

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

**PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE**

(10) FI 861869 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **861869**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D499/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **05.05.1986**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **05.05.1986**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.11.1986**

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

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

06.05.1985 CH 1900/85-4

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • CIBA-GEIGY AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Lang, Marc, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

Asyyliaiminometyyliyhdisteet.

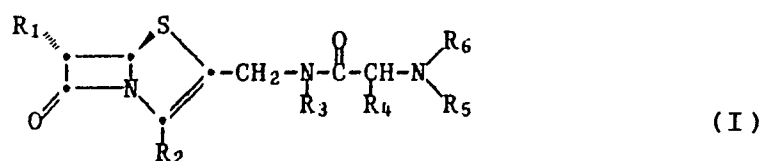
Acylaminometyylföreningar.

Asyyliaminometyyli-yhdisteet

Acylaminometylföreningar

Tämä keksintö koskee uusia asyyliaminometyyli-penem-yhdisteitä, menetelmää niiden valmistamiseksi, farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät tällaisia yhdisteitä ja niiden käyttöä farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi tai farmakologisesti aktiivisina yhdisteinä.

Keksintö koskee erityisesti 2-asyyliaminometyyli-2-penem-yhdisteitä, joilla on kaava (I)



jossa R_1 on hydroksilla tai suojatulla hydroksilla substituoitu alempialkyyli, R_2 on karboksyyli tai funktionaalisesti muunnettu karboksyyli, R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, R_4 tarkoittaa vetyä tai hiiliatomin välityksellä sitoutunutta orgaanista tähdettä, R_5 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä tai yhdessä R_4 :n kanssa mahdollisesti hydroksilla tai oksolla substituoitua alempialkyleeniä ja R_6 on vety, alempialkyyli tai asyyli, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden optisia isomeereja, tällaisten optisten isomeerien seoksia ja selllaisten kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joilla on suolaa muodostava ryhmä, suoloja.

Edellä esitetyssä ja jäljempänä seuraavassa käytetyillä määritelmillä on tämän selityksen puitteissa mieluummin seuraavat merkitykset:

Funktionaalisesti muunnettu karboksyyli R_2 on erityisesti fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavissa oleva, esteröity karboksyyli tai suojattu karboksyyli R'_2 .

Fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavissa oleva (metabolisoitavissa oleva) esteröity karboksyyli-ryhmä R_2

on ensi sijassa asyylioksimetoksikarbonyyliryhmä tai myös asyyliaminometoksikarbonyyliryhmä, joissa asyyli tarkoittaa esim. orgaanisen karboksyylihapon, ensi sijassa mahdollisesti esim. aminolla, substituoidun alempialkaanikarboksyylihapon tai areenikarboksyylihapon, esim. bentsoehapon tähdettä, tai joissa asyylioksimetyyli muodostaa laktonin tähteen. Tällaisia ryhmiä ovat esim. alempialkanoyylioksimetoksikarbonyyli, aminoalempialkanoyylioksimetoksikarbonyyli, erityisesti α -aminoalempialkanoyylioksimetoksikarbonyyli, alempialkanoyyliaminometoksikarbonyyli, bentsaminometoksikarbonyyli, 4-krotonolaktonyyli ja 4-butyrolakton-4-yyli. Muita fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavissa olevia, esteröityjä karboksyyli ryhmiä R_2 ovat esim. 5-indanyylioksimetoksikarbonyyli, 3-ftalidyylioksimetoksikarbonyyli, 1-alempialkoksimetoksikarbonyylioksiaalempialkoksimetoksikarbonyyli, 1-alempialkoksiaalempialkoksimetoksikarbonyyli tai 2-okso-1,3-dioksolen-4-yylioksimetoksikarbonyyli, joka dioksoleenirenkaan 5-asemaas on mahdollisesti substituoitu alempialkyyllillä tai fenyyllillä.

Hiiliatomin välityksellä sitoutunut orgaaninen tähde R_4 sisältää enintään 18 hiiliatomia, mieluummin enintään 10 hiiliatomia ja on esim. vastaava tyydyttynyt tai tyydyttymätön, alempialifaattinen, tyydyttynyt tai tyydyttymätön sykloalifaattinen, aromaattinen tai aromaattis-alempialifaattinen hiilivetytähde tai heterosyklinen tai heterosyklis-alempialifaattinen tähde.

Vastaava alempialifaattinen tähde R_4 on esim. alempialkyyli, myöskin alempialkenyyli.

Vastaava sykloalifaattinen tähde R_4 on esimerkiksi sykloalkyyli tai tyydyttymätön sykloalkyyli, kuten sykloalkenyyli tai sykloalkadienyyli.

Aromaattisena hiilivetytähteenä R_4 on esimerkiksi vastaava monosyklinen tai myös polysyklinen, kuten bisyklinen tähde erityisesti fenyyli.

Aromaattis-alempialifaattisena hiilivetytähteenä R_4

tulee kysymykseen esimerkiksi fenyylialempialkyyli.

Heterosyklinen tähde R_4 on erityisesti vastaava monosyklinen tai polysyklinen, erityisesti monosyklinen tai bisyklinen, myöskin trisyklinen tähde, kuten mahdollisesti osittain tyydyttynyt, monosyklinen 5- tai 6-jäseninen heteroaryylitähde, jossa on 1-4 rengastyyppiatomia ja mahdollisesti lisäksi yksi rengasheteroatom, joka on happi tai rikki, esim. vastaava atsa-, diatsa-, triatsa-, tetratsa-, oksa-, oksatsa-, oksadiatsa-, oksatriatsa-, tia-, tiatsa-, tiadiatsa- tai tiatriatsa-syklinen, aromaattisluontoinen tähde tai vastaava dihydro- tai tetrahydro-tähde, myös tällaisen 5- tai 6-jäsenisen tähteen mahdollisesti osittain tyydyttynyt bentso-, dibentso-, pyrido- tai pyrimidojohdannainen. Vastaavia heteraryylitähteitä R_4 ovat esimerkiksi pyrrolyyli, kuten 2- tai 3-pyrrolyyli, diatsolyyli, kuten imidatsolyyli, esim. 2-, 4- tai 5-imidatsolyyli tai pyratsolyyli, esim. 3- tai 4-pyratsolyyli, triatsolyyli, esim. 1,2,3-triatsol-4-yyli, 1,2,4-triatsol-5-yyli tai 1,2,4-triatsol-3-yyli, tetratsolyyli, esim. 1H- tai 2H-tetratsol-5-yyli, pyridyyli, esim. 2-, 3- tai 4-pyridyyli, diatsinyyli, kuten pyrimidyyli, esim. 2-, 4- tai 5-pyrimidyyli tai pyratsinyyli esim. 2-pyratsinyyli, triatsinyyli, esim. 1,2,4-triatsin-6-yyli tai 1,3,5-triatsin-2-yyli, furyyli, esim. 2- tai 3-furyyli, tienyyli esim. 2- tai 3-tienyyli, oksatsolyyli, esim. 2- tai 4-oksatsolyyli, oksadiatsolyyli, esim. 1,2,4-oksadiatsol-3-yyli, 1,2,5-oksadiatsol-3-yyli, 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli tai 1,3,4-oksadiatsol-2-yyli, iso-oksatsolyyli, esim. 3-iso-oksatsolyyli, tiatsolyyli, esim. 2- tai 4-tiatsolyyli, tiadiatsolyyli, esim. 1,2,4-tiadiatsol-3-yyli, 1,2,5-tiadiatsol-3-yyli, 1,2,4-tiadiatsol-5-yyli tai 1,3,4-tiadiatsol-2-yyli tai isotiatsolyyli, esim. 3- tai 4-isotiatsolyyli. Mainitut 5- ja 6-jäseniset heteroaryylitähteet voivat olla myös osittain tyydyttyneessä muodossa. Tällaisia tähteitä ovat esimerkiksi dihydroimi-

