteen 2 menetelmällä. Saanto 70 %. NMR liuotuksessa B: 1,3 (t, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,35 (q, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,8 (d, 2H).
15. Reaktioaika 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Eluentti-

suhde kuten alaviitteessä 1. NMR liuottimessa B:
 1,55 (s, 6H), 3,4 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,35 (s,
 2H), 5,2 (d, 1H), 5,5 (s, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,1 (s, 1H)
 6,9-7,2 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,1-8,4 (m, 2H).

5 16. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin alaviitteen 2 mene-
 telmällä. Saanto 18 %. NMR liuottimessa B: 2,75 (s, 3H),
 5,9 (s, 2H), 7,8 (d, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,85 (d, 2H).

17. Reaktioaika 1/2 tuntia huoneen lämpötilassa. Eluent-
 tisuhde kuten alaviitteessä 5. NMR liuottimessa B:
 10 1,55 (s, 6H), 3,4 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,25 (d, 1H),
 4,5 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,6 (s, 2H), 5,9 (d, 1H), 7,05
 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 8,4 (s, 1H), 8,2-8,6 (m, 2H).

18. Pyridinium-lähtösuolaa saadaan alaviitteen 2 mene-
 telmällä. Saanto 90 %. NMR liuottimessa B: 2,7 (s, 3H),
 15 5,9 (s, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,8 (d, 2H).

19. Reaktioaika 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Eluentti-
 suhde kuten alaviitteessä 2. NMR liuottimessa B:
 1,55 (s, 6H), 3,4 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,25 (d, 1H),
 4,5 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 5,95 (s, 2H),
 20 7,15 (s, 1H), 6,9-7,2 (d, 2H), 8,3-8,7 (d, 2H), 9,4 (s,
 1H).

20. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin alaviitteen 2 mene-
 telmällä, kuitenkin 48 tunnin kuluessa huoneen lämpö-
 tilassa. Saanto 48 %. NMR liuottimessa B: 2,55 (s, 3H),
 25 2,7 (s, 3H), 6,25 (s, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,95 (d, 2H),
 9,45 (s, 1H).

21. Reaktioaika 3,5 tuntia huoneenlämpötilassa. Eluent-
 tisuhteet 20-30:80-70:1. NMR liuottimessa B:
 1,55 (s, 6H), 3,4 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,4 (s, 2H),
 30 5,25 (d, 1H), 5,4 (s, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,15 (s, 1H),
 6,9-7,2 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,2-8,6 (m,
 2H).

22. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin alaviitteen 2 mene-
 telmällä. Saanto 39 %. NMR liuottimessa B: 2,7 (s, 3H),
 35 5,7 (s, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,5 (s, 1H),
 8,8 (d, 2H).

23. 3-aminometyyli-kefem-yhdistettä alkyloitiin vastaavan 2-(Boc-amino)tiatsoli-johdannaisen kanssa huoneen lämpötilassa 40 minuuttia. Boc-suojaryhmä poistettiin liuottamalla tuotetta seoksessa TFA/CH₂Cl₂ (4:1) huoneen lämpötilassa 50 minuuttia. Eluenttisuhteet 30-35: 70-65:1. NMR liuottimessa B: 1,55 (s, 6H), 3,4 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,4 (s, 2H), 5,2 (s, 2H), 5,25 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,9-7,2 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 2H).
24. Boc-amino-kloorimetyylitiatsoli-lähtöyhdistettä saatiin alaviitteen 2 menetelmällä. Saanto 65 %. NMR liuottimessa B. 1,45 (s, 9H), 2,7 (s, 3H), 5,7 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,9 (d, 2H), 8,75 (d, 2H).
25. Reaktioaika 1,25 tuntia huoneen lämpötilassa. Eluenttisuhteet 30-40:70-60:1. NMR liuottimessa B: 1,5 (s, 6H), 3,4 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 6,0 (s, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,5-7,7 (m, 2H), 7,7-7,9 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 2H).
26. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin alaviitteen 2 menetelmällä, pitämällä huoneen lämpötilassa yön ajan ja kiehattamalla sen jälkeen 3 tuntia seoksessa etanoli/DMF (3:2). Liuotin haihdutettiin pois, ja tuote saostettiin eetterillä. Saanto 54 %. NMR liuottimessa B: 2,7 (s, 3H), 6,35 (s, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 8,0 (d, 2H), 8,9 (d, 2H).
27. Reaktioaika 40 minuuttia huoneen lämpötilassa. Eluenttisuhteet kuten alaviitteessä 1. NMR liuottimessa B: 1,55 (s, 6H), 2,4 (dt, 2H), 3,4 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,4 (m, 4H), 5,2 (d, 1H), 5,5 (t, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,55 (dt, 1H), 7,9 (dd, 1H), 8,2-8,6 (m, 2H).
28. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin alaviitteen 2 menetelmällä, pitämällä huoneen lämpötilassa yön ajan, kiehattaen sen jälkeen 24 tuntia. Saanto 20 %. NMR liuottimessa B: 2,5 (dt, 2H), 2,7 (s, 3H), 4,7 (t, 2H),

5,5 (t, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,55 (dt, 1H), 7,9 (dd, 1H), 8,0 (d, 2H), 8,9 (d, 2H).

29. Reaktioaika 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Eluentti-
suhteet 10-25:90-75:1. NMR liuottimessa B:

5 1,55 (s, 6H), 3,4 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 3,9 (s, 3H), 4,4
(s, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 5,85 (s, 2H), 7,0
(s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,0-7,4 (m, 2H),
8,2-8,6 (m, 2H).

30. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin alaviitteen 2 menetel-
10 mällä, huoneen lämpötilassa 96 tuntia. Saanto 30 %. Saan-
to 30 %. NMR liuottimessa B: 2,7 (s, 3H), 3,95 (s, 3H),
6,2 (s, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,95 (d, 1H),
8,85 (d, 1H).

31. Reaktioaika 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Eluentti-
15 suhteet 10-20:90-80:1. NMR liuottimessa B: 1,55 (s,
6H), 3,4 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,4 (s, 2H), 5,2 (d, 1H),
5,75 (s, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,65 (s, 2H),
7,0-7,3 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 2H).

32. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin alaviitteen 2 menetel-
20 mällä. Saanto 83 %. NMR liuottimessa B: 2,75 (s, 3H),
6,15 (s, 2H), 7,75 (s, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,85 (d, 2H).

33. Reaktioaika 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Eluent-
tisuhde kuten alaviitteessä 1. NMR liuottimessa B:
1,5 (s, 6H), 3,4 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,4 (s, 2H), 5,15
25 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,05
(dd, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,55 (d, 1H),
8,2-8,6 (m, 2H).

34. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin alaviitteen 2 mene-
telmällä, pitämällä huoneen lämpötilassa yön ajan, sen
30 jälkeen 4 tuntia kiehua. Saanto 46 %. NMR liuotti-
messa B: 2,65 (s, 3H), 5,9 (s, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,4
(d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 8,8 (d, 2H).

35. Reaktioaika 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Eluent-
tisuhde 40-50:60-50:1. NMR liuottimessa B:

1,55 (s, 6H), 3,4 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,9 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,0-7,3 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 8,1 (dd, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,2-8,6 (m, 2H).

- 5 36. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin alaviitteen 2 menetelmällä, lämmittämällä kiehua 6 tuntia, pitämällä sitten yön ajan huoneen lämpötilassa. Saanto 77 %. NMR liuottimessa B: 2,7 (s, 3H), 6,1 (s, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,1 (dd, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,85 (d, 2H).
- 10 37. Tätä yhdistettä saatiin pelkistämällä esimerkin 105 tuotetta titaanitrikloridilla (5 ekv.) seoksessa metanoli/-TFA (99:1) tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Eluenttisuhte kuten alaviitteessä 1. NMR liuottimessa B:
- 15 1,55 (s, 6H), 3,4 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,9 (d, 1H), 5,9 (s, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,0-7,3 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,9
38. Kvaternoitu tiometyyli-heterosyklinen suola hapetettiin MCPBA:lla CH_2Cl_2 :lla, jossa oli katalyyttinen määrä TFA:ta 0°C:ssa huoneen lämpötilassa 4 tuntia, jolloin
- 20 saatiin vastaavaa sulfinyyliyhdistettä, jonka joukossa oli usein myös sulfonia ja sulfidia, mutta jota ei puhdistettu enempää.

Esimerkki 107

- Aktivoitua esteriä valmistettiin (2-aminotiatsol-4-yyli)-(2-metoksi-imino)etikkahaposta (1,1 ekv.) antamalla sen reagoida hydroksibentsotriatsolin (1,1 ekv.) ja N,N'-disykloheksyylikarbodiimidin (1,1 ekv.) kanssa DMF:ssa huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Tähän esteriin lisättiin liuos, jossa oli 7-amino-3-(N-etyyli-N-(1-metyyli-4-pyridinio)aminometyyli)kef-3-em-4-karboksylaattia (1,0 ekv.) DMF:ssa ja trietyyliamiinia (2 ekv.). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia, ja suodatettiin, ja liuottimet haihdutettiin pois. Tuote, 7-(2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(metoksi-imino)asetamido)-3-(N-etyyli)-N-(1-metyylipyridinio)aminometyyli-
- 25
- 30
- 35

kef-3-em-4-karboksylaatti, puhdistettiin preparatiivisen HPLC:n avulla eluoimalla seoksella metanoli/H₂O/-etikkahappo 10:90:1. NMR liuottimessa B:

1,0-1,3 (m, 3H), 3,0-3,8 (m, 4H), 3,9 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,5-4,7 (m, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 8,2 (d, 2H).

Kefem-lähtöainetta saatiin seuraavasti:

3-aminometyyli-7-(Boc-amino)kef-3-em-4-karboksyylihappoa (1 ekv.) liuotettiin metanoliin trietyyliaminin (1 ekv.) ja NaBH₃CN:n (1 ekv.) kanssa huoneen lämpötilassa. 15 minuutin aikana huoneen lämpötilassa lisättiin asetaldehydiä (1 ekv.), liuotin haihdutettiin pois, ja tuote, 7-(Boc-amino)-3-etyyliaminometyylikef-3-em-4-karboksyylihappo, puhdistettiin preparatiivisen HPLC:n avulla, eluoimalla seoksella metanoli/H₂O/etikkahappo 30:70:1. Saanto 59 %, epäpuhtautena hiukan disubstituotua ainetta.

Edellä mainittua tuotetta (1 ekv.) käsiteltiin DMF/H₂O-seoksessa (3:2) 4-kloori-1-metyylipyridiniumjodidin (1 ekv.) kanssa NaHCO₃:n (3 ekv.) läsnäollessa. Seoksen oltua 2 tuntia huoneen lämpötilassa, liuottimet haihdutettiin pois ja tuote puhdistettiin preparatiivisen HPLC:n avulla eluoimalla seoksella metanoli/H₂O/etikkahappo 30:70:1. Saanto 20 %. NMR d₆-DMSO:ssa:

1,0-1,2 (m, 3H), 1,4 (s, 9H), 2,8-3,8 (m, 4H), 3,9 (s, 3H), 4,2-4,8 (m, 2H), 4,9 (d, 1H), 5,2 (dd, 1H), 7,7 (d, 2H), 8,2 (d, 2H).

Suojaus poistettiin edellä mainitusta tuotteesta liuottamalla TFA:han ja jättämällä paikoilleen 1/2 tunniksi huoneen lämpötilaan. TFA haihdutettiin pois, jäänöstä trituroitiin eetterin kanssa, jolloin saatiin haluttua lähtöainetta. Saanto 84 %. NMR liuottimessa B: 0,9-1,3(m, 3H), 3,2-3,8 (m, 4H), 3,9 (s, 3H), 4,5-4,8 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 7,15 (d, 2H), 8,25 (d, 2H).

Esimerkit 108-115Menetelmä A

Sopivaa kvaternoitua heterosyklistä lähtöainetta (0,28 mmoolia), joka oli liuotettuna $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ -seokseen (1:1, 2 ml), lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 3-etyyliaminometyyli-7- β -(2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-(Z)-2-(1-karboksisyklobut-1-yylioksi-imino)asetamido)kef-3-em-4-karboksyylihappoa (0,28 mmoolia) $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ -seoksessa (1:1, 3 ml) huoneen lämpötilassa argon-atmosfäärin suo-
 10 jaamana. Reaktioseokseen lisättiin natriumvetykarbonaat-
 tia (1,14 mmoolia) ja sekoitettiin 5 tuntia, ja sitten seos kaadettiin veteen (100 ml). Muodostuneen liuoksen pH säädettiin arvoon 3,5 etikkahapolla ja sitten konsent-
 roitiin kiertoahduttimessa vakuuissa 20°C :ssa. Muodos-
 15 tunut vesiliuos suodatettiin ja sitten laimennettiin ve-
 dellä (100 ml) ennen kuin se pantiin HP20SS-kolonneihin (20 mm x 350 mm). Tuote eluoitiin hartsista käyttämällä enenevin määrin CH_3CN :a H_2O :ssa. Haluttua tuotetta sisäl-
 tävät fraktiot yhdistettiin ja konsentroitiin vakuuissa
 20 ja vesipitoiset jäännökset kylmäkuivattiin, jolloin saa-
 tiin kylmäkuivattuja kiinteitä aineita.

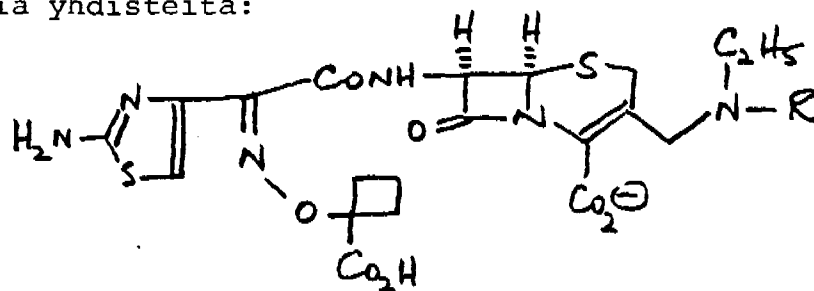
Menetelmä B

Sopivaa kvaternoitua heterosyklistä lähtöainetta (0,29 mmoolia), liuotettuna dimetyyliformamidiin (2 ml),
 25 lisättiin huoneen lämpötilassa sekoitettuun liuokseen,
 jossa oli menetelmän A N-etyyliaminokefem-karboksyyli-
 happoa (0,28 mmoolia) DMF:ssa (3 ml). sitten seokseen
 lisättiin trietyyliamiinia (0,56 mmoolia) ja reaktion
 annettiin jatkua 16 tuntia. Sitten seos kaadettiin ve-
 30 teen (100 ml) ja pH säädettiin arvoon 3,5 etikkahapolla.
 Suodattamisen jälkeen liuos pantiin HP20SS-kolonneihin (20 mm x 350 mm) ja tuote eluoitiin käyttämällä enene-
 vin määrin CH_3CN :a H_2O :ssa. Haluttua tuotetta sisältä-
 vät fraktiot yhdistettiin ja konsentroitiin pyörivässä
 35 haihduttimessa 20°C :ssa, jolloin saatiin vesipitoista kon-

sentraattia, joka kuivattiin sitten kylmäkuivausta käyttäen.

Näitä yleismenetelmiä käyttäen valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

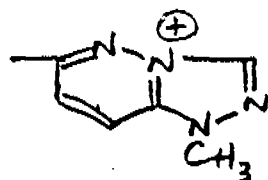
5



10

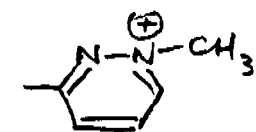
Esimerkki	R	Saanto-%	Menetelmä	Alaviitteet
108		14	A	1,2
109		31	A	3,4
110		42	B	5,6
111		44	B	7,8
112		37	A	9,10
113		16	B	11,12

108



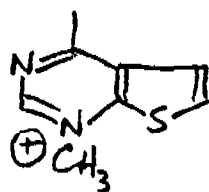
15

109



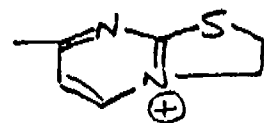
20

110



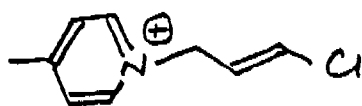
25

111

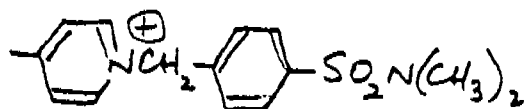


30

112

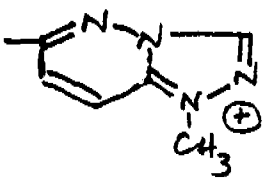
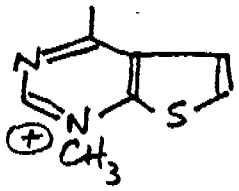


113



35

Samoja yleismenetelmiä käytettiin myös vastaavan aminometyyli-väliyhdisteen yhteydessä syntesoitaessa seuraavia alkyloimattomia 3-aminometyylijohtannaisia:

	Esimerkki	R	Saanto-%	Menetelmä	Alaviitteet
5	114		19	B	13,14
10	115		25	A	15,16
15	Alaviitteet:				
	1. Lähtöaineena oli 6-kloori-1-metyyli-1,2,4-triatsolo- $\left[4,3-b\right]$ pyridatsiniumjodidi.				
	2. NMR liuottimessa A: 9,62 (s, 1H); 8,48 (d, 1H); 8,15 (m, 1H); 6,73 (s, 1H); 5,70 (d, 1H); 5,03 (d, 1H); 4,6 (m, 2H); 4,14 (s, 3H); 3,5-3,8 (m, 2H); 3,15-3,5 (ABq, 2H); 2,15-2,80 (m, 6H); 1,05-1,25 (m, 3H).				
20	3. Lähtöaineena oli 3-kloori-1-metyyli-pyridatsinium-jodidi.				
	4. NMR liuottimessa A: 8,95 (m, 1H); 8,05 (m, 2H); 6,72 (s, 1H); 5,75 (d, 1H); 5,08 (d, 1H); 4,45-4,80 (ABq, 2H); 4,30 (s, 1H); 3,56-3,75 (m, 2H); 3,20-3,55 (ABq, 2H); 2,20-2,60 (m, 6H); 1,05-1,30 (m, 3H).				
	5. Lähtöaineena oli 1-metyyli-4-metyyllitiotieno $\left[2,3-d\right]$ -pyrimidiinitetrafluoriboraatti.				
30	6. NMR liuottimessa A: 8,86 (s, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 5,79 (d, 1H); 5,11 (d, 1H); 4,74-5,39 (ABq, 2H); 4,02 (m, 5H); 3,15-3,59 (ABq, 2H); 2,20-2,48 (m, 6H); 1,20-1,42 (m, 3H).				
35	7. Lähtöaineena oli 2,3-dihydro-7-metyyllitiotiatsolo- $\left[2,3-a\right]$ pyrimidinium-tetrafluoriboraatti.				

8. NMR liuottimessa A: 8,3 (m, 1H), 6,90-7,4 (m, 1H); 6,74 (s, 1H); 5,75 (m, 1H); 5,05 (m, 1H); 4,65-5,0 (ABq, 2H); 4,50-4,65 (m, 2H); 3,75-3,95 (m, 2H); 3,55-3,75 (t, 2H); 3,0-3,55 (ABq, 2H), 2,20-2,5 (m, 6H); 1,1 (t, 3H).

9. Valmistettu käyttämällä lähtöaineena 4-kloori-1-(trans-3-kloorialkyyli)pyridiniumtosylaattia (katso esimerkkiä 151, alaviitettä 38) ja menetelmää A, paitsi että: CH₃CN:n asemesta käytettiin DMF:a ja reaktioseosta jatkokäsiteltiin säätämällä pH arvoon 7 etikkahapolla, haihdutettiin kuiviin vakuuissa 20^o:ssa ja liuotettiin uudelleen veteen ennen kromatografiointia HP20SS:llä.

10. NMR liuottimessa A: 8,22 (d, 2H), 7,51 (m, 1H); 7,10 (m, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,73 (d, 1H); 6,25 (m, 1H); 5,73 (d, 1H); 5,07 (d, 1H); 4,81 (d, 2H); 4,73, 4,49 (ABq, 2H); 3,65 (m, 2H); 3,45, 3,13 (ABq, 2H); 2,36 (m, 4H); 1,86 (m, 2H); 1,12 (t, 3H).

11. Lähtöaineena oli 1-(4-dimetyyliaminosulfonylibentsyyli)-4-metaanisulfinyyli-pyridinium-tetrafluoriboraatti, jota saatiin seuraavasti:

4-dimetyylisulfamoylibentsyylibromidia (0,005 mmoolia) sekoitettiin 4-metyylitio-pyridiinin (0,005 moolia) kanssa ja annettiin reagoida eksotermisesti, ja jätettiin sitten paikoilleen yön ajaksi. Tuote liuotettiin CH₂Cl₂:iin, ja liuoksen oltua paikoillaan 3 tuntia, se lisättiin tiputtamalla nopeasti sekoitettuun eetteriin, jolloin saostui 1-(4-dimetyylisulfamoylibentsyyli)-4-metyylitio-pyridiniumbromidia, joka muutettiin vastaavaksi tetrafluoriboraattisuolaksi hopeatetrafluoriboraatilla.

Pyridiniumtetrafluoriboraatti (1,3 mmoolia) liuotettiin CH₂Cl₂:iin (15 ml) ja käsiteltiin 0^o:ssa liuoksen saamiseen riittävän TFA-määrän kanssa, sitten lisättiin MCPBA:ta (1,34 mmoolia). Seosta sekoitettiin 0^o:ssa 15 minuuttia ja sitten huoneen lämpötilassa 4 tuntia, ja tuote saostettiin lisäämällä tiputtamalla eetteriä,

jolloin saatiin 1-(4-dimetyylisulfamoyyli)bentsyyli-4-metyylisulfinyyli-pyridinium-tetrafluoriboraattia, haluttua lähtöainetta.

12. NMR liuottimessa A: 8,31 (m, 2H), 7,3-7,90 (m, 6H); 7,08 (m, 1H); 6,73 (s, 1H), 5,76 (d, 1H); 5,48 (s, 2H); 5,06 (d, 1H); 4,35-4,85 (m, 2H), 3,40-3,80 (m, 2H); 3,10-3,44 (ABq, 2H); 2,56 (s, 6H); 2,10-2,50 (m, 6H); 1,0-1,25 (m, 3H).
13. Katso alaviitettä 1.
14. NMR liuottimessa A: 9,65 (s, 1H), 8,35 (m, 1H); 7,51 (d, 1H); 6,76 (s, 1H); 5,80 (d, 1H); 5,08 (d, 1H); 4,05-4,50 (ABq, 2H); 4,17 (s, 3H); 3,36-3,76 (ABq, 2H), 2,20-2,47 (m, 6H)
15. Katso alaviitettä 5.
16. NMR liuottimessa A: 8,85 (s, 1H), 7,90 (m, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,81 (d, 1H); 5,08 (d, 1H); 4,46-4,95 (ABq, 2H); 4,04 (s, 3H); 3,30-3,70 (ABq, 2H), 2,17-2,46 (m, 6H).

Lähtöaineena käytettyä 3-etyyliaminometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-(Z)-2-(1-karboksisyklobut-1-yylioksi-imino)asetamido $\sqrt{7}$ -kef-3-em-4-karboksyylihappoa valmistettiin seuraavasti:

3-aminometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-(Z)-2-(1-karboksisyklobut-1-yylioksi-imino)asetamido $\sqrt{7}$ -kef-3-em-4-karboksyylihappoa (10 g; $2,016 \times 10^{-2}$ moolia) sekoitettiin metanolissa (1,0 litraa) ja tähän seokseen lisättiin trietyyliamiinia (2,8 ml; $2,016 \times 10^{-2}$ moolia) tiputtamalla, minkä seurauksena muodostui kirkas liuos. Edellä mainittuun liuokseen lisättiin yhtenä eränä natriumsyaaniboorihydridiä (1,266 g; $2,016 \times 10^{-2}$ moolia), ja sen jälkeen 8 g aktivoitua molekyyliseulaa (4A). Reaktioseokseen lisättiin, argon-atmosfäärin suojaamana, aset-aldehydiliuosta (1,125 ml 75 ml:ssa metanolia) 40 minuutin aikana käyttämällä infuusiopumppua ja seuraavan reaktion tilaa tarkkailtiin HPLC:n avulla (Spherisorb 50DS,

4 mm x 30 cm, metanoli/H₂O/TFA (til.suhde 40:60:0,2), virtausnopeus 2 ml/min. ja uv-tarkkailu kohdalta 270 nm). Reaktion annettiin jatkua tunnin ajan, sitten seos suodatettiin, ja suodos haihdutettiin kuiviin pyörivässä haihduttimessa suurtyhjössä. Jäännös liuotettiin veteen (100 ml) ja pantiin HP20-makroverkkohartsille (3 l.), joka oli aikaisemmin tasapainotettu 0,2-prosenttisella TFA:n vesiliuoksella. Kolonni pestiin 0,2-prosenttisella TFA:n vesiliuoksella (2 l.) ja sitten vedellä (5 l.) ja sen jälkeen enenevin määrin CH₃CN:a sisältävällä vedellä. Fraktiot (2 l.) koottiin talteen ja haluttu tuote eluoitiin 15-prosenttisella CH₃CN/H₂O-seoksella. Haluttua tuotetta sisältävät fraktiot (21-23) yhdistettiin, ja konsentroitiin pyörivässä haihduttimessa suurtyhjössä, jolloin saatiin kirkasta liuosta (100 ml), joka kylmäkuivattiin, jolloin saatiin 3 g kylmäkuivattua kiinteätä ainetta. Myös muita fraktioita, jotka sisälsivät vähemmän puhtaita haluttuja tuotemääriä, yhdistettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin N-etyyli-

20 johdannaisen raakanäytetty (2 g). Tämä raakanäyte puhdistettiin kromatografioimalla keskipaineessa HP20SS-hartsilla (350 mm x 50 mm; virtausnopeus 49 ml/min., 250 ml:n fraktioin), jolloin saatiin lisää puhdasta halutun väli-

25 NMR liuottimessa A: 6,75 (s, 1H), 5,75 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 3,25-3,85 (m, 4H = kaksi AB-kvartettia), 2,95 (q, 2H), 2,30-2,50 (m, 6H), 1,15 (t, 3H).

Esimerkit 116-151

Liuokseen, jossa oli 3-aminometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-ami-

30 notiatsool-4-yyli)-2- $\sqrt{2}$ -(Z)-1-karboksi-1-metyylietoksiami-

no $\sqrt{2}$ -asetamido $\sqrt{2}$ kef-3-em-4-karboksyylihappoa (0,4 mmoolia) DMF:ssa (11 ml) ja vettä (3 ml) 0^o:ssa, lisättiin natriumvetykarbonaattia (4,8 mmoolia) liuotettuna tilavuudeltaan minimimäärään vettä, ja sen jälkeen sopivaa 4-

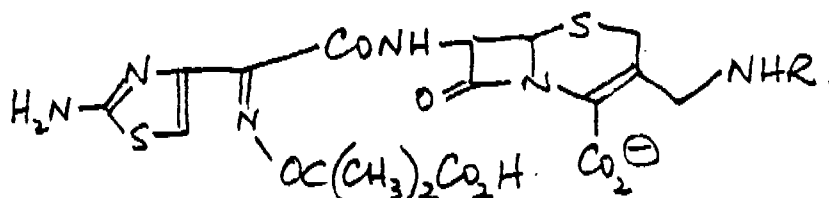
35 klooripyridinium-tolueeni-p-sulfonaattisuolaa (0,4 mmoo-

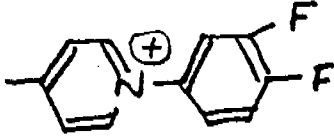
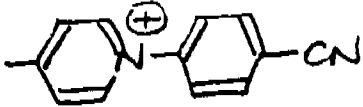
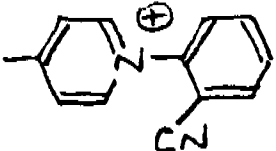
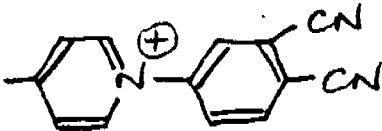
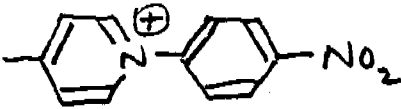
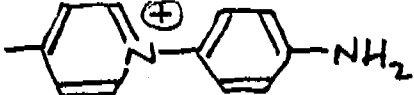
lia). Tunnin kuluttua seosta käsiteltiin etikkahapon (4,8 mmoolia) kanssa ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös liuotettiin veteen ja puhdistettiin jollakin seuraavista menetelmistä:

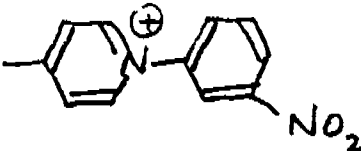
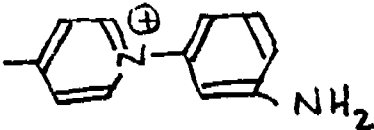
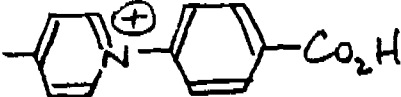
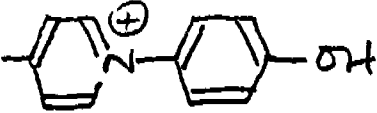
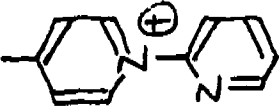
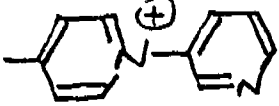
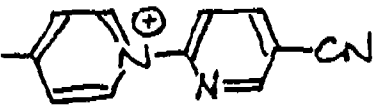
- 5 a) HPLC:n avulla oktadekyyilisilaani-kolonnissa käyttämällä eluenttina seosta metanoli/vesi/etikkahappo tilavuussuhteessa 40:60:1,
- b) keskipaine-nestekromatografiaa käyttäen kolonnissa, jossa oli Diaion HP20SS-hartsia (kaupallinen toimittaja
- 10 Mitsubishi Chemical Industries Ltd.), käyttämällä eluenttina enenevin konsentraatioin asetonitriiliä sisältävää vettä (0 → 30 tilavuus-%).

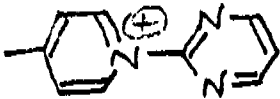
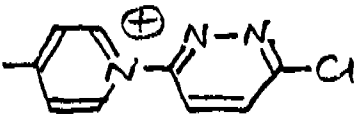
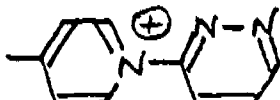
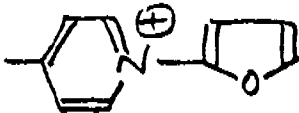
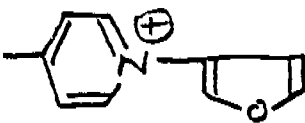
Kummassakin tapauksessa haluttua tuotetta sisältävää eluaattia haihdutettiin Buchi-Rotavapor-haihduttimessa orgaanisen liuottimen poistamiseksi ja saatu vesiliuos kuivattiin kylmäkuivaamalla. Tätä yleismenetelmää käyttäen saatiin seuraavia yhdisteitä:

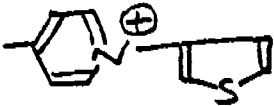
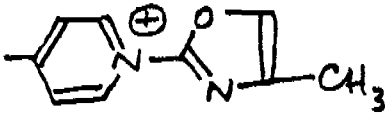
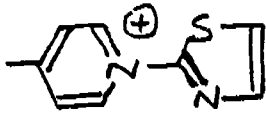
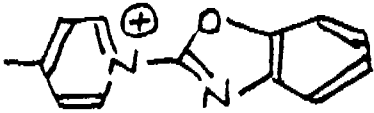
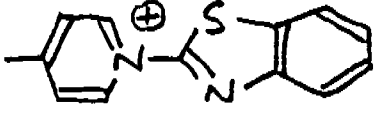
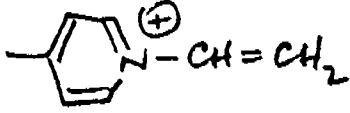
20

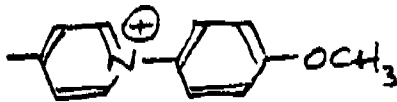
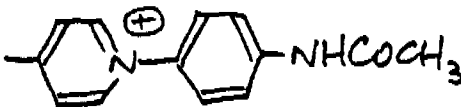
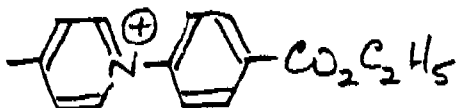
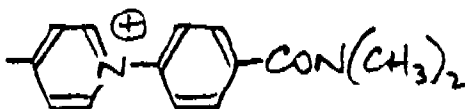
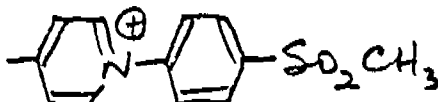
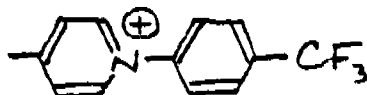
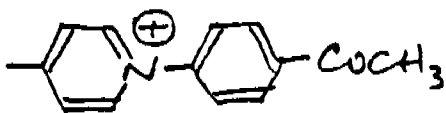


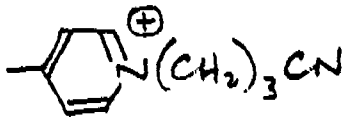
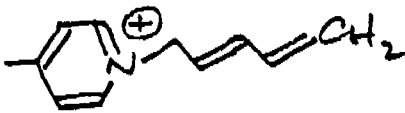
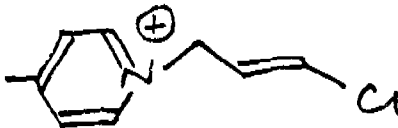
Esimerkki	R	Saanto-%	Alaviitteet
116		70	1
117		37	2
118		36	3
119		18	4
120		36	5
121		43	6

Esimerkki	R	Saanto-%	Alaviitteet
122		62	7
123		52	8
124		25	9
125		17	10
126		20	11
127		32	12
128		19	13

Esimerkki	R	Saanto-% Alaviitteet	
129		13	14
130		30	15
131		6	16
132		35	17
133		44	18
134		6	19

Esimerkki	R	Saanto-%	Alaviitteet
135		22	20
136		11	21
137		22	22
138		47	23, 24
139		23	25, 26
140		30	27

Esimerkki	R	Saanto-%	Alaviitteet
141		25	28
142		15	29
143		9	30
144		27	31
145		14	32
146		17	33
147		20	34

Esimerkki	R	Saanto-%	Alaviitteet
148		37	35
149		18	36
150		5	37
151		20	38

Alaviitteet:

1. n.m.r. liuottimessa A:- 1,40 (s, 6H); 3,43 (d, 2H); 3,64 (d, 1H); 4,30 (d, 1H); 4,48 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,06 (dd, 1H); 7,26 (dd, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,66 (q, 1H); 7,89 (m, 1H); 8,34

(dd, 1H); 8,54 (dd, 1H).

2. n.m.r.liuottimessa A:- 1,46 (s, 6H); 3,45 (d, 1H); 3,66 (d, 1H); 4,35 (d, 1H); 4,51 (d, 1H); 5,17 (d, 1H); 5,86 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,86 (d, 2H); 8,12 (d, 2H); 8,46 (d, 1H); 8,64 (d, 1H).