datsolyyli, esim. 2,3-dihydroimidatsol-4-yyli, dihydropyridyyli, esim. 1,2-dihydropyrid-3-yyli, dihydropyrimidyyli, esim. 1,2-dihydropyrimid-4-yyli, dihydro- ja tetrahydropyratsinyyli, esim. 2,3-dihydropyratsin-5-yyli tai 3,4,5,6-tetrahydropyratsin-2-yyli tai dihydro- tai tetrahydrotriatsinyyli, esim. 2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triatsin-6-yyli. Mainittujen heteroaryylitähteiden polysyklisiä johdannaisia ovat esim. indol-3-yyli, bentsimidatsol-2-yyli, bentsopyratsol-3-yyli, kinolin-2-yyli tai kinolin-4-yyli, bentsotiatsol-2-yyli, bentsoksatsol-2-yyli, pyrido[2,3-b]pyrid-3-yyli tai pyrido[2,3-b]pyrid-4-yyli.

Heterosyklis-alempialifaattisia tähteitä R_4 ovat esim. alempialkyylitähteet, jotka ovat substituoituja yhdellä tai kahdella, erityisesti jollain edellä mainitulla hiiliatomin välityksellä sitoutuvalla heterosyklyylitähteellä tai mahdollisesti osittain tyydyttyneellä monosyklisellä, 5- tai 6-jäsenisellä, rengastyppiatomin välityksellä sitoutuvalla heteroaryylitähteellä, joka sisältää rengasheteroatomeina 1-4 typpiatomia. Viimeksi mainittuina, typpiatomin välityksellä sitoutuvina tähteinä tulevat kysymykseen esimerkiksi imidatsol-1-yyli, tetrahydro- tai 4,5-dihydro-imidatsol-1-yyli, pyratsol-1-yyli, 1,2,4-triatsol-1-yyli, 1,2,3-triatsol-1-yyli, tetratsol-1-yyli, tetratsol-2-yyli, 1-pyridinio, 1,2-dihydro-1-pyridyyli, 1,4-dihydro-1-pyridyyli, 1,2-dihydro-pyrimid-1-yyli tai 1,4-dihydro-pyrimid-1-yyli.

Mainitut orgaaniset tähteet R_4 ovat substituomattomia ta ne voivat olla substituoituja esim. mahdollisesti eetteröidyillä tai esteröidyillä, mukaan luettuna suojattu hydroksi, esim. hydroksilla, alempialkoksilla, fenyyli-alempialkoksilla, alempialkanoyylioksilla tai halogeenillä, mahdollisesti eetteröidyillä merkaptolla, esim. merkaptolla, alempialkyylitiolla tai fenyyliitiolla, alempialkyylillä; hydroksilla, alempialkoksilla, mahdollisesti eetteröidyillä tai amidoidulla karboksilla, kuten karbok-

silla, alempialkoksikarbonyylillä tai karbamoyylillä, mahdollisesti N-alempialkyloidulla aminolla, esim. aminolla, alempialkyyliaminolla tai dialempialkyyliaminolla, alempialkyleeniaminolla, alempialkanoyyliaminolla, mahdollisesti aminolla ja/tai karboksilla substituoidulla alempialkoksikarbonyyliaminolla, merkaptolla, alempialkyyliitiolla tai sulfolla substituoidulla alempialkyyylillä; alempialkyleenillä, mahdollisesti alempialkyloidulla atsa-alempialkyleenillä, oksa-, dioksa- tai tia-alempialkyleenillä, mahdollisesti substituoidulla, mukaan luetuna suojattu amino, esim. aminolla, alempialkyyliaminolla, dialempialkyyliaminolla, alempialkyleeniaminolla, guanidinolla, karbamoyyliaminolla, asyyliaminolla, kuten alempialkanoyyliaminolla tai mahdollisesti aminolla ja/tai karboksilla substituoidulla alempialkoksikarbonyyliaminolla, mahdollisesti funktionaalisesti muunnetulla, mukaan luettuna suojatulla, karboksyyllillä tai sulfolla, esim. karboksyyllillä, esteröidyllä karboksyyllä, kuten alempialkoksikarbonyylillä, amidoidulla karboksyyllillä, kuten mahdollisesti substituoidulla karbamoyylillä, esim. karbamoyylillä tai N-mono- tai N,N-dialempialkyloidulla karbamoyylillä, syanolla, sulfolla tai sulfamoyylillä, mahdollisesti esim. alempialkyyllillä, nitrolla, aminolla, hydroksilla, alempialkoksilla, karboksilla ja/tai halogeenilla substituoidulla fenyyllillä, sykloalkyyllillä, nitrolla, oksolla ja/tai oksidolla, kuten esim. mono- tai myös poly-, kuten erityisesti mono- tai di-, myöskin tri-substituoitu.

Asyyliiryhmä R_6 sisältää enintään 15 hiiliatomia ja on esim. karboksyylihapon, hiilihapon puoliesterin, karbamiinihapon, substituoidun karbamiinihapon, tiokarbamiinihapon, substituoidun tiokarbamiinihapon, sulfonihapon, amidosulfonihapon tai substituoidun amidosulfonihapon asyyliiryhmä. Tällaisia tähteitä ovat esimerkiksi alempialkanoyyli, hydroksilla, alempialkoksilla, aminolla, ha-

logeenilla, karboksilla ja/tai syaanilla substituoitu alempialkanoyyli, alempialkenoyyli, sykloalkanoyyli, bentsoyyli, aminolla, alempialkyyliaminolla, dialempialkyyliaminolla, alempialkanoyyliaminolla, karboksilla, syanolla, nitrolla, halogeenilla ja/tai alempialkyyllillä substituoitu bentsoyyli, fenyylialempialkanoyyli, alempialkanoyyliolosassa hydroksilla tai aminolla substituoitu fenyylialempialkanoyyli, heterosyklyylikarbonyyli, jossa heterosyklyyli on jokin heterosyklisen ja heterosyklis-alempialifaattisten tähteiden R_4 yhteydessä mainituista mahdollisesti substituoituista, mahdollisesti osittain tyydyttyneistä 5- tai 6-jäsenisistä monosyklisistä heteroaryylitähteistä tai mahdollisesti oksolla, sulfolla, alempialkoksisisulfonyyllillä, sulfamoyyllillä, alempialkyyllillä ja/tai hydroksilla substituoitu 5- tai 6-jäseninen diatsasykloalkaanitähde, esim. tetrahydro-1-imidatsolyyli tai piperatsin-1-yyli; alempialkoksikarbonyyli, alempialkoksikarbonyyli, joka on substituoitu karboksilla ja aminolla, bentsoylioksikarbonyyli, karbamoyyli, anilinokarbonyyli, N-mono- tai N,N-dialempialkyloitu karbamoyyli, alempialkyyli-tiokarbamoyyli, sulfo, alempialkaanisulfonyyli, halogeenilla substituoitu alempialkaanisulfonyyli, bentseenisulfonyyli, aminolla, halogeenilla, alempialkyyllillä tai nitrolla substituoitu bentseenisulfonyyli tai sulfamoyyli. Asyylitähteinä R_6 tulevat kysymykseen myös aminosuojaryhminä mainitut asyylitähteet.

Tässä selityksessä tarkoitetaan ryhmien ja yhdisteiden määrittelysten yhteydessä käytetyllä sanonnalla "alempi", että vastaavat ryhmät ja yhdisteet, mikäli ei nimenomaan toisin määritellä, sisältävät 1-7, mieluummin 1-4 hiiliatomia.

Hydroksilla substituoitu alempialkyyli R_1 on erityisesti α -asemassa penem-rengasrunkoon nähden hydroksilla substituoitu alempialkyyli ja tarkoittaa esim. hydroksimetyyliä, 1-hydroksietyyliä, 1-hydroksiprop-1-yyliä, 2-

hydroksiprop-2-yyliä, 1-hydroksibut-1-yyliä tai 2-hydroksibut-2-yyliä.

Alempialkanoyylioksimetoksikarbonyyli on esim. aseksimetoksikarbonyyli tai pivaloyylioksimetoksikarbonyyli.

α -aminoalempialkanoyylioksimetoksikarbonyyli on esim. glysylylioksimetoksikarbonyyli, L-valylylioksimetoksikarbonyyli tai L-leusylylioksimetoksikarbonyyli.

Alempialkanoyyliaminometoksikarbonyyli on esim. asetaminometoksikarbonyyli.

1-alempialkoksikarbonyylioksialempialkoksikarbonyyli on esim. etoksikarbonyylioksimetoksikarbonyyli tai 1-etoksikarbonyylioksietoksikarbonyyli.

1-alempalkoksialempialkoksikarbonyyli on esim. metoksimetoksikarbonyyli tai 1-metoksietoksikarbonyyli.

2-okso-1,3-dioksolen-4-yylietoksiryhmällä, joka diokseenirenkaan 5-asemassa on mahdollisest substituoitu alempialkyyllillä tai fenyyllillä, tarkoitetaan ennen muuta 5-fenyyli ja ensi sijassa 5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4-yylietoksi-ryhmää.

Alempialkyyli on esim. n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek.-butyli tai tert.-butyli, myöskin n-pentyli, n-heksyli tai n-heptyli, ensi sijassa kuitenkin metyli tai etyli.

Alempialkenyyllissä on 2-4 hiiliatomia ja se on esim. vinyli, allyli, 2-metyyliallyli, n-propenyli tai isoprenenyli.

Sykloalkyyli sisältää mieluimmin 3-8, ensi sijassa 5- tai 6-rengasjäsentä ja on esimerkiksi syklopentyli tai sykloheksyli, myös syklopropyli sekä sykloheptyli, kun taas sykloalkenyli sisältää esim. 5- tai 6-rengasjäsentä ja sykloalkadienyli esim. 6-rengasjäsentä ja on esim. 1-, 2- tai 3-sykloheksenyyli, 1- tai 2-syklopentenyyli tai 1,4-sykloheksadienyli.

Fenyylialempialkyyli on esim. bentsyli, 1-fenyyli-

etyyli tai 2-fenyylietiyyli.

Alempialkoksi on esim. metoksi, myös etoksi, n-propyylioksi, isopropyylioksi, n-butylioksi, isobutylioksi tai tert.-butyylioksi sekä n-pentylioksi, n-heksyylioksi tai n-heptylioksi.

Fenyylialempialkoksi on esim. bentsyylioksi tai 1-fenylietoksi.

Alempialkanoyylioksi on esim. formyylioksi, asetyylioksi tai propionyylioksi.

Halogeeni on esim. fluori, kloori, bromi tai jodi.

Alempialkyyliitio on esim. metyyliitio tai etyyliitio, myöskin n-propyyliitio, isopropyyliitio tai n-butyliitio.

Alempialkoksikarbonyyli on esim. metoksikarbonyyli tai etoksikarbonyyli.

Alempialkyyliamino on esim. metyyliamino, etyyliamino, n-propyyliamino, isopropyyliamino tai n-butyliamino, kun taas dialempialkyyliamino tarkoittaa esim. dimetyyliaminoa, dietyyliamino, di-n-propyyliaminoa tai di-isopropyyliaminoa.

Alempialkyleeniamino sisältää erityisesti 4-6 hiiliatomia ja on esim. pyrrolidino tai piperidino.

Alempialkanoyyliamino on esim. formyyliamino, asetyyliamino tai propionyyliamino.

Mahdollisesti aminolla ja/tai karboksilla substituoitu alempialkoksikarbonyyliamino on esim. metoksikarbonyyliamino, etoksikarbonyyliamino tai isopropoksikarbonyyliamino, myös 2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino.

Alempialkyleeni, tähteen R_4 substituenttina, voi olla suoraketjuinen tai haarautunut ja yhdistää esimerkiksi orgaanisen tähteen R_4 kaksi vierekkäistä hiili- ja/tai heteroatomia 3-5 hiiliatomilla. Tällaisia tähteitä ovat esimerkiksi 1,3-propyleeni, 1,4-butyleeni, 1- tai 2-metyyli-1,3-propyleeni tai 2,2-dimetyyli-1,3-propyleeni. Tähteiden R_4 ja R_5 yhdessä muodostama mahdollisesti hydroksilla tai oksolla substituoitu alempialkyleeniryhmä on

erityisesti 1,3-propyleeni, 2-hydroksi-1,3-propyleeni tai 1-okso-1,3-propyleeni, joissa propyleeniryhmän hiiliatomi 1 on tähteen $N-R_6$ vieressä.

mahdollisesti alempialkyloitu atsa-alempialkyleeni, oksa-alempiakyleeni, dioksa-alempialkyleeni tai tia-alempialkyleeni on erityisesti suoraketjuinen, se voi kuitenkin olla myös haarautunut ja yhdistää 3-5 hiiliatomilla esim. orgaanisen tähteen R_4 vierekkäiset hiili- ja/tai heteroatomit. Tällaisia tähteitä ovat esimerkiksi 1- tai 2-atsa-1,3-propyleeni, 1-atsa-1,4-butyleeni, 1-metyyli-1-atsa-, 1-etyyli-1-atsa-, 2-metyyli-2-atsa- tai 2-etyyli-2-atsa-1,3-propyleeni tai 1-metyyli-1-atsa- tai 2-metyyli-2-atsa-1,4-butyleeni, myös 1-oksa-, 1,3-dioksa-, 1-tia- tai 1,3-ditia-1,3-propyleeni tai 1-oksa-, 1,4-dioksa-, 1-tia- tai 1,4-ditia-1,4-butyleeni.