3. n.m.r. liuottimessa A:- 1,44 (s, 6H); 3,45 (d, 1H); 3,65 (d, 1H); 4,31 (d, 1H); 4,52 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,13 (dd, 1H); 7,31 (dd, 1H); 7,68-7,84 (m, 2H); 7,90 (dd, 1H); 8,07 (dd, 1H); 8,33 (dd, 1H); 8,54 (dd, 1H).

4. n.m.r. liuottimessa A:- 1,40 (s, 6H); 3,34 (d, 1H); 3,57 (d, 1H); 4,31 (d, 1H); 4,56 (d, 1H); 5,05 (d, 1H); 5,72 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,09 (dd, 1H); 7,53 (dd, 1H); 8,20 (dd, 1H); 8,34 (d, 1H); 8,42 (dd, 1H); 8,52 (d, 1H); 8,60 (dd, 1H).

5. n.m.r. liuottimessa A:- 1.35 (s, 6H); 3,30 (d, 1H); 3,57 (d, 1H); 4,24 (d, 1H); 4,44 (d, 1H); 5,05 (d, 1H); 5,70 (d, 1H); 6,65 (s, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,80 (d, 2H); 8,30 (d, 2H); 8,30 (d, 1H); 8,48 (d, 1H).

6. Liuosta, jossa oli 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(($\sqrt{2}$)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido-3- $\sqrt{1}$ -(4-nitrofenyyli)-4-pyridinio-aminometyyli-kef-3-em-4-karboksylaattia (110 mg) veden (12 ml) ja DMF:n (6 ml) seoksessa, sekoitettiin tunnin ajan 10 % palladiumia hii-
lellä - katalyytin läsnäollessa vetyatmosfäärissä. Liuos suodatettiin Celite'n läpi, ja suodos haihdutettiin kui-
viin. Saatu kiinteä aine pestiin veden ja metanolin seok-
sella (tilavuussuhde 3:1, 3 ml), otettiin talteen suo-
dattamalla ja kuivatettiin vakuuissa, jolloin saatiin
3- $\sqrt{1}$ -(4-aminofenyyli)-4-pyridinio-aminometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-
aminotiatsol-4-yyli)-2-(($\sqrt{2}$)-1-karboksi-1-metyylietoksi-
imino)asetamido-kef-3-em-4-karboksylaattia (45 mg), jon-
ka NMR liuottimessa A oli:

1,45 (s, 6H); 3,35 (d, 1H); 3,60 (d, 1H); 4,20 (d, 1H); 4,40 (d, 1H); 5,10 (d, 1H); 5,78 (d, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,80-8,50 (kompleksi 8H).

- 5 7. n.m.r. liuottimessa A:- 1,40 (s, 6H); 3,35 (d, 1H); 3,65 (d, 1H); 4,27 (d, 1H); 4,50 (d, 1H); 5,10 (d, 1H); 5,78 (d, 1H); 6,70 (s, 1H); 7,00-7,30 (m, 2H); 7,70-8,10 (m, 2H); 8,20-8,60 (m, 4H).

8. Toistettiin alaviitteessa 6 esitetty menetelmä käyttämällä 7-(2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido)-3- $\sqrt{1}$ -(3-nitrofenyyli)-4-pyridinio $\sqrt{7}$ aminometyylikef-3-em-4-karboksylaattia, jolloin saatiin 3- $\sqrt{1}$ -(3-aminofenyyli)-4-pyridinio $\sqrt{7}$ aminometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido $\sqrt{7}$ kef-3-em-4-karboksylaattia, jonka NMR liuottimessa A oli:

1,44 (s, 6H); 3,45 (d, 1H); 3,65 (d, 1H); 4,34 (d, 1H); 4,47 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,90-7,45 (m, 6H); 8,35 (d, 1H); 8,54 (d, 1H).

- 20 9. 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{1}$ -(4-tert-butoksikarbo-nyylifenyyli)-4-pyridinio $\sqrt{7}$ aminometyylikef-3-em-4-karboksylaatin tolueeni-p-sulfonaattisuolaa (320 mg) liuotettiin sekoittaen TFA:han (4 ml). 15 minuutin kuluttua liuos
25 haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin HPLC:n avulla, jolloin saatiin 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{1}$ -(4-karboksifenyyli)-4-pyridinio $\sqrt{7}$ aminometyylikef-3-em-4-karboksylaatin tolueeni-p-sulfonaattisuolaa (73 mg), jonka
30 NMR liuottimessa A oli:

1,43 (s, 6H); 2,27 (s, 3H); 3,43 (d, 1H); 3,64 (d, 1H); 4,34 (d, 1H); 4,53 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,12 (d, 3H); 7,35 (d, 1H); 7,50 (d, 2H); 7,77 (d, 2H); 8,16 (d, 2H); 8,47 (d, 1H); 8,65 (d, 1H).

- 35 Edellä esitettyssä menetelmässä lähtöaineena käy-

tettyä tert-butyyliesteriä saatiin yleisellä menetelmällä käyttämällä lähtöaineena 1-(4-tert-butoksikarbonyyli-fenyyli)-4-klooripyridinium-tolueeni-p-sulfonaattia.

10. Jääkylmää TFA:ta (5 ml) lisättiin sekoitettuun seokseen, jossa oli anisolia (1 ml) ja 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido-7-3- $\sqrt{1}$ -(4-tert-butoksifenyyli)-4-pyridinio-7-aminometyylikef-3-em-4-karboksylaattia (200 mg). Reaktioseoksen annettiin lämmetä 10°C:seen ja 90 minuutin kuluttua se haihdutettiin kuiviin. Puhdistamalla jäännös HPLC:n avulla saatiin 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido-7-3- $\sqrt{1}$ -(4-hydroksifenyyli)-4-pyridinio-7-aminometyylikef-3-em-4-karboksylaattia, jonka NMR liuotuksessa A oli: 1,50 (s, 6H), 3,28 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,9-7,5 (m, 3H), 8,30 (d, 1H), 8,45 (d, 1H).

- Edellä esitetyssä menetelmässä lähtöaineena käytettyä tert-butyylieetteriä saatiin yleisellä menetelmällä käyttämällä lähtöaineena 1-(4-tert-butoksifenyyli)-4-klooripyridinium-tolueeni-p-sulfonaattia:

11. n.m.r. liuotuksessa A:- 1,40 (s, 6H); 3,45 (d, 1H); 3,65 (d, 1H); 4,35 (d, 1H); 4,50 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,75 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,10 (dd, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,90 (d, 1H); 8,15 (m, 1H); 8,60 (d, 1H); 8,80 (dd, 1H); 8,95 (dd, 1H).

12. n.m.r. liuotuksessa A:- 1,40 (s, 6H); 3,35 (d, 1H); 3,62 (d, 1H); 4,25 (d, 1H); 4,46 (d, 1H); 5,05 (d, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,04 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,55 (dd, 1H); 8,05 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,52 (d, 1H); 8,65 (d, 1H); 8,80 (d, 1H).

13. n.m.r. liuotuksessa A:- 1,40 (s, 6H); 3,34 (d, 1H); 3,67 (d, 1H); 4,36 (d, 1H); 4,57 (d, 1H); 5,07 (d, 1H); 5,75 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 8,60 (dd, 1H); 8,82 (d, 1H); 8,95 (d, 1H); 9,05 (d, 1H).

14. n.m.r. liuottimessa A:- 1,42 (s, 6H); 3,34 (d, 1H); 3,56 (d, 1H); 4,37 (d, 1H); 4,56 (d, 1H); 5,07 (d, 1H); 5,74 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,12 (dd, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,60 (t, 1H); 8,98 (d, 2H); 9,14 (dd, 1H); 9,24 (dd, 1H).
15. n.m.r. liuottimessa A:- 1,45 (s, 6H); 3,35 (d, 1H); 3,58 (d, 1H); 4,35 (d, 1H); 4,60 (d, 1H); 5,07 (d, 1H); 5,74 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,14 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 8,26 (d, 1H); 8,38 (d, 1H); 8,76 (dd, 1H); 8,86 (dd, 1H).
16. n.m.r. liuottimessa A:- 1,44 (s, 6H); 3,30 (d, 1H); 3,56 (d, 1H); 4,30 (d, 1H); 4,60 (d, 1H); 5,07 (d, 1H); 5,72 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 7,19 (dd, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,9-8,6 (m, 2H); 8,86 (m, 2H); 9,37 (q, 1H).
17. n.m.r. liuottimessa A:- 1,45 (s, 6H); 3,29 (d, 1H); 3,54 (d, 1H); 4,28 (d, 1H); 4,56 (d, 1H); 5,05 (d, 1H); 5,71 (d, 1H); 6,70 (dd, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,88 (dd, 1H); 7,06 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,76 (dd, 1H); 8,44 (dd, 1H); 8,60 (dd, 1H).
18. n.m.r. liuottimessa A:- 1,44 (s, 6H); 3,44 (d, 1H); 3,64 (d, 1H); 4,32 (d, 1H); 4,47 (d, 1H); 5,16 (d, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,10 (dd, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,25 (dd, 1H); 7,85 (dd, 1H); 8,36 (dd, 1H); 8,41 (dd, 1H); 8,58 (dd, 1H).
19. n.m.r. liuottimessa A:- 1,43 (s, 6H); 3,40 (d, 1H); 3,60 (d, 1H); 4,30 (d, 1H); 4,58 (d, 1H); 5,13 (d, 1H); 5,81 (d, 1H) (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,00-7,15 (m, 2H); 7,20 (dd, 1H); 7,46 (dd, 1H); 7,54 (dd, 1H); 8,32 (dd, 1H); 8,50 (dd, 1H).
20. n.m.r. liuottimessa A:- 1,45 (s, 6H); 3,46 (d, 1H); 3,67 (d, 1H); 4,34 (d, 1H); 4,52 (d, 1H); 5,17 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,08 (dd, 1H); 7,24 (dd, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,80 (dd, 1H); 7,98 (dd, 1H); 8,46 (dd, 1H); 8,64 (dd, 1H).
21. n.m.r. liuottimessa A:- 1,45 (s, 6H); 2,10 (s, 3H); 3,30 (d, 1H); 3,55 (d, 1H); 4,35 (d, 1H); 4,55 (d,

1H); 5,05 (d, 1H), 5,70 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,05 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 7,95 (s, 1H); 8,60 (dd, 2H); 8,70 (dd, 2H).

22. n.m.r. liuottimessa A:- 1,43 (s, 6H); 3,33 (d, 1H); 3,56 (d, 1H), 4,35 (d, 1H); 4,56 (d, 1H); 5,06 (d, 1H); 5,72 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,08 (dd, 1H); 7,51 (dd, 1H); 7,74 (s, 2H); 8,66 (dd, 1H); 8,75 (dd, 1H).

23. Valmistettiin yleisellä menetelmällä käyttämällä 4-klooripyridinium-tolueeni-p-sulfonaatin asemesta 1-(2-bentsoksatsolyyli)-4-metyylisulfinyyli-pyridiniumkloridia.

Pyridiniumsuolaa valmistettiin seuraavasti. Liuosta, jossa oli 2-klooribentsoksatsolia (1,38 g) ja 4-metyylitiopyridiiniä (1,13 g) kuivassa metyleenikloridissa, pidettiin pimeässä yön ajan. Muodostunut kiteinen 1-(2-bentsoksatsolyyli)-4-metyylitiopyridiniumkloridisaakka (1,86 g) koottiin talteen suodattamalla, pestiin kuivalla metyleenikloridilla ja kuivattiin vakuuissa.

Liuos, jossa oli 3-klooriperbentsoehappoa (127 mg, puhtaus 85 %) metyleenikloridissa (3 ml), lisättiin tiuttamalla sekoitettuun jääkylmään liuokseen, jossa oli 1-(2-bentsoksatsolyyli)-4-metyylitiopyridiniumkloridia (139 mg) metyleenikloridissa (3 ml) ja TFA:a (0,10 ml). Liuoksen annettiin lämmetä 20°C:seen. 40 minuutin kuluttua lisättiin tolueenia (2 ml) ja seos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1-(2-bentsoksatsolyyli)-4-metyylisulfinyyli-pyridiniumkloridin ja 3-klooribentsoehapon seosta, jota käytettiin suoraan yleisessä menetelmässä.

24. n.m.r. liuottimessa A:- 1,45 (s, 6H); 3,30 (d, 1H); 3,65 (d, 1H); 4,35 (d, 1H); 4,62 (d, 1H); 5,05 (d, 1H); 5,70 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,00-7,90 (m, 6H); 8,75 (dd, 1H); 8,85 (dd, 1H).

25. Valmistettiin alaviitteessa 23 esitetyllä menetelmällä käyttämällä lähtöaineena 2-klooribentsotiatsolia 2-klooribentsoksatsolin asemesta.

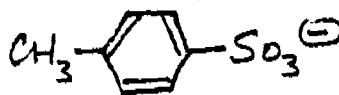
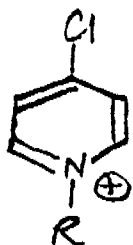
26. n.m.r.liuottimessa A:- 1,40 (s, 6H); 3,33 (d, 1H); 3,56 (d, 1H); 4,37 (d, 1H); 4,64 (d, 1H); 5,06 (d, 1H); 5,72 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,45-7,70 (m, 3H); 8,00 (d, 1H); 8,18 (d, 1H); 8,80 (d, 1H); 8,86 (d, 1H).
27. n.m.r.liuottimessa A:- 1,45 (s, 6H); 3,30 (d, 1H); 3,55 (d, 1H); 4,20 (d, 1H); 4,45 (d, 1H); 5,05 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,25 (d, 1H); 5,70 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,80-7,20 (m, 3H); 8,15 (d, 1H); 8,30 (d, 1H).
28. n.m.r.liuottimessa A:- 1,45 (s, 6H), 3,40 (d, 1H); 3,52 (d, 1H); 3,82 (s, 3H); 4,28 (d, 1H); 4,44 (d, 1H); 5,04 (d, 1H); 5,75 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,00-7,22 (m, 3H); 7,35-7,62 (m, 3H); 8,30 (d, 1H); 8,45 (d, 1H).
29. n.m.r.liuottimessa A:- 1,45 (s, 6H); 2,10 (s, 3H); 3,30 (d, 1H); 3,65 (d, 1H); 4,29 (d, 1H); 4,59 (d, 1H); 5,07 (d, 1H); 5,71 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,07 (d, 1H); 7,57 (d, 2H); 7,57 (d, 1H); 7,80 (d, 2H); 8,35 (d, 1H); 8,50 (d, 1H).
30. n.m.r.liuottimessa A:- 1,35 (s, 6H); 1,45 (t, 3H); 3,48 (d, 1H); 3,66 (d, 1H); 4,30 (m, 3H); 4,50 (d, 1H); 5,17 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,82 (d, 2H); 9,15 (d, 2H); 9,50 (d, 1H); 9,70 (d, 1H).
31. n.m.r.liuottimessa A:- 1,40 (s, 6H); 2,80 (s, 6H); 3,30 (d, 1H); 3,58 (d, 1H); 4,25 (d, 1H); 4,50 (d, 1H); 5,05 (d, 1H); 5,70 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,60 (m, 4H); 8,30 (d, 1H); 8,45 (d, 1H).
32. n.m.r.liuottimessa A:- 1,45 (s, 6H); 3,30 (s, 3H); 3,45 (d, 1H); 3,65 (d, 1H); 4,35 (d, 1H); 4,50 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,94 (d, 2H); 8,16 (d, 2H); 8,46 (d, 1H); 8,66 (d, 1H).
33. n.m.r.spektri liuottimessa A:- 1,45 (s, 6H), 3,35 (d, 1H); 3,60 (d, 1H); 4,35 (d, 1H); 4,55 (d, 1H); 5,05 (d, 1H); 5,70 (d, 1H), 6,70 (s, 1H); 7,10 (dd, 1H); 7,46 (dd, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,50 (d, 1H); 8,80 (d, 1H); 8,94 (d, 1H); 8,97 (leveä, 1H).

34. n.m.r. spektri liuottimeassa A:- 1,45 (s, 6H);
2,70 (s, 3H); 3,30 (d, 1H); 3,55 (d, 1H); 4,30 (d, 1H);
4,60 (d, 1H); 5,05 (d, 1H); 5,70 (d, 1H); 6,75 (s, 1H);
5 7,10 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,80 (d, 2H); 8,15 (d, 2H);
8,35 (d, 1H), 8,55 (d, 1H).
35. n.m.r. liuottimeassa A:- 1,40 (s, 6H); 2,08 (m,
2H); 2,50 (t, 2H); 3,26 (d, 1H); 3,50 (d, 1H); 4,15 (t,
2H); 4,20 (d, 1H); 4,42 (d, 1H); 5,02 (d, 1H); 5,69 (d,
10 1H); 6,73 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 9,10 (d,
1H); 8,25 (d, 1H).
36. n.m.r. liuottimeassa A:- 1,46 (s, 6H); 3,26 (d,
1H); 3,50 (d, 1H); 4,20 (d, 1H); 4,44 (d, 1H); 4,80 (d,
2H); 5,05 (d, 1H); 5,20 (d, 1H); 5,32 (d, 1H); 5,72 (d,
15 1H); 5,90 (d t, 1H); 6,3-6,6 (m, 2H); 6,74 (s, 1H); 6,94
(d, 1H); 7,38 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,25 (d, 1H).
37. n.m.r. liuottimeassa A:- 1,40 (s, 6H); 3,40 (d,
1H); 3,60 (d, 1H); 4,25 (d, 1H); 4,40 (d, 1H); 4,90 (d,
2H); 5,15 (d, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,20 (m, 1H); 6,65 (d,
20 1H); 6,75 (d, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 8,05 (d,
1H); 8,20 (d, 1H).
38. n.m.r. liuottimeassa A:- 1,40 (s, 6H); 3,40 (d,
1H); 3,60 (d, 1H); 4,25 (d, 1H); 4,35 (d, 1H); 4,80 (d,
2H); 5,15 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,20 (m, 1H); 6,20 (m,
25 1H); 6,70 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,10 (d,
1H); 8,10 (d, 1H); 8,25 (d, 1H).

Edellä esitetyissä menetelmissä lähtöaineina
käytettyjä 1-substituoitu-4-klooripyridinium-tolueeni-
p-sulfonaattisuoloja voidaan valmistaa seuraavasti:
30 Liuosta, jossa oli sopivaa 1-substituoitu-4-pyridonia
(2,5 mmoolia) ja tolueeni-p-sulfonyylikloridia (3,8
mmoolia) DMF:ssä (10 ml), sekoitettiin 100°C:ssä 10 mi-
nuuttia. Reaktioseos jäähdytettiin ja haihdutettiin kui-
viin. Trituroimalla jäännöstä eetterin kanssa saatiin
35 haluttua 4-klooripyridinium-tolueeni-p-sulfonaattisuolaa

kiinteänä aineena, jota käytettiin enempää puhdistamatta lopputuotetta valmistettaessa. Yleismenetelmää käyttäen valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

5



10

R	Alaviitteet	Lähtöaine esimer- kissä nro
3,4-difluorifenyyli	1	116
4-syaanifenyyli	2	117
15 2-syaanifenyyli	3	118
3,4-disyaanifenyyli	3	119
4-nitrofenyyli	3	120, 121
3-nitrofenyyli	4	122, 123
4-tert-butoksikarbonyyli-		
20 fenyyli	5	124
4-tert-butoksifenyyli	6	125
2-pyridyyli	7	126
3-pyridyyli	4	127
5-syaani-2-pyridyyli	7	128
25 2-pyrimidinyyli	7	129
6-kloori-3-pyridatsinyyli	7	130
3-pyridatsinyyli	8	131
2-furyyli	9	132
3-furyyli	10	133
30 2-tienyyli	11	134
3-tienyyli	11	135
4-metyyli-2-oksatsolyyli	12	136
2-tiatsolyyli	13	137
vinyyli		140
35 4-metoksifenyyli	4	141
4-asetamidofenyyli	14	142

	R	Alaviitteet	Lähtöaine esimerkissä nro
		4-etoksikarbonyyllifenyyli	5 143
5		4-dimetyyliaminokarboksi-fenyyli	15 144
		4-metyylisulfonyyllifenyyli	16 145
		5-trifluorimetyyli-2-pyridyyli	7 146
		4-asetoksifenyyli	5 147
10		3-syaanipropyli	17 148
		penta-2,4-dienyyli	18 149
		cis-3-klooriallyyli	19 150
		trans-3-klooriallyyli	19 151
15		Alaviitteet:	
20		1. Lähtöainetta valmistettiin seuraavasti: Seosta, jossa oli α -pyronia (880 mg), 3,4-difluorianiliinia (1,54 g) ja väkevää suolahappoa (0,8 ml) vedessä (10 ml) sekoitettiin kiehua 2 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin ja tehtiin emäksiseksi ammoniakkin vesiliuoksella. Saostunut tuote suodatettiin erilleen, pestiin kylmällä etyyliasetaatilla (10 ml) ja kuivattiin vakuuissa, jolloin saatiin 1-(3,4-difluorifenyyli)-4-pyridonia (1,10 g) ruskeankeltaisena kiinteänä aineena.	
25		2. Lähtöainetta valmistettiin seuraavasti: Natriumhydridiä (410 mg 1-prosenttista mineraaliöljydispersiota) pantiin argon-atmosfäärin suojaamaan tilaan, pestiin öljytömäksi n-pentaanilla ja suspendoitiin DMF:iin (10 ml). Suspensioon lisättiin pienin erin kiinteätä 4-hydroksipyridiiniä (1,00 g). Sekoittamista jatkettiin 15 minuuttia sen jälkeen kun vetykaasun kehittyminen oli päättynyt ja sitten lisättiin liuos, jossa oli 4-fluoribentsonitriiliä (1,27 g) DMF:ssä (3 ml). Saatua seosta sekoitettiin 110°C:ssä 30 minuuttia ja kaadettiin sitten yhä	
30		kuumana kylmään veteen (60 ml). 30 minuutin ajan jäissä	

jäähdyttämisen jälkeen kiteinen 1-(4-syaanifenyyli)-4-pyridoni-sakka (1,45 g) koottiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä, kuivattiin vakuumissa ja kiteytettiin uudelleen etyyliastaatista.

- 5 3. Pyridoni-lähtöainetta valmistettiin alaviitteessä 2 esitetyllä menetelmällä, käyttämällä sopivasti substituotua klooribentseeniä 4-fluoribentsonitriilin asemesta.
4. Lähtöainetta valmistettiin esimerkissä 2 esitetyllä
- 10 menetelmällä käyttämällä sopivaa aniliinia 4-fluorianiiliinin asemesta.
5. Pyridoni-lähtöainetta valmistettiin alaviitteessä 2 esitetyllä menetelmällä käyttämällä sopivasti substituotua fluoribentseeniä 4-fluoribentsonitriilin asemesta.
- 15 6. Pyridoni-lähtöainetta valmistettiin seuraavasti:
Seosta, jossa oli α -pyridonia (440 mg), 4-tert-butoksi-
aniliinia (755 mg) ja etikkahappoa (0,262 ml), sekoitettiin 100°C:ssa 10 minuuttia argonatmosfäärin suojaamana. Jäähdytetty reaktioseos haihdutettiin kuiviin,
- 20 käyttämällä viimeisten etikkahappotähteiden poistamiseen aseetrooppista haihdutusta lisätyn tolueenin kanssa. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla Kieselgel 60-kolonnissa, eluoimalla metyleenikloridilla, sitten metyleenikloridi/metanoli-seoksella (tilavuussuhde 95:5),
- 25 jolloin saatiin 1-(4-tert-butoksifenyyli)-4-pyridonia (340 mg), jonka NMR CDCl₃:ssa oli: 1,40 (s, 9H), 6,50 (d, 2H), 7,0-7,3 (m, 4H), 7,60 (d, 2H).
7. Pyridoni-lähtöainetta valmistettiin alaviitteessä 2 esitetyllä menetelmällä käyttämällä sopivaa 2-kloori-
- 30 heterosyklistä yhdistettä 4-fluoribentsonitriilin asemesta.
8. Pyridoni-lähtöainetta valmistettiin seuraavasti:
Liuosta, jossa oli 1-(6-kloori-3-pyridatsinyyli)-4-pyridonia (1,00 g) ja natriumasettaattia (0,50 g) etanolissa (50 ml) ja vettä (3 ml), jossa oli 10 % palla-
- 35

dium-hiiltä (200 mg), sekoitettiin 75 minuuttia vetyat-morfäärissä.

Seos suodatettiin piimaan läpi ja suodos haihdu-
tettiin kuiviin. Kiteyttämällä jäännös uudelleen etyyli-
5 asetaatista saatiin 1-(3-pyridatsinyyli)-4-pyridonia
(350 mg), jonka NMR liuottimessa A oli: 6,35 (d, 2H),
7,95 (q, 1H), 8,20 (q, 1H), 8,50 (d, 2H), 9,30 (q, 1H).
9. Pyridoni-lähtöainetta valmistettiin seuraavasti:
Natriumhydridiä (1,69 g 1-prosenttista mineraaliöljydis-
10 persiota) pantiin argon-atmosfäärin suojaamaan tilaan,
pestiin öljyttömäksi n-pentaanilla ja suspendoitiin
DMSO:iin (27 ml). Sekoitettuun suspensioon lisättiin
pienin erin kiinteätä 4-hydroksipyridiiniä (4,12 g).
Sekoittamista jatkettiin vetykaasun kehittymisen päätyt-
15 tyä 15 minuuttia. Sitten lisättiin jauhemaista 5-nitro-
2-furoaattia (6,18 g) ja sekoittamista jatkettiin 48
tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja tumman-
ruskea jäännös uutettiin metyleenikloridi/metanoli-seok-
sella, tilavuussuhde 95:5 (3 x 100 ml). Uutteet lasket-
20 tiin Kieselgel 60-kolonnin läpi (50 mg) ja eluaatti haih-
dutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin
(100 ml) ja liuos suodatettiin. Haihduttamalla suodos
noin 20 ml:ksi saostui vaaleanruskeina kiteinä metyyli-
esteriä, 1-(5-metoksikarbonyyli-2-furyyli)-4-pyridonia
25 (3,07 g), joiden sp oli 194-6°C. Kromatografioimalla emä-
liuosta Kieselgel 60:llä saatiin lisäerä (863 mg) samaa
tuotetta.

Metyyliesteriä (3,95 g) sekoitettiin metanolissa
(78 ml) argon-atmosfäärin suojaamana lisättäessä kalium-
30 hydroksidin (4,87 g) liuosta vedessä (39 ml). Metyyli-
esteri liukeni nopeasti. Sekoittamista jatkettiin yön
ajan ja reaktioseos haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuo-
tettiin tilavuudeltaan minimimäärään vettä ja tehtiin
happameksi pH-arvoon 1 1-norm. kloorivetyhapolla. Muo-
35 dostunut sakka eristettiin sentrifugoimalla, pestiin ve-

dellä, sitten asetonilla, ja kuivattiin vakuumissa, jolloin saatiin happoa, 1-(5-karboksi-2-furyyli)-4-pyridonia (3,74 g).

- Seosta, jossa oli happoa (3,74 g), kuparipronssia (1,64 g) ja kinoliinia (8 ml), sekoitettiin 210°C:ssa argon-atmosfäärin suojaamana kunnes hiilidioksidin kehittyminen lakkasi (noin 30 minuuttia). Jäähdytynyt reaktioseos liuotettiin etyyliasetaattiin ja suodatettiin piimaan läpi. Suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografioimalla Kieselgel 60:11ä (30 g) eluoimalla aluksi metyleenikloridilla kinoliinin poistamiseksi ja sitten metyleenikloridi/metanoli-seoksella, tilavuussuhde 95:5, jolloin saatiin 1-(2-furyyli)-4-pyridonia (2,20 g).
10. Pyridoni-lähtöainetta valmistettiin seuraavasti:
Seosta, jossa oli 3-bromifuraania (2,50 g), tuoreeltaan sublimoitua 4-hydroksipyridiiniä (1,61 g), kuparijauhetta (2,20 g) ja jauhettua vedetöntä kaliumkarbonaattia (4,80 g) DMF:ssa (25 ml), sekoitettiin 150°C:ssa 2 tuntia argon-atmosfäärin suojaamana. Jäähdytynyt reaktioseos suodatettiin piimaan läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös uutettiin lämpimällä kloroformi/metanoli-seoksella, tilavuussuhde 95:5, (100 ml). Saatu liuos pantiin Kieselgel 60-kolonneihin (30 g). Eluoitaessa samalla liuottimella saatiin 1-(3-furyyli)-4-pyridonia (1,17 g).
11. Pyridoni-lähtöainetta valmistettiin alaviitteessä 10 esitetyllä menetelmällä käyttämällä sopivaa bromitiofeenia 3-bromifuraanin asemesta.
12. Pyridoni-lähtöainetta valmistettiin alaviitteessä 2 esitetyllä menetelmällä käyttämällä 4-metyyli-2-metyyli-sulfinyylioksatsolia 4-fluoribentsonitriilin asemesta.
13. Pyridoni-lähtöainetta valmistettiin alaviitteessä 2 esitetyllä menetelmällä käyttämällä 2-bromitiatsolia 4-fluoribentsonitriilin asemesta.
14. Lähtöainetta valmistettiin seuraavasti:

- Liuosta, jossa oli 1-(4-nitrofenyyli)-4-pyridonia (500 mg) etanolissa (5 ml) ja DMF:a (5 ml), sekoitettiin 80°C:ssa 30 minuuttia 10-prosenttisen palladiumhiilen (150 mg) kanssa vetyatmosfäärissä. Reaktioseos
- 5 jäähdytettiin ja suodatettiin piimaan läpi. Suodos haihdutettiin kuiviin ja kiinteätä jäännöstä sekoitettiin yön ajan seoksen kanssa, jossa oli etikkahappoanhydridiä (1 ml), pyridiiniä (3 ml) ja DMF:a (3 ml). Reaktioseos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1-(4-asetamidofenyyli)-4-
- 10 pyridonia (420 mg) valkeana kiinteänä aineena.
15. Pyridoni-lähtöainetta valmistettiin seuraavasti: Seosta, jossa oli 1-(4-etoksikarbonyylifenyyli)-4-pyridonia (1,0 g) ja 33-prosenttista (paino/tilavuus) dimetyyliamiinia etanolissa, sekoitettiin lisättäessä ti-
- 15 puttamalla liuos, jossa oli natriumetylaattia [valmistettu lisäämällä natriummetallia (50 mg) etanoliin (2,5 ml)]⁷. Sekoittamista jatkettiin yön ajan, sitten reaktioseos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1-(4-dimetyylikarbamoyylifenyyli)-4-pyridonia, jota käytettiin puh-
- 20 distamatta.
16. Pyridoni-lähtöainetta valmistettiin seuraavasti: Käyttämällä esimerkissä 2 esitettyä menetelmää 4-metyylitioaniliini muutettiin 1-(4-metyylitiofenyyli)-4-pyridoniksi. Seosta, jossa oli pyridonia (1,80 mg), etikkahappoa (4 ml) ja 100 osaa vetyperoksidin vesiliuosta
- 25 (4,5 ml), sekoitettiin 70°C:ssa 2 tuntia. Jäähdytynyt reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiliuos pestiin natriumvetysulfiitin vesiliuoksella, kuivatettiin natriumsulfaatilla, ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1-(4-metyylisulfonylifenyyli)-4-pyridonia (1,15 g), jota käytettiin enempää
- 30 puhdistamatta.
17. Pyridoni-lähtöainetta valmistettiin alaviitteessä 2 esitetyllä menetelmällä käyttämällä 4-bromibutyronitriiliä 4-fluoribentsonitriilin asemesta.
- 35

18. Pyridoni-lähtöainetta valmistettiin seuraavasti:

Seosta, jossa oli 2-klooripenta-2,4-dieeniä (1,49 g) 4-hydroksipyridiiniä (1,39 g), jauhemaista vedetöntä kaliumkarbonaattia (4,14 g) ja DMF:a (10 ml), sekoitettiin 5 90 minuuttia 80°C:ssa argon-atmosfäärin suojaamana. Reaktioseos jäähdytettiin ja DMF haihdutettiin pois. Jäännös uutettiin metyleenikloridi/metanoli-seoksella, til.suhde 9:1, (200 ml). Uutteet suodatettiin Kieselgel 60-patjan (30 g) läpi ja suodokset haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin ruskeata öljyä. Kromatografioimalla tämä 10 öljy Kieselgel 60:llä, eluoimalla ensin metyleenikloridilla, sitten metyleenikloridi/metanoli-seoksella, til.suhde 19:1, saatiin 1-(penta-2,4-dienyyli)-4-pyridonia (1,36 g) vaaleana oranssinvärisenä öljynä.

15 19. Pyridoni-lähtöaineita valmistettiin seuraavasti:

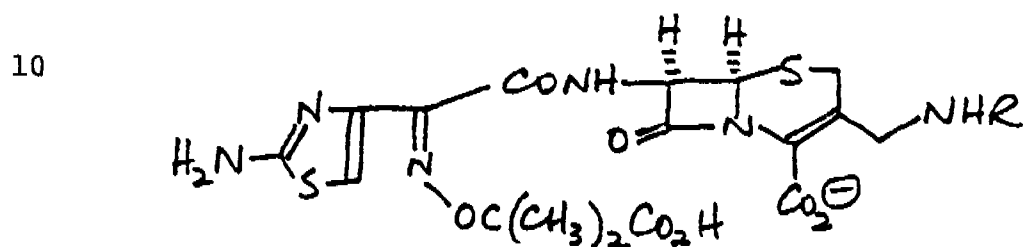
Liuosta, jossa oli 1,3-diklooripropeenä (cis/trans-seosta, 1,97 ml) ja 4-hydroksipyridiiniä (2,00 g) asetonissa (25 ml), sekoitettiin jauhemaisen kuivan kaliumkarbonaatin (2,90 g) kanssa tunnin ajan kiehuaen. Lisättiin 20 lisäeriä 1,3-diklooripropeenä (1,97 ml) ja kaliumkarbonaattia (2,90 g) ja reaktioseosta sekoitettiin edelleen 4 tuntia kiehuaen. Jäähdytynyt reaktioseos suodatettiin ja kiinteä jäännös pestiin hyvin asetonilla. Yhdistetyt asetoni-suodokset haihdutettiin kuiviin. Öljymäinen jäännös kromatografioitiin Kieselgel 60-kolonnissa 25 (100 g) eluoimalla metyleenikloridilla, sitten metyleenikloridi/metnoli-seoksella, til.suhde 19:1, tuotteen, 2-(3-klooriallyyli)-4-pyridonin cis- ja trans-isomeerien erottamiseksi.