N-mono-alempialkyloitu karbamoyyli on esim. N-metyyli-, N-etyyli tai N-propyylikarbamoyyli, kun taas N,N-dialempialkyloitu karbamoyyli tarkoittaa esim. N,N-dimetyyli- tai N,N-dietylikarbamoyyliä.

Alempialkanoyyli on esim. formyyli, asetyyli tai propionyli. Alempialkenoyyli on esim. akryloyyli; sykloalkanoyyli sisältää 5-7 hiiliatomia ja on esim. sykloheksanoyyli, kun taas fenyylialempialkanoyyli on esim. fenyyli-asetyyli.

Alempialkoksisisulfonyyli on esim. metoksisulfonyyli tai etoksisulfonyyli.

Mahdollisesti aminolla ja karboksilla substituoitu alempialkoksikarbonyyli tähteenä R_6 on esim. metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, n-propoksikarbonyyli tai 2-amino-2-karboksietoksikarbonyyli.

Alempialkyyli-tiokarbamoyyli on esim. metyyli-tiokarbamoyyli tai etyyli-tiokarbamoyyli.

Alempialkaanisulfonyyli on esim. metaanisulfonyyli, etaanisulfonyyli tai propaanisulfonyyli.

Sopivia alempialifaattisia tähteitä R_4 ovat esim.

alempialkyyli, esim. metyyli, etyyli, isopropyyli, isobutyli tai sek.-butyyli tai hydroksilla, alempialkoksilla, esim. metoksilla tai etoksilla, alempialkanoyylioksilla, esim. asetyylioksilla, halogeenilla esim. kloorilla tai bromilla, merkaptolla, alempialkyyllitiolla, esim. metyyllitiolla, aminolla, alempialkyyliaminolla, esim. metyyli- tai etyyliaminolla, dialempialkyyliaminoll, esim. dime-tyyliaminolla, karbamoyyliaminolla, guanidinolla, alempialkanoyyliaminolla, esim. asetyyliaminolla, aminolla ja karboksilla substituoidulla alempialkoksi-, kuten etoksikarbonyyliaminolla, esim. 2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliaminolla, karboksyyllillä, alempialkoksikarbonyyllillä, esim. metoksi- tai etoksikarbonyyllillä, karbamoyyllillä, sulfolla, sulfamoyyllillä ja/tai oksolla substituoitu alempialkyyli, kuten erityisesti metyyli, etyyli, n-propyyli tai n-butyli. Tyypillisiä esimerkkejä tällaisista alempialifaattisista tähteistä R_4 ovat esim. metyyli, isopropyyli, isobutyli, sek.-butyyli, hydroksimetyyli, 1-hydroksietyyli, merkaptometyyli, 2-metyyllitioetyyli, 3-amonopropyyli, 4-aminobutyli, 3-guanidyylipropyyli, 3-karbamoyyliaminopropyyli, karboksimetyyli, karbamoyylimetyyli, 2-karboksietyyli, 2-karbamoyyletyyli, karboksyyli tai alempialkoksikarbonyyli, kuten metoksikarbonyyli.

Aromaattis-alempialifaattisia tähteitä R_4 ovat esimerkiksi mahdollisesti substituoitu fenyylialempialkyyli, kuten erityisesti -metyyli tai -etyyli, joissa substituentit ovat esim. alempialkyyli, esim. metyyli, nitro, hydroksi, alempialkoksi, esim. metoksi tai etoksi, karboksi ja/tai halogeeni, esim. kloori.

Sopivia sykloalifaattisia tähteitä R_4 ovat esim. sykloalkenyyli, esim. 1- tai 2-sykloheksenyyli tai erityisesti sykloheksadienyyli, esim. 1,4-sykloheksadienyyli.

Aromaattisia hiilivetytähteitä R_4 ovat esim. fenyyli tai aminolla, alempialkyyliaminolla, esim. metyyli- tai etyyliaminolla, dialempialkyyliaminolla, esim. dimetyyli-

aminolla, alempialkyyllillä, esim. metyyllillä, aminoalempialkyyllillä, esim. 2-aminoetyyllillä, alempialkyyliaminoalempialkyyllillä, esim. 2-metyyliaminoetyyllillä, aminolla ja karboksilla substituoidulla alempialkoksikarbonyyli-aminoalempialkyyllillä, esim. 2-(2-amino-2-karboksi-etoksikarbonyyliamino)-etyyllillä, aminolla ja karboksilla substituoidulla alempialkoksikarbonyyliaminolla, esim. 2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliaminolla, nitrolla, hydroksilla, alempialkoksilla, esim. metoksilla tai etoksilla, halogeenilla, esim. kloorilla tai bromilla tai karboksilla substituoitu, kuten erityisesti mono- mutta myös disubstituoitu fenyyli.

Heterosyklisiä tähteitä R_4 ovat erityisesti mahdollisesti alempialkyyllillä substituoitu pyrrolyyli tai dihydropyrrolyyli, esim. 1-metyyli-2-pyrrolyyli tai 4,5-dihydro-3-pyrrolyyli, mahdollisesti esim. karboksilla, alempialkyyllillä, aminoalempialkyyllillä tai aminolla substituoitu diatsolyyli, kuten imidatsolyyli, esim. 2-, 4- tai 5-imidatsolyyli, tai 2-amino-4-imidatsolyyli tai pyratsolyyli, esim. 3-pyratsolyyli, mahdollisesti esim. alempialkyyllillä, aminolla, karboksialemppialkyyllillä ja/tai fenyyllillä substituoitu triatsolyyli, kuten 1H-1,2,3-triatsol-4-yyli, 1H-1,2,4-triatsol-3-yyli tai 1H-1,2,4-triatsol-5-yyli, esim. vastaavat substituomattomat tähteet, 1-metyyli-1H-1,2,3-triatsol-4-yyli, 5-metyyli- tai 5-amino-1H-1,2,4-triatsol-3-yyli, 3-metyyli-1-fenyyli-1H-1,2,4-triatsol-5-yyli tai 5-karboksimeetyyli- tai 5-fenyyli-1H-1,2,4-triatsol-3-yyli, mahdollisesti, esim. alempialkyyllillä, karboksialemppialkyyllillä, sulfoalempialkyyllillä, dialemppialkyyliaminoalempialkyyllillä tai mahdollisesti substituentteja, kuten halogeenin sisältävällä fenyyllillä substituoitu tetratsolyyli, kuten 1H- tai 2H-tetratsol-5-yyli, esim. 1H-tetratsol-5-yyli, 1-karboksimeetyyli-, 1-(2-karboksietyyli)-, 1-(2-sulfoetyyli)-, 1-(2-dimetyyliaminoetyyli)- tai 1-fenyyli-1H-tetratsol-5-

yyli, mahdollisesti esim. alempialkyyllillä tai aminolla substituoitu tiatsolyyli, kuten 2- tai 4-tiatsolyyli tai isotiatsolyyli, kuten 3-isotiatsolyyli, esim. 2-tiatsolyyli, 2-amino-4-tiatsolyyli, 4,5-dimetyyli-2-tiatsolyyli tai 3-isotiatsolyyli, mahdollisesti esim. alempialkyyllillä, hydroksilla, aminolla tai alempialkyyliaminolla substituoitu tiadiatsolyyli, kuten 1,2,5-tiadiatsol-3-yyli, 1,3,4-tiadiatsol-2-yyli, 1,2,4-tiadiatsol-3-yyli tai 1,2,4-tiadiatsol-5-yyli, esim. vastaavat substituoimattomat ryhmät, myös 5-metyyli- tai 5-amino-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli, 3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli, 5-amino- tai 5-metyyliamino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli tai 4-hydroksi-1,2,5-tiadiatsol-3-yyli, mahdollisesti esim. aminolla, alempialkyyllillä ja/tai fenyyllillä substituoitu oksatsolyyli tai iso-oksatsolyyli, kuten 2- tai 4-oksatsolyyli tai 3-iso-oksatsolyyli, esim. vastaavat substituoimattomat ryhmät, myös 4-metyyli-2-oksatsolyyli, 4,5-difenyyli-2-oksatsolyyli, 2-amino-4-oksatsolyyli tai 5-metyyli-3-iso-oksatsolyyli, mahdollisesti esim. alempialkyyllillä, aminolla tai mahdollisesti esim. nitrolla substituoitulla fenyyllillä substituoitu oksadiatsolyyli, kuten 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli, 1,2,4-oksadiatsol-3-yyli tai 1,3,4-oksadiatsol-2-yyli, esim. vastaavat substituoimattomat ryhmät, myös 5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli, 5-fenyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli tai 5-(4-nitrofenyyli)-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli, mahdollisesti esim. halogeenilla, alempialkyyllillä tai aminoalempialkyyllillä substituoitu furyyli tai tienyyli, kuten 2- tai 3-furyyli tai 2- tai 3-tienyyli, esim. vastaavat substituoimattomat ryhmät, 5-metyyli- tai 5-aminometyyli-2-furyyli tai 5-aminometyyli-2-tienyyli, mahdollisesti esim. hydroksilla, halogeenilla, alempialkyyllillä, aminolla ja/tai oksidolla substituoitu pyridyyli, kuten 2-, 3- tai 4-pyridyyli, esim. vastaavat substituoimattomat ryhmät, 1-oksido-2-pyridyyli tai 4-kloori-1-oksido-2-pyridyyli tai mahdollisesti esim.

alempialkyyllillä, aminolla, dialempialkyyliaminolla, oksolla ja/tai karboksilla substituoitu 1,2-dihydropyrimidyyli, kuten 1,2-dihydro-4-pyrimidyyli, esim. 2-oksi-1,2-dihydro-4-pyrimidyyli, 6-metyyli-, 5-metyyli-, 6-amino-, 6-dimetyyliamino-, 5-karboksi- tai 6-karboksi-2-oksi-1,2-dihydro-4-pyrimidyyli.

Heterosyklis-alempialifaattisia tähteitä R_4 ovat esim. mahdollisesti substituoidut heterosyklyylimetyyli-tähteet, kuten esim. mahdollisesti esim. alempialkyyllillä tai halogeenilla substituoitu yrroli- tai dihydropyrrol-1-yyylimetyyli, esim. pyrrol-, 3-metyylipyrrol-, 3,4-diklooripyrrol-, myös 2,3- tai 2,5-dihydropyrrol-1-yylime-tyyli, mahdollisesti esim. alempialkyyllillä substituoitu diatsolyylimetyyli, kuten imidatsol-1-yyylimetyyli, imidatsol-4-yyylimetyyli tai pyratsol-1-yyylimetyyli, mahdollisesti esim. alempialkyyllillä, karboksialempialkyyllillä, aminolla ja/tai fenyyllillä substituoitu triatsolyylime-tyyli, kuten 1H-1,2,3-triatsol-1-yyylimetyyli, 1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli tai 1H-1,2,4-triatsol-3-yyylimetyyli, esim. vastaavat, substituomattomat tähteet, 4- tai 5-metyyli-1,2,3-triatsol-1-yyylimetyyli, 5-metyyli-, 5-amino- tai 5-fenyyli-1H-1,2,4-triatsol-3-yyylimetyyli, mahdollisesti esim. alempialkyyllillä, karboksialempialkyyllillä, sulfoalempialkyyllillä, dialempialkyyliamino-alempialkyyllillä, aminolla tai mahdollisesti halogeenilla substituoidulla fenyyllillä substituoitu tetratsolyylime-tyyli, kuten 1H-tetratsol-1-yyylimetyyli, 2H-tetratsol-2-yyylimetyyli tai 1H-tetratsol-5-yyylimetyyli, esim. vastaa-vat substituomattomat tähteet, 5-amino-, 5-karboksime-tyyli-, 5-(2-karboksietyyli)-, 5-sulfometyyli-, 5-(2-di-metyyliaminoetyyli)- tai 5-fenyyli-1H-tetratsol-1-yylime-tyyli, 5-amino-, 5-karboksimeetyyli-, 5-sulfometyyli-, 5-(2-dimetyyliaminoetyyli)- tai 5-fenyyli-2H-tetratsol-2-yyylimetyyli tai 1-(2-karboksietyyli)- tai 1-(2-dimetyyli-aminoetyyli)-2H-tetratsol-5-yyylimetyyli, substituomaton

tai erityisesti oksolla tai mahdollisesti lisäksi esim. halogeenilla substituoitu pyridyyli tai dihydropyridyyli-metyyli, kuten pyridiniometyyli, 2-, 3- tai 4-pyridyyli-metyyli tai 1,2- tai 1,4-dihydropyrid-1-yyli, esim. 2-okso-1,2-dihydropyrid-1-yyli-metyyli tai 4-oksi-1,4-dihydropyrid-1-yyli-metyyli, mahdollisesti erityisesti oksolla ja mahdollisesti lisäksi esim. alempialkyyllillä, aminolla dialempialkyyliaminolla tai karboksilla substituoitu dihydropyrimid-1-yyli-metyyli, kuten 2H-1,2-dihydro- tai 4H-1,4-dihydro-pyrimid-1-yyli-metyyli, esim. 2-okso-1,2-dihydro-pyrimid-1-yyli-metyyli, 6-metyyli-, 5-metyyli-, 6-amino-, 6-dimetyyliamino-, 5-karboksi- tai 6-karboksi-2-okso-1,2-dihydro-pyrimid-1-yyli-metyyli tai 4-okso-1,4-dihydro-pyrimid-1-yyli-metyyli, furyylimetyyli, esim. 2-furyylimetyyli, tienylimetyyli, esim. 2-tienylimetyyli, mahdollisesti esim. aminolla substituoitu oksatsolyylimetyyli, tiatsolyylimetyyli tai tiadiatsolyylimetyyli, esim. 2-amino-oksatsol-4-yyli-metyyli, 2-amino-tiatsol-4-yyli-metyyli tai 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli-metyyli tai indolyylimetyyli, esim. indol-3-yyli-metyyli.