30 Esimerkit 152-158

Liuokseen, jossa oli 3-aminometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-
tiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksiamino)-
asetamido $\sqrt{7}$ kef-3-em-4-karboksyylihappoa (0,4 mmoolia) DMF:
ssa (11 ml) ja vettä (3 ml) 0°C:ssa, lisättiin natrium-
35 vetykarbonaattia (4,8 mmoolia) liuotettuna minimi-tilavuus-

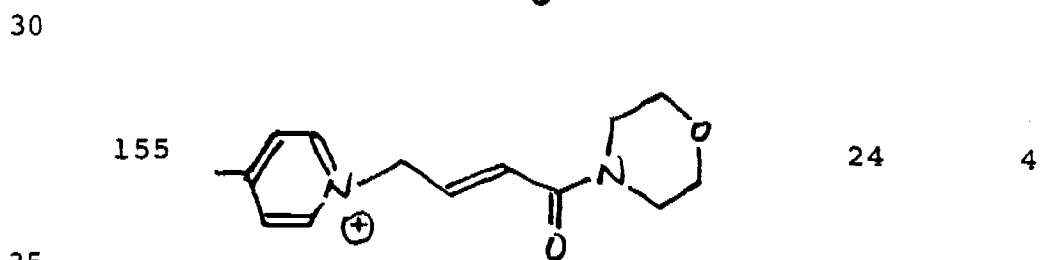
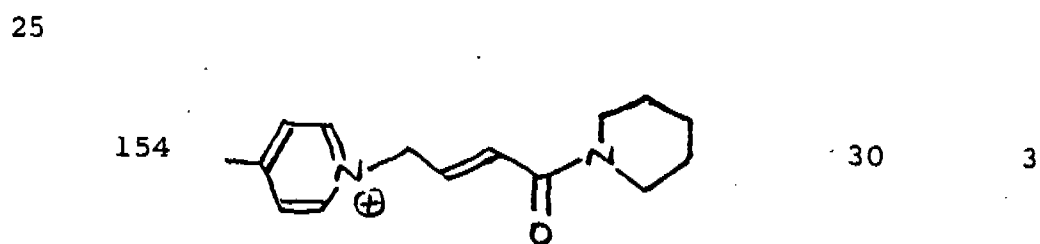
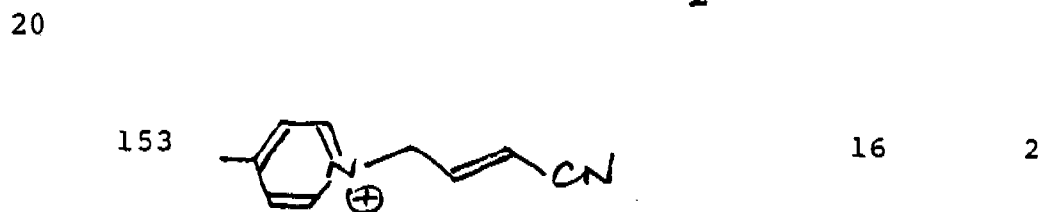
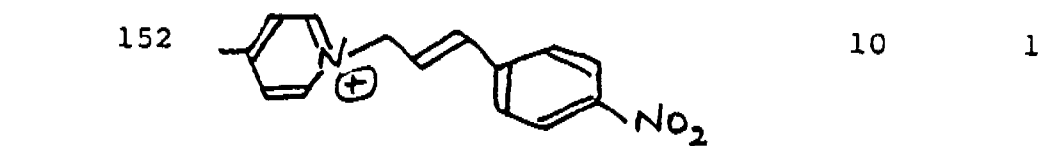
määrään vettä, ja sen jälkeen liuos, jossa oli sopivaa pyridiniumsuolaa (0,5 mmoolia) DMF:ssä (5 ml). Tunnin kuluttua seosta käsiteltiin etikkahapon (4,8 mmoolia) kanssa ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös liu-
 5 otettiin veteen ja puhdistettiin kromatografioimalla Diaion HP20SS-hartsilla.

Käyttämällä tätä yleismenetelmää valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

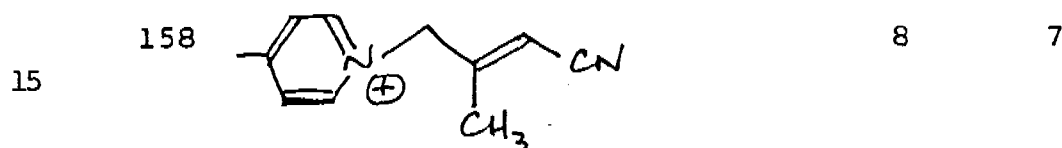
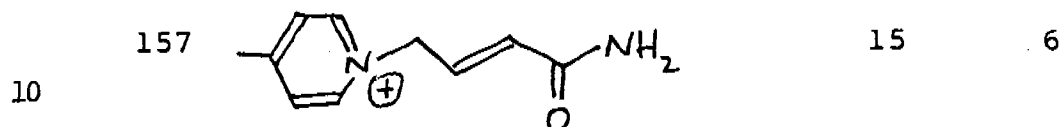
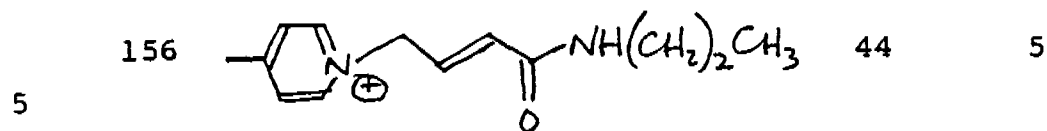


15

Esimerkki	R	Saanto-%	Alaviitteet
-----------	---	----------	-------------



Esimerkki	-R	Saanto-%	Alaviitteet
-----------	----	----------	-------------



20

Alaviitteet:

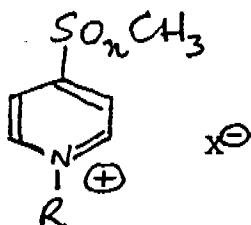
1. n.m.r.liuotettimessa A:- 1,40 (s, 6H); 3,30 (d, 1H); 3,50 (d, 1H); 4,20 (d, 1H); 4,40 (d, 1H); 4,95 (d, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,70 (d, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,65 (d, 2H); 8,10 (d, 1H); 8,15 (d, 2H); 8,30 (d, 1H).
2. n.m.r. liuotettimessa A:- 1,45 (s, 6H); 3,27 (d, 1H); 3,50 (d, 1H); 4,21 (d, 1H); 4,43 (d, 1H); 4,95 (d, 2H); 5,04 (d, 1H); 5,68 (d, 1H); 6,28 (m, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,90-7,45 (m, 3H); 8,02 (d, 1H); 8,20 (d, 1H).
3. n.m.r. liuotettimessa A:- 1,40 (m, 12H); 3,24 (d, 1H); 3,45 (m, 5H); 4,20 (d, 1H); 4,48 (d, 1H); 4,90 (broad, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,70 (d, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,80 (m, 1H); 6,95 (m, 2H); 7,50 (dd, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,28 (d, 1H).

4. n.m.r.liuottimessa A:- 1,44 (s, 6H); 3,55 (m, 10H); 4,25 (d, 1H); 4,40 (d, 1H); 4,90 (d, 2H); 5,15 (d, 1H); 5,83 (d, 1H); 6,65 (m, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,07 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,27 (d, 1H).
5. n.m.r.liuottimessa A:- 0,85 (t, 3H), 1,35 (m, 2H); 1,40 (s, 6H); 3,05 (m, 2H); 3,25 (d, 1H); 3,50 (d, 1H); 4,20 (d, 1H); 4,45 (d, 1H); 4,90 (d, 1H); 5,05 (d, 1H); 5,70 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,80 (m, 1H); 6,95 (dd, 1H); 7,40 (dd, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,20 (d, 1H).
6. n.m.r.liuottimessa A:- 1,40 (s, 6H); 3,25 (d, 1H); 3,50 (d, 1H); 4,20 (d, 1H); 4,50 (d, 1H); 4,95 (d, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,70 (d, 1H); 5,80 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,80 (m, 1H); 7,00 (dd, 1H); 7,45 (dd, 1H); 8,10 (d, 1H); 8,25 (d, 1H).
7. n.m.r.liuottimessa A:- 1,45 (s, 6H); 1,95 (s, 3H); 3,40 (d, 1H); 3,60 (d, 1H); 4,25 (d, 1H); 4,40 (d, 1H); 4,90 (s, 2H); 5,15 (d, 1H); 5,30 (s, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,20 (d, 1H).

Edellä esitettyssä menetelmässä lähtöaineina käytettäviä pyridiniumsuoloja voidaan valmistaa seuraavasti: Liuos, jossa oli 3-klooriperbentsoehappoa (1,05 mmoolia) kuivassa metyleenikloridissa (2 ml), lisättiin tiiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli sopivaa 1-substituoitu-4-metyylitiopyridiniumsuolaa (0,5 mmoolia) metyleenikloridissa (5 ml) ja TFA:a (0,1 ml) 0^o:ssa. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan tunnin aikana ja sitten se haihdutettiin kuiviin. Jäännös pestiin eetterillä 3-klooribentsoehapon poistamiseksi ja liukenematonta jäännöstä, sopivien 4-metyylisulfinyyli- ja 4-metyylisulfonyyli-pyridiniumsuolojen seosta, käytettiin suoraan edellä mainitussa menetelmässä.

Käyttämällä tätä yleismenetelmää valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

5

 $n = 1$ tai 2

10	R	X	Alaviitteet	Lähtöaine esimerkissä nro
	4-nitrosinnamyyli	Cl	1	152
15	trans-3-syaaniallyyli	BF ₄	2	153
	trans-3-(2-piperidino-karboksi)allyyli	Br	3	154
20	trans-3-(1-mrofoliino-karboksi)allyyli	Br	4	155
	trans-3-(N-propyyliaminokarboksi)allyyli	Br	4	156
25	trans-3-(aminokarboksi)allyyli	Br	4	157
30	E-3-syaani-2-metyyli-allyyli	Br	4	158

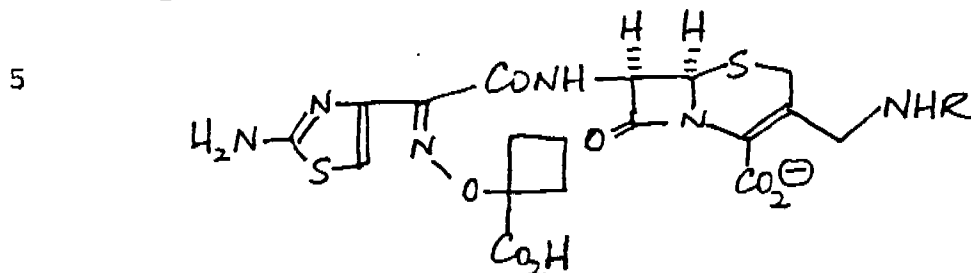
Alaviitteet:

1. 1-(4-nitrosinnamyyli)-4-metyylitiopyridiniumkloridi-lähtöainetta valmistettiin seuraavasti. Liuos, jossa oli 4-nitrosinnamyylikloridia (181 mg) ja 4-metyylitiopyridiiniä (125 mg) asetonitriilissä (1 ml), pidettiin pimeässä 48 tuntia. Liuotin haihdutettiin pois ja jäännöstä turturoitiin eetterin kanssa, jolloin saatiin haluttua lähtöainetta harmaanvalkeana kiinteänä aineena (170 mg).
2. 1-(trans-3-syaaniallyyli)-4-metyylitio-pyridinium-tetrafluoriboraatti-lähtöainetta valmistettiin seuraavasti. Liuos, jossa oli 4-bromikrotoninitriiliä (660 mg) ja 4-metyylitiopyridiiniä (565 mg) kuivassa metyleenikloridissa (3 ml), pidettiin pimeässä 48 tuntia. Muodostunut musta kiteinen kiinteä aine (888 mg) suodatettiin erilleen ja kuivattiin vakuumissa. Tämä kiinteä aine liuotettiin veden (20 ml) ja DMF:n (10 ml) seokseen. Tähän sekoitettuun liuokseen lisättiin liuos, jossa oli hopeatetrafluoriboraattia (636 mg) vedessä (3 ml). 5 minuutin kuluttua liuos suodatettiin Celite'n läpi ja haihdutettiin kuiviin. Muodostunut hartsi liuotettiin veteen (20 ml), suodatettiin uudelleen ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin lähtöainetta kuohkeana oranssinvärisenä kiinteänä aineena (810 mg).
3. 1-(trans-3-(1-piperidinokarboksi)allyyli)-4-metyylitiopyridiniumbromidi-lähtöainetta valmistettiin seuraavasti. Liuos, jossa oli trans-3-(1-piperidinokarboksi)-allyylibromidia (440 mg) ja 4-metyylitiopyridiiniä (240 mg) asetonitriilissä (5 ml), pidettiin pimeässä 24 tuntia. Liuotin haihdutettiin pois ja jäännös pestiin eetterillä, jolloin saatiin haluttua lähtöainetta hartsina.
4. Tarvittavaa lähtöainetta valmistettiin käyttämällä alaviitteen 3 menetelmää, antamalla 4-metyylitiopyridiinin reagoida sopivasti substituoidun allyylibromidin kanssa.

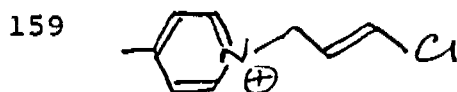
Esimerkit 159-160

- Käyttämällä esimerkissä 116 esitettyjä yleisiä me-

menetelmiä sopivien 3-aminometyylikefalosporiini- ja pyridiniumsuola-lähtöaineiden kanssa valmistettiin seuraavia yhdisteitä:



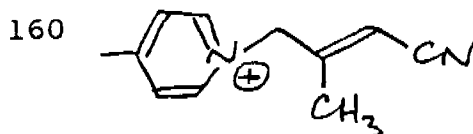
10 Esimerkki R Saanto-% Alaviitteet



17

1

15



15

2

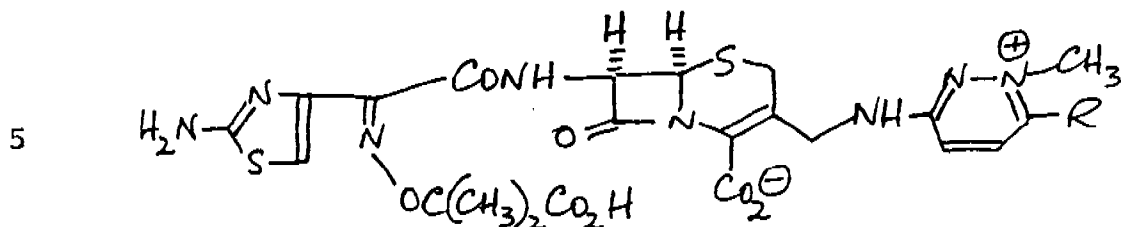
20 1. n.m.r. liuotuksessa A:- 2,40 (m, 6H); 3,40 (d, 1H); 3,60 (d, 1H); 4,25 (d, 1H); 4,38 (d, 1H); 4,80 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,20 (m, 1H); 6,70 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 8,05 (d, 1H); 8,25 (d, 1H).

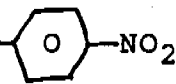
25 2. n.m.r. liuotuksessa A:- 1,96 (s, 3H); 2,40 (m, 6H); 3,42 (d, 1H); 3,65 (d, 1H); 4,27 (d, 1H); 4,40 (d, 1H); 4,95 (s, 2H); 5,16 (d, 1H); 5,32 (s, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,97 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,25 (d, 1H).

30 Esimerkit 161-171

Toistettiin esimerkissä 1 esitetty yleinen menetelmä käyttämällä sopivaa heterosyklistä lähtöainetta. Reaktiot suoritettiin DMF/vesi-seoksissa NaHCO_3 :n läsnäollessa lämpötilan ollessa rajoissa huoneen lämpötila-75°C
35 0,4-4 tunnin kuluessa. Tuote puhdistettiin oktadekyyli-

laani-kolonnissa ja näin valmistettiin seuraavia yhdisteitä.



Esimerkki	R	Saanto-%	Alaviitteet
161	-CH ₃	7	1, 2, 3
162	-NH-CH ₂ CH=CH ₂	18	4, 5, 6
163	-NH-CH(CH ₃) ₂	22	7, 8, 9
164	-N(CH ₃) ₂	25	10, 11, 12
165	-NH-CH ₂ - 	14	13, 14, 15
166	-NH-CH ₂ - 	4, 5	16, 17, 18
167	-NH-CH ₂ CH ₂ NH ₂	12	19, 20, 21, 22
168	-NH-CH ₂ CH ₂ OH	11	23, 24, 25
169	-NH-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	6	26, 27, 28
170	-SCH ₃	32	29, 30, 31
171	-SCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃	20	32, 33, 34

Alaviitteet:

1. Lähtöainetta valmistettiin antamalla 3-kloori-6-metyylipyridatsiinin reagoida trimetyylioksonium-tetrafluoriboraatin kanssa CH_2Cl_2 :ssa 15 tuntia ympäristön lämpötilassa, jolloin saatiin 3-kloori-1,6-dimetyylipyridatsinium-tetrafluoriboraattia.
2. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, til.suhde 15:84:1.
3. NMR liuottimessa B: 1,53 (br, s, 6H), 2,62 (s, 3H); 3,6 (m, 2H); 4,14 (s, 3H); 5,15 (d, 1H); 4,85 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,85 (d, 1H).
- 4(a). Lähtöainetta saatiin seuraavasti. 3,6-difluoripyridatsiinin reagoidessa trimetyylioksonium-tetrafluoriboraatin kanssa saatiin 3,6-difluori-1-metyylipyridatsinium-tetrafluoriboraattia.
- (b) Tähän yhdisteeseen (1,5 mmoolia), joka oli asetonitriilissä (5 ml), lisättiin liuos, jossa oli allyyliamiinia (1,5 mmoolia) asetonitriilissä (3 ml) ja NaHCO_3 :a. Seoksen oltua 2 tuntia ympäristön lämpötilassa se suodattettiin, ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin öljyä, joka kiteytyi, jolloin saatiin 3-fluori-1-metyyli-6-(allyyliamino)-pyridatsinium-tetrafluoriboraattia.
5. HPLC-eluentti, metanoli/vesi/etikkahappo, til.suhde 25:74:1.
6. NMR liuottimessa B: 1,56 (br, s, 6H), 3,55 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 4,0 (m, 2H); 3,95 (d, 1H); 4,5 (d, 1H); 5,15 (m, 3H); 5,83 (m, 2H); 7,06 (s, 1H); 7,42 (s, 2H).
7. Lähtöainetta valmistettiin antamalla 3,6-difluori-1-metyylipyridatsinium-tetrafluoriboraatin (alaviite 4a) reagoida 2 ekvivalentin kanssa isopropyyliamiinia asetonitriilissä ympäristön lämpötilassa, jolloin saatiin 3-fluori-1-metyyli-6-isopropyyliamino-pyridatsinium-tetrafluoriboraattia.
8. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, til.suhde 30:69:1.

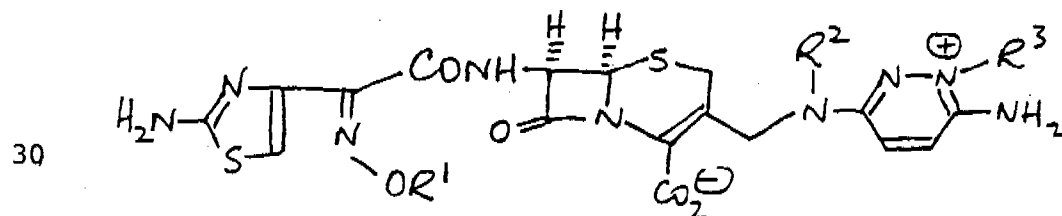
9. NMR liuottimessa B: 1,21 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); 1,54 (br.s, 6H); 3,5 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,85 (d, 1H); 4,0 (m, 1H); 4,45 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,83 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,67 (d, 1H).
- 5 10. Lähtöainetta valmistettiin seuraavasti. Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 3,6-difluori-1-metyyli-pyridatsinium-tetrafluoriboraattia (2,00 mmoolia, alaviite 4a) asetonitriilissä argonin suojaamana huoneen lämpötilassa, lisättiin MgO:a (2,0 mmoolia), sen jälkeen liuos, jossa oli
- 10 dimetyyliamiinia tolueenissa (4,0 mmoolia). 2 tunnin kulluttua seos suodatettiin, ja suodos haihdutettiin öljyksi, joka kiteytyi eetterin kanssa trituroinnin jälkeen, jolloin saatiin 3-fluori-1-metyyli-6-(N,N-dimetyyliamino)-pyridatsinium-tetrafluoriboraattia.
- 15 11. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, til.suhde 22,5:77,5:1.
12. NMR liuottimessa B: 1,53 (br, s, 6H), 3,06 (s, 6H); 3,45 (d, 1H); 3,7 (d, 1H); 3,89 (s, 3H); 4,05 (d, 1H); 4,5 (d, 1H); 5,13 (d, 1H); 5,80 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,52 (d, 1H).
- 20 13. Lähtöainetta valmistettiin alaviitteessa 7 esitetyllä menetelmällä, käyttämällä p-nitrobentsyyliamiinia, jolloin saatiin 3-fluori-1-metyyli-6-(p-nitrobentsyyliamino)-pyridatsinium-tetrafluoriboraattia.
- 25 14. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, ti.suhde 35:64:1.
15. NMR liuottimessa B: 1,53 (br, s, 6H), 3,5 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,95 (d, 1H); 4,45 (d, 1H); 5,14 (d, 1H); 5,8 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,36 (br.s, 2H); 7,62 (d, 2H); 8,18 (d, 2H).
- 30 16. Lähtöainetta valmistettiin alaviitteessä 4 esitetyllä menetelmällä, jolloin saatiin 3-fluori-1-metyyli-6-(2-tenyyliamino)pyridatsiniumtetrafluoriboraattia.
17. HPLC-eluentti metanoli/ammoniumkarbonaatin vesiliuos
- 35 (2g/l), til.suhde 30:70.

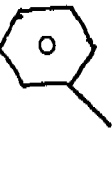
18. NMR liuottimessa B: 1,53 (s, 6H), 3,55 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,95 (d, 1H); 4,45 (d, 1H); 4,95 (s, 2H); 5,15 (d, 1H); 5,8 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 6,97-7,7 (m, 5H).
- 5 19. Lähtöainetta valmistettiin alaviitteessä 4 esitetyllä menetelmällä käyttämällä N-Boc-etyleenidiamiinia.
20. HPLC-eluentti metanoli/ammoniumkarbonaatin vesiliuos (2 g/l), til.suhde 30:70.
21. Boc-suojaryhmän lohkaus saatiin aikaan HPLC:n jäl-
- 10 keen käsittelemällä TFA:n kanssa 5 minuuttia.
22. NMR liuottimessa B: 1,56 (s, 6H), 3,1 (m, 2H); 3,85 (m, 4H); 3,94 (s, 3H); 4,64 (m, 2H); 5,27 (d, 1H); 5,98 (d, 1H); 7,06 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 8,85 (d, 1H).
- 15 23. Lähtöainetta valmistettiin lisäämällä hitaasti liuos, jossa oli etanoliamiinia asetonitriilissä, argonin suo- jaamana, ja sen jälkeen NaHCO₃:a. Seoksen oltua tunnin ajan ympäristön lämpötilassa se suodatettiin, ja suodos haihdutettiin öljyksi, joka kiteytyi, jolloin saatiin
- 20 3-fluori-6-(2-hydroksietyyliamino)-1-metyyli-pyridatsi- niumtetrafluoriboraattia.
24. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, til.suhde 20:79:1.
25. NMR liuottimessa B: 1,53 (s, 6H), 3,54 (m, 6H); 3,73 (s, 3H); 3,95 (d, 1H); 4,4 (d, 1H); 5,1 (d, 1H); 5,8 (d, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,55 (d, 1H).
26. Lähtöainetta, 3-fluori-6-(2-metoksietyyliamino)-1-metyyli-pyridatsinium-tetrafluoriboraattia valmistettiin
- 30 alaviitteessä 7 esitetyllä menetelmällä käyttämällä 2-metoksietyyliamiinia.
27. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, til.suhde 25:74:1.
28. NMR liuottimessa B: 1,53 (s, 6H), 3,23 (s, 3H); 3,5 (m, 6H); 3,73 (s, 3H); 3,95 (d, 1H); 4,5 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 3,85 (d, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,7 (d, 1H).
- 35

29. Lähtöainetta saatiin antamalla 3,6-difluori-1-metyyli-
 lipyridatsinium-tetrafluoriboraatin (alaviite 4a) reagoi-
 da natriumtiometylaatin kanssa asetonitriilissä tunnin
 ajan ympäristön lämpötilassa, jolloin saatiin 3-fluori-
 1-metyyli-6-metyyllitio-pyridatsinium-tetrafluoriboraattia.
 30. Raaka kondensaatiotuote puhdistettiin kromatografioi-
 malla Diaion HP20-hartsilla, eluoimalla lisääntyvin osuuk-
 sin metanolia sisältävällä vedellä.
31. NMR liuottimessa B: 1,54 (br, s, 6H), 2,76 (s,
 3H); 3,56 (m, 2H); 4,07 (s, 3H); 4,02 (d, 1H); 4,55 (d,
 1H); 5,15 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,6 (d,
 1H); 7,95 (d, 1H).
32. Lähtöainetta valmistettiin alaviitteessä 7 esitetyllä
 menetelmällä käyttämällä 2-asetamido-1-merkaptoetaania,
 jolloin saatiin pastan muodossa 3-fluori-1-metyyli-6-(2-
 asetamidoetyyllitio)pyridatsinium-tetrafluoriboraattia.
33. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, til.suhde
 25:74:1.
34. NMR liuottimessa B: 1,54 (s, 6H), 1,83 (s,
 3H); 3,2-3,8 (m, 6H); 4,0 (s, 3H); 4,6 (m, 2H); 5,19 (d,
 1H); 5,85 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,93 (s, 2H).

Esimerkit 172-178

- Toistettiin esimerkissä 1 esitetty yleinen mene-
 telmä käyttämällä sopivaa 3-aminometyylikefalosporiini-
 johdannaista ja sopivaa heterosyklistä yhdistettä. Saa-
 tiin seuraavia yhdisteitä:



Esim. nro	R ¹	R ²	R ³	Saanto-%	Alaviite
172	-CH ₃	-H	-CH ₃	30	1, 2, 3
173	-CH ₂ CH ₂ Cl	-H	-CH ₃	24	1, 4, 5
174	-C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	-H	-CH ₂ -  -NO ₂	14	6, 7, 8
175	"	-H	-CH ₂ CH=CH ₂	18	9, 10, 11
176	"	-H	-CH ₂ -  -CF ₃	23	12, 13, 14
177	 CO ₂ H	-C ₂ H ₅	-CH ₃	12	1, 15, 16
178	 CO ₂ H	-H	-CH ₃	32	1, 17, 18

Alaviitteet:

1. Lähtöaine oli 6-amino-3-fluori-1-metyylipyridatsinium-tetrafluoriboraattia, katso esimerkkiä 13, alaviite 16.
- 5 2. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, til.suhde 15:84:1.
3. NMR liuottimessa B: 3,25-3,8 (m, 2H), 3,7 (s, 3H); 4,0 (s, 3H); 3,8 (d, 1H); 4,5 (d, 1H); 5,12 (d, 1H); 5,76 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,25 (s, 2H).
- 10 4. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, til.suhde 20:79/1.
5. NMR liuottimessa B: 3,55 (m, 2H), 3,7 (s, 3H); 3,9-4,4 (m, 6H); 5,15 (d, 1H); 5,76 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,3 (s, 2H).
- 15 6. Lähtöainetta voidaan valmistaa seuraavasti: 3,6-difluoripyridatsiinia sekoitettiin ammoniakin (10 ekvivalenttia) etanoliliuoksen kanssa, ja lämmitettiin suljetussa putkessa 3 tuntia 80-85°C:ssa. Liuotin haihdutettiin pois ja 6-amino-3-fluoripyridatsiini uutettiin
- 20 jäännöksestä etyyliasetaatilla Soxhlet-uuttolaitteessa 3,5 tunnin kuluessa. Tätä yhdistettä käsiteltiin edelleen etanolissa p-nitrobentsyylibromidin kanssa 2,5 tuntia 40°C:ssa. Liuotin haihdutettiin pois ja jäännös pestiin kahdesti kuivalla eetterillä, jolloin saatiin 6-
- 25 amino-3-fluori-1-(4-nitrobentsyyli)pyridatsiniumbromidia.
7. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuussuhde 35:64:1.
8. NMR liuottimessa B: 1,57 (br, s, 6H), 3,5 (m, 2H), 4,0 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,45 (br, s, 2H), 5,87 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,35 (d, 2H).
- 30 9. Lähtöainetta voidaan valmistaa seuraavasti: 6-amino-3-fluoripyridatsiinia (2,5 mmoolia; alaviite 6), ja 2 ml allyylibromidia lämmitettiin minimimäärässä nitrometania 60°C:ssa 3 tuntia. Haihduttamalla liuotin pois, pese-
- 35

mällä jäännös eetterillä ja kuivaamalla vakuuissa P_2O_5 :n päällä saatiin 1-allyyli-6-amino-3-fluoripyridatsiniumbromidia.

10. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, til.suhde
5 30:69:1.

11. NMR liuottimessa B: 1,6 (br, s, 6H), 3,57 (m, 2H); 3,8-4,9 (m, 4H); 5,1-5,45 (m, 3H); 5,85 (m, 2H); 7,17 (s, 2H); 7,4 (s, 2H).

12. Lähtöainetta valmistettiin seuraavasti: 6-amino-3-fluoripyridatsiinia (1,15 mmoolia; alaviite 6) ja α' -kloori- α, α, α -trifluori-m-ksyleeniä lämmitettiin minimimäärässä DMF:a 60°C:ssa 4 tuntia. Haihduttamalla pois liuotin ja trituroimalla jäännöstä kuivan eetterin kanssa saatiin 6-amino-3-fluori-1-(3-trifluorimetyylibentsyyli)-pyridatsiniumkloridia.
15

13. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, til.suhde 45:54:1.

14. NMR liuottimessa B: 1,54 (s, 6H), 3,5 (m, 2H); 4,03 (d, 1H); 4,45 (d, 1H); 5,11 (d, 1H); 5,43 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,45 (s, 2H); 7,62-7,95 (m, 4H).
20

15. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, til.suhde 25-30:74-69:1.

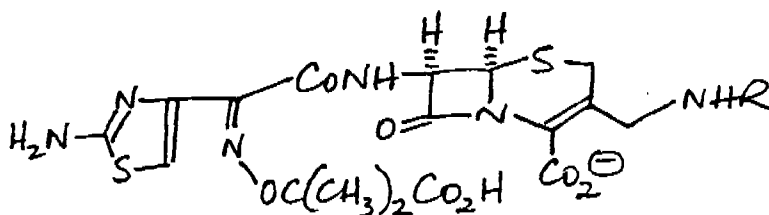
16. NMR liuottimessa B: 1,07 (t, 3H), 1,9-3,0 (m, 6H); 3,46 (m, 4H); 4,25 (d, 1H); 4,6 (d, 1H); 5,2 (d, 1H); 5,86 (d, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,76 (d, 2H).
25

17. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, til.suhde 25-30:74-69:1.

18. NMR liuottimessa B: 1,72 (m, 4H), 2,15 (m, 4H); 3,55 (m, 2H); 3,7 (s, 3H); 4,05 (d, 1H); 4,55 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,83 (d, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,3 (s, 2H).
30

Esimerkit 179-180

35 Toistettiin esimerkissä 1 esitetty menetelmä käytämällä lähtöaineena sopivaa heterosyklistä yhdistettä, jolloin saatiin seuraavia yhdisteitä:

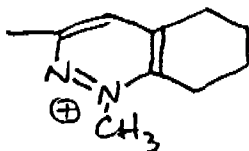


5

10

Esimerkki	R	Saanto-%	Alaviitteet
-----------	---	----------	-------------

179

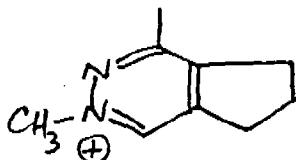


15

1, 2, 3, 4

15

180



9

5, 6, 7, 8

20

1. Lähtöainetta saatiin antamalla 3-kloori-5,6,7,8-tetrahydrokinoliinin (katso Journal of Org. Chemistry 1955, Vol. 20, s. 707) reagoida trimetyylioksonium-tetrafluoroboraatin kanssa CH_2Cl_2 :ssa yön ajan.
2. Kondensointi suoritettiin vedessä pH:n ollessa 7,6 (ympäristön lämpötilassa) NaHCO_3 :n ollessa emäksenä.
3. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, til.suhde 30:40:69-59:1.
4. NMR liuottimessa B: 1,54 (s, 6H, 1,86 (m, 4H); 2,81 (m, 4H); 3,60 (br.s, 2H); 3,96 (s, 3H); 4,55 (br.s, 2H); 5,16 (d, 1H); 5,88 (d, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,73 (s, 1H).
5. Heterosyklistä lähtöainetta voidaan valmistaa seuraavasti: Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 7,7-diklooribisysklo[3,2,0]heptan-6-onia (katso Tetrahedron, 1971,

35

Vol. 27, s, 615) (52,7 mmoolia) metanolissa (25 ml) 0°C:ssa, lisättiin tiputtamalla hydratsiinihydraattia (3,3 ml). Sekoittamista jatkettiin 0°C:ssa 0,75 tuntia, liuotin haihdutettiin pois, jäännös liuotettiin veteen ja uutettiin CH₂Cl₂:lla, ja orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin (MgSO₄). Haihduttamalla liuotin pois saatiin cis-1,1-dikloorimetyyli-syklopentaani-karbohydratsidia (saanto 54 %), jonka NMR-arvot CDCl₃:ssa olivat seuraavat: 2,0 (m, 6H), 2,8 (m, 2H), 3,92 (br, s, 2H), 5,96 (d, 1H), 7,0 (br, s, 1H).

Edellä mainittu hydratsidi (28,7 mmoolia) liuotettiin vesipitoiseen etanoliin (40 ml, tilavuussuhde 3:1) ja lämmitettiin kiehua 1,75 tuntia. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin CH₂Cl₂:lla. Yhdistetyt CH₂Cl₂-uutteet pestiin vedellä ja kuivattiin (MgSO₄), liuotinta haihdutettiin kunnes seos oli pienitilavuinen ja lisättiin eetteriä, jolloin saatiin 4,5-dihydro-4,5-trimetyleenipyridatsin-3(2H)-onia (saanto 87 %). NMR CDCl₃:ssa: 1,5-2,4 (m, 6H), 2,6-3,0 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,7 (br, s, 1H). Tämä dihydropyridatsinonijohdannainen (17,7 mmoolia) liuotettiin etikkahappoon (15 ml) ja sekoittaen lisättiin hitaasti bromia (17,6 mmoolia). Reaktioseosta lämmitettiin sitten 0,4 tuntia 100°C:ssa, jäädytettiin ja etikkahappo haihdutettiin pois. Jäännös liuotettiin veteen ja pH säädettiin arvoon 10-12-norm. NaOH:lla. Kun reaktioseosta oli sekoitettu 3 tuntia huoneen lämpötilassa, se uutettiin CH₂Cl₂:lla, yhdistetyt CH₂Cl₂-uutteet pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄), ja liuotin haihdutettiin pois. Raaka tuote pantiin Kieselgel 60-kolonneihin (120 g). Eluoimalla eetteri-metanoliseoksilla, tilavuussuhtein 5-7:95-93, saatiin 4,5-trimetyleenipyridatsin-3(2H)-onia 24 %:n saannoin. NMR CDCl₃:ssa: 2,13 (q, 2H), 2,91 (t, 4H), 7,78 (s, 1H).