Edullisia tähteinä R_1 ovat hydroksimetyyli ja ensi sijassa 1-hydroksietyyli.

Edullisia, fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavissa olevia, esteröityjä karboksyyli-ryhmiä R_2 ovat esim. alempialkanoyylioksimetoksikarbonyyli, esim. asetoksimetoksikarbonyyli tai pivaloylioksimetoksikarbonyyli ja 1-alempialkoksikarbonyylioksialempialkoksikarbonyyli, esim. 1-etoksikarbonyylioksi-etoksikarbonyyli.

Edullinen tähde R_3 on vety.

Edullisissa, kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä tähde $-C(=O)-CH(-R_4)-N(R_5, R_6)$ tarkoittaa luonnollisen, erityisesti geneettisesti koodatun α -aminohapon asyyli-tähdettä, kuten esim. glysiinin, alaniinin, valiinin, proliinin, seriinin, treoniini, metioniinin, tryptofaanin, tyrosiinin, asparagiinin, asparagiinihapon, glutamiinin, glut-

amiinihapon, lysiinin, arginiinin tai histidiinin asyyli-
tähde, se tarkoittaa myös homoseriinin, fenyyli-
glysiinin, 4-hydroksifenyyli-
glysiinin, α -aminovoihapon, sitrulli-
nin, ornitiinin, 3-hydroksiproliinin tai pyrrolidin-5-oni-
2-karboksylihapon asyyli-
tähdettä, sekä näiden N-alempi-
alkyloituja johdannaisia, kuten N-metyyli-
johdannaisia. Tällaiset asyyli-
tähdet voivat olla luonnollisissa, t.s.
L-konfiguraatiossa sekä myös D-konfiguraatiossa tai mo-
lempien konfiguraatioiden seoksena (DL-muoto).

Kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä esiintyvät, funkti-
onaaliset ryhmät, kuten hydroksi-, karboksi-, amino- tai
sulfonylryhmät, erityisesti hydroksiryhmä tähteessä R_1 ja
karboksyyli-ryhmä tähteessä R_2 , ovat mahdollisesti suoja-
tut suojaryhmillä, joita käytetään penem-, penisilliini-,
kefalosporiini- ja peptidikemiassa. Tällaiset suojaryhmät
suojaavat kyseessä olevat funktionaaliset ryhmät ei-toi-
votuilta kondensaatioreaktioilta, substituutioreaktioilta
ja vastaavilta, syntetisoitaessa kaavan (I) mukainen yh-
diste sen esimuodoista.

Tällaiset suojaryhmät ovat helposti, t.s. ilman että
tapahtuu ei-toivottuja sivureaktioita, esimerkiksi solvo-
lyyttisesti, pelkistäen tai myös fysiologisissa olosuh-
teissa poisloikkaavissa.

Tällaisia suojaryhmiä, niiden liittämistä ja poisloh-
kaisua on kuvattu esimerkiksi julkaisuissa:

J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry",
Plenum Press, Lontoo, New York, 1973,

T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis",
Wiley, New York, 1981,

"The Peptides", vol. I, Schroeder ja Luebke, Academic
Press, Lontoo, New York, 1965, ja

Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", osa 15/1,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

Kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä voi hydroksiryhmä
tähteessä R_1 , myös tähteessä R_4 tai R_6 esiintyvä hydrok-

siryjmä, olla suojattuna esimerkiksi asyyliähteellä. Sopivia syyliähteitä ovat esim. mahdollisesti halogeenilla substituoitu alempialkanoyyli, esim. asetyyli tai tri-fluoriasetyyli, mahdollisesti nitrolla substituoitu bentsoyyli, esim. bentsoyyli, 4-nitrobentsoyyli tai 2,4-dinitrobentsoyyli, mahdollisesti halogeenilla substituoitu alempialkoksikarbonyyli, esim. 2-bromietoksikarbonyyli tai 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, alempialkenyylioksidikarbonyyli, esim. allyylioksidikarbonyyli, alempialkenyylioksioksalyyli, esim. allyylioksidesalyyli tai mahdollisesti nitrolla substituoitu fenyylialempialkoksikarbonyyli, esim. 4-nitrobentsyylioksidikarbonyyli. Muita sopivia hydroksisuojarahmiä ovat esim. trisubstituoitu silyyli, kuten trialempialkyyilisilyyli, esim. trimetyylisilyyli, dimetyyli-(2,3-dimetyylibutyli)-silyyli tai tert.-butyyli-dimetyylisilyyli, 2-halogeenialempialkyyliyhymät, esim. 2-kloori-, 2-bromi-, 2-jodi- ja 2,2,2-trikloorietyyli ja mahdollisesti halogeenilla, esim. kloorilla, alempialkoksilla, esim. metoksilla ja/tai nitrolla substituoitu fenyylialempialkyyli, kuten vastaava bentsyyli. Edullinen hydroksisuojarahmä on trialempialkyyilisilyyli, alempialkenyylioksidikarbonyyli, alempialkenyylioksioksalyyli ja halogeenilla substituoitu alempialkoksikarbonyyli.

Karboksyyliryhmä R_2 tai R_4 , sekä myös tähteessä R_4 tai R_6 esiintyvä karboksyyliryhmä on suojattu tavalliseen tapaan esteröidyssä muodossa, jolloin esteriryhmä on helposti poislohkaistavissa lievissä olosuhteissa, esim. varovasti pelkistäen, kuten hydraamalla tai varovasti solvolyysoimalla, kuten asidolyyttisissä tai erityisesti emäksisissä tai neutraaleissa hydrolyyttisissä olosuhteissa. Suojattu karboksyyliryhmä voi tarkoittaa myös helposti toiseksi, funktionaalisesti muunnetuksi karboksyyliryhmäksi, kuten toiseksi esteröidyksi karboksyyliryhmäksi muutettavissa olevaa, esteröityä karboksyyliryh-

mää.

Tällaiset esteröidyt karboksyyli-ryhmät sisältävät esteröitävänä ryhmänä ensi sijassa 1- asemassa haarautuneita tai 1- tai 2- asemassa sopivasti substituoidut alempialkyyli-ryhmät. Edullisia esteröidyssä muodossa olevia karboksyyli-ryhmiä ovat muun muassa alempialkoksikarbonyyli, esim. metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli tai tert.-butoksikarbonyyli ja (hetero)aryylimetoksikarbonyyli, jossa on 1-3 aryyli- tai hetero-aryyli-ryhmää, tai monosyklinen heteroaryyli-ryhmä, jolloin nämä ovat mahdollisesti esim. alempialkyyli-ryhmä, kuten tert.-alempialkyyli-ryhmä, esim. tert.-butyyli-ryhmä, halogeenilla, esim. kloorilla ja/tai nitrolla mono- tai polysubstituoituja. Esimerkkejä tällaisista ryhmistä ovat mahdollisesti esim. jo edellä mainittu substituoitu bentsoyloksikarbonyyli, esim. 4-nitrobentsoyloksikarbonyyli, mahdollisesti esim. jo edellä mainittu, substituoitu difenylimetoksikarbonyyli, esim. difenylimetoksikarbonyyli tai trifenylimetoksikarbonyyli tai mahdollisesti, esim. jo edellä mainittu substituoitu pikolyloksikarbonyyli, esim. 4-pikolyloksikarbonyyli tai furfuryloksikarbonyyli, kuten 2-furfuryloksikarbonyyli. Muita sopivia ryhmiä ovat alempialkanoyylimetoksikarbonyyli, kuten asetonyloksikarbonyyli, aroyylimetoksikarbonyyli, jossa aroyli-ryhmä tarkoittaa mieluummin mahdollisesti esim. halogeenilla, kuten bromilla substituotua bentsoyliä, esim. fenasyloksikarbonyyli, halogeenialempialkoksikarbonyyli, kuten 2-halogeenialempialkoksikarbonyyli, esim. 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, 2-kloorietoksikarbonyyli, 2-bromietoksikarbonyyli tai 2-jodietoksikarbonyyli, tai -halogeenialempialkoksikarbonyyli, jossa alempialkoxi sisältää 4-7 hiiliatomia, esim. 4-klooributoksikarbonyyli, ftaali-imidometoksikarbonyyli, alempialkenyyloksikarbonyyli, esim. allyloksikarbonyyli tai 2- asemassa alempialkyyli-sulfonyyli-ryhmä, syanolla tai trisubstituoidulla si-

lyylillä, kuten trialempialkyyylisilyylillä tai trifenyylisilyylillä substituoitu etoksikarbonyyli, esim. 2-metyylisulfonyylietoksikarbonyyli, 2-syanoetoksikarbonyyli, 2-trimetyylisilyylietoksikarbonyyli tai 2-(di-n-butyylimetyylisilyyli)-etoksikarbonyyli.

Muita, esteröidyssä muodossa olevia, suojattuja karboksyyli-ryhmiä ovat vastaavat, orgaaniset silyylioksidikarbonyyli-, myös vastaavat, orgaaniset stannyylioksidikarbonyyli-ryhmät. Näissä pii- tai tina-atomi sisältävät substituenttina mieluummin alempialkyylin, erityisesti metyylin tai etyyli, myös alempialkoxi, esim. metoksi. Sopivia silyyli- tai stannyyli-ryhmiä ovat ensi sijassa trialempialkyyylisilyyli, erityisesti trimetyylisilyyli tai dimetyyli-tert.-butyylisilyyli tai vastaavasti substituoitunut stannyyli-ryhmät, esim. tri-n-butyylisannyyli. Edullisia suojattuja karboksyyli-ryhmiä R'_2 ovat 4-nitrobentsyylioksidikarbonyyli-, alempialkenyylioksidikarbonyyli-, erityisesti allyylioksidikarbonyyli- ja 2-asemassa alempialkyylisulfonyylillä, syanolla tai trialempialkyyylisilyylillä, esim. trimetyylisilyylillä tai di-n-butyylimetyylisilyylillä substituoitu etoksikarbonyyli-ryhmä.

Suojattu aminoryhmä voi olla esimerkiksi helposti poislokaistavana asyyliamino-, asyyli-imino-, eetteröitynä merkaptamino-, silyyli- tai stannyyli-ryhmänä tai enamino-, nitro- tai atsidoryhmänä.

Vastaavassa asyyliaminoryhmässä on asyyli esimerkiksi orgaanisen hapon, jossa on esim. enintään 18 hiiliatomia, erityisesti mahdollisesti esim. halogeenilla tai fenyyllillä substituoitunut alkaanikarboksyylihapon tai mahdollisesti esim. halogeenilla, alempialkoksilla tai nitrolla substituoitunut bentsoehapon tai hiilihappopuoliesterin asyyli-tähde. Tällaisia asyyli-ryhmiä ovat esimerkiksi alempialkanoyyli, kuten formyyli, asetyyli tai propionyyli, halogeenialempialkanoyyli, kuten 2-halogeeniasetyyli, erityisesti 2-fluori-, 2-bromi-, 2-jodi-, 2,2,2-trifluo-

ri- tai 2,2,2-triklooriasetyyli, mahdollisesti substituoitu bentsoyyli, esim. bentsoyyli, halogeenibentsoyyli, kuten 4-klooribentsoyyli, alempialkoksibentsoyyli, kuten 2-metoksibentsoyyli tai nitrobentsoyyli, kuten 4-nitrobentsoyyli. Erityisen sopiva on myös alempialkenyylioksikarbonyyli, esim. allyylioksikarbonyyli tai mahdollisesti 1- tai 2-asemassa substituoitu alempialkoksikarbonyyli, kuten alempialkoksikarbonyyli, esim. metoksi- tai etoksikarbonyyli, mahdollisesti substituoitu bentsyylioksikarbonyyli, esim. bentsyylioksikarbonyyli tai 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli, aroyylimetoksikarbonyyli, jossa aroyyliryhmä tarkoittaa mieluummin mahdollisesti esim. halogeenilla, kuten bromilla substituotua bentsoyyliä, esim. fenasyylioksikarbonyyli, 2-halogeenialempialkoksikarbonyyli, esim. 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, 2-kloorietoksikarbonyyli, 2-bromietoksikarbonyyli tai 2-jodietoksikarbonyyli tai 2-(trisubstituoitu silyyli)-etoksikarbonyyli, kuten 2-trialempialkyylisilyylietoksikarbonyyli, esim. 2-trimetyylisilyylietoksikarbonyyli tai 2-(di-n-butyylimetyylisilyyli)-etoksikarbonyyli tai 2-triaryylisilyylietoksikarbonyyli, kuten 2-trifenyylisilyylietoksikarbonyyli.

Asyyli-iminoryhmässä asyyli on esimerkiksi orgaanisen dikarboksyylihapon, jossa on enintään 12 hiiliatomia, erityisesti vastaavan aromaattisen dikarboksyylihapon, kuten ftaalihapon asyylitähde. Tällainen ryhmä on ensi sijassa ftaali-imino.

Eetteröity merkaptaminoryhmä on ensi sijassa mahdollisesti alempialkyyllillä, kuten metyyllillä tai tert.-butyyllillä, alempialkoksilla, kuten metoksilla, halogeenilla, kuten kloorilla tai bromilla ja/tai nitrolla substituoitu fenyyliaminoaminyhmä tai pyridyyliaminyhmä. Vastaavia ryhmiä ovat esimerkiksi 2- tai 4-nitrofenyyliamino tai 2-pyridyyliamino.

Silyyli- tai stannyliaminyhmä on ensi sijassa or-

gaaninen silyyli- tai stannyyliaminoryhmä, jossa pii- tai tina-atomi sisältää mieluimmin alempialkyylin, esim. metyylin, etyylin, n-butyylin tai tert.-butyylin, myös alempialkoksin, esim. metoksin substituenttina. Vastaavia silyyli- tai stannyyli-ryhmiä ovat ensi sijassa trialempialkyylisilyyli, erityisesti trimetyylisilyyli, myös dime-tyyli-tert.-butyylisilyyli tai vastaavasti substituoitu stannyyli, esim. tri-n-butyylisannyyli.