Edellä saatua pyridatsinonijohdannaisista (13,5 mmoolia) käsiteltiin 15 ml:n kanssa fosforioksidikloridia

80°C 2 tuntia. Kuiviin haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin veteen, neutraloitiin NaHCO_3 :lla ja uutettiin CH_2Cl_2 :lla. CH_2Cl_2 haihdutettiin pois ja jäännös pantiin Kieselgel 60-kolonneihin (50 g). Eluoimalla eetteri/metanolili-seoksella, tilavuussuhde 95:5, saatiin 3-kloori-4,5-trimetyleenipyridatsiinia (saanto 42 %).

NMR CDCl_3 :ssa 2,2 (q, 2H), 3,06 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 9,02 (s, 1H).

Tätä yhdistettä käsiteltiin sitten trimetyylioksonium-tetrafluoriboraatin kanssa CH_2Cl_2 :ssa ympäristön lämpötilassa 0,5 tuntia, jolloin saatiin seoksena 9:1 1-metyyli- ja 2-metyyli-4,5-trimetyleenipyridatsinium-tetrafluoriboraattia 90 %:n saannoin. 1-metyyli johdannaisten NMR CDCl_3 :ssa on: 2,39 (q, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 4,59 (s, 3H), 9,51 (s, 2H).

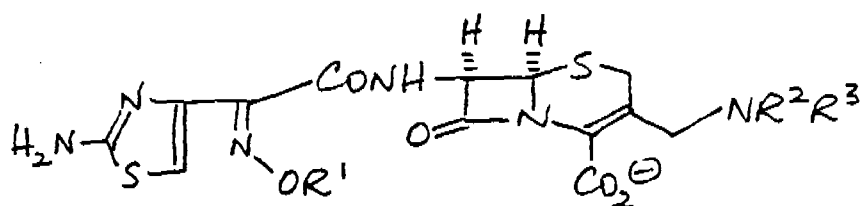
6. Kondensointi suoritettiin DMF/vesi-seoksessa 60°C:ssa 6 tunnin aikana NaHCO_3 :n läsnäollessa.

7. HPLC-eluentti: Metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuussuhde 25:74:1.

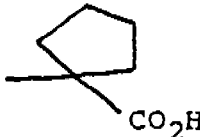
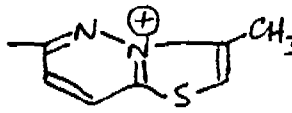
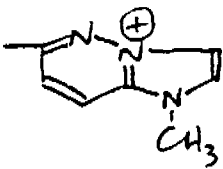
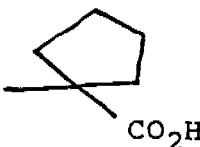
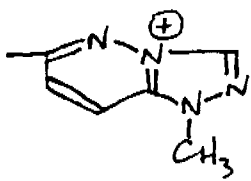
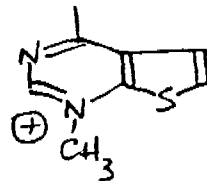
8. NMR liuottimessa B: 1,51 (s, 3H), 1,54 (s, 3H); 2,17 (m, 2H); 2,9 (m, 4H); 3,52 (m, 2H); 4,21 (s, 3H); 4,67 (m, 1H); 4,84 (m, 1H); 5,1 (d, 1H); 5,82 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 8,95 (s, 1H).

Esimerkit 181-191

Toistettiin esimerkissä 1 esitetty yleinen menetelmä käyttämällä sopivaa 3-aminometyyli-kefalosporiini johdannaista ja sopivaa heterosyklistä yhdistettä. Saatiin seuraavia yhdisteitä:



Esim. nro	R ¹	R ²	R ³	Saanto Alaviite %
181	-C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H		13 1, 2, 3
182	-C(CH ₃) ₂ CO ₂ H	H		20 4, 5, 6
183	"	Et		24 4, 7, 8
184	CO ₂ H	Et		31 4, 9, 10
185	CO ₂ H	H		60 4, 11, 12

Esim. nro	R ¹	R ²	R ³	Saanto %	Alaviite
186	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	H		27	13,14,15
187	"	Et		36	13,16,17
188		H		54	13,18,19
189	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	H		35	20,21,22
190		H			23,24,25
191	"	H			26,27,28

1. 6-fluori-2,3-dihydro-1H-imidatso(1,2,3)pyridatsi-
niumbromidia valmistettiin menetelmän mukaisesti, jo-
ka on esitetty artikkelissa Croat. Chem. Acta 41, 135
(1969) käyttämällä lähtöaineena 3,6-difluoripyridatsii-
5 nia. Metanolissa olevaa hydrobromidisuolaa käsiteltiin
edelleen diatsometaanin kanssa vapaan emäksen, 6-fluori-
2,3-dihydroimidatso-(1,2-b)-pyridatsiinin vapauttami-
seksi. Metanolin haihduttamisen jälkeen yhdiste liuotet-
tiin CH_2Cl_2 /nitrometaani-seokseen (tilavuussuhde 5:3) ja
10 reaktioseokseen lisättiin trimetyylioksonium-tetrafluo-
riboraattia. Seoksen oltua 4 tuntia ympäristön lämpöti-
lassa se suodatettiin, ja suodos haihdutettiin kuiviin,
jolloin saatiin 6-fluori-2,3-dihydro-1-metyyli-imidatso-
(1,2-b)-pyridatsinium-tetrafluoriboraattia.
- 15 2. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuus-
suhde 25:74:1.
3. NMR liuottimessa B: 1,54 (s, 6H), 2,99 (s, 3H),
3,2-4,6 (m, 8H); 5,13 (d, 1H); 5,82 (d, 1H); 7,05 (s,
1H); 7,4 (d, 1H); 7,5 (d, 1H).
- 20 4. Lähtöaine oli 6-kloori-tiatsolo[3,2,-b]pyridatsi-
nium-perkloraatti, (katso J. Org. Chem. 34, 996 (1969)).
5. HPLC-eluentti, metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuus-
suhde 20:79:1.
6. NMR liuottimessa B: 1,55 (s, 6H), 3,3 (d, 1H),
25 3,55 (d, 1H); 3,95 (d, 1H); 4,4 (d, 1H); 5,15 (d, 1H);
5,55 (d, 1H); 7,45 (d, 1H); 8,47-8,6 (m, 3H).
7. Tuote puhdistettiin kromatografioimalla Diaion HP20-
hartsilla, eluoimalla enenevin määrin CH_3CN :a sisältä-
vällä vedellä.
- 30 8. NMR liuottimessa B: 1,16 (br, t, 3H), 1,51 (s,
6H); 3,5 (m, 2H); 3,6 (m, 2H); 4,45 (d, 1H); 3,65 (d,
1H); 5,18 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,9 (d,
1H); 8,54 (d, 1H); 8,66 (d, 1H); 8,7 (d, 1H).
9. HPLC-eluentti, metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuus-
35 suhtein 20-30:79-69:1.

10. NMR liuottimessa B: 1,15 (br, t, 3H), 1,91-2,4 (m, 6H); 3,6 (m, 4H); 4,5 (d, 1H); 4,8 (d, 1H); 5,17 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,65 (d, 1H); 8,5 (d, 1H); 8,6 (d, 1H).
- 5 11. HPLC-eluentti, metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuussuhde 30:69:1.
12. NMR liuottimessa B: 1,7 (m, 4H), 2,1 (m, 4H), 3,5 (d, 1H); 3,7 (d, 1H); 4,1 (d, 1H); 4,6 (d, 1H); 5,14 (d, 1H); 5,84 (d, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 8,6 (d, 1H); 8,47 (d, 1H); 8,52 (d, 1H).
- 10 13. Lähtöaine oli 6-kloori-3-metyyliatiatsolo[3,2-b]pyridatsinium-perkloraatti (katso J. Org. Chem. 34, 996 (1964)).
14. HPLC-eluentti, metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuussuhde 25:74:1.
- 15 15. NMR liuottimessa B: 1,52 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 3,55 (m, 2H); 4,1 (d, 1H); 4,65 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,47 (d, 1H); 8,62 (d, 1H); 8,23 (s, 1H).
- 20 16. HPLC-eluentti, metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuussuhde 30:69:1.
17. NMR liuottimessa B: 1,15 (br, t, 3H), 1,5 (br, s, 6H); 2,51 (s, 3H); 3,4 (q, 2H); 3,65 (m, 2H); 4,5 (d, 1H); 4,8 (d, 1H); 5,17 (d, 1H); 5,87 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,87 (d, 1H); 8,64 (d, 1H); 8,2 (s, 1H).
- 25 18. HPLC-eluentti metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuussuhde 30:69:1.
19. NMR liuottimessa B: 1,7 (m, 4H), 2,1 (m, 4H), 2,52 (s, 3H); 3,56 (d, 1H); 3,6 (d, 1H); 4,3 (d, 1H); 4,6 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,86 (d, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,47 (d, 1H); 8,61 (d, 1H); 8,61 (d, 1H); 8,22 (s, 1H).
- 30 20. Lähtöainetta valmistettiin käsittelemällä 6-fluorimidatso[1,2-b]pyridatsiinia (saatu menetelmällä, joka on esitetty julkaisussa Tetrahedron 23, 387 (1967)) trime-tyylioksonium-tetrafluoriboraatin kanssa CH_2Cl_2 :ssa ym-
- 35

päristön lämpötilassa 5 tuntia. Sakka suodatettiin erilleen, jolloin saatiin 6-fluori-1-metyyli-imidatso-(1,2-b)pyridatsinium-tetrafluoriboraattia.

21. HPLC-eluentti, metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuus-
5 suhde 20:79:1.

22. NMR liuottimessa B: 1,56 (br, s, 6H), 3,61 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,1 (d, 1H); 4,6 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,83 (d, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,31 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,21 (d, 1H).

10 23. Lähtöaineen osalta katso esimerkkiä 229, alaviite 2.

24. HPLC-eluentti oli metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuus-
suhde 25:74:1.

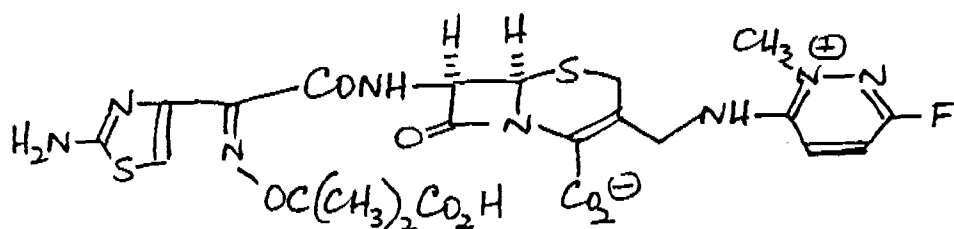
25. NMR liuottimessa B: 1,7 (m, 4H), 2,14 (m, 4H),
3,48 (d, 1H); 3,7 (d, 1H); 4,15 (s, 3H); 4,14 (d, 1H);
15 4,45 (d, 1H); 5,14 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 7,05 (s, 1H);
7,52 (d, 1H); 8,35 (d, 1H); 9,47 (s, 1H).

26. Lähtöaineen osalta katso esimerkkiä 222, alaviite 5.

27. HPLC-eluentti oli metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuus-
suhde 30:69:1.

20 28. NMR liuottimessa B: 1,7 (m, 4H), 2,15 (m, 4H),
2,44 (d, 1H); 2,65 (d, 1H); 4,05 (s, 3H); 4,55 (d, 1H);
4,95 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,82 (d, 1H); 7,05 (s, 1H);
7,92 (s, 2H); 8,9 (s, 1H).

Esimerkki 192

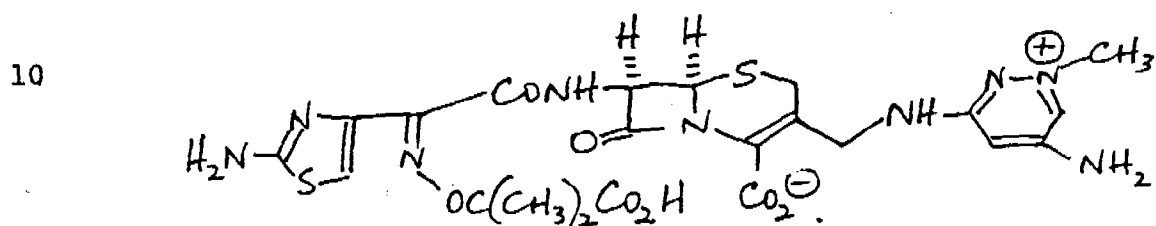


35 Lähtöaine oli 3-fluori-6-metoksi-1-metyyli-pyrid-
atsinium-tetrafluoriboraatti, jota saatiin käsittelemällä
6-fluori-2-metyylipyridatsin-3-onia trimetyylioksonium-
tetrafluoriboraatin kanssa CH_2Cl_2 :ssa ympäristön lämpö-
tilassa.

Kondensointireaktio suoritettiin DMF/vesi-seoksessa NaHCO_3 :n läsnäollessa ympäristön lämpötilassa 0,5 tunnin kuluessa. Saanto 12 %. HPLC-eluentti, metanoli/-vesi/etikkahappo, tilavuussuhde 25:74:1.

- 5 NMR liuottimessa B: 1,54 (s, 6H), 3,6 (br, s, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,45 (d, 1H); 3,85 (d, 1H); 5,16 (d, 1H); 5,88 (d, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,98-8,17 (m, 2H).

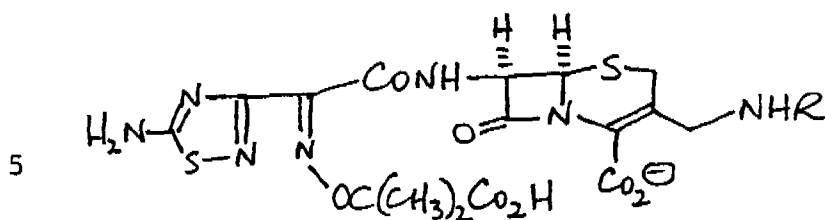
Esimerkki 193



- 15 Tätä yhdistettä saatiin seuraavasti: Nitrometaanissa olevan 5-amino-3-klooripyridatsiinin (katso Yakugaku Zasshi 82, 857-60, (1962), Chem. Abstracts 59, 1631j) joukkoon lisättiin trimetyylioksonium-tetrafluoriboraattia. Seoksen oltua 3 tuntia ympäristön lämpötilassa liuotin haihdutettiin pois, ja lisättiin eetteriä, jolloin saatiin 5-amino-3-kloori-1-metyylipyridatsinium- ja 5-amino-3-kloori-2-metyylipyridatsinium-tetrafluoriboraattien seosta, jota käytettiin edelleen erottamatta. Kondensoinnissa käytettiin normaalia menetelmää, joka suoritettiin DMF/vesi-seoksessa NaHCO_3 :n läsnäollessa 70°C:ssa 1,25 tunnin kuluessa. Lopputuotetta käsiteltiin edelleen HPLC:n avulla käyttämällä eluenttina seosta metanoli/-vesi/etikkahappo, tilavuussuhde 22,5:76,5:1. Saanto 25 %.
- 25 Yhden isomeerituotteen NMR liuottimessa B: 1,53 (br s, 6H), 3,59 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 4,56 (m, 2H); 5,15 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 6,23 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,92 (d, 1H).
- 30

Esimerkki 194-195

- Toistettiin esimerkissä 1 esitetty yleinen menetelmä käyttämällä sopivaa 3-aminometyylikefalosporiini- johdannaista ja sopivaa heterosyklistä yhdistettä, jolloin saatiin seuraavia yhdisteitä:
- 35



10	Esimerkki nro	R	Saanto	Alaviitteet
15	194		37	1, 2, 3
20	195		23	4, 5, 6

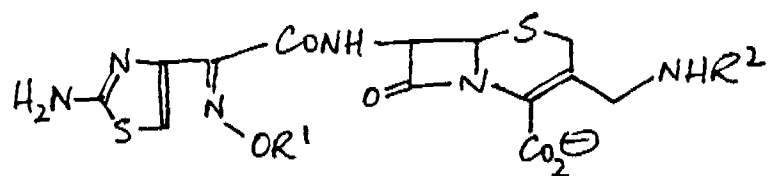
Alaviitteet:

1. Kvaternäärisen heterosyklisen lähtöaineen osalta katso esimerkkiä 182, alaviite 4.
- 25 2. HPLC-eluentti, metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuus-
suhde 20-25:79-74:1.
3. NMR liuottimessa B: 1,48 (s, 6H), 3,45 (d,
1H); 3,71 (d, 1H); 4,11 (d, 1H); 4,57 (d, 1H); 5,12 (d,
1H); 5,84 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 8,47 (d, 1H); 8,57 (d,
30 2H).
4. Kvaternäärisen heterosyklisen lähtöaineen osalta kat-
so esimerkkiä 13, alaviite 6.
5. HPLC-eluentti, metanoli/vesi/etikkahappo, tilavuus-
suhde 20:79:1.
- 35 6. NMR liuottimessa B: 1,47 (s, 6H), 3,5 (m,
2H); 3,6 (s, 3H); 3,91 (d, 1H); 4,42 (d, 1H); 5,09 (d,
1H); 5,83 (d, 1H); 7,26 (s, 2H).

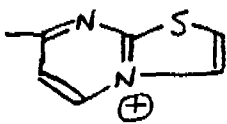
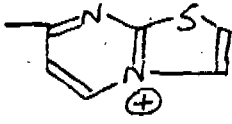
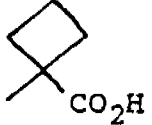
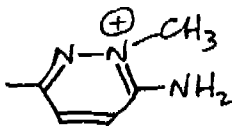
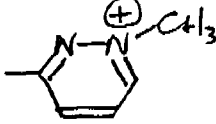
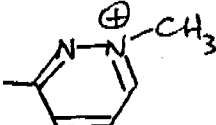
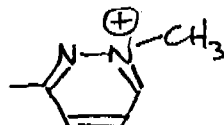
7. 3-aminometyyli-kefalosporiini-lähtöainetta saatiin lisäämällä vastaavaa tunnettua 3-atsidometyyli-kefalosporiini-johdannaista 90-tilavuusprosenttiseen TFA:n vesiliuokseen ja sekoittamalla 3 tuntia ympäristön lämpötilassa. 0^o:seen jäädyttämisen jälkeen lisättiin Raney-nikkeliä (kosteata - 2,0 g) ja seosta sekoitettiin 0,5 tuntia 0^o:ssa ja tunnin ajan ympäristön lämpötilassa. Seos suodatettiin, suodos haihdutettiin kuiviin ja raakatuote puhdistettiin kromatografioimalla Diaion HP20-kolonissa, eluoimalla enenvin osuuksin asetonitriiliä sisältävillä vesiseoksilla. Sopivat fraktiot yhdistettiin, haihdutettiin pienitilavuiseksi ja kylmäkuivattiin, jolloin saatiin haluttua yhdistettä (0,81 g, saanto 43 %), jolla oli seuraavat NMR-arvot liuottimessa B: 1,49 (s, 6H), 3,5-4,0 (m, 4H), 5,18 (d, 1H), 5,9 (d, 1H).

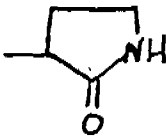
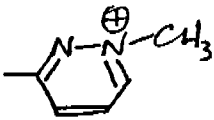
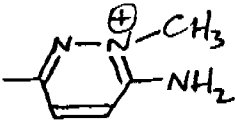
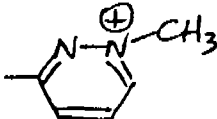
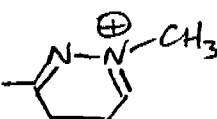
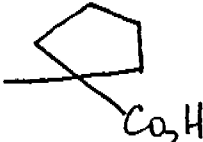
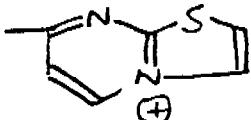
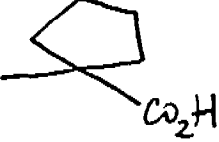
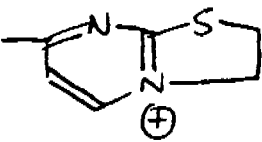
Esimerkit 196-218

- Käytettiin esimerkeissä 1-4 esitettyä yleistä menetelmää, suorittamalla reaktio kuitenkin ympäristön lämpötilassa 5 tunnin kuluessa ennen sammuttamista etikahapolla. Käytettiin sopivaa 3-aminometyylikefalosporiinia, puhdistamista varten reaktioseoksia jatkokäsiteltiin kromatografioimalla Diaion CHP20P-hartsilla. Valmistettiin seuraavia yhdisteitä:



Esimerkki nro	R ¹	R ²	Saanto-%	Alaviitteet
196	CH ₂ CO ₂ H		46	1, 2
197	CH ₂ CO ₂ H		40	3, 4
198	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CHCO}_2\text{H} \end{array}$ (mp isomeeri)		34	1, 5, 6
199	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CHCO}_2\text{H} \end{array}$ (lp isomeeri)		40	1, 6, 7
200	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH-CO}_2\text{H} \end{array}$ (mp isomeeri)		28	3, 6, 8

Esimerkki nro	R^1	R^2	Saanto-% Alaviitteet
201	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ (1p isomeeri)		22 3, 6, 9
202			29 3, 10
203			20 11, 12
204	$\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$		67 1, 13, 14
205	$\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$		64 1, 15, 16
206	$\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$		57 1, 17, 18

Esimerkki nro	R^1	R^2	Saanto-% Alaviitteet
207			69 1,19,20
208	C_2H_5		18 11,21
209	$\begin{array}{c} CH_2CH_3 \\ \\ -CH-CO_2H \\ \text{(mp isomeeri)} \end{array}$		60 1,22,23
210	$\begin{array}{c} CH_2CH_3 \\ \\ CH-CO_2H \\ \text{(lp isomeeri)} \end{array}$		46 1,23,24
211			33 3,25
212			69 26,27

Esimerkki nro	R ¹	R ²	Saanto-%	Alaviitteet
213			57	28, 29
214			56	30, 31
215	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCO}_2\text{H} \end{array}$ (mp isomeeri)		53	30, 32
216	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCO}_2\text{H} \end{array}$ (mp isomeeri)		61	30, 33
217	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCO}_2\text{H} \end{array}$ (mp isomeeri)		42	34, 35

Esimerkki nro	R^1	R^2	Saanto-% Alaviitteet	
218			52	1,36

Alaviitteet:

1. Lähtöaine oli 3-kloori-1-metyylipyridatsiniumjodidi.
2. n.m.r.liuotuksessa A:- 3,36 (d, 1H); 3,59 (d, 1H); 4,08 (d, 1H); 4,24 (s, 3H); 4,48 (d, 1H); 4,53 (s, 2H); 5,03 (d, 1H); 5,71 (d, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,6 (m, 1H); 7,88 (m, 1H); 8,88 (m, 1H).
3. Lähtöaine oli 7-metyylitiotiatsolo[3,2-a]pyrimidium-tetrafluoriboraatti.
4. n.m.r.liuotuksessa A:- 3,35 (d, 1H); 3,6 (d, 1H); 4,25 (d, 1H); 4,51 (s, 2H); 4,64 (d, 1H); 5,03 (d, 1H); 5,73 (d, 1H); 6,81 (s, 1H); 7,04 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,79 (d, 1H).
5. n.m.r.liuotuksessa A:- 1,4 (d, 3H); 3,39 (d, 1H); 3,61 (d, 1H); 4,08 (d, 1H); 4,23 (s, 3H); 4,53 (d, 1H); 4,6 (q, 1H); 5,06 (d, 1H); 5,8 (d, 1H); 6,81 (s, 1H); 7,6 (m, 1H); 7,93 (m, 1H); 8,9 (m, 1H).

Retentioaika 3,6 minuuttia käänteisfaasi-Partisil 10/25 ODS-2-kolonnissa käytettäessä eluenttina seosta metanoli/H₂O/TFA, tilavuussuhteessa 35:65:0,2.

6. 3-aminometyylikefalosporiinia voidaan valmistaa seuraavasti: Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 2-(2-formamido-tiatsol-4-yyli)-2-oksoetikkahappoa (6,1 g) DMF:ssä (50 ml), lisättiin pyridiiniä (2,65 ml) ja 4-norm. kloorivetyhapon vesiliuosta (8,52 ml), ja sen jälkeen lisättiin tiputtamalla t-butyyli-2-aminoksi-propionaattia (5,28 g). 18 tuntia ympäristön lämpötilassa sekoittamisen jälkeen seos laimennettiin vedellä, tehtiin happameksi, ja jatkokäsiteltiin tavalliseen tapaan uuttamalla etyyliasetaatilla. Raakatuote liuotettiin eetterin (80 ml) ja etyyliasetaatin (40 ml) seokseen, ja lisättiin N-metyylimorfoliinia (7,6 ml). Sakka suodatettiin erilleen, jolloin saatiin 2-[(Z)-1-(tert-butoksi-karbonyyli)etoksi-imino]-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)-etikkahappoa N-metyyli-morfoliini-suolanaan, jolla oli seuraavat NMR-arvot d₆DMSO:ssa: 1,35 (d, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,35 (s, 3H), 2,56 (t, 4H), 3,65 (t, 4H), 4,55 (q, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,46 (s, 1H).

Oksalyylikloridia (2,61 ml) ja DMF:a (2,3 ml) lisättiin CH₂Cl₂:iin (100 ml) -10°C:ssa, ja sekoitettiin 30 minuuttia. Lisättiin edellä mainittu N-metyylimorfoliinisuoletta (12,06 g), sen jälkeen N-metyylimorfoliinia (0,60 ml), ja sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia. Tällä välin, erillisessä astiassa, suspensiota, jossa oli 7-amino-3-atsidometyylikef-3-em-4-karboksyylisä-pro-nat-iiniä (7,27 g) CH₂Cl₂:ssa (40 ml), käsiteltiin N,O-bis(tri-metyylisilyyli)asetamidin (14,1 ml) kanssa ja sekoitettiin tunnin ajan kirkkaan liuoksen saamiseksi, joka siirrettiin injektioruiskun avulla happokloridi-liuokseen. Tunnin ajan -10°C:ssa sekoittamisen jälkeen lämpötilan annettiin kohota ympäristön lämpötilaan. Seos kaadettiin veteen (100 ml) ja orgaaniset aineet uutettiin

etyyliasetattiin. Poistamalla liuotin saatiin 3-atsidometyyli-7- $\sqrt{2}$ -((Z)-1-(t-butoksikarbonyyli)etoksi-imino)-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)-asetamido $\sqrt{7}$ kef-3-em-4-karboksyylihappoa, diastereoisomeerien seoksena, jolla oli

5 seuraavat NMR-arvot liuottimessa A: 1,35 (s, 9H), 1,37 ja 1,38 (2xd, 3H); 3,41 (2xd, 1H); 3,61 (d, 1H); 3,82 (2xd, 1H); 4,34 (d, 1H); 4,56 (2xq, 1H); 5,14 (2xd, 1H); 5,83 (d, 1H); 7,32 (2xs, 1H); 8,39 (s, 1H).

Liuosta, jossa oli edellä mainittua 3-atsidometyyliyhdistettä (16,5 g) seoksessa, jossa oli isopropanolia (110 ml), vettä (20 ml) ja väkevää kloorivetyhappoa (7,5 ml), sekoitettiin 3 päivää ympäristön lämpötilassa. 0°C:seen jäädyttämisen jälkeen pH kohotettiin arvoon 3 käyttämällä trietyyliamiinia, liuottimet haihdutettiin

10 pois, jäännöstä käsiteltiin veden (100 ml) kanssa ja orgaaniset aineet uutettiin etyyliasetattiin. Haihduttamalla kuiviin saatiin 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-(t-butoksikarbonyyli)etoksi-imino)asetamido $\sqrt{7}$ -3-atsidometyylikef-3-em-4-karboksyylihappoa diastereoisomeerien seoksena, jolla oli seuraavat NMR-arvot liuottimessa A: 1,4 ja 1,42 (2 x d, 3H), 1,44 (s, 9H), 3,46 (2 x d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,88 (2 x d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,55 (q, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 6,74 (2 x s, 1H).

20

Edellä mainittu suojattomaksi tehty 3-atsidometyylikefem-yhdiste (12,2 g) lisättiin 90-tilavuusprosenttiseen TFA:n vesiliuokseen (60 ml), joka oli esijäädytetty 0°C:seen, ja sekoitettiin 30 minuuttia. Lisättiin Raney-nikkeliä (märkää 2,5 g), ja seosta sekoitettiin

30 20 minuuttia, antamalla lämpötilan kohota ympäristön lämpötilaan. Seos suodatettiin, liuottimet haihdutettiin pois ja jäännös liuotettiin veteen, ja pH nostettiin arvoon 3 natriumasetaatilla. Kromatografioimalla huolellisesti Diaion HP20SS-hartsilla, eluoimalla

35 peräkkäin vedellä, sitten vesi/CH₃CN-seoksella, tila-

vuussuhde 97,5:2,5, ja seoksella vesi/CH₃CN, tilavuus-
suhde 95:5, voitiin pääasiallisesti erottaa toisistaan
kaksi 3-aminometyyli-7- β -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-
((Z)-1-karboksietoksi-imino)asetamido β kef-3-em-4-karb-
5 oksyylihapo-diastereoisomeeria. Polaarisemmalla iso-
meerilla (mp), jolla retentioaika oli 3,05 minuuttia
käänteisfaasi-Partisil PXS 10/25 ODS-2-kolonissa, käy-
tettäessä eluenttina seosta metanoli/H₂O/etikkahap-
tilavuussuhteessa 20:80:1, oli seuraavat NMR-arvot liuot-
10 timessa A: 1,37 (d, 3H), 3,23 (d, 1H), 3,44 (d, 1H),
3,53 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 4,52 (q, 1H), 4,99 (d, 1H),
5,8 (d, 1H), 6,79 (s, 1H).

Polaarittomammalla (lp) isomeerilla, jonka reten-
tioaika oli 4,7 minuuttia samoissa olosuhteissa kuin
15 edellä, oli seuraavat NMR-arvot liuottimessa A: 1,43, d
3H); 3,2 (d, 1H); 3,42 (d, 1H); 3,53 (d, 1H); 3,64 (d,
1H); 4,52 (q, 1H); 5,0 (d, 1H); 5,72 (d, 1H); 6,81 (s,
1H).

7. NMR liuottimessa A: 1,42 (d, 3H), 3,45 (d, 1H), 3,64
20 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,56 (d, 1H), 4,63 (q, 1H), 5,12
(d, 1H), 5,81 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,95 (m, 1H).
Retentioaika 4,6 min. käänteisfaasi-Partisil PXS 10/25
ODS-2-kolonissa, käytettäessä eluenttina seosta meta-
noli/H₂O/TFA, tilavuussuhde 35:65:0,2.

8. NMR liuottimessa A: 1,38 (d, 3H), 3,31 (d,
25 1H); 3,59 (d, 1H); 4,27 (d, 1H); 4,56 (q, 1H); 4,59 (d,
1H); 5,02 (d, 1H); 5,77 (d, 1H); 6,78 (s, 1H); 7,05 (d,
1H); 7,66 (d, 1H); 8,1 (d, 1H); 8,69 (d, 1H).

Retentioaika 33 minuuttia käänteisfaasi-Partisil 10/25
30 ODSO-2-kolonissa käytettäessä eluenttina seosta meta-
noli/H₂O/TFA, tilavuussuhde 40:60:0,2.

9. NMR liuottimessa A: 1,41 (d, 3H), 3,36 (d,
1H); 3,61 (d, 1H); 4,23 (d, 1H); 4,6 (m, 3H); 5,05 (d,
1H); 5,74 (d, 1H); 6,8 (s, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,67 (d,
35 1H); 8,11 (d, 1H); 8,7 (d, 1H).

Retentioaika 4,3 minuuttia käänteisfaasi-Partisil 10/25

ODS-2-kolonnissa käytettäessä eluenttina seosta metanoli/H₂O/TFA, tilavuussuhde 40:60:0,2.

10. NMR liuottimessa A: 2,38 (t, 4H), 3,35 (d, 1H); 3,62 (d, 1H); 4,27 (d, 1H); 4,66 (d, 1H); 5,06 (d, 1H); 5,76 (d, 1H); 6,76 (s, 1H); 7,04 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 8,1 (d, 1H); 8,7 (d, 1H).

11. Käytettiin esimerkkien 1-4 perusmenetelmää, paitsi että reaktioseosta lämmitettiin 60°C:ssa 2 tuntia, ja tuote eristettiin kromatografioimalla Diaion HP20SS.

10 Heterosyklinen lähtöyhdiste oli 6-amino-3-fluori-1-metyylipyridatsinium-tetrafluoriboraatti.

12. NMR liuottimessa A: 2,33 (m 4H), 3,28 (d, 1H); 3,56 (d, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,83 (d, 1H); 4,27 (d, 1H); 5,0 (d, 1H); 5,68 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 8,23 (s, 2H).

13. NMR liuottimessa A: 2,66 (s, 3H), 3,35 (d, 1H); 3,61 (d, 1H); 4,08 (d, 1H); 4,26 (s, 3H); 4,47 (s, 2H); 4,51 (d, 1H); 5,03 (d, 1H); 5,72 (d, 1H); 6,87 (s, 1H); 7,62 (m, 1H); 7,94 (m, 1H); 8,91 (d, 1H).

20 14. 3-aminometyylikefalosporiinia voidaan valmistaa seuraavasti: Käyttämällä edellä olevan alaviitteen 6 yleismenetelmää 2-((Z)-N-metyylikarbamoyylimetoksi-imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)etikkahappo kondensoitiin 7-amino-3-atsidometyylikef-3-em-4-karboksyylihapon kanssa, jolloin saatiin sopivaa 7-amido-3-atsidometyylikefalosporiinia. Sitten tämä pelkistettiin, poistamalla sen jälkeen trityyliryhmä samalla yleismenetelmällä, jolloin saatiin 3-aminometyyli-7-
2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-N-metyylikarbamoyylimetoksi-imino)asetamido/kef-3-em-4-karboksyylihappoa, jota käytettiin enempää karakterisoimatta seuraavissa vaiheissa.

15. NMR liuottimessa A: 2,8 (s, 3H), 2,92 (s, 3H); 3,3 (d, 1H); 3,61 (d, 1H); 4,06 (d, 1H); 4,24 (s, 3H); 4,49 (d, 1H); 4,81 (s, 2H); 5,02 (d, 1H); 5,71 (d, 1H); 6,82 (s, 1H); 7,6 (m, 1H); 7,93 (dd, 1H); 8,89 (d, 1H).

16. 3-aminometyylikefalosporiinia voidaan valmistaa seuraavasti: Käyttämällä edellä esitettyä alaviitteen 6 yleismenetelmää 2-((Z)-N,N-dimetyylikarbamoyylimetoksi-imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)etikkahappo
 5 kondensoitiin 7-amino-3-atsidometyylikef-3-em-4-karboksyylihapon kanssa, jolloin saatiin sopivaa 7-amido-3-atsidometyylikefalosporiinia. Tämä pelkistettiin samalla yleisellä menetelmällä, jolloin saatiin, diaion HP20SS-hartsilla kromatografioinnin ja isopropanolivesi-
 10 seoksella eluoinnin jälkeen, 3-aminometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-N,N-dimetyylikarbamoyylimetoksi-imino)asetamido $\sqrt{7}$ kef-3-em-4-karboksyylihappoa, jota käytettiin enempää karakterisoimatta seuraavissa vaiheissa.

15 17. NMR liuottimessa A: 3,34 (d, 1H), 3,63 (d, 1H); 3,94 (m, 2H); 4,08 (d, 1H); 4,25 (s, 3H); 4,55 (d, 1H); 4,6 (s, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,74 (d, 1H); 6,87 (s, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,94 (dd, 1H); 8,92 (d, 1H).

18. Lähtöainetta voidaan saada seuraavasti: 2,2,2-trifluorietyyliamiini-hydrokloridi (27,1 g) suspendoitiin
 20 dikloorimetaaniin (300 ml), jäähdytettiin 5^o:seen, ja siihen juoksutettiin trietyyliamiinia (55,6 ml). 3 tunnin aikana siihen juoksutettiin liuos, jossa oli bromiasetyyli-bromidia (18 ml) dikloorimetaanissa (200 ml).
 25 Tavallisen uutos-jatkokäsittelyn jälkeen raakatuote tislattiin, jolloin saatiin N-(2,2,2-trifluorietyyli)-2-bromiasetamidia; NMR CDCl₃:ssa: 3,93 (m, 4H), 6,9 (br, 1H).

Etyyli-2-(Z)-hydroksi-imino-2-(2-trityyliamino-
 30 tiatsol-4-yyli)asetatti-hydrokloridia (19,7 g) liuotettiin DNSO:iin (150 ml), käsiteltiin kaliumkarbonaatin (15,4 g) kanssa, ja lisättiin edellä mainittu bromiasetamidi (12,7 g). 24 tunnin sekoittamisen jälkeen reaktioseos laimennettiin vedellä (500 ml) ja jatkokäsiteltiin
 35 tavalliseen tapaan uuttamalla. Tuote puhdistettiin

kromatografioimalla silikageelillä, jolloin saatiin etyyli-2- $\angle$ (Z)-N-(2,2,2-trifluorietyyli)karbamoyylimetoksi-imino-7-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetaat-
 5 tia; NMR CDCl₃:ssa: 1,38 (t, 3H), 3,94 (m, 2H), 4,41 (q, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,35 (m, 15H).

Esteri liuotettiin metanoliin, ja hydrolysoitiin ympäristön lämpötilassa lisäämällä natriumhydroksidin vesiliuosta. Natriumsuola saostui ja suodatettiin eril-
 10 leen. Veteen uudelleen suspendoinnin ja 2-norm.suola-
 hapolla happameksi tekemisen jälkeen saatiin 2- $\angle$ (Z)-N-(2,2,2-trifluorietyyli)karbamoyyli-metoksi-imino-7-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-etikkahappoa. Noudat-
 tamalla edellä alaviitteessä 14 hahmoteltua menetel-
 15 mää, tämä kondensoitiin 7-amino-3-atsidometyylikef-
 3-em-4-karboksyylihapon kanssa, ja tuote pelkistettiin, jolloin saatiin 3-aminometyyli-7- $\angle$ 2-(2-aminotiatsol-4-
 yyli)-2- $\angle$ (Z)-N-(2,2,2-trifluorietyyli)karbamoyylimet-
 oksi-imino-7-asetamido-7-kef-3-em-4-karboksyylihappoa, jo-
 20 ta käytettiin enempää puhdistamatta seuraavissa vaiheissa.
 19. Tuotteen, jota saatiin diastereoisomeerien seoksena suhteessa 6:4, NMR liuottimessa A oli: 2,26 (m, 1H),
 3,22 (m, 2H); 3,32 (d, 1H); 3,59 (d, 1H); 4,06 (d, 1H);
 4,25 (s, 3H); 4,48 (d, 1H); 4,68 ja 4,74 (2xt, 1H);
 25 5,01 (d, 1H); 5,66 (d, 1H); 6,78 ja 6,81 (2xs, 1H);
 7,61 (br, 1H); 7,93 (dd, 1H); 8,91 (d, 1H).
 20. 3-aminometyylikefalosporiinia voidaan valmistaa seu-
 raavasti: Käyttämällä edellä alaviitteessä 6 hahmotel-
 tua yleistä menetelmää 2-((Z),RS)-2-okso pyrrolidin-3-
 30 yylioksi-imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)etikka-
 happo kondensoitiin 7-amino-3-atsidometyylikef-3-em-
 4-karboksyylihapon kanssa, jolloin saatiin 3-atsidome-
 tyyli-7- $\angle$ 2-((Z),RS)-2-okso pyrrolidin-3-yylioksi-imino)-
 2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido-7-kef-3-em-4-
 35 karboksyylihappoa, NMR liuottimessa A: 2,53 (m, 2H),

3,3-3,6 (m, 4H), 4,09 (d, 1H) 4,45 (d, 1H), 5,05 (m, 2H), 5,88 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,33 (m, 15H).

- Atsidi pelkistettiin tavanomaisella menetelmällä, jolloin saatiin 3-amino-metyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z),RS)-2-okso-pyrrolidin-3-yyli-oksi-imino)-asetamido-7-kef-3-em-4-karboksyylihappoa diastereoisomeerien seoksena suhteessa 6:4, NMR liuottimessa A: 2,3 (m, 2H), 3,1-3,8 (m, 6H), 4,73 ja 4,78 (2 x t, 1H). 5,02 (d, 1H), 5,72 (d, 1H), 6,81 ja 6,83 (2 x s, 1H).
21. NMR liuottimessa A: 1,23 (t, 3H), 3,32 (d, 1H); 4,45 (d, 1H); 5,05 (m, 2H); 5,88 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,33 (m, 15H).
22. NMR liuottimessa A. 0,93 (t, 3H), 1,78 (kvintetti, 2H), 3,34 (d, 1H), 3,58 (d, 1H), 4,06 (br, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,42 (t, 1H), 4,46 (br, 1H), 5,02 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 7,59 (br, 1H), 7,91 (br, 1H), 8,9 (d, 1H). Retentioaika 5,8 minuuttia käänteisfaasi-Partisil PXS 10/25 ODS-2-kolonnissa, käytettäessä eluenttina seosta metanoli/vesi/TFA tilavuussuhteessa 40:60:0,2.
23. 3-aminometyylikefalosporiinia voidaan valmistaa seuraavasti: Hydratsiinihydraattia 815 ml) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli t-butyyli-2-(N-ftaali-imido-oksi)-butyraattia (45,8 g) dikloorimetaanissa (600 ml) ympäristön lämpötilassa. 2 tunnin kuluuttua lisättiin seos, jossa oli 25-prosenttista ammoniakkin vesiliuosta (120 ml) ja vettä (200 ml), ja t-butyyli-2-aminoksibutyraatti eristettiin tavanomaisella uutomenetelmällä. Noudattamalla alaviitteen 6 menetelmää tämä muutettiin 2- $\sqrt{2}$ -(Z)-1-(t-butoksykarbonyyli)propoksi-imino-7-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)etikkahapoksi, ja saostettiin trietyyliamiinisuolanaan, jonka NMR d_6 -DMSO:ssa oli seuraava: 0,94 (t, 3H), 1,21 (t, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,73 (kvintetti, 2H), 3,03 (q, 6H), 4,3 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

Noudattamalla alaviitteen 6 menetelmää edellä esitetty etikkahappo kondensoitiin 7-amino-3-atsidometyylikef-3-em-4-karboksyylihapon kanssa, formyyliryhmä poistettiin hydrolysoimalla, ja saatu tuote pel-

5 kistettiin 3-aminometyylikefem-yhdisteeksi. Kromatografioimalla huolellisesti Diaion HP20SS-hartsilla, eluomalla peräkkäin vedellä, vesi/CH₃CN-seoksella til.suhteessa 97,5:2,5, vesi/CH₃CN-seoksella tilavuussuhteessa 95:5 ja vesi/CH₃CN-seoksella tilavuussuhteessa 92,5:7,5

10 voitiin pääasiallisesti erottaa toisistaan 3-aminometyyli-7-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksipropoksi-imino)asetamido]kef-3-em-4-karboksyylihappo-diastereoisomeerit. Polaarisemman (mp) isomeerin, jonka retentioaika oli 3,02 minuuttia käänteisfaasi-Partisil PXS

15 10/25 ODS-2-kolonissa, käytettäessä eluenttina seosta metanoli/H₂O/etikkahappo tilavuussuhteessa 30:70:1, NMR liuotuksessa A oli seuraava: 0,95 (t, 3H), 1,8 (m, 2H); 3,28 (d, 1H); 3,43 (d, 1H); 3,58 (d, 1H); 3,69 (d, 1H); 4,45 (t, 1H); 5,02 (d, 1H); 5,75 (d, 1H); 6,79

20 (s, 1H).

Polaarittomamman (lp) isomeerin, jonka retentioaika oli 3,76 minuuttia samoissa olosuhteissa kuin edellä, NMR liuotuksessa A oli seuraava: 1,0 (t, 3H); 1,83 (m, 2H); 3,28 (d, 1H); 3,43 (d, 1H); 3,58 (d, 1H); 3,69 (d, 1H); 4,43 (t, 1H); 5,03 (d, 1H); 5,71 (d, 1H); 6,77 (s, 1H).

25 24. NMR liuotuksessa A: 0,94 (t, 3H), 1,79 (kvintetti, 2H), 3,34 (d, 1H); 3,56 (d, 1H); 4,05 (br, 1H); 4,22 (s, 3H); 4,37 (t, 1H); 4,47 (br, 1H); 5,03 (d, 1H); 5,69 (d, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,6 (br, 1H); 7,92 (br, 1H); 8,9 (d, 1H)).

30 Retentioaika 6,8 minuuttia käänteisfaasi-Partisil PXS 10/25 ODS-2-kolonissa, käytettäessä eluenttina seosta metanoli/vesi/TFA tilavuussuhteessa 40:60:0,2.

35 25. NMR liuotuksessa A: 1,65 (m, 4H), 2,03 (m,

4H); 3,34 (d, 1H); 3,61 (d, 1H); 4,25 (d, 1H); 4,65 (d, 1H); 5,03 (d, 1H); 5,72 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,67 (d, 1H); 8,1 (d, 1H); 8,7 (d, 1H).

26. Lähtöaine oli 2,3-dihydro-7-metyyli-tiotiatsolo-

5 $\overline{[2,3-a]}$ pyrimidinium-tetrafluoriboraatti.

27. NMR liuottimessa A: 1,67 (m, 4H), 2,04 (m, 4H); 3,27 (d, 1H); 3,58 (d, 1H); 3,69 (t, 2H); 4,22 (d, 1H); 4,55 (d, 1H); 4,6 (t, 2H); 5,04 (d, 1H); 5,73 (d, 1H); 6,67 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 8,12 (d, 1H).

10 28. Lähtöainetta valmistettiin liuottamalla 1-(2-syano-
tiatsol-4-yyli)-metyyli-4-metyylitio-
pyridiniumkloridia (242 mg) dikloorimetaanin (11 ml) ja TFA:n (2 ml) seok-
seen, jäädyttämällä jäällä, ja käsittelemällä 3-kloori-
peroksibentsoehapon (232 mg) kanssa. 40 minuutin sekoit-
15 tamisen jälkeen liuottimet haihdutettiin pois ja jäännös-
tä käsiteltiin veden (8 ml) kanssa ja uutettiin eetteril-
lä (3:1:1 5 ml:n erällä). Vesikerrosta, joka sisälsi 1-
(2-syano-
tiatsol-4-yyli)-metyyli-4-metyylisulfinyyli-
pyridiniumsuoloja, käytettiin sellaisenaan.

20 29. NMR liuottimessa A: 1,82 (m, 2H), 2,37 (t, 4H); 3,29 (d, 1H); 3,52 (d, 1H); 4,21 (d, 1H); 4,41 (d, 1H); 5,04 (d, 1H); 5,53 (s, 2H); 5,72 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,95 (dd, 1H); 7,34 (dd, 1H); 8,17 (dd, 1H); 8,29 (s, 1H); 8,34 (dd, 1H).

25 30. Lähtöainetta valmistettiin kuten alaviitteessä 28, lähtemällä kuitenkin 4-metyylitio-1-(1,2,3-tiadiatsol-4-yyli)-metyylipyridinium-metaanisulfonaatista.

30 31. NMR liuottimessa A: 1,82 (m, 2H), 2,38 (t, 4H); 3,28 (d, 1H); 3,51 (d, 1H); 4,2 (d, 1H); 4,41 (d, 1H); 5,05 (d, 1H); 5,71 (d, 1H); 5,82 (s, 2H); 6,73 (s, 1H); 6,94 (dd, 1H); 7,35 (dd, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,43 (d, 1H); 9,26 (s, 1H).

35 32. NMR liuottimessa A: 1,41 (d, 3H), 3,27 (d, 1H); 3,51 (d, 1H); 4,21 (d, 1H); 4,51 (d, 1H); 4,59 (q, 1H); 5,06 (d, 1H); 5,74 (d, 1H); 5,86 (s, 2H); 6,76 (s, 1H); 6,95 (dd, 1H); 7,35 (dd, 1H); 8,27 (d, 1H); 8,45 (d, 1H); 9,27 (s, 1H).

Retentioaika 5,0 minuuttia käänteisfaasi-Partisil PXS 10/25 ODS-2-kolonnissa käytettäessä eluenttina seosta metanoli/vesi/TFA tilavuussuhteessa 35:65:0,2.

33. NMR liuottimessa A: 0,92 (t, 3H), 1,78 (kvintetti, 2H), 3,27 (d, 1H), 3,36 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,44 (t, 1H), 5,04 (d, 1H), 5,72 (d, 1H), 5,86 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,26 (s, 1H).

Retentioaika 7,6 minuuttia käänteisfaasi-Partisil PXS 10/25 ODS-2-kolonnissa käytettäessä eluenttina seosta metanoli/vesi/TFA tilavuussuhteessa 35:65:0,2.

34. Lähtöainetta valmistettiin kuten alaviitteessä 28, lähtemällä kuitenkin 1-(E-3-syano-3-metyyliallyyli)-4-metyyllitiopyridiniumbromidista, ja käyttämällä kaksi ekvivalenttia 3-klooriperoksisibentsoehappoa, jolloin saatiin pääasiallisesti 1-(E-3-syano-2-metyyliallyyli)-4-metaanisulfonylipyridiniumbromidia.

35. NMR liuottimessa A: 0,95 (t, 3H), 1,8 (kvintetti, 2H), 1,96 (d, 3H); 3,29 (d, 1H); 3,54 (d, 1H); 4,24 (d, 1H); 4,43 (d, 1H); 4,45 (t, 1H); 4,93 (s, 2H); 5,06 (d, 1H); 5,23 (d, 1H); 5,74 (d, 1H); 6,78 (s, 1H); 6,96 (dd, 1H); 7,31 (dd, 1H); 8,01 (dd, 1H); 8,19 (dd, 1H).

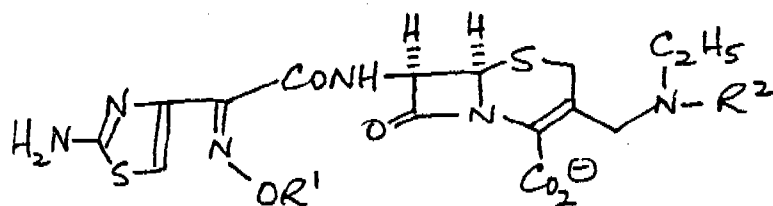
Retentioaika 4,3 minuuttia käänteisfaasi-Partisil PXS 10/25 ODS-2-kolonnissa, käytettäessä eluenttina seosta metanoli/vesi/TFA tilavuussuhteessa 40:60:0,2.

36. NMR liuottimessa A: 1,67 (br, 4H), 2,0 (br, 4H); 3,31 (d, 1H); 3,61 (d, 1H); 4,24 (s + m, 4H); 4,46 (d, 1H); 5,01 (d, 1H); 5,71 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 7,6 (m, 1H); 7,82 (m, 1H); 8,84 (d, 1H).

Esimerkki 219

Toistettiin esimerkkien 7-14 yleinen menetelmä, käyttämällä DMF:a liuottimena, ympäristön lämpötilassa, sopivien lähtöaineiden yhteydessä. Tuotteita jatkositeltiin kromatografioimalla Diaion CH20P-hartsilla, eluoimalla CH₃CN/vesi-seoksin. Valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

5

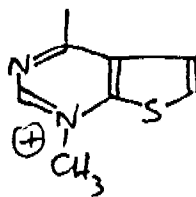


10

Esimerkki nro	R ¹	R ²	Saanto Alaviitteet %
------------------	----------------	----------------	-------------------------

15

219 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CHCO}_2\text{H} \end{array}$
(m.p. isomeeri)



48 1, 2, 3

20

Alaviitteet:

1. Lähtöaine oli 1-metyyli-4-metyylitiotieno[2,3-d]-pyridinium-tetrafluoriboraatti.

2. NMR liuottimessa A: 1,29 (t, 3H), 1,38 d),

3H); 3,21 (d, 1H); 3,44 (d, 1H); 4,01 (s + m, 5H); 4,56

25 (q, 1H); 4,86 (d, 1H); 5,05 (d, 1H); 5,22 (d, 1H); 5,74

(d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,9 (d, 1H); 8,81 (s, 1H).

Retentioaika 5,1 minuuttia käänteisfaasi-Partisil PXS

10/25 ODS-2-kolonissa, käytettäessä eluenttina seos-

30 ta metanoli/H₂O/TFA tilavuussuhteessa 40:60:0,2.

3. Kefalosporiini-väliyhdistettä voidaan valmistaa seuraavasti: Sekoitettuun liuokseen, jossa oli trietyyliamiinia (0,81 ml) metanolissa (50 ml), lisättiin 3-aminometyyli-7- $\bar{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karbo-

35 oksietoksi-imino)asetamido $\bar{7}$ kef-3-em-4-karboksyylihappoa

- (polaarisempaa isomeeria, 0,6 g), sen jälkeen natrium-syaniboorihydridiä (0,08 g). 40 minuutin kuluessa lisättiin liuos, jossa oli asetaldehydiä (0,07 ml) metanolissa (5 ml), sitten liuotin poistettiin ja jäännös
- 5 liuotettiin veteen (100 ml). Sen jälkeen kun pH oli alennettu arvoon 3,5, liuos pantiin kolonniin, jossa oli Diaion CHP20P-hartsia. Eluotaessa seoksella $H_2O:CH_3CN$ (95:5) saatiin 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksietoksi-imino)asetamido-7-3-etyyliaminometyyli-
- 10 kef-3-em-4-karboksyylihappoa (polaarisempaa isomeeria), jonka NMR liuottimessa A oli: 1,19 (t, 3H), 1,43 (d, 3H); 2,94 (q, 2H); 3,37 (d, 1H); 3,41 (d, 1H); 3,6 (d, 1H); 3,76 (d, 1H); 4,61 (q, 1H); 5,03 (d, 1H); 5,75 (d, 1H); 6,78 (s, 1H).
- 15 Retentioaika 3,25 minuuttia käänteisfaasi-Partisil PXS 10/25 ODS-2-kolonniissa, käytettäessä eluenttina seosta metanoli/vesi/etikkahappo tilavuussuhteessa 25:75:1.

Esimerkki 220

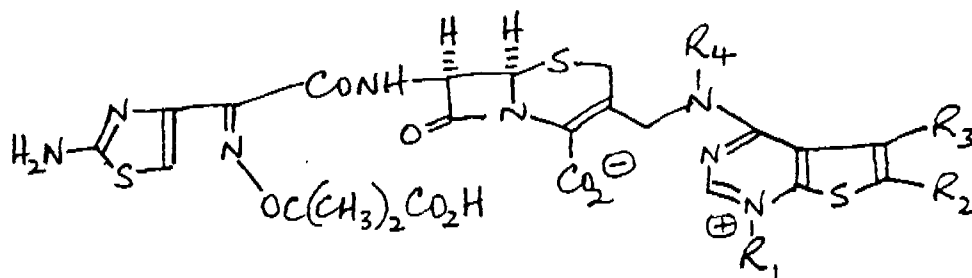
- Kuiva dikloorimetaani (5 ml) jäähdytettiin -10° :
- 20 seen ja lisättiin oksalyylikloridia (1,15 mmoolia), ja sen jälkeen DMF:a (1,15 mmoolia), ja seosta sekoitettiin $-15 - -10^{\circ}C$:ssa tunnin ajan. Tähän lisättiin sitten 1-((Z)-kloorietyleeni-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)-etikkahappoa (1 mmooli), ja sen jälkeen N-metyylimor-
- 25 foliinia (1,15 mmoolia), ja seosta sekoitettiin tunnin ajan $-15 - -10^{\circ}C$:ssa.

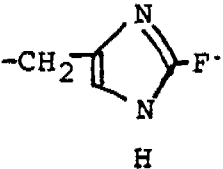
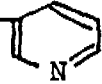
- Toisessa pullossa liuosta, jossa oli 7-amino-3-(1-metyyli-4-pyridino)-aminometyylikef-3-em-4-karboksyylihappoa (1,15 mmoolia), osittaisena suolanaan 1,76
- 30 moolin kanssa TFA:a dimetyyliasetamidissa (6 ml), käsiteltiin N-metyylimorfoliinin (2,08 mmoolia) kanssa, ja pulloon, jossa oli aktivoitua happoa, lisättiin injektio-
- laitteen avulla ruusunpunainen suspensio ja sen jälkeen N-metyylimorfoliinia (1,15 mmoolia). Sen jälkeen kun
- 35 oli sekoitettu tunnin ajan $-10^{\circ}C$:ssa ja tunnin ajan ympä-

ristön lämpötilassa, seos suodatettiin. Liuos haihdu-
tettiin kuiviin ja deformatiivisesti liuottamalla metano-
liin (20 ml) ja käsittelemällä väkevällä kloorivetyhapol-
la (0,5 ml) ympäristön lämpötilassa 2 tunnin ajan. Meta-
nolin poistamisen jälkeen jäännös liuotettiin veteen, ja
pH säädettiin NaHCO_3 :n vesiliuoksella arvoon 5,2, ja tuo-
te puhdistettiin kromatografioimalla Diaion CHP20P-hart-
silla, jolloin saatiin 7- β -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-
(Z)-kloorimetyleeniasetamido-3-(1-metyyli-4-pyridinio)-
aminometyylikef-3-em-4-karboksyylihappoa, 5 %:n saannoin
jonka NMR liuotuksessa A oli seuraava: 3,27 (d, 1H), (d,
1H), 3,5 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,19 (d, 1H), 4,41 (d, 1H),
5,07 (d, 1H), 5,66 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,82 (s, 1H),
6,89 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

Esimerkit 221-228

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 3-aminometyy-
li-7- β -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-
metyylietoksi-imino)asetamido-3-em-4-karboksyylihappo-
poa (240 mg, 0,5 mmoolia) ja trietyyliamiinia (200 μ l,
1,4 mmoolia) etanolissa (10 ml) 25°C:ssa, lisättiin
1-metyyli-4-metyyli-tiokinatsoliniumjodidia (160 mg,
0,5 mmoolia). 1,5 tunnin kuluttua liuos haihdutettiin
kuiviin vakuuissa, jäännös liuotettiin veteen (10 ml)
liuos tehtiin happameksi ylimäärin käytetyllä 5-tila-
vuusprosenttisella etikkahapon vesiliuoksella ja liuke-
nematon aine suodatettiin pois. Suodos pantiin Diaion
HP20-kolonniin ja tuote puhdistettiin gradientti-elu-
oimalla metanolilla. Käyttämällä tätä yleistä menetel-
mää ja sopivaa kvaternääristä heterosyklistä yhdistettä
saatiin seuraavia yhdisteitä:



Esimerkki nro	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Saanto %	Alaviitteet
221	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	11	1, 2, 3
222	CH ₃	H	H	H	9	4, 5, 6
223	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	H	44	7, 8, 6
224	-CH ₂ -  -NO ₂	H	H	H	33	9, 10, 6
225	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	29	11, 12, 13, 5, 6
226	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	CH ₂ CH ₃	22	14, 15, 13, 8, 6
227	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	-CH ₂ - 	46	16, 17, 18, 19, 8, 6
228	CH ₃	H	H	-CH ₂ - 	35	20, 21, 22, 5, 6

Alaviitteet:

1. n.m.r. liuottimeassa A: - 1,41 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 2,52 (m, 6H); 3,49 (d, 1H); 3,72 (d, 1H); 3,94 (s, 3H); 4,26 (d, 1H); 4,82 (d, 1H); 5,02 (d, 1H); 5,76 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 8,74 (s, 1H).

2. 1,5,6-trimetyyli-4-metyyllitiotieno/ $\bar{2},3\text{-d}$ /pyrimidiinjodidia voidaan valmistaa seuraavasti: Liuosta, jossa oli 5,6-dimetyyli-4-metyyllitiotieno/ $\bar{2},3\text{-d}$ /pyrimidiiniä CH_2Cl_2 :ssa, käsiteltiin trimetyylioksonium-tetrafluoriboraatin kanssa ja sekoitettiin, argonin suojaamana, huoneen lämpötilassa yön ajan. Liuos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin valkeata kiinteätä ainetta. NMR d_6DMSO :ssa: 2,6 (s, 6H), 2,8 (s, 3H), 4,2 (s, 3H), 9,4 (s, 1H).
- 10 3. 5,6-dimetyyli-4-metyyllitiotieno/ $\bar{2},3\text{-d}$ /pyrimidiiniä voidaan valmistaa seuraavasti: Liuosta, jossa oli 5,6-dimetyyli-1H-tieno/ $\bar{2},3\text{-d}$ /pyrimidin-4-onia CH_3CN :ssa, käsiteltiin 3 tuntia kiehuaen Lawesson'in reagenssin kanssa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteen yhdistettiin ja uutettiin useaan kertaan 2-norm. NaOH:lla. Vesiuutteet tehtiin happameksi HCl:llä ja uutettiin uudelleen etyyliasetaatilla, uutteen pestiin vedellä, kuivatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Näin saatu raaka 5,6-dimetyyli-1H-tieno/ $\bar{2},3\text{-d}$ /pyrimidiini-4-tioni ($M^+ = 196$) alkyloitiin metyylijodidilla natriumhydroksidin vesiliuoksessa, jolloin saatiin, piidioksidilla kromatografioinnin jälkeen, 5,6-dimetyyli-4-metyyllitiotieno/ $\bar{2},3\text{-d}$ /pyrimidiiniä. NMR CDCl_3 :ssa: 2,5 (s, 6H), 2,6 (s, 3H), 8,7 (s, 1H).
- 20 Tämä tuote kvaternoitiin lämmittämällä ylimäärin käytetyn metyylijodidin kanssa 18 tuntia kiehuaen.
4. NMR liuotuksessa A: 1,4 (s, 3H), 1,44 (s, 3H); 3,46 (d, 1H); 3,62 (d, 1H); 4,02 (s, 3H); 4,55 (d, 1H); 4,9 (d, 1H); 5,02 (d, 1H); 5,82 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,85 (s, 1H).
- 30 5. 1-metyyli-4-metyyllitiotieno/ $\bar{2},3\text{-d}$ /pyrimidinium-tetrafluoriboraattia valmistettiin 4-metyyllitiotieno/ $\bar{2},3\text{-d}$ /pyrimidiinistä ja trimetyylioksonium-tetrafluoriboraatista samanlaisella menetelmällä, joka on esitetty alaviitteessä 2. NMR d_6DMSO :ssa: 2,9 (s, 3H), 4,34 (s, 3H), 7,88 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 9,52 (s, 1H).

6. 4-metyylitiotieno/ $\sqrt{2}$,3-d $\sqrt{7}$ pyrimidiiniä valmistettiin 1H-tieno/ $\sqrt{2}$,3-d $\sqrt{7}$ pyrimidin-4-onista kaksivaiheisella menetelmällä, joka oli analoginen alaviitteessä 3 esitetyn menetelmän kanssa. NMR CDCl₃:ssa: 2,72 (s, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,85 (s, 1H).
7. NMR liuottimessa A: 1,36 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); 3,36 (d, 1H); 3,6 (d, 1H); 4,56 (d, 1H); 4,88 (d, 1H); 5,04 (d, 3H); 5,42 (d, 1H); 5,48 (d, 1H); 5,75 (d, 1H); 6,04 (m, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,92 (s, 1H).
8. 1-allyyli-4-metyylitiotieno/ $\sqrt{2}$,3-d $\sqrt{7}$ pyrimidiniumbromidia valmistettiin 4-metyylitiotieno/ $\sqrt{2}$,3-d $\sqrt{7}$ pyrimidiinistä ja allyylibromidista kiehuvaassa asetonitriilissä. Ylimääräinen allyylibromidi ja liuotin poistettiin haihduttamalla. NMR d₆DMSO:ssa: 2,9 (s, 3H); 5,45 (d, 2H); 5,6 (d, 1H); 5,75 (d, 1H); 6,18 (m, 1H); 7,88 (d, 1H); 8,32 (d, 1H); 9,72 (s, 1H).
9. NMR liuottimessa A: 1,42 (s, 3H), 1,44 (s, 3H); 3,40 (d, 1H); 3,62 (d, 1H); 4,6 (d, 1H); 4,92 (d, 1H); 5,08 (d, 1H); 5,76 (d, 1H); 5,84 (s, 2H); 6,74 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,24 (d, 1H); 9,18 (s, 1H).
10. 4-metyylitio-1-p-nitrobentsyyli-tieno/ $\sqrt{2}$,3-d $\sqrt{7}$ pyrimidiniumbromidia valmistettiin seuraavasti: 4-metyylitiotieno/ $\sqrt{2}$,3-d $\sqrt{7}$ pyrimidiiniä käsiteltiin CH₃CN:ssa p-nitrobentsyylibromidin kanssa ja liuosta kiehutettiin 8 tuntia. Liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä trituroitiin CH₂Cl₂:n kanssa. Liukenematon kiinteä aine suodattettiin erilleen ja kuivatettiin. NMR d₆DMSO:ssa: 2,94 (s, 3H); 6,16 (s, 2H); 7,82 (dd, 2H); 8,2 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 9,8 (s, 1H).
11. Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 3-etyyliamino-metyyli-7-/ $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksyl-metyylietoksi-imino)asetamido/kef-3-em-4-karboksyylihappoa (260 mg, 0,5 mmoolia) DMF:ssa (5 ml), lisättiin

- tietyyliamiinia (150 μ l, 1,1 mmoolia), ja sen jälkeen 1-metyyli-4-metyylitiotieno[2,3-d]pyrimidinium-tetrafluoriboraattia (150 mg, 0,53 mmoolia). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön ajan ennen kuin se kaadettiin H₂O:hon (100 ml). Liuoksen pH säädettiin arvoon 3,5 jääetikkahapolla ja liuos pantiin Diaion HP20SS-kolonneihin. Tuote eluoitiin käyttämällä H₂O:ta ja CH₃CN:a ja sopivat fraktiot kylmäkuivattiin.
12. NMR liuottimessa A: 1,35 (br, t, 3H), 1,43 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 3,38 (d, 1H); 3,54 (d, 1H); 4,06 (m, 2H); 4,06 (s, 3H); 4,79 (d, 1H); 5,16 (d, 1H); 5,28 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 6,71 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,85 (s, 1H).
13. 3-etyyliaminometyyli-7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido]kef-3-em-4-karboksyylihappoa valmistettiin seuraavasti: 3-aminometyyli-7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido]kef-3-em-4-karboksyylihappoa (2 g, 4 mmoolia) suspendoitiin metanoliiin (200 ml), ja lisättiin trietyyliamiinia (570 μ l, 4,1 mmoolia), ja sen jälkeen natriumsyaniboorihydridiä. Seosta sekoitettiin, argonin suojaamana, huoneen lämpötilassa ja sitä käsiteltiin, lisäämällä tiputtamalla 40 minuutin aikana liuos, jossa oli asetaldehydiä (276 μ l, 4,9 mmoolia) metanolissa (2 ml). 3 tunnin kuluttua metanoli haihdutettiin pois vakuuissa ja tuote puhdistettiin kromatografioimalla Diaion HP20SS-kolonissa käyttämällä gradientti-eluoinnissa H₂O:ta ja CH₃CN:a. Sopivat fraktiot yhdistettiin ja kylmäkuivattiin.
14. Noudatettiin alaviitteessä 11 esitettyä menetelmää, lähtemällä kuitenkin 1-allyyli-4-metyylitiotieno[2,3-d]pyrimidiniumbormidista.

15. NMR liuottimessa A: 1,32 (t, 3H), 1,45 (br, s, 6H), 3,24 (d, 1H); 3,46 (d, 1H); 4,10 (m, 2H); 4,91 (d, 1H); 5,08 (d, 1H); 5,26 (d, 1H); 5,45 (d, 1H); 5,52 (d, 1H); 5,72 (d, 1H); 6,05 (m, 1H); 6,7 (s, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,89 (s, 1H).

16. Noudatettiin alaviitteessä 11 esitettyä menetelmää, lähtemällä kuitenkin yhdisteistä 3-(2-fluori-1H-imidatsol-4-yyylimetyyli)aminometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido $\sqrt{7}$ -kef-3-em-4-karboksyylihappo ja 1-allyyli-4-metyyllitiotieno $\sqrt{2}$,3-d $\sqrt{7}$ pyrimidiniumbromidi.

17. NMR liuottimessa A: 1,42 (s, 3H), 1,46 (s, 3H); 3,12 (d, 1H); 3,37 (d, 1H); 4,93 (d, 1H); 4,97 (d, 1H); 5,0-5,1 (m, 4H); 5,18 (d, 1H); 5,44 (d, 1H); 5,5 (d, 1H); 5,72 (d, 1H); 6,02 (m, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,82 (s, 1H); 7,79 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,87 (s, 1H).

18. 3-(2-fluori-1H-imidatsol-4-yyylimetyyli)aminometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)-asetamido $\sqrt{7}$ kef-3-em-4-karboksyylihappoa valmistettiin 3-(2-fluori-1-trifenyyylimetyyli-imidatsol-4-yyylimetyyli)aminometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido $\sqrt{7}$ kef-3-em-4-karboksyylihapposta käsittelemällä CH₂-Cl₂:ssa huoneen lämpötilassa p-tolueenisulfonihappo-H₂O:n kanssa. Reaktioseos kaadettiin veteen ja vesikerros pantiin Diaion HP20SS-kolonniin. Tuotetta saatiin gradienttieluomalla seoksella CH₃CN/H₂O ja kylmäkuivaamalla sopivat fraktiot.

NMR liuottimessa A: 1,45 (br, s, 6H), 3,42 (d, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,68 (d, 1H); 3,83 (d, 1H); 3,92 (s, 2H); 5,03 (d, 1H); 5,75 (d, 1H); 6,76 (s, 1H); 6,93 (s, 1H).

19. 3-(2-fluori-1-trifenyyylimetyyli-imidatsol-4-yyylimetyyli)aminometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)-asetamido $\sqrt{7}$ kef-3-em-4-karboksyylihappoa valmistettiin 3-aminometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-

aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-l-karboksi-l-metyylietoksi-imino)asetamido⁷kef-3-em-4-karboksyylihaposta ja 2-fluori-4-formyyli-l-trifenyyylimetyyli-imidatsolistasta samantalaisella menetelmällä, joka on esitetty alaviitteessä 13.