Muita suojattuja aminoryhmiä ovat esim. enamnoryhmät, jotka sisältävät 2-aseman kaksoissidoksessa elektroneja puoleensa vetävän substituentin, esimerkiksi karbonyyli-ryhmän. Tällaisia suojaryhmiä ovat esimerkiksi 1-asyyli-alempialk-1-en-2-yyli-tähteet, joissa asyyli tarkoittaa esim. alempialkaanikarboksyylihapon, esim. etikkahapon, mahdollisesti esim. alempialkyyllillä, kuten metyyllillä tai tert.-butyyllillä, alempialkoksilla, kuten metoksilla, halogeenilla, kuten kloorilla ja/tai nitrolla substituoidun bentsoehapon tai erityisesti hiilihappopuoliesterin, kuten hiilihappo-alempialkyyli-esterin, esim. -metyyli-esterin tai -etyyli-esterin vastaavaa tähdettä ja lempialk-1-eeni tarkoittaa erityisesti 1-propeenaa. Vastaavia suojaryhmiä ovat ensi sijassa 1-alempialkanoyyli-prop-1-en-2-yyli, esim. 1-asetyyli-prop-1-en-2-yyli tai 1-alempialkoksikarbonyyli-prop-1-en-2-yyli, esim. 1-etoksikarbonyyli-prop-1-en-2-yyli.

Edullisia, suojattuja aminoryhmiä ovat esim. atsido, ftaali-imido, nitro, alempialkenyylioksikarbonyyliamino, esim. allyylioksikarbonyyliamino ja mahdollisesti nitrolla substituoitu bentsoylioksikarbonyyliamino.

Suojattu sulforyhmä tähteessä R_4 tai R_6 on ensi sijassa esteröity, kuten alifaattisella, sykloalifaattisella, sykloalifaattisalifaattisella, aromaattisella tai aralifaattisella alkoholilla, esim. alempialkanolilla tai silyyli- tai stannyyli-tähteellä, kuten trialempialkyyli-silyyllillä esteröity sulforyhmä. Sulforyhmässä voi hyd-

roksiryhmä olla eetteröitynä esimerkiksi samalla tavalla kuin hydroksiryhmä esteröidyssä karboksyyli ryhmässä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden suolat ovat ensi sijassa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä, myrkyttömiä suoloja. Tällaisia suoloja muodostetaan esimerkiksi kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä esiintyvistä happamista ryhmistä, esim. karboksyyli- tai sulforyhmistä ja niitä ovat ensi sijassa metalli- tai ammoniumsuolat, kuten alkalimetalli- ja maa-alkalimetalli-, esim. natrium-, kalium-, magnesium- tai kaliumsuolat, sekä ammoniumsuolat ammoniakin tai sopivien, orgaanisten amiinien, kuten alempialkyyliamiinien, esim. trietyyliamiinin, hydroksialempialkyyliamiinien, esim. 2-hydroksietyyliamiinin, bis-(2-hydroksietyyli)-amiinin tai tri-(2-hydroksietyyli)-amiinin kanssa, karboksyylihappojen emäksisten, alifaattisten estereiden, esim. 4-aminobentsoehappo-2-dietyyliaminoetyyliesterin, alempialkyyliamiinien, esim. 1-etyylipiperidiinin, sykloalkyyliamiinien, esim. disykloheksyyliamiinin tai bentsyyliamiinien, esim. N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinin, dibentsyyliamiinin tai N-bentsyyli-β-fenetyyliamiinin kanssa. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa on emäksinen ryhmä, esim. aminoryhmä, voivat muodostaa happoadditiosuoloja, esim. epäorgaanisten happojen, kuten suolahapon, rikkihapon tai fosforihapon tai sopivien, orgaanisten karboksyyli- tai sulfonihappojen, esim. etikkahapon, meripihkahapon, fumaarihapon, maleiinihapon, viinihapon, oksaalihapon, sitruunahapon, bentsoehapon, mantelihapon, omenahapon, askorbiinihapon, metaanisulfonihapon tai 4-tolueenisulfonihapon kanssa. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa on hapon ja emäksinen ryhmä, voivat olla sisäisinä suoloina, t.s. kahtaisionina.

Eristämiseen ja puhdistamiseen voidaan käyttää myös farmaseuttisesti soveltumattomia suoloja. Terapeuttiseen käyttöön soveltuvat ainoastaan farmaseuttisesti hyväksyt-

tävät, myrkyttömät suolat, jotka lisäksi ovat edullisia.

kaavan (I) mukaisilla penem-yhdisteillä voi substitu-
entissa R_1 olla lisäksi kiraalisuuskeskus. Esimerkiksi 1-
hydroksietyyli substituenttina R_1 voi olla R-, S- tai ra-
seemisessa R,S-konfiguraatiossa. Edullisissa, kaavan (I)
mukaisissa penem-yhdisteissä R_1 , jossa on asymmetrinen
hiiliatomi, on erityisesti 1-hydroksietyyli R-konfiguraa-
tiossa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_4 on eri kuin
vety, omaavat metiini-hiiliatomissa $-\text{CH}(\text{R}_4)(\text{NR}_5\text{R}_6)$ vielä
lisäksi kiraalisuuskeskuksen, joka voi olla R-, S- tai
raseemisessa R,S-konfiguraatiossa. Mahdollisesti tähte-
iden R_4 , R_5 ja/tai R_6 sisältämät muut kiraalisuuskeskukset
voivat olla myös joko R-, S- tai R,S-konfiguraatiossa.

Näin ollen keksintö koskee kaavan (I) mukaisten yh-
disteiden puhtaita diastereomeereja ja diastereomeerien
seoksia, jotka sisältävät tähteessä R_1 ja/tai lisäksi
tähteessä $-\text{CH}(-\text{R}_4)$ kiraalisuuskeskuksia.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet omaavat arvokkaita far-
makologisia ominaisuuksia ja niitä voidaan käyttää väli-
tuotteina sellaisten yhdisteiden, joilla on arvokkaita
farmakologisia ominaisuuksia, valmistamiseksi. Kaavan (I)
mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on hydroksilla substituoitu
alempialkyyli, R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin
kaavassa (I), jolloin funktionaaliset ryhmät ovat suoja-
tussa muodossa ja R_2 tarkoittaa karboksyyliä tai fysiolo-
gisissa olosuhteissa lohkaistavissa olevaa esteröityä
karboksyyli ryhmää, ja tällaisten yhdisteiden, joissa on
suoloja muodostavia ryhmiä, farmakologisesti hyväksyttä-
vät suolat omaavat antibakteerisiä vaikutuksia.

Ne ovat esimerkiksi in vitro tehokkaita gram-positii-
visia ja gram-negatiivisia kokkeja vastaan, esim. kantoja
Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Strepto-
coccus pneumoniae ja Streptococcus faecalis vastaan, mi-
nimikonsentraation ollessa noin 0,05 - noin 16 $\mu\text{g/ml}$ ja

gram-negatiivisia sauvabakteereja vastaan, kuten kantoja Enterobacteriaceae, Haemophilus influenzae ja Pseudomonas aeruginosa vastaan ja anaerobisia, esim. kantaa Bacteroides sp. vastaan