- 5 NMR liuottimessa A: 1,44 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 3,32 (d, 1H), 3,4 (d, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,92 (s, 2H), 5,0 (d, 1H), 5,71 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,13 (d, 6H), 7,43 (m, 9H).

20. Noudatettiin alaviitteessä 11 esitettyä menetelmää
10 lähtemällä kuitenkin 3-(pyrid-3-yyylimetyyli)aminometyyli-7-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-l-karboksi-l-metyylietoksi-imino)asetamido⁷kef-3-em-4-karboksyylihaposta.

21. NMR liuottimessa A: 1,42 (s, 6H); 3,35 (br d, 1H); 3,54 (br d, 1H); 4,04 (s, 3H); 5,02 (d, 1H);
15 5,05-5,55 (m, 4H); 5,74 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,79 (br d, 1H); 7,92 (m, 2H); 8,48 (br s, 1H); 8,93 (s, 1H).

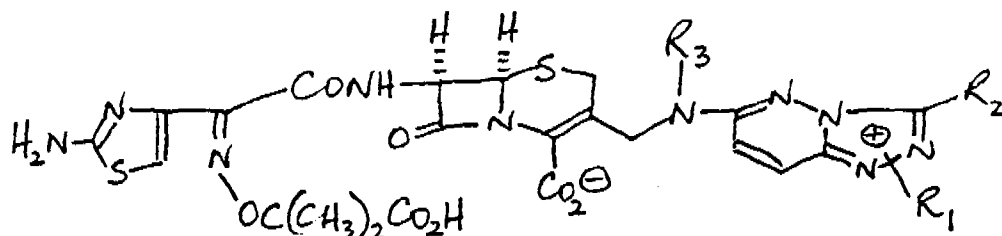
22. 3-(pyrid-3-yyylimetyyli)aminometyyli-7-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2((Z)-l-karboksi-l-metyylietoksi-imino)-
20 asetamido⁷kef-3-em-4-karboksyylihappoa valmistettiin noudattamalla alaviitteessä 3 esitettyä menetelmää, mutta käyttämällä aldehydinä 3-formyyliipyridiiniä.

- NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 3,39 (d, 1H), 3,48 (d, 1H); 3,65 (d, 1H); 3,73 (d, 1H); 4,12 (s, 2H);
25 5,02 (d, 1H); 5,76 (d, 1H); 6,76 (s, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,87 (d, 1H); 8,54 (br s, 1H); 8,62 (s, 1H).

Esimerkki 229-233

- Sekoitettuun suspensioon, jossa oli sopivaa 3-aminometyylikef-3-em-4-karboksyylihappoa (0,82 mmoolia) ja
30 trietyyliamiinia (1,8 mmoolia) DMF:ssa (10 ml) 25°C:ssa, lisättiin sopivaa 6-kloori-1,2,4-triatsolo⁴,3-b⁷pyridatsiniumjodidia (0,84 mmoolia). Yön ajan sekoittamisen jälkeen seos kaadettiin veteen (100 ml), pH säädettiin arvoon 3,5 jääetikkahapolla ja liuos suodatettiin. Suo-
35 dos pantiin Diaion HP20P-hartsikolonniin, ja tuotetta

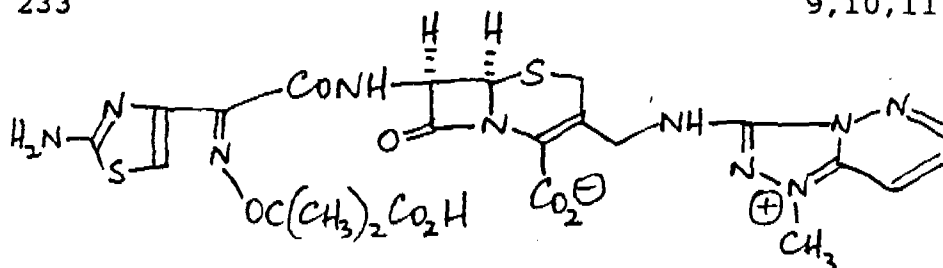
saatiin gradienttieluomalla käyttämällä vettä ja asetonitriiliä. Sopivat fraktiot kylmäkuivattiin.



Esimerkki nro	R ₁	R ₂	R ₃	Saanto %	Alaviitteet
229	2-CH ₃	H	H	8	1,2
230	1-CH ₃	H	H	21	3,4
231	1-CH ₃	Cl	H	16	5,6
232	1-CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	12	7,8,4

233

9,10,11



Alaviitteet:

1. NMR liuottimessa A: 1,46 (br, s, 6H), 3,42 (d, 1H); 3,65 (d, 1H); 4,0-4,2 (br s, 4H); 4,3-4,5 (br s, 1H); 5,04 (d, 1H); 5,75 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,3 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); noin 11,0 (s, 1H).
5
2. Triatsolopyridatsiniumsuolaa voidaan valmistaa seuraavasti: 6-kloori-1,3,4-triatsolo[4,3-b]pyridatsiinia käsiteltiin metanolissa metyylijodidin kanssa, ja liuosta kiehutettiin 2 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin sitten kuivaa eetteriä ja näin saatu saostunut kiinteä aine suodatettiin erilleen, pestiin pienellä määrällä eetteriä ja kuivattiin vakuuissa, s 238-40°C.
10
3. NMR liuottimessa A: 1,42 (s, 3H), 1,45 (s, 3H); 3,38 (d, 1H); 3,64 (d, 1H); 4,1 (br s, 4H); 4,38 (m, 1H); 5,02 (d, 1H); 5,73 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,53 (bs, 1H); 8,35 (d, 1H); 9,65 (s, 1H).
15
4. 6-kloori-1-metyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-b]pyridatsiniumjodidia voidaan valmistaa seuraavasti: 6-kloori-1,2,4-triatsolo[4,3-b]pyridatsiinia ja metyylijodidia kiehutettiin asetonitriilissä 4 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja reaktion aikana saostunut kiinteä aine suodatettiin erilleen, pestiin pienellä määrällä asetonitriiliä ja kuivattiin. sp. 208-210°C.
20
5. NMR liuottimessa A: 1,42 (s, 3H), 1,44 (s, 3H); 3,45 (d, 1H); 3,66 (d, 1H); 4,1 (m, 4H); 4,5 (d, 1H); 5,04 (d, 1H); 5,78 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,57 (m, 1H); 8,34 (d, 1H).
25
6. 3,6-dikloori-1-metyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-b]pyridatsiniumjodidia valmistettiin 3,6-dikloori-1,2,4-triatsolo[4,3-b]pyridatsiinista ja metyylijodidista asetonitriilissä. NMR d₆DMSO:ssa: 4,38 (s, 3H), 8,45 (d, 1H), 9,12 (d, 1H).
30
7. Valmistettu 3-etyyliaminometyyli-7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido $\sqrt{7}$ kef-3-em-4-karboksyylihaposta.
35

8. NMR liuottimessa A: 1,14 (t, 3H), 1,42 (s, 6H); 3,2 (d, 1H); 3,46 (d, 1H); 3,6 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 4,18 (s, 3H); 4,64 (m, 2H); 5,06 (d, 1H); 5,7 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 8,2 (br s, 1H); 8,52 (d, 1H); 9,69 (s, 1H).

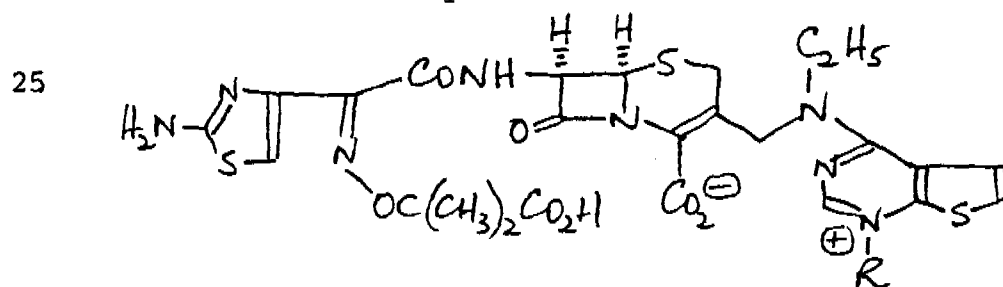
9. Trietyyliamiinin asemesta käytettiin natriumvetykarbonaattia. Saanto 3 %.

10. NMR liuottimessa A: 1,42 (s, 3H), 1,45 (s, 3H); 3,42 (d, 1H); 3,65 (d, 1H); 4,07 (s, 3H); 4,24 (d, 1H); 4,46 (d, 1H); 5,01 (d, 1H); 5,72 (d, 1H); 6,74 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,87 (d, 1H); 8,64 (dd, 1H); 8,91 (dd, 1H).

11. 3-kloori-1-metyyli-1,2,4-triatsolo[4,3-b]pyridatsiniumjodidia valmistettiin 3-kloori-1,2,4-triatsolo[4,3-b]pyridatsiinista ja metyylijodidista asetonitrilissä. Tuote erotettiin liuoksesta suodattamalla erilleen, pesemällä pienellä määrällä CH_3CN :a ja eetteriä ja kuivatettiin, sp 225-227°C.

Esimerkki 234

20 Toistettiin esimerkissä 221 esitetty menetelmä käyttämällä sopivaa 3-etyyliaminometyylikefem-yhdistettä ja kvaternääristä heterosyklistä yhdistettä, jolloin saatiin seuraavaa yhdistettä:



30	Esimerkki	R	Saanto-%	Alaviitteet
234		44	1, 2, 3	

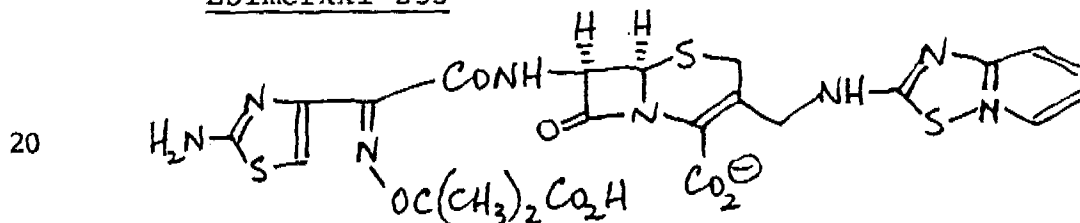
35

Alaviitteet:

1. NMR liuottimessa A: 1,34 (m, 3H), 1,42 (br, s, 6H); 2,08 (s, 3H); 3,38 (d, 1H); 3,53 (d, 1H); 4,02 (m, 2H); 4,80 (d, 1H); 5,14 (d, 1H); 5,2-5,45 (peitteinen s, d, 3H); 5,68 (s, 1H); 5,84 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,9 (d, 1H); 8,84 (s, 1H).

2. Mainitut kemialliset muutokset viittaavat todennäköisesti suurempaan E-isomeerimäärään, mutta NMR-spektri osoittaa myös vähäisemmän Z-isomeerimäärän läsnäolon.

3. Lähtöainetta valmistettiin 4-metyylitiotieno[2,3-d]-pyrimidiinistä ja 2-bromimetyyli-1-syanoprop-1-eenistä (E- ja Z-isomeerien seos suhteessa 9:1) CH_3CN :ssa. Sakka suodatettiin erilleen ja pestiin CH_3CN :lla ja kuivatettiin. NMR d_6 DMSO:ssa: 2,1 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 5,64 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 9,6 (s, 1H).

Esimerkki 235

3-aminometyyli-7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)asetamido]kef-3-em-4-karboksyylihappo (242 mg, 0,5 mmoolia) suspendoitiin DMF:iin (3 ml) ja veteen (1 ml) ja käsiteltiin 2-metyylitio-1,2,4-tiadiatsolo[2,3-a]pyridiniumbromidin (132 mg, 0,5 mmoolia) kanssa ja sitten veteen (0,5 ml) suspendoidun natriumvetykarbonaatin (240 mg, 2,5 mmoolia) kanssa. Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön ajan ennen kuin se laimennettiin vedellä (25 ml) ja pantiin Diaion HP20SS-kolonneihin. Asetonitriili/vesiseoksen gradienttiseluoinnin jälkeen tuotetta saatiin kylmäkuivaamalla sopivat fraktiot. Saanto 11 %.

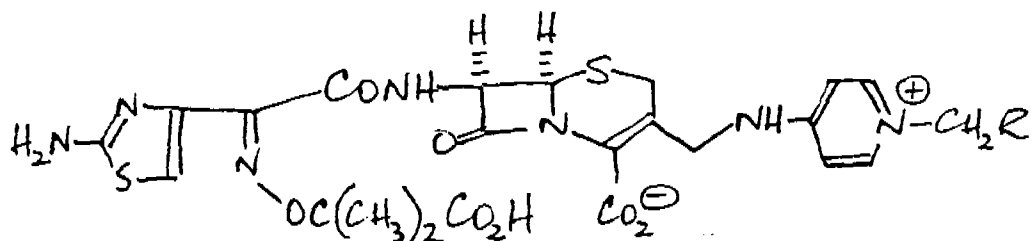
35 NMR liuottimessa A: 1,45, (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 3,64 (d, 1H),

3,76 (d, 1H); 4,34 (d, 1H); 4,88 (d, 1H); 5,07 (d, 1H);
 5,78 (d, 1H); 6,73 (s, 1H); 7,0 (m, 1H); 7,13 (d, 1H);
 7,72 (m, 1H); 8,17 (dd, 1H).

Esimerkit 236-245

Liuosta, jossa oli 3-aminometyyli-7- β -(2-amino-
 tiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)-
 asetamido γ kef-3-em-4-karboksyylihappoa (0,5 mmoolia) ja
 5 NaHCO_3 :a (2,5 mmoolia) vedessä (5 ml), käsiteltiin sopi-
 van kloori- tai metyyliisulfinyyli-substituoidun kvater-
 näärisen heterosyklisen yhdisteen kanssa huoneen läm-
 pötilassa 18 tuntia. Liuos tehtiin happameksi etikka-
 hapolla ja kaiken sakan uudelleen liuottamiseksi lisät-
 10 tiin riittävästi natriumasetaattia. Tuote eristettiin
 kromatografioimalla HP20-kiertokolonnissa, eluoimalla
 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ -seoksin ja kylmäkuivaamalla sitten sopivat frak-
 tiot. Saatiin seuraavia yhdisteitä:

15



20

Esimerkki	R	Saanto-% Alaviitteet	
236		34	1, 2
237		36	3, 4
238		27	5, 6
239		26	7, 8
240		33	9, 10
241		57	11, 12
242		48	13, 14
243		16	15, 16

Alaviitteet:

1. NMR liuottimessa A: 1,45 (2 x s, 6H), 3,4 (q, 2H); 4,3 (q, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,45 (s, 2H); 5,7 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 6,9-8,5 (6xm, 8H).
- 5 2. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin lisäämällä 4-hydrok-sipyridiiniä (10 mmoolia) sekoitettuun suspensioon, jossa oli heksaanilla pestyä natriumhydridiä (10 mmoolia) DMF:ssä (15 ml). Tähän liuokseen lisättiin liuos, jossa oli 4-kloorimetyylipyridiiniä (10 mmoolia) eetterissä
- 10 (5 ml), (saatu käsittelemällä vastaavaa 4-kloorimetyyli-pyridiini-hydrokloridia NaHCO_3 :n kanssa vesiliuoksessa, uuttamalla eetterillä ja kuivaamalla), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Liuottimet haihdutettiin pois, ja jäännös puhdistettiin MPLC:n avulla,
- 15 Merck'in silikageelillä 9385, eluoimalla seoksen metanoli/ CH_2Cl_2 suhtein 8-10:92-90, jolloin saatiin 1-(2-pyridyylimetyyli)pyrid-4-onia. Saanto 65 %. NMR CDCl_3 :ssa: 5,0 (s, 2H), 7,2-7,8 (m, 4H), 6,35 (d, 2H), 8,6 (d, 2H).
- 20 Tätä pyridonia (1,5 mmoolia) ja tosyylidikloridia (1,65 mmoolia) lämmitettiin DMF:ssä 80°C :ssa 45 minuuttia, liuotin haihdutettiin pois, ja jäännöstä trituroitiin CH_2Cl_2 :n kanssa, jolloin saatiin 4-kloori-1-(2-pyridyylimetyyli)pyridiniumtosylaattia 70 %:n saannoin.
- 25 NMR $d_6\text{DMSO}$:ssa: 2,3 (s, 3H), 6,0 (s, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,4-8,6 (m, 6H), 9,15 (d, 2H).
3. NMR liuottimessa A: 1,45 (2 x s, 6H), 3,4 (q, 2H), 4,3 (q, 2H); 5,1 (d, 1H); 5,35 (s, 2H); 5,8 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,95 (q, 1H); 7,1 (q, 1H); 7,4 (d,
- 30 2H); 8,2 (d, 1H); 8,3 (d, 2H); 8,4 (d, 1H).
4. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin seuraavasti: Liuos, jossa oli 4-kloorimetyyli-1-oksidopyridiniumkloridia (5 mmoolia) eetterissä, tehtiin emäksiseksi NaHCO_3 -liuoksella. Eetteriliuos erotettiin ja kuivattiin, lisättiin 4-metyylitiopyridiiniä, liuotin haihdutettiin
- 35

pois ja jäännöstä pidettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Trituroimalla saatiin 4-metyylitio-1-(1-oksidopyrid-4-yylimetyyli)pyridiniumkloridia. NMR d_6 DMSO:ssa: 2,7 (s, 3H); 5,75 (s, 2H); 7,6 (d, 2H); 8,0 (d, 2H); 8,25 (d, 2H); 9,05 (d, 2H).

Tämä tiometyyliyhdiste (2 mmoolia) suspendoitiin CH_2Cl_2 :iin (10 ml) $0^\circ C$:ssa, ja lisättiin liuoksen saamiseen riittävä määrä TFA:a. Lisättiin MCPBA:n (2 mmoolia) liuos CH_2Cl_2 :ssa (3 ml), ja liuoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, minkä jälkeen sekoitettiin tunnin ajan. Liuottimet haihdutettiin pois, ja jäännöstä trituroitiin useaan kertaan eetterin kanssa ylimääräisen MCPBA:n poistamiseksi, jolloin saatiin 4-metyylisulfinyyli-1-(1-oksidopyrid-4-yylimetyyli)-pyridiniumkloridia, jota käytettiin enempää puhdistamatta tai karakterisoimatta.

5. NMR liuottimessa A: 1,4 (2 x s, 6H), 3,35 (q, 2H), 4,3 (q, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,45 (s, 2H); 5,7 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 6,5-8,4 (6xm, 8H).

6. Pyridinium-lähtösuolaa valmistettiin alaviitteen 4 menetelmällä, paitsi että reagensseja lämmitettiin yhdessä homogeenisen sulatteen muodostamiseksi, minkä jälkeen lämmitettiin $100^\circ C$:ssa 15 minuuttia, jäähdytettiin ja trituroitiin CH_2Cl_2 :n kanssa. NMR d_6 DMSO:ssa: 2,7 (s, 3H), 5,9 (s, 2H), 7,5, 7,95 ja 8,35 (m, 6H), 8,95, (d, 2H). Metyylitio-yhdiste hapetettiin sitten halutuksi metyyliisulfinyyli-yhdisteeksi alaviitteessä 4 esitetyllä tavalla.

7. Reaktioliuotin oli H_2O/CH_2CN (4:1).

8. NMR liuottimessa A: 1,45 (2 x s, 6H), 3,4 (q, 2H), 4,3 (q, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,4 (s, 2H); 5,7 (d, 1H); 6,7 (s, 1H), 6,95 (q, 1H); 7,4 (q, 1H); 7,55 (s, 2H); 8,15 (q, 1H); 8,35 (q, 1H).

8. Pyridinium-lähtösuolaa valmistettiin 4-bromimetyyli-2,6-diklooripyridiinistä muuten alaviitteen 4 menetelmällä, paitsi että tämän lähtöaineen annettiin reagoida

- eksotermisesti 4-metyylitio-pyridiinin kanssa, siten, että reaktioseos pidettiin 40^o:n alapuolella kunnes reaktio oli suurin piirtein tapahtunut loppuun, minkä jälkeen lämmitettiin 5 minuuttia 100^o:ssa. Tuote kiteytettiin seoksesta HCl/etanolli. NMR d₆DMSO:ssa: 2,75 (t, 3H), 5,95 (s, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,95 (d, 2H), 9,05 (d, 2H). Metyylitio-yhdiste hapetettiin halutuksi metyyli-sulfinyyli-yhdisteeksi kuten alaviitteessä 4. NMR d₆-DMSO/-CDCl₃-seoksessa: 2,95 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 7,7 (s, 2H), 8,4 (d, 2H), 9,3 (d, 2H).
9. NMR liuottimessa A: 1,4 (2 x s, 6H), 2,25 (s, 3H); 3,4 (q, 2H); 4,3 (q, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,3 (s, 2H); 5,7 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,25 (d), 8,05 (d, 1H); 8,8 (d, 1H).
10. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin seuraavasti: 5-hydroksimetyyli-6-metyyliurasiilia (15 mmoolia) suspendoitiin jäätikkahappoon (10 ml) ja seos kyllästettiin HCl-kaasulla, minkä jälkeen kiehutettiin 1/2 tuntia kunnes kiinteä aine oli liuennut, ja suodatettiin. Jäähdytetäessä saatiin 5-kloorimetyyli-6-metyyliurasiilia, NMR d₆ DMSO:ssa: 2,15 (s, 3H), 4,45 (s, 2H). Tätä yhdistettä käsiteltiin liuoksen kanssa, jossa oli 4-metyylitio-pyridiiniä CH₂Cl₂:ssa, liuotin haihdutettiin pois, jännöstä lämmitettiin 100^o:ssa 10 minuuttia. Se pysyi kauttaaltaan kiinteänä, mutta kuitenkin muodostui haluttua kvaternääristä suolaa. Saanto 93 %. NMR d₆ DMSO:ssa: 2,25 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 5,3 (s, 2H), 7,8 (d, 2H), 8,7 (d, 2H). Tämä aine hapetettiin halutuksi 4-metyyli-sulfinyyli-lähtöaineeksi kuten alaviitteessä 4.
11. NMR liuottimessa A: 1,45 (2 x s, 6H), 2,1 (s, 3H); 2,45 (s, 3H); 3,4 (q, 2H); 4,3 (q, 2H); 5,0 (d, 1H); 5,2 (s, 2H); 5,7 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,9 (q, 1H); 7,3 (q, 1H); 8,0 (q, 1H); 8,25 (q, 1H).
12. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin alaviitteen 4 menetelmällä. 4-metyylitio-pyridiniumsuolan NMR d₆ DMSO:ssa:

- 2,15 (s, 3H), 2,5 (s), 2,7 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,85 (d, 2H). Yhdiste hapetettiin halutuksi 4-metyylisulfinyyli-lähtöaineeksi kuten alaviitteessä 4.
13. NMR liuottimessa A: 0,8-1,0 (m, 4H), 1,45 (2xs, 6H); 1,9 (osittain liuotinpiikkien peittämä), 3,4 (q, 2H); 4,3 (q, 2H); 5,0 (s, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,7 (d, 1H); 6,0 (s, 1H); 6,7 (s, 1H); 6,9 (d, 1H); 7,15 (d, 1H); 8,0 (d, 1H); 8,15 (d, 1H).
14. Pyridinium-lähtösuolaa saatiin seuraavasti: 6-kloorimetyyli-2-syklopropyyli-4-hydroksipyridiiniä (10 mmoolia) ja 4-metyylitiopyridiiniä (10 mmoolia) sekoitettiin perusteellisesti keskenään ja lämmitettiin 100^o:ssa 1/2 tuntia. Seos sulii osittain, muuttuen sitten uudelleen kiinteäksi. Jäähdytettäessä tuotetta trituroitiin CH₂Cl₂:n kanssa, jolloin saatiin 4-metyylitiopyridiniumsuolaa. Saanto 73 %. NMR d₆ DMSO:ssa: 0,6-1,1 (m, 4H), 2,0 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 6,2 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,7 (d, 2H). Tämä tuote hapetettiin halutuksi 4-metyylisulfinyyli-pyridiniumsuolaksi kuten alaviitteessä 4.
15. NMR liuottimessa A: 1,4 (s, 6H), 3,1 (s, 3H), 3,4 (q, 2H); 4,3 (q, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,3 (s, 2H); 5,75 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,7 (d, 1H); 6,9-8,45 (m, 5H).
16. Pyridinium-lähtösuolaa, tässä tapauksessa tetrafluoriboraattia, saatiin antamalla 5-bromimetyyli-1-metyyliisatiinin reagoida 4-metyylitiopyridiinin kanssa, jolloin saatiin 1-(1-metyyliisatinyylimetyyli)-4-metyylitiopyridiniumbromidia, sp. 227,5-228,5 (kiteytetty etanolista). Tämä suola liuotettiin metanoli/H₂O-seokseen, tilavuussuhde 1:1, (30 ml) ja liuosta sekoitettiin lisättäessä hopeatetrafluoriboraattia (1 mmooli) vedessä (5 ml). Keltainen hopeabromidi suodatettiin pois piimaan läpi, suodatinkakku suspendoitiin veteen (50 ml) ja suodatettiin uudelleen, ja suodokset yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin haluttua tetrafluoriboraattisuolaa.

Esimerkki 244-245

7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)-asetamido $\sqrt{3}$ -3-etyyliaminometyylikef-3-em-4-karboksyylihappoa (205 mg) liuotettiin seokseen, jossa oli natriumvetykarbonaattia (336 mg) vedessä (5 ml) ja asetonitriiliä (5 ml). Lisättiin 5-kloori-1-(4-nitrobentsyyli)-pyridiniumkloridia (168 mg), sekoitettiin 10 minuuttia liuoksen saamiseksi, sitten pidettiin paikoil-

10 laan huoneen lämpötilassa yön ajan. Liuotin haihdutettiin pois, ja jäännös puhdistettiin ajamalla RP18-kolon-

nissa (natriumsuolan muodossa), eluoimalla H₂O/CH₃CN-seoksin 100-70:0,30, jolloin saatiin 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)-asetamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{N}$ -(1-p-nitrobentsyyli-4-pyridinio)-N-etyyli $\sqrt{7}$ aminometyylikef-3-em-4-karboksyylihappoa. Saanto 27,5 %.

NMR liuottimessa A:

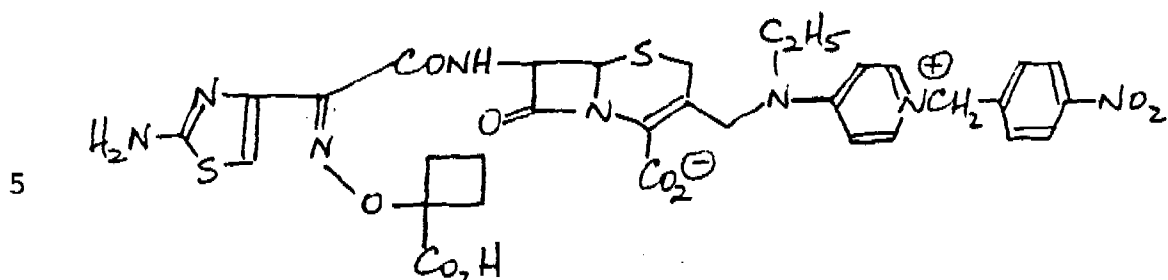
1,1 (t, 3H), 1,45 (2xs, 6H); 3,2-3,7 (m, 4H); 4,5-4,7 (q, 2H); 5,15 (d, 1H); 5,55 (s, 2H); 5,85 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 7,1-7,4 (m, 2H); 7,7 (d, 2H); 8,3 (d, 2H); 8,45 (d, 2H).

Samalla tavalla, käyttämällä vastaavaa N-karboksimetyyli-kefem-yhdistettä, saatiin 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)-asetamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{N}$ -karboksimetyyli-N-(1-p-nitrobentsyyli-4-pyridinio $\sqrt{7}$ -aminometyylikef-3-em-4-karboksyylihappoa. Saanto 19 %.

NMR liuottimessa A: 1,4 (2 x s, 6H), 3,25-3,6 (q, 2H); 4,4 (s, 2H); 4,6 (s, 2H); 5,15 (d, 1H); 5,55 (s, 2H); 5,85 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 7,05-7,2 (m, 1H); 7,4- 7,55 (m, 1H); 7,6-7,7 (d, 2H); 8,2-8,3 (d, 2H); 8,4-8,6 (m, 2H).

Esimerkki 246

Toistettiin esimerkin 244 menetelmä käyttämällä sopivaa N-substituoitua kefem-lähtöainetta, jolloin saatiin seuraavaa yhdistettä:



10

N.m.r. liuottimessa A: 1,15 (t, 3H); 1,7-1,9 (m, 2H); 2,2-2,5 (m, 4H); 3,0-3,5 (q, 2H); 3,5-3,8 (m, 2H); 4,4-4,8 (q, 2H); 5,05 (d, 1H); 5,5 (s, 2H); 5,7 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 7,05-7,25 (m, 1H); 7,6-7,7 (m, 3H); 8,2-8,3 (d, 2H); 8,35-8,4 (d, 2H).

15

Esimerkki 247

3-asetoksimetyyli-7- β -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksisyklobutylioksi-imino)asetamido γ kef-3-em-4-karboksyylihappoa (460 mg) suspendoitiin veteen (20 ml), jossa oli liuoksen saamiseen riittävä määrä NaHCO_3 :a. Lisättiin 5-amino-2-metyyli-isokinoliniumjodidia (244 mg), ja liuosta lämmitettiin argonin suojajana 3 tuntia 85°C :ssa, pitämällä pH arvossa 7,5 lisäämällä pienin määrin etikkahappoa tai NaHCO_3 :n vesiliuosta. Liuos jäähdytettiin, pH säädettiin arvoon 5 etikkahapolla, ja juoksutettiin HP20SS-hartsikolonnein. Kolonnein eluoitiin $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ -seoksen 100-80:0-20. Tuotetta, 7- β -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksisyklobutylioksi-imino)asetamido γ kef-3- β -(2-metyyli-5-isokinolinio)-aminometyyli γ kef-3-em-4-karboksyylihappoa sisältävät fraktiot yhdistettiin ja kylmäkuivattiin. NMR liuottimessa A: 1,85 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 4,4 (m, 2H); 4,4 (s, 3H); 5,05 (d, 1H); 5,75 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,75 (t, 1H); 8,54 (d, 1H); 8,65 (d, 1H); 9,7 (s, 1H).

20

25

30

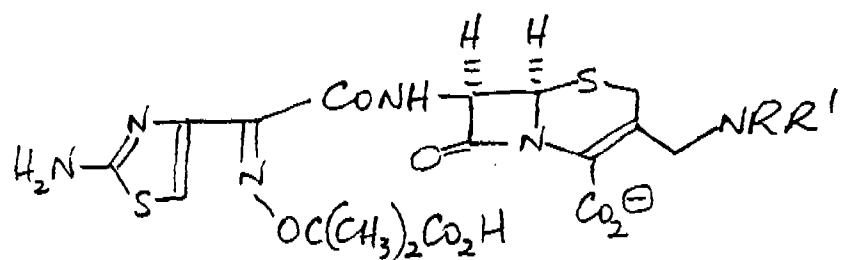
35

Esimerkki 248

- Toistettiin esimerkissä 221 esitetty menetelmä käyttämällä lähtöaineina 7- β -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(($\underline{Z}$)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)-asetamido-7-3-(3-pyridyyli-metyyliaminometyyli)kef-3-em-4-karboksyylihappoa ja 1-allyyli-4-klooripyridiniumbromidia, jolloin saatiin 3- β -(1-allyyli-4-pyridinio)-N-(3-pyridyyli-metyyli)-aminometyyli-7-7- β -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(($\underline{Z}$)-1-karboksi-1-metyylietoksi-imino)-asetamido-7-kef-3-em-4-karboksyylihappoa. NMR liuotuksessa A: 1,65 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 3,35 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 4,7-5,3 (m, 7H), 5,4 (d, 1H); 5,5 (d, 1H); 5,95 (d, 1H); 6,1 (m, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,1-7,5 (br m, 2H); 7,65 (t, 1H); 8,0 (d, 1H); 8,3 (m, 2H); 8,7 (s, 2H).
- 15 Kefem-lähtöainetta saatiin kuten esimerkissä 62 alaviitteessä 14. 1-allyyli-4-klooripyridiniumbromidia saatiin kvaternoimalla 4-klooripyridiiniä allyylibromidilla.

Esimerkit 249-254

- 20 Toistettiin esimerkissä 54 esitetty menetelmä, jolloin saatiin seuraavia yhdisteitä:



Esimerkki nro	R	R ¹	Saanto %	Alaviitteet
249	Et		6	1, 2
250	Et		22	3
251	Et		26	4
252	-(CH ₂) ₂ CN		20	5
253	H		9	6, 7
254	-(CH ₂) ₂ CN		9	8

Alaviitteet:

1. Aluksi 1 ekvivalentin kvaternäärisen heterosyklisen yhdisteen suolaa ja NaHCO_3 :a annettiin reagoida CAZAMCA-johdannaisen kanssa, ja sen jälkeen lisättiin lisäeriä
5 suolaa ja NaHCO_3 :a kunnes kokonaismäärät olivat 5 ekvivalenttia ja vastaavasti 10 ekvivalenttia.
2. Eluenttisuhteet 20-35:80-65:1. NMR liuottimessa B: 1,85 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 3,5 (m, 2H), 3,7 (m, 2H); 4,55 (d, 1H); 5,15 (d, 1H); 5,2 (d, 1H); 5,8
10 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,8 (d, 1H); 8,2 (d, 1H); 9,0 (d, 1H).
3. Reaktio suoritettiin DMF:ssa käyttämällä 2 ekvivalenttia trietyyliamiinia NaHCO_3 :n asemesta. Eluenttisuhteet 25-30:75-70:1. NMR liuottimessa B: 1,2 (t, 3H), 2,15
15 (s, 6H); 3,4-3,8 (m, 4H); 4,5-4,8 (m, 2H); 5,1 (d, 1H); 5,9 (d, 1H); 6,05 (m, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,25 (m, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,4 (m, 1H); 8,9 (m, 1H).
4. Reaktio kuten alaviitteessä 3. Eluenttisuhteet 20-25:80-75:1. NMR liuottimessa B: 1,15 (t, 3H), 1,55 (s, 6H); 3,4 (q, 2H); 3,4-3,8 (m, 4H); 4,4-5,2 (m, 4H);
20 5,25 (d, 1H); 5,95 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 8,35 (d, 1H).
5. Reaktio kuten alaviitteessä 3. Eluenttisuhteet 20:80:1. NMR liuottimessa B: 1,55 (s, 6H), 2,7-3,0 (m, 2H); 3,3-4,2 (m, 6H); 4,4-4,8 (m, 3H); 5,0-5,3 (m,
25 2H); 5,85 (d, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,15 (s, 1H); 8,45 (d, 1H).
6. Reaktio kuten alaviitteessä 1, 2 tunnin aikana huoneen lämpötilassa. Eluenttisuhteet kuten alaviitteessä 4.
30 NMR liuottimessa B: 1,55 (s, 6H) 3,55 (s, 2H), 4,55 (s, 2H); 4,7 (s, 3H); 5,2 (d, 1H); 5,85 (d, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 8,05 (t, 1H); 8,85 (d, 1H); 9,35 (d, 1H).
7. Lähtöainetta kvaternäärisen heterosyklisen yhdisteen
35 suolaa saatiin 5-aminokinoliinista ja metyylijodidista.

NMR liuottimeissa B: 4,65 (s, 3H), 7,2 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,9 (d, 1H), 9,25 (d, 1H).

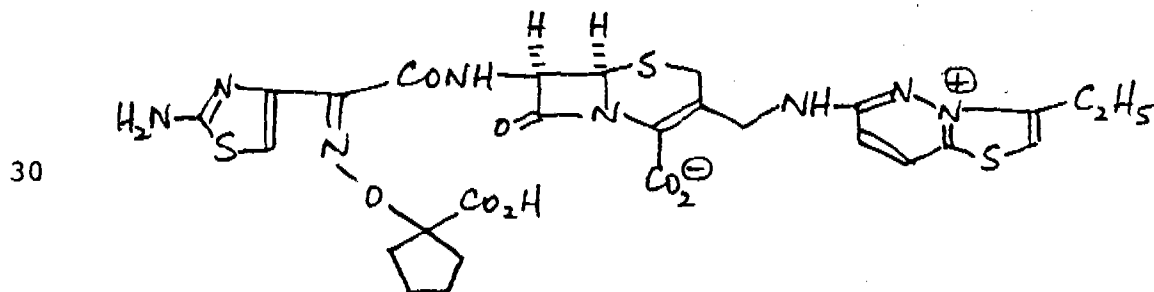
8. Eluentti oli metanoli/ammoniumkarbonaatti-puskurivesiseosta, tilavuussuhde 1,3:8,7. NMR liuottimeissa B:
- 5 1,55 (s 6H), 2,7-2,9 (m, 2H), 3,3-3,7 (m, 2H), 3,8-4,1 (m, 2H), 4,6-5,0 (m, 4H), 5,2 (d, 1H), 5,2-5,4 (m, 2H), 5,9 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 8,3 (d, 1H).

Esimerkki 255

- Toistettiin esimerkissä 61 alaviitteessä 13 esitetty menetelmä, käyttämällä kefem-lähtöaineena 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksisyklobutylioksi-imino)asetamido-7-3-etyyliaminoetyylikef-3-em-4-karboksyylihappoa, jolloin saatiin 3- $\sqrt{N}$ -(1- $\sqrt{2}$ -aminoetyyli-7-4-pyridinio)-N-etyyliaminometyyli-7-7- $\sqrt{2}$ -(Z)-1-karboksisyklobutylioksi-imino)asetamido-7-kef-3-em-4-karboksyylihappoa. Tuote puhdistettiin MPLC:n avulla HP20SS-kolonnissa eluoimalla seoksin H₂O/CH₃CN, 100-93:0-7. NMR liuottimeissa A: 1,1 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 3,05 (d, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,45 (d, 1H), 3,55-3,8 (m, 2H),
- 20 4,35-4,5 (m, 3H), 4,8 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,7 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,2 (d, 2H).

Esimerkki 256

- Toistettiin esimerkissä 6 esitetty yleinen menetelmä käyttämällä sopivaa heterosyklistä lähtöainetta
- 25 ja kefem-johdannaista, jolloin saatiin seuraavaa yhdistettä 31 %:n saannoin:



- HPLC-eluenttina seosta metanoli/vesi/etikkahappo tilavuussuhteissa 30-35:69-64:1.
- 35

NMR liuottimessa B: 1,3 (t, 3H), 1,7 (m, 4H), 2,15 (m, 4H), 2,95 (q, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,2 (d, 1H), 4,6 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,55 (d, 1H).

- 5 Lähtöaine oli 6-kloori-3-etyylitiatsolo[3,2-b]pyridatsi-niumpperkloraatti, jota valmistettiin julkaisussa J. Org. Chem., 34, 996, (1964) esitetyllä yleisellä menetelmällä.

Esimerkki 257

- Toistettiin esimerkissä 247 esitetty menetelmä käyttämällä lähtöaineina sopivaa 3-asetoksimetyyli-kefem-yhdistettä ja 5-amino-2-metyyli-isokinoliniumjodidia. Reaktio suoritettiin vedessä pH:n ollessa 7,5 (säädetty lisäämällä tarvittaessa etikkahappoa tai NaHCO₃:a) 2,5 tunnin aikana 80^o:ssa. HPLC-eluentti oli metanoli/H₂O/-
15 etikkahappo-seoksia tilavuussuhteina 30-35:69-64:1.

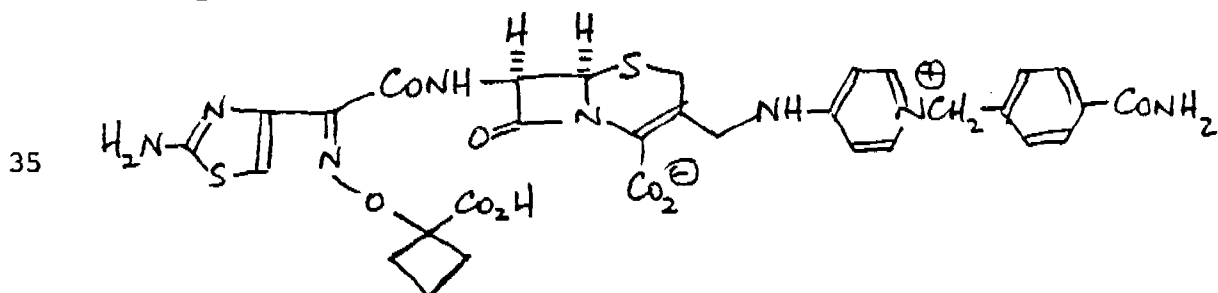
- NMR liuottimessa B: 1,7 (m, 4H), 2,15 (m, 4H), 3,6 (m, 2H), 4,4 (m, 5H), 5,15 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,75 (s, 1H).
20 Kefalosporiini-lähtöainetta voidaan saada seuraavasti: Sekoitettuun seokseen, jossa oli DMF:a (0,85 ml) kuivassa CH₂Cl₂:ssa (40 ml) -10^oC:ssa, lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli oksalylikloridia (0,87 ml) kuivassa CH₂Cl₂:ssa (10 ml). Sekoittamista jatkettiin -10^oC:ssa 30 minuuttia. Tähän sekoitettuun suspensioon lisät-
25 tiin yhtenä eränä 2-[Z]-(tert-butoksikarbonyyli)syklopentyylioksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-etikkahappoa (5,97 g), sen jälkeen N-metyylimorfoliinia (1,32 ml). Sekoittamista jatkettiin 30 minuuttia -10^o:
30 ssa.

- Toisessa pullossa suspensiota, jossa oli 7-amino-kefalosporaanihappoa (2,72 g) kuivassa CH₂Cl₂:ssa (25 ml), sekoitettiin tunnin ajan N,O-bis-(trimetyylisilyyli)asetamidin (4 ml) kanssa kirkkaan liuoksen saamiseksi. Tämä
35 siirrettiin injektiolaitteen avulla edellä mainittuun

happokloridiliuokseen, jota sekoitettiin -10°C :ssa
 lisäyksen aikana. Reaktioseoksen annettiin sitten läm-
 metä huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin edelleen 1,5
 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin CH_2
 Cl_2 :lla. Yhdistetyt CH_2Cl_2 -uutteet pestiin vedellä,
 5 kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin haihdutettiin pois vakuu-
 missa, jolloin saatiin vaahtomaista ainetta. Raakatu-
 ote liuotettiin etyyliasetaattiin ja pantiin Kieselgel
 60-kolonneihin. Eluoimalla etyyliasetaatilla saatiin,
 10 CH_2Cl_2 :sta n-heksaanilla saostamisen jälkeen, 3-aset-
 oksimetyyli-7-/2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-
 1-tert-butoksikarbonyyli)syklopentyylioksi-imino)-aset-
 amido/-kef-3-em-4-karboksyylihappoa (6,6 g) valkeana
 kiinteänä aineena. Tätä yhdistettä (2,61 g) sekoitettiin
 15 sitten tunnin ajan 0°C :ssa seoksen kanssa, jossa oli TFA
 (12 ml) ja vettä (1,2 ml). Reaktioseos haihdutettiin kui-
 viin, jäännös liuotettiin veteen ja uutettiin etyyli-
 asetaatilla. Liuotin haihdutettiin pois vakuumissa,
 jolloin saatiin kiinteätä ainetta, joka liuotettiin mi-
 20 nimimäärään metanolia ja saostettiin eetterillä, jolloin
 saatiin 3-asetoksimetyyli-7-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-
 2-((Z)-1-karboksi-1-syklopentyylioksi-imino)asetamido7-
 kef-3-em-4-karboksyylihappoa (1,1 g) valkeana kiinteänä
 aineena, jonka NMR liuottimessa B oli seuraava: 1,7 (m,
 25 3H), 1,95 (s, 3H), 2,15 (m, 4H), 3,4 (d, 1H), 3,65 (d,
 1H), 4,7 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,85 (d,
 1H), 7,05 (d, 1H).

Esimerkki 258

Toistettiin esimerkin 108 menetelmä A käyttämällä
 30 sopivia lähtöaineita, ja liuottimena vettä, jolloin saa-
 tiin yhdistettä:



17,5 %:n saannoin. NMR liuottimessa B: 2,4-2,7 (m, 4H),
 3,4-3,85 (ABq, 2H); 4,3-4,7 (Abq, 2H); 5,25 (d, 1H);
 5,55 (s, 2H); 5,9 (d, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,15 (d, 1H);
 7,35-7,5 (m, 1H); 7,6 (d, 2H); 8,05 (d, 2H); 8,3 (d,

5

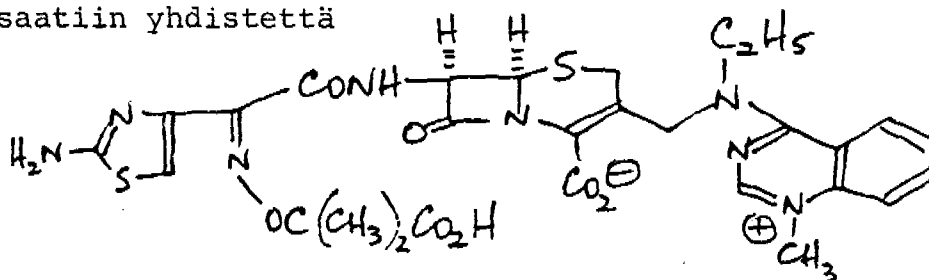
1H), sen jälkeen kun oli käsitelty MPLC:n avulla HP20SS-
 hartsilla (natriumsuolana), ja saostettu vesiliuoksesta
 etikkahapolla.

10 Kvaternäärinen pyridinium-lähtösuola oli esimer-
 kissä 243 alaviitteessä 16 esitetty tetrafluoriboraatti.

Esimerkki 259

Toistettiin esimerkissä 221 esitetty menetelmä
 käyttämällä sopivaa 3-etyyliaminometyylikefem-yhdistet-
 tä ja 1-metyyli-4-metyylitiokinatsoliniumjodidia, jolloin
 15 saatiin yhdistettä

20

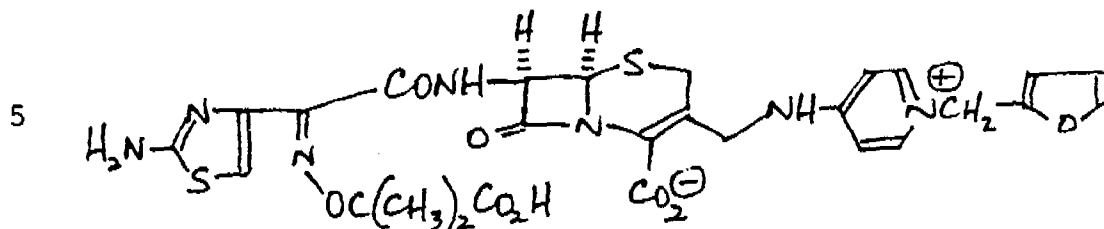


25

NMR liuottimessa A: 1,4 (br s, 9H); 3,1-3,5 (dd, 2H);
 3,98 (br s, 5H); 5,04 (d, 1H); 5,1-5,5 (m, 2H); 5,68 (d,
 1H); 6,71 (s, 1H); 7,8 (t, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,12 (t,
 1H), 8,28 (d, 1H), 8,85 (s, 1H).

Esimerkki 260

Toistettiin esimerkissä 236 esitetty menetelmä
 käyttämällä sopivaa 3-aminometyyli-kefem-yhdistettä ja
 1-furfuryyli-4-metyylisulfinyyli-pyridiniumkloridia,
 30 jolloin saatiin 20 %:n saannoin yhdistettä

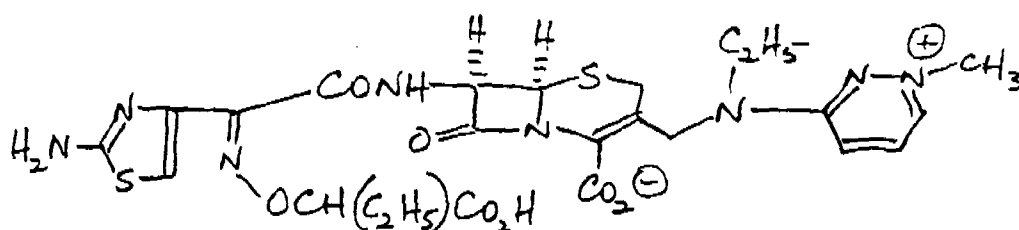


10 n.m.r. liuottimessa A: 1,42 (2xs 6H); 3,35 (q, 2H); 4,3 (q, 2H); 5,01 (d, 1H); 5,37 (s, 2H); 5,67 (d, 1H); 6,45 (q, 1H); 6,62 (d, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,93 (m, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,64 (m, 1H); 8,12 (d, 1H); 8,28 (d, 1H).

Pyridinium-lähtösuolaa saatiin esimerkissä 237,
 15 alaviitteessä 4 esitetyllä yleisellä menetelmällä.
 1-furfuryyli-4-metyylitiopyridiniumkloridin NMR d_6 -
 DMSO:ssa oli: 2,72 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,52 (q, 1H),
 6,84 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,0 (d, 2H), 8,96 (d, 2H).
 Tämä yhdiste hapetettiin halutuksi sulfoksidiksi esi-
 20 merkissä 237 alaviitteessä 4 esitetyllä tavalla, ja
 käytettiin edelleen enempää puhdistamatta.

Esimerkki 261

Toistettiin esimerkeissä 1-4 esitetty menetelmä
 käyttämällä sopivaa 3-etyyliaminometyyli-kefem-yhdistet-
 25 tä ja 3-kloori-1-metyylipyridatsiniumjodidia. Reaktio
 suoritettiin 18 tunnin aikana huoneen lämpötilassa en-
 nen etikkahapolla sammuttamista ja tuote eristettiin
 kromatografioimalla Diaion CHP20P-hartsilla, jolloin
 saatiin 51 %:n saannoin, polaarisempaa isomeeria, jon-
 30 ka kaava on



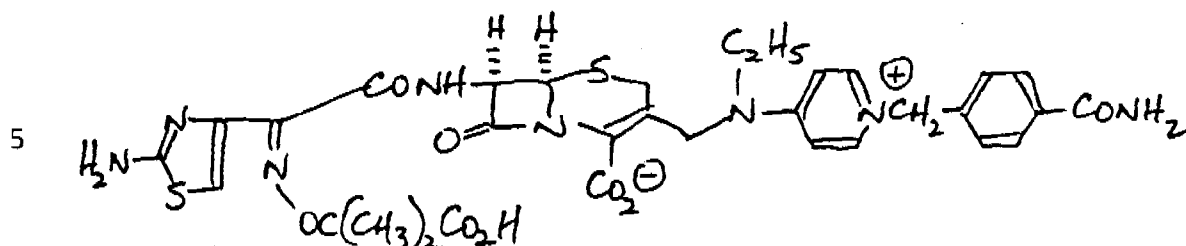
n.m.r. spektri liuotuksessa A:- 0,93 (t, 3H); 1,1 (t, 3H); 1,78 (kvintetti 2H); 3,2 (d, 1H); 3,43 (d, 1H); 3,64 (m, 2H); 4,29 (s, 3H); 4,43 (t, 1H); 4,55 (d, 1H); 4,69 (d, 1H); 5,04 (d, 1H); 5,73 (d, 1H); 6,76 (s, 1H); 8,05 (m, 2H); 8,93 (t, 1H).

Retentioaika 5,3 minuuttia käänteisfaasi-Partisil PXS 10/25 ODS-2-kolonissa käytettäessä eluenttina seosta metanoli/vesi/TFA tilavuussuhteessa 40:60:0,2.

- 10 Kefalosporiini-lähtöainetta voidaan valmistaa seuraavasti: Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 3-aminometyyli-7- β -(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-((Z)-1-karboksipropoksi-imino)asetamido-7-kef-3-em-4-karboksyylihappoa, (polaarisempaa isomeeria, 2,6 g) 2,5-prosenttisessa (paine/tilavuus) natriumasetaatti-puskurissa pH 5,5 (50 ml), lisättiin natriumsyaniboorihydridiä (0,34 g), sen jälkeen asetaldehydiä (0,3 ml) vedessä (5 ml) 40 minuutin aikana. Sitten reaktioseos konsentroitiin, laimennettiin 50 ml:lla vettä, ja pH säädettiin arvoon 3,5 etikkahapolla.
- 20 Kromatografioimalla huolellisesti Diaion HP20SS-kolonissa, eluoimalla seoksella H₂O/CH₃CN (92,5:7,5), saatiin 7- β -(2-aminotiatsol-5-yyli)-2-((Z)-1-karboksipropoksi-imino)asetamido-7-3-etyyliaminometyyli-kef-3-em-4-karboksyylihappoa, jonka NMR-spektri liuotuksessa
- 25 A oli seuraava: 0,96 (t, 3H), 1,18 (t, 3H), 1,81 (kvintetti, 2H), 2,94 (q, 2H), 3,38 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 4,46 (t, 1H), 5,03 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 6,88 (s, 1H). Retentioaika 4,2 minuuttia käänteisfaasi-Partisil PXS 10/25 ODS-2-kolonissa käytettäessä eluenttina seosta metanoli/H₂O/etikkahappo tilavuussuhteessa 30:70:1.

Esimerkki 262

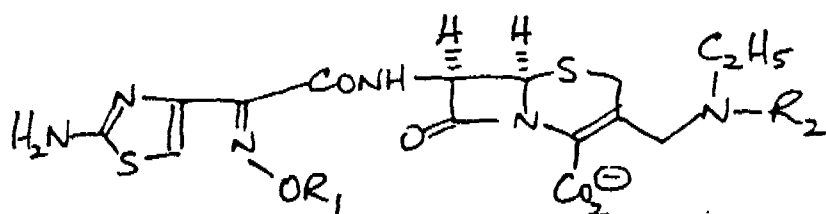
- Toistettiin esimerkissä 244 esitetty yleinen menetelmä käyttämällä lähtöaineena 1-(4-karbamoyylibentsyyli)-4-klooripyridiniumbromidia, jolloin saatiin yhdistettä:



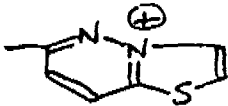
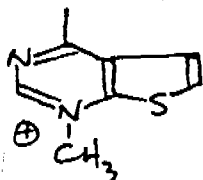
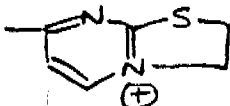
- 10 n.m.r. liuottimessa A: - 1,05-1,2 (t, 3H); 1,4 (2xs, 6H);
 3,2-3,7 (m, 4H); 4,45-4,7 (q, 2H); 5,15 (d, 1H); 5,45
 (s, 2H); 5,8 (d, 1H); 6,7 (s, 1H); 7,0-7,4 (m, 2H);
 7,4-7,5 (d, 2H); 7,85-7,95 (d, 2H); 8,35-8,45 (d, 2H).
 Pyridinium-lähtösuolaa saatiin kvaternoimalla 4-kloori-
 15 pyridiiniä 4-bromi-metyyli-bentsamidilla DMF:ssa huoneen
 lämpötilassa 4 tuntia.

Esimerkit 263-269

- Toistettiin esimerkeissä 1-4 esitetty yleinen me-
 netelmä, paitsi että liuottimena oli DMF ja emäs oli tri-
 20 etyyliamiini. Käytettiin sopivaa 3-etyyliaminometyyli-
 kefalosporiinia ja tuotteet puhdistettiin kromatogra-
 fioimalla Diaion CHP20P-hartsilla. Retentioajat on ilmoi-
 tettu käänteisfaasi-Partisil PXS 10/25 ODS-2-kolonnin
 osalta.
 25 Valmistettiin seuraavia yhdisteitä:



Esim. nro	R ₁	R ₂	Saanto %	Alaviitteet
263	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ (mp isomeeri)		19	1, 2, 3
264	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ (mp isomeeri)		5	1, 4, 5

Esimerkki nro	R ₁	R ₂	Saanto %	Alaviitteet
265	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2\text{H} \end{array}$ (mp isomeeri)		12	6, 7, 8
266	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ (mp isomeeri)		60	7, 9, 10
267	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ (mp isomeeri)		50	7, 11, 12
268	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ (mp isomeeri)		50	13, 14, 15
269	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ (mp isomeeri)		56	16, 17, 18

1. Lähtöaine oli 6-amino-1-metyylipyridatsinium-tetrafluoriboraatti.

2. Reaktioseosta lämmitettiin 24 tuntia 45°C:ssa ennen sammuttamista etikkahapolla.

5 3. N.m.r. liuotuksessa A:- 0,93 (t, 3H), 1,04 (t, 3H), 1,8 (m, 2H), 3,27 (d, 1H), 3,44 (d, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,32 (d, 1H), 4,47 (t, 1H), 4,57 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,75 (d, 1H).

10 Retentioaika 4,6 minuuttia, eluoitaessa seoksella metanoli/H₂O/etikkahappo tilavuussuhteessa 40:60:1.

4. Reaktioseosta lämmitettiin 65°C:ssa 3 tuntia ennen sammuttamista etikkahapolla. Diaion CHP200P-hartsilla suoritettun alkupuhdistuksen jälkeen tuote puhdistettiin
15 uudelleen preparatiivista HPLC:tä käyttäen käänteisfaasi-Partisil ODS-2-kolonnissa, eluoimalla seoksella metanoli/H₂O/etikkahappo tilavuussuhteessa 75:25:1.

5. N.m.r. liuotuksessa A:- 1,05 (t, 3H), 1,39 (d, 3H), 3,24 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,31 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,6 (q, 1H), 5,07 (d, 20 1H), 5,75 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,88 (d, 1H). Retentioaika 4,5 minuuttia, eluoitaessa seoksella metanoli/vesi/etikkahappo til.suhteessa 65:35:1.

25 6. Lähtöaine 6-fluori-tiatsolo[3,2-b]pyridatsinium-perkloraatti.

7. Reaktio suoritettiin ympäristön lämpötilassa 18 tunnin aikana, ennen kuin sammutettiin etikkahapolla.

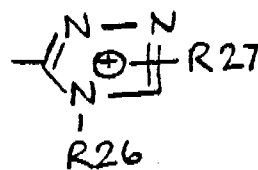
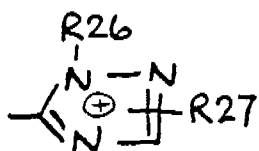
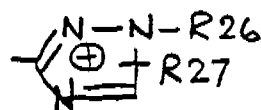
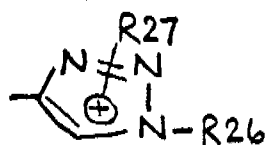
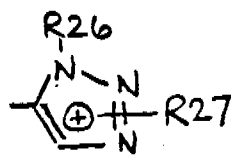
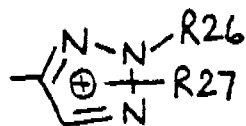
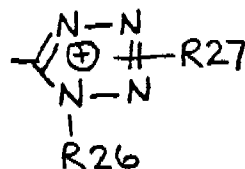
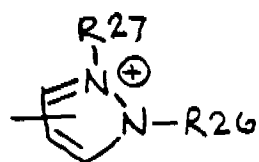
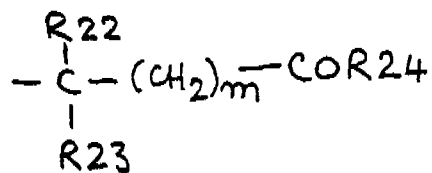
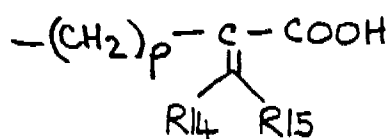
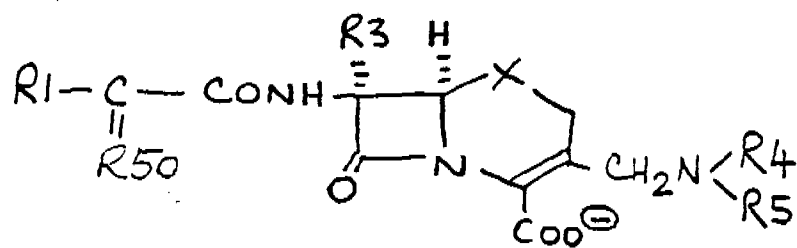
8. N.m.r. liuotuksessa A:- 0,92 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,79 (m, 2H), 3,32 (d, 1H), 3,51 (d, 1H), 3,68 (m, 2H), 4,45 (t, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 5,05 (d, 30 1H), 5,77 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,78 (d, 1H).

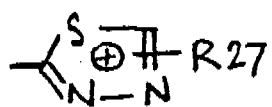
Retentioaika 4,7 minuuttia, eluoitaessa seoksella metanoli/H₂O/etikkahappo til.suhteessa 40:60:1.

35 9. Lähtöaine oli 1-metyyli-4-metyylitiotieno[2,3-b]-pyrimidinium-tetrafluoriboraatti.

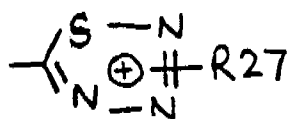
10. N.m.r. liuottimessa A:- 0,9 (t, 3H), 1,3 (m, 3H), 1,77 (m, 2H), 3,24 (d, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,44 (t, 1H), 4,84 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,77 (s, 1H).
Retentioaika 4,1 minuuttia, eluoitaessa seoksella meta-
noli/H₂O/TFA tilavuussuhteessa 45:65:0,1.
11. Lähtöaine oli 6,7-dihydro-2-metyylitio-tiatsolo-
[3,2-a]pyrimidinium-tetrafluoriboraatti.
- 10 12. N.m.r. liuottimessa A:- 1,11 (t, 3H), 1,39 (d, 3H), 3,16 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,66 (m, 4H), 4,6 (m, 4H), 4,96 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 8,23 (d, 1H).
Retentioaika 5,0 minuuttia, eluoitaessa seoksella meta-
noli/H₂O/TFA tilavuussuhteessa 40:60:0,2.
- 15 13. Valmistettiin muuten esimerkkien 1-4 normaaleissa vesi/DMF-olosuhteissa, paitsi että reaktio suoritettiin 65 tunnin kuluessa ympäristön lämpötilassa ennen sammuttamista etikkahapolla.
- 20 14. Lähtöaine oli 1-allyyli-4-klooripyridinium-tosylaatti.
15. N.m.r. liuottimessa A:- 1,12 (t, 3H), 1,39 (d, 3H), 3,15 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,63 (m, 2H), 4,5 (d, 1H), 4,58 (q, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,78 (d, 2H), 5,06 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 6,03 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,1 (br, 1H), 7,4 (br, 1H), 8,19 (d, 2H).
Retentioaika 3,9 minuuttia eluoitaessa seoksella meta-
noli/H₂O/TFA tilavuussuhteissa 40:60:0,1.
- 30 16. Valmistettiin muuten edellä esitetyn alaviitteen 13 menetelmällä, paitsi että raakatuote kromatografioitiin, happameksi tekemättä, CHP20P-hartsilla, jolloin tuote saatiin mono-natriumsuolana, vedestä asetonilla saostamisen jälkeen.
- 35 17. Lähtöaine oli 4-kloori-1-(4-nitrobentsyyli)-pyridi-
niumtosylaatti.

18. NMR liuottimessa A: 1,11 (t, 3H), 1,37 (d, 3H),
3,1 (d, 1H), 3,51 (d, 1H), 3,76 (m, 2H), 4,48 (d, 1H),
4,57 (q, 1H), 4,77 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 5,52 (s, 2H),
5,7 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,1 (br, 1H), 7,55 (br, 1H),
5 7,63 (d, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,36 (d, 2H). Retentio-
aika 8,5 minuuttia eluoitaessa seoksella metanoli/H₂O/-
TFA tilavuussuhteessa 40:60:0,2.

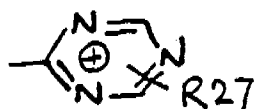




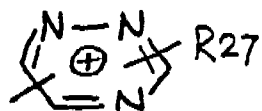
XII



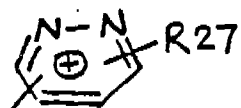
XIII



XIV



XV



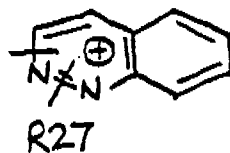
XVI



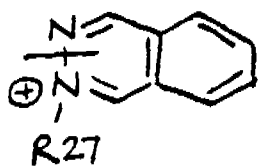
XVII



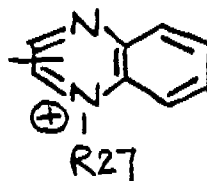
XVIII



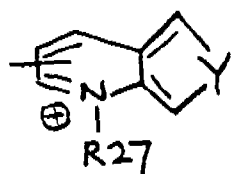
XIX



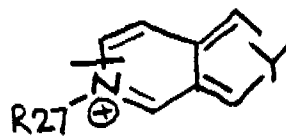
XX



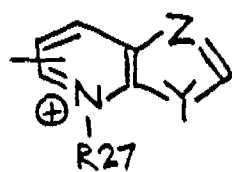
XXI



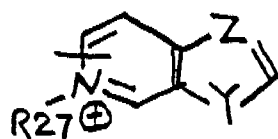
XXII



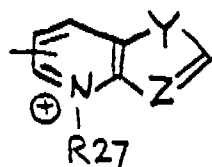
XXIII



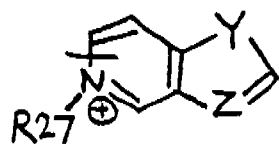
XXIV



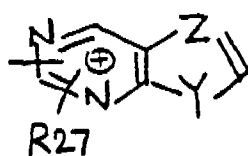
XXV



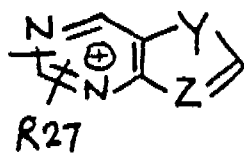
XXVI



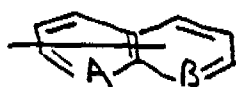
XXVII



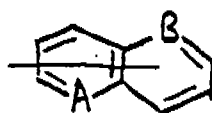
XXVIII



XXIX



XXX



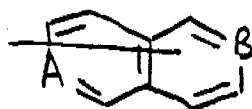
XXXI



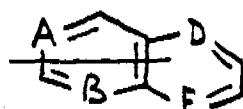
XXXII



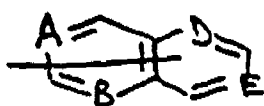
XXXIII



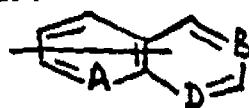
XXXIV



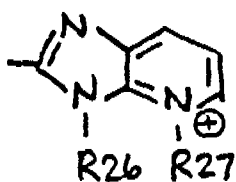
XXXV



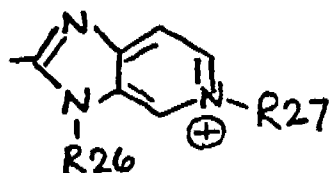
XXXVI



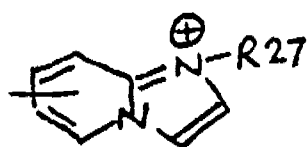
XXXVII



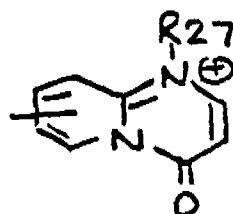
XXXVIII



XXXIX



XL



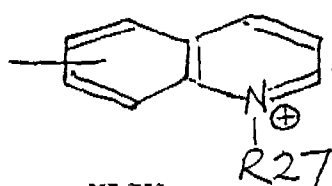
XLI



XLII

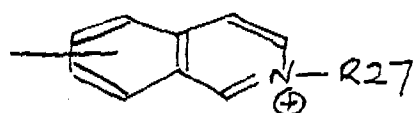


XLIII



XLIV

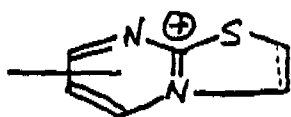
(Kytetty bentseeni-
renkaan avulla)



XLV

(Kytetty bentseenirenkaan
avulla)

197

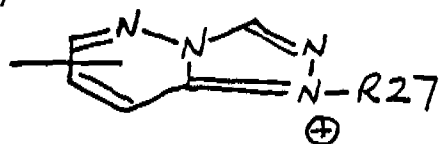


XLVI

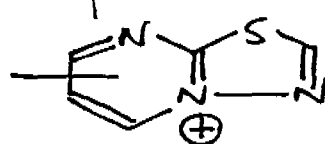
(.... = yksinkertainen tai kaksoissidos)



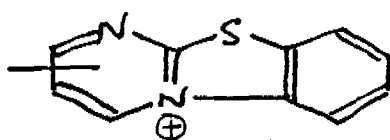
XLVIII



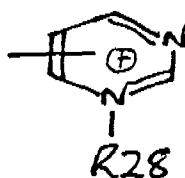
XLVII



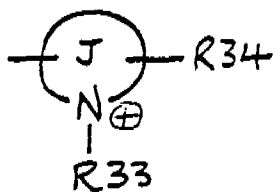
XLIX



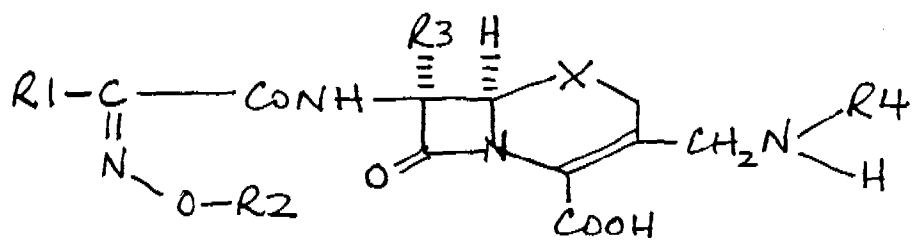
L



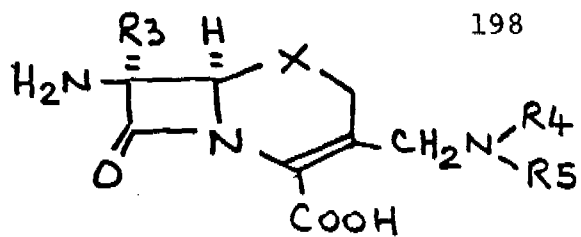
LI



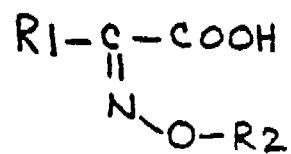
LII



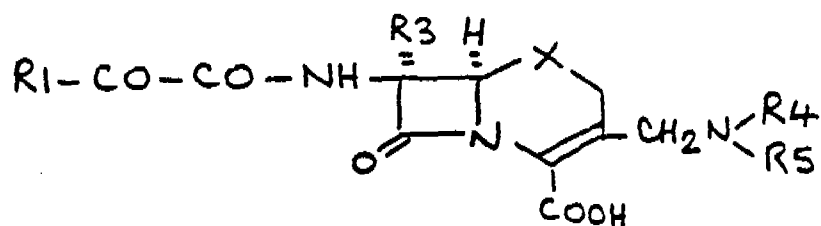
LIII



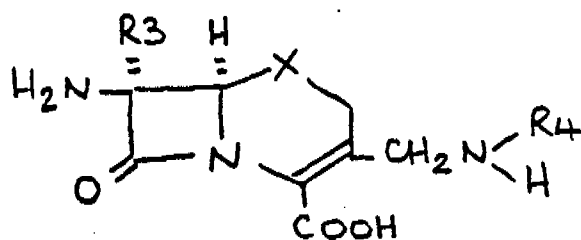
LIV



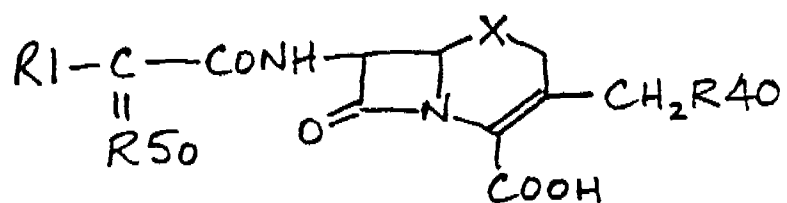
LV



LVI



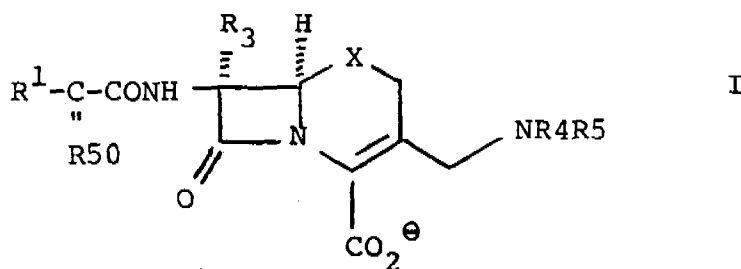
LVII



LVIII

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisen kefalosporiini johdannaisen valmistamiseksi, jolla on kaava I



jossa

X on rikki;

R₁ on 2-aminotiatsol-4-yyli tai 5-amino-1,2,4-tia-diatsol-3-yyli;

15 R₅₀ on kloorimetyleeni tai radikaali, jolla on kaava =N.O.R₂, jossa R₂ on C₁₋₆-alkyyli, C₃₋₈-sykloalkyyli tai C₃₋₆-alkenyli, joista kukin on mahdollisesti substi-tuoitu karboksiryhmällä, C₁₋₄-alkyylikarbamoyyli-C₁₋₄-al-
20 kyyli, di-C₁₋₄-alkyylikarbamoyyli-C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₃-halo-geenialkyylikarbamoyyli-C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₃-halogeenialkyy-
li, C₁₋₄-alkaanisulfinyyli-C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-alkaanisul-fonyyli-C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₅-syaanialkyyli tai 2-okso-pyrro-lidinyyli, tai R₂ on ryhmä, jolla on kaava -(CH₂)_m-W-R₇,
25 jossa m on 1 tai 2, W on rikki tai suora sidos ja R₇ on imidatsolyyli tai 1,3,4-tiadiatsolyyli, joka on mahdolli-
sesti substituoitu C₁₋₄-alkyyli-ryhmällä;

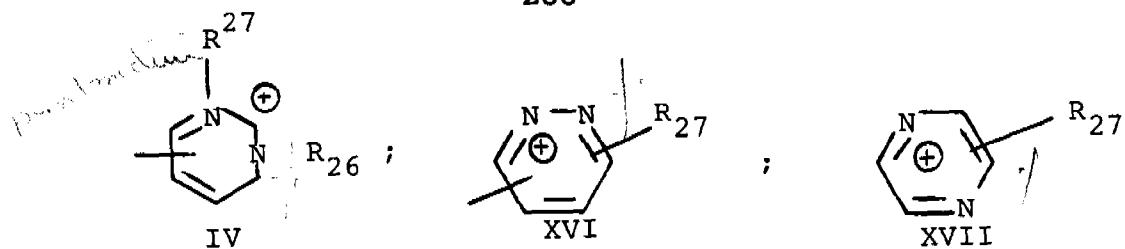
R₃ on vety;

30 R₄ on vety, C₁₋₄-alkyyli, halogeeni-C₁₋₄-alkyyli, hydroksi-C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-alkoksi-C₁₋₄-alkyyli, karboksi-C₁₋₄-alkyyli, amino-C₁₋₄-alkyyli, syaani-C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-alkanoyyliamino-C₁₋₄-alkyyli, allyyli, furfuryyli, bent-syyli, pyridyyli-C₁₋₄-alkyyli tai 2-halogeeni-imidatsolyy-
li-C₁₋₄-alkyyli;

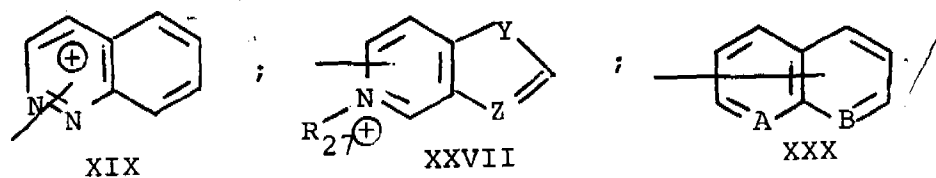
35 R₅ on aromaattinen heterosyklinen rengassysteemi, joka on sitoutunut hiilen välityksellä ja jolla on jokin kaavoista

logy-
nolli
allup.

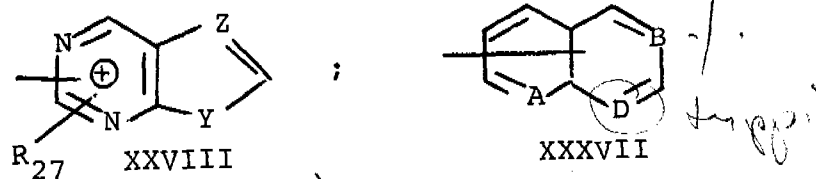
2 kappi



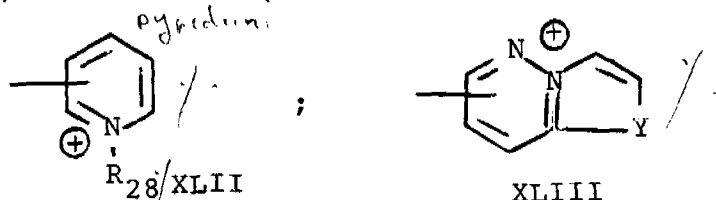
5



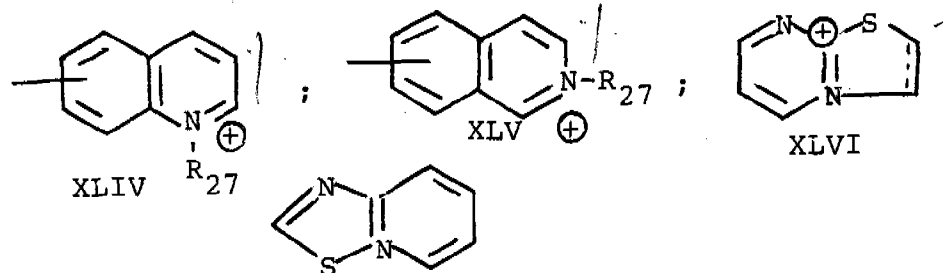
10



15



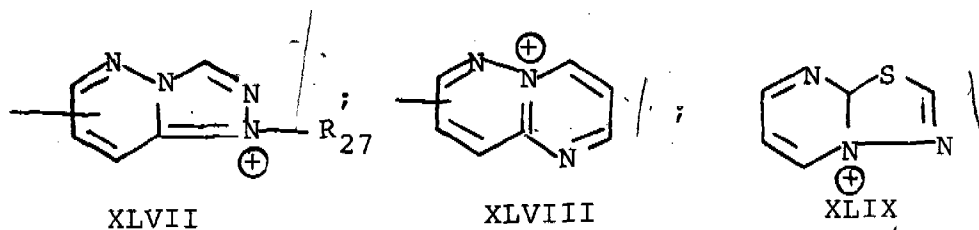
20



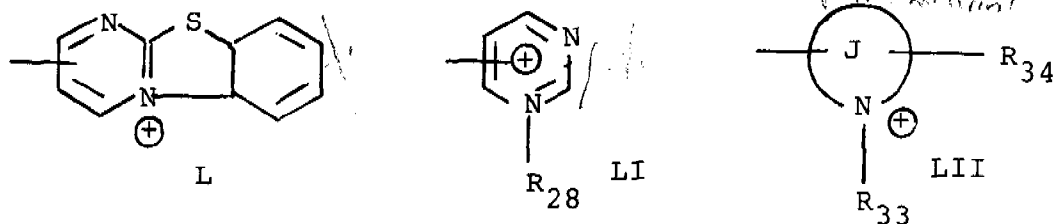
liittyneet bentseenirenkaan välityksellä (--- = yksöis- tai kaksoissidos)

25

30



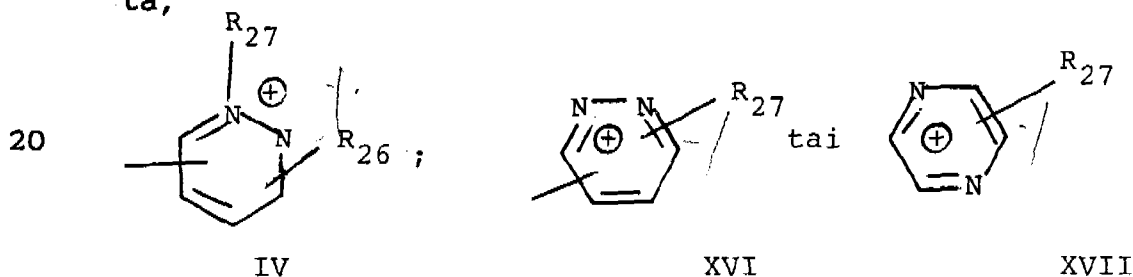
35



tai kun R_4 on muu kuin vety, R_5 voi olla kaavan LII mukainen radikaali, jossa J on pyridiini tai pyrimidiini ja molempiin on mahdollisesti fuusioitunut bentseenirengas, kun se on mahdollista, jolloin jokainen näistä kaavojen

5 IV - LII mukaisista rengassysteemeistä on, kun se on mahdollista, mahdollisesti substituoitu hiiliatomista tai -atomeista 1 - 3 halogeeni-, C_{1-6} -alkyyli-, karboksi-, asetamidoetyylitio-, C_{2-6} -alkoksikarbonyyli- C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-6} -alkyylitio-, amino-, C_{1-6} -alkyyliamino-, C_{2-8} -dialkyyliamino-, bentsyyliamino-, joka on bentseenirenkaasta

10 mahdollisesti substituoitu nitroryhmällä, tenyyliamino-, allyyliamino-, C_{1-6} -aminoalkyyliamino-, C_{1-6} -alkoksi- C_{1-6} -alkyyliamino- tai C_{1-6} -hydroksialkyyliaminoryhmällä; ja joissa Y on rikki tai NR_{27} , Z on typpi; toinen symboleista A ja B on $+NR_{27}$ ja toinen on typpi-atomit; tai R_5 on jokin kaavan IV, XVI tai XVII mukaisista rengassysteemeistä,



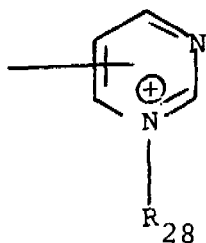
jotka ovat mahdollisesti kondensoituneet tai hiili-hiili-sidoksen välityksellä liittyneet 5 - 7 -jäseniseen tyydyttyneeseen karbosykliseen renkaaseen;

R_{27} on typpi-sidoksinen ja on C_{1-6} -alkyyli-, C_{2-6} -alkenyyl-, karbamoyyli- C_{1-6} -alkyyli tai fenyyli- C_{1-6} -alkyyli, jolloin jokainen on mahdollisesti substituoitu 1 tai 2 nitro- tai trifluorimetyyliryhmällä;

R_{26} on vety tai C_{1-6} -alkyyli;

R_{28} on syaani- C_{3-6} -sykloalkenyyl- tai fenyyli-, joka on mahdollisesti substituoitu 1 tai 2 halogeeni-, nitro-, amino-, C_{1-4} -alkanoyyli-, halogeeni- C_{1-4} -alkyyli-, hydroksi-, karboksi-, C_{2-6} -alkoksikarbonyyli-, mono- tai

- di- C_{1-4} -alkyylikarbamoyyli-, syaani- tai vinyyliryhmällä, tai R_{28} on ftalimidometyyli-, 3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yylimetyyli tai 2-(1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioksopurin-7-yyli)etyyli, tai R_{28} on fenyyli, joka on substituoitu
- 5 C_{1-4} -alkanoyyliamino- tai mesyyli- (metaanisulfonyyli-) ryhmällä, tai R_{28} on C_{2-6} -alkenyyl-, joka on mahdollisesti substituoitu halogeeni-, syaani-, fenyyli-, karbamoyyli-, mono- tai di- C_{1-4} -alkyylikarbamoyyli-, piperidinokarbonyyli- tai morfolinokarbonyyliryhmällä, tai syaani- C_{1-4} -alkyyli, tai R_{28} on ryhmä, jolla on kaava $-(CH_2)_q-R_{32}$, jossa q on 0 - 2 ja R_{32} on pyridiini, pyridatsiini, pyrimidiini, furaani, tiofeeni, oksatsoli, tiatsoli, imidatsoli, 1,2,3-tiadiatsoli, bentsoksatsoli, bentsiatsoli, 2,3-dioksoindoleeni, joka on substituoitu C_{1-6} -alkyyli-ryhmällä, bentsimidatsoli, p-sulfoksifenyyli, tienyyli tai
- 15 3,4-dihydro-4-okso-2H-bentso[e]oksatsiini, jolloin kunkin näistä rengassysteemeistä on sitoutunut ryhmään (CH_2) hiilen välityksellä ja jolloin kukin rengassysteemi on mahdollisesti substituoitu halogeeni-, C_{1-6} -alkyyli-, C_{3-6} -sykloalkyyli-, C_{2-6} -alkoksikarbonyyli-, syaani-, karbamoyyli-, C_{1-4} -alkanoyyliamino-, guanidino-, hydroksi-, nitro- tai aminoryhmällä, ja tyyppiä sisältävien rengassysteemien osalta niiden N-oksidi, kun se kemiallisesti on mahdollista;
- 20 tai kun R_4 on vety, R_5 on myös radikaali, jolla on kaava LI
- 25

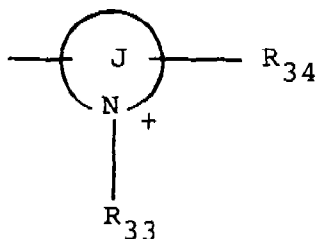


30

35

jossa R_{28} on 2-guanidinotiatsol-4-yylimetyyli, tienyyli, imidatsplyylimetyyli, sinnamyyli tai hydroksibentsoyylimetyyli;

ja kun R_4 on muu kuin vety, R_5 voi myös olla radi-
kaali, jolla on kaava



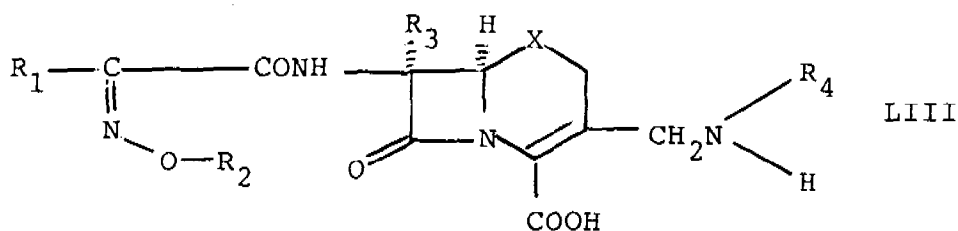
jossa rengas J on pyridiini tai pyrimidiini, joihin kum-
paankin on mahdollisesti fuusioitunut bentseenirengas,
kun se on mahdollista;

R_{33} on C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -alkenyyl, halogeeni- C_{3-6} -
alkenyyl, 1,2,3-tiadiatsoyyl- C_{1-6} -alkyyli, amino- C_{1-6} -al-
kyyli, nitrofenyyli- C_{1-6} -alkyyli, karbamoyyli- C_{1-6} -alkyyli,
karbamoyylifenyyli- C_{1-6} -alkyyli, fenyyli- C_{1-6} -alkyyli, joka
on substituoitu di- C_{1-4} -alkyyli-sulfamoyyliryhmällä, tai
tienyyli- C_{1-6} -alkyyli;

R_{34} on vety, halogeeni tai C_{1-6} -alkyyli;

ja R_{33} ja R_{34} voivat liittyä yhteen typpi-atomin ja
vastaavasti hiili-atomien kanssa, joihin ne ovat kiinnit-
tyneet, ja muodostavat pyrimidiinirenkään;
tunnetaan siitä,

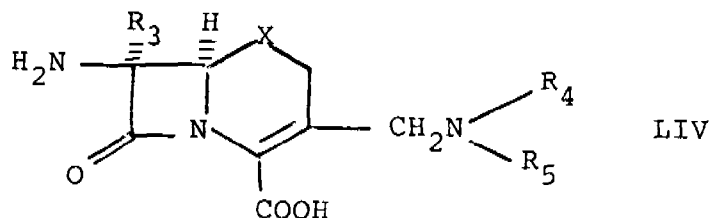
a) yhdiste, jolla on kaava LIII



saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava R_5 -
 R_{40} jossa on korvattavissa oleva radikaali;

b) yhdiste, jolla on kaava LIV

5



saatetaan reagoimaan kaavan LV mukaisen hapon kanssa

10



15 tai sen aktivoidun johdannaisen kanssa;

c) karboksin muodostamiseksi poistetaan suojaus vastaavasta yhdisteestä, jossa on suojaryhmä karboksin happaman vetyatomien paikalla;

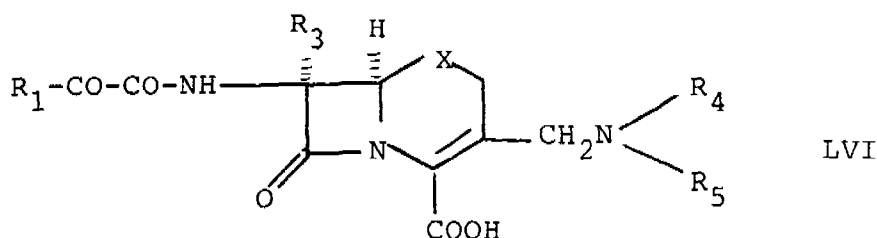
d) primaarisen tai sekundaarisen aminon muodostamiseksi poistetaan suojaus vastaavasta yhdisteestä, jossa on suojaryhmä aminovedyn paikalla;

20

e) yhdisteiden saamiseksi, joissa X on sulfinyyli, hapetetaan vastaava yhdiste, jossa X on rikki;

f) yhdiste, jolla on kaava LVI

25



30

saatetaan reagoimaan kaavan R2-O-NH2 mukaisen yhdisteen kanssa;

35

g) yhdisteiden saamiseksi, joissa R2 on muu kuin vety, kaavan I mukainen yhdiste, jossa R2 on vety, saate-

taan reagoimaan kaavan R_{41} - R_{40} mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R_{40} on korvattavissa oleva radikaali ja R_{41} on jokin edellä annetuista R_2 :n merkityksistä, mutta muu kuin vety;

5 h) yhdisteiden saamiseksi, joissa on aminofenyyli-ryhmä, pelkistetään vastaava nitrofenyyliyhdiste;

i) kaavan LVIII mukainen yhdiste, jossa R_{40} on korvattavissa oleva radikaali, saatetaan reagoimaan kaavan R_4R_5NH mukaisen yhdisteen kanssa;

10 minkä jälkeen kun keksinnön mukaisella menetelmällä saadaan kaavan I mukaista, kahtaisionin muodossa olevaa yhdistettä ja halutaan saada suolaa, kaavan I mukainen, kahtaisionin muodossa oleva yhdiste saatetaan reagoimaan hapon kanssa, joka tuottaa farmaseuttisesti hyväksyttävän anionin, tai emäksen kanssa, joka tuottaa farmaseuttisesti hyväksyttävän kationin.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kefalosporiini-johdannainen, jossa R_1 on 2-aminotiatsol-4-yyli tai
20 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli, R_{50} on ryhmä, jolla on kaava $-NOR_2$, jossa R_2 on 1-karboksi-1-metyylietyyli, 1-karboksietyyli, 1-karboksipropyli, 1-karboksisyklobutyli tai 1-karboksisyklopentyli, R_3 on vety, R_4 on vety, metyyli tai etyyli ja R_5 on kaavan XVI, XXVIII, XLII, 25 XLIII, XLVI, XLVII tai LI mukainen, jolloin kukin näistä rengassysteemeistä, kun se on mahdollista, on mahdollisesti substituoitu hiiliatomista tai -atomeista yhdellä tai kahdella halogeeni-, C_{1-6} -alkyyli-, C_{1-4} -alkanoyyli-, C_{1-4} -halogeenialkyyli-, hydroksi-, C_{2-6} -alkoksikarbonyyli-, 30 mono- tai di- C_{1-4} -alkyylikarbamoyyli-, syaani-, metyyli- tai vinyyliryhmällä;

R_{28} on C_{2-6} -alkenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeeni- tai syaaniryhmällä, syaani- C_{1-4} -alkyyli, ftalimidometyyli tai 2-(1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioksopurin-7-yyli)etyyli; tai sillä on kaava $-(CH_2)_q-R_{32}$, 35 jossa q on 0 tai 1 ja R_{32} on pyridiini, pyridiini-N-ok-

sidi, pyridatsiini, pyrimidiini, furaani, tiofeeni, tiatsoli, imidatsoli, 1,2,3-tiadiatsoli, oksatsoli, bentsimidatsoli tai 3,4-dihydro-4-okso-2H-bentso[e]-oksatsiini, jolloin kunkin näistä rengassysteemeistä on mahdollisesti

5 substituoitu halogeeni-, amino-, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-4} -halogeenialkyyli-, C_{3-6} -sykloalkyyli-, C_{2-6} -alkoksikarbonyyli-, syaani-, karbamoyyli-, C_{1-4} -alkanoyyliamino-, guanidino-, hydroksi-, nitro- tai aminoryhmällä;

R_{33} on C_{1-6} -alkyyli; ja

10 R_{34} on vety; ja

R_4 on vety, C_{1-4} -alkyyli, halogeeni- C_{1-4} -alkyyli, hydroksi- C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyyli, karboksi- C_{1-4} -alkyyli, amino- C_{1-4} -alkyyli, syaani- C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkanoyyliamino- C_{1-4} -alkyyli, allyyli, furfuryyli, bent-

15 syyli tai pyridyyli- C_{1-4} -alkyyli.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,

t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kefalosporiini-

johdannainen, jossa rengassubstituentteja ovat kloori,

fluori, metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, karbok-

20 si, metoksikarbonyylimetyyli, etoksikarbonyylimetyyli, metoksi, etoksi, metyyli, amino, isopropyyliamino, dimetyyliamino, p-nitrobentsyyliamino, allyyliamino, 2-aminoetyyliamino, 2-metoksietyyliamino, 2-hydroksietyyliamino tai hydroksi;

25 substituentit ryhmässä R_{28} , kun R_{28} on fenyyli, ovat kloori, fluori, nitro, amino, asetyyli, asetamido, trifluorimetyyli, hydroksi, metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, karbamoyyli, metyylikarbamoyyli, dimetyylikarbamoyyli, syaani, mesyyli tai vinyyli; tai

30 R_{28} on vinyyli, 2,4-pentadienyyli, 3-syaanipropyyli, 3-klooriallyyli, 3-syaaniallyyli, ftalimidometyyli tai 2-(1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioksopurin-7-yyli)etyyli;

R_{32} :ssa oleva substituentti on kloori, fluori, amino, metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, tri-

35 fluorimetyyli, syklopropyyli, metoksikarbonyyli, etoksi-

karbonyyli, syaani, 3-syaaniallyyli, karbamoyyli, metyy-

likarbamoyyli, dimetyylikarbamoyyli, formamido, guanidino, hydroksi, nitro tai amino;

R_{33} on metyyli tai etyyli; ja

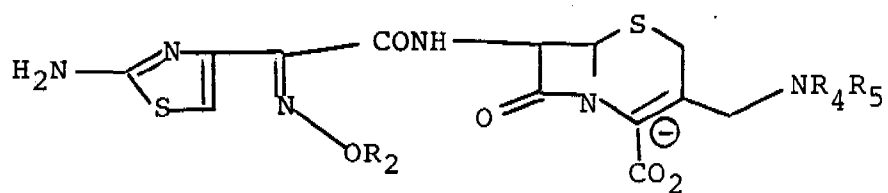
R_4 on vety, metyyli, etyyli, 2-fluorietyyli, 2-kloori-etyyli, 2-hydroksietyyli, 2-metoksietyyli, karboksimetyyli, 2-aminoetyyli, 2-syaanietyyli, 2-formamidoetyyli, allyyli, furfuryyli, bentsyyli tai 4-pyridyylime-tyyli.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kefalosporiini-johdannainen, jossa R_5 on kaavan XVI mukainen, jolloin rengas on substituoitu C_{1-6} -alkyyli- ja/tai aminoryhmällä; kaavan XXVIII mukainen, jossa Y on rikki, Z on CH_2 ja R_{27} on C_{1-6} -alkyyli; kaavan XLII mukainen, jossa R_{28} on C_{2-6} -alkenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu syaani- tai halogeeniryhmällä, tai R_{28} on $-(CH_2)_qR_{32}$, jossa q on 1 ja R_{32} on 1,2,3-tiadiatsoli, tiofeeni tai tiatsoli, jotka ovat mahdollisesti substituoituja guanidino- tai syaani-ryhmällä; kaavan XLIII mukainen, jossa Y on rikki; kaavan XLVI mukainen, jossa valinnainen sidos on kaksoissidos; kaavan XLVII mukainen, jossa R_{27} on metyyli; tai kaavan LI mukainen, jossa R_{28} on $-(CH_2)_qR_{32}$, jossa q on 1 ja R_{32} on tiofeeni.

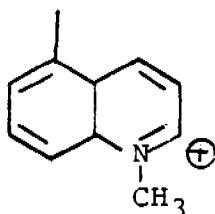
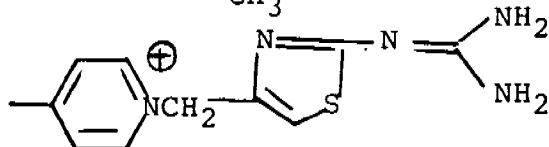
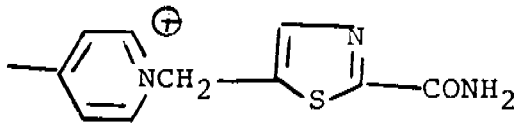
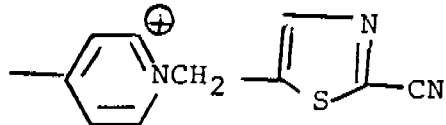
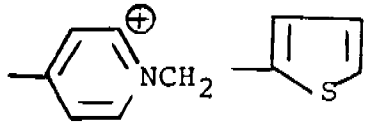
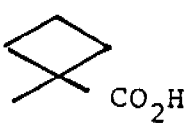
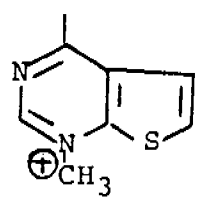
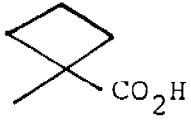
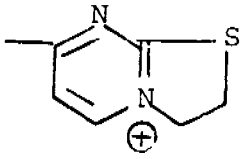
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kefalosporiini-johdannainen, jossa substituentteilla R_1 , R_{50} , X ja R_4 on patenttivaatimuksessa 3 mainitut merkitykset ja R_5 on kaavan LII mukainen, jossa rengas J on pyridiini, R_{33} on amino, C_{1-6} -alkyyli, C_{1-6} -(primaarinen amino)alkyyli tai bentsyyli, joka on mahdollisesti substituoitu nitro-ryhmällä, ja R_{34} on vety tai C_{1-6} -alkyyli.

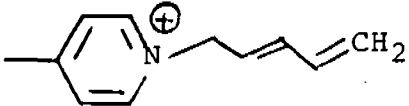
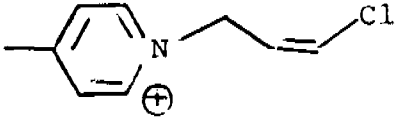
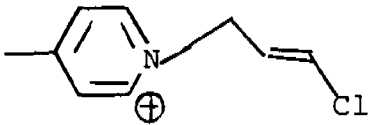
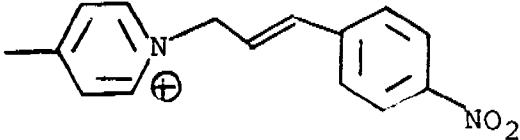
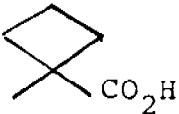
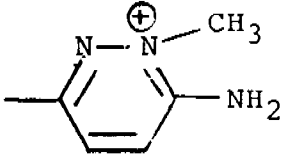
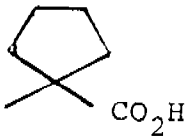
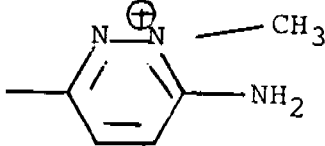
6. Kefalosporiinijohdannainen, joka on seuraavassa taulukossa lueteltujen yhdisteiden ryhmän jäsen, ja sen suolat happojen ja emästen kanssa, jotka tuottavat farmaseuttisesti hyväksyttäviä anioneja ja kationeja:

213



Esimerkki	R2	R4	R5
37	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	C_2H_5	
55	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	PhCH_2	
60	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	C_2H_5	
64	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	C_2H_5	
66	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	C_2H_5	
71	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	C_2H_5	
81	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	H	

Esimerkki	R2	R4	R5
87	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	H	
88	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	H	
95	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	H	
96	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	H	
104	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	H	
110	 CO_2H	C_2H_5	
111	 CO_2H	C_2H_5	

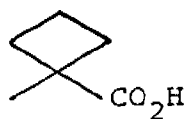
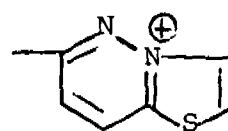
Esimerkki	R2	R4	R5
149	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	H	
150	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	H	
151	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	H	
153	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	H	
177		C_2H_5	
178		H	

Esimerkki R2

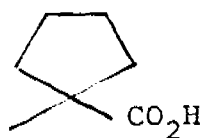
R4

R5

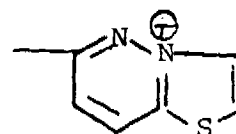
184

 C_2H_5 

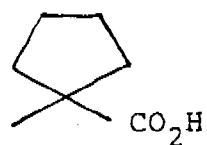
185



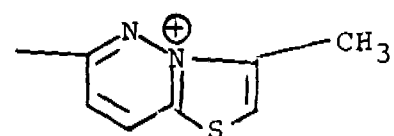
H



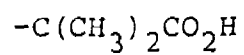
188



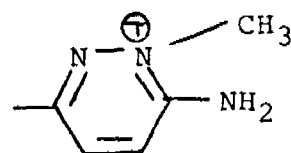
H



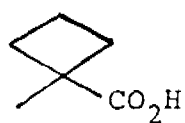
195



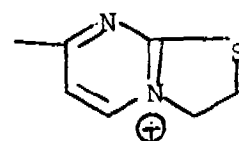
H



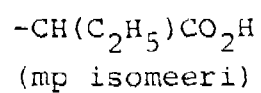
202



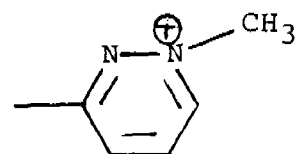
H



209

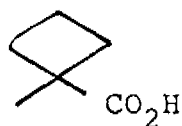


H

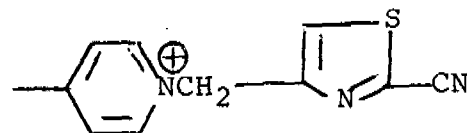


Esimerkki	R2	R4	R5
-----------	----	----	----

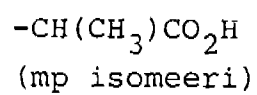
213



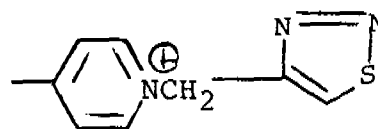
H



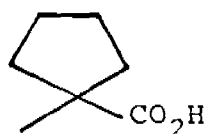
215



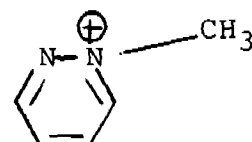
H



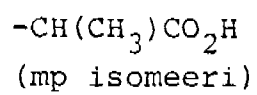
218



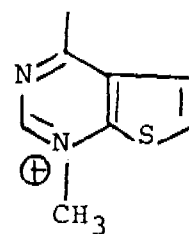
H



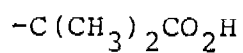
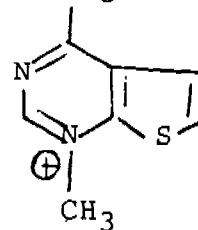
219



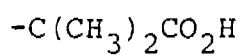
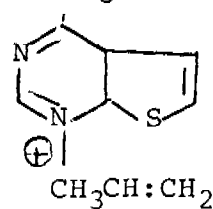
H



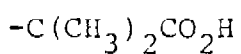
225

 C_2H_5 

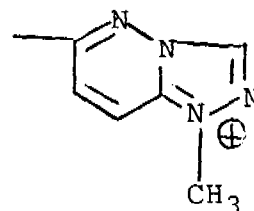
226

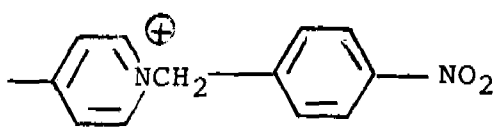
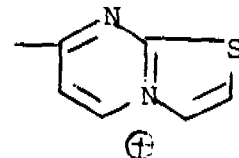
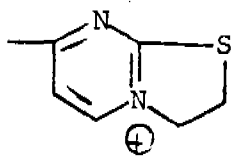
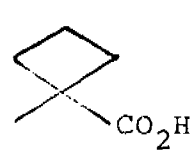
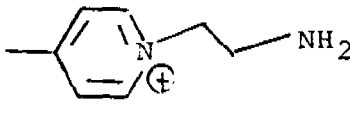
 C_2H_5 

232



H



Esimerkki	R2	R4	R5
244	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	C_2H_5	
249	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	C_2H_5	
251	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	C_2H_5	
255		C_2H_5	
261	$-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CO}_2\text{H}$ (mp isomeeri)	C_2H_5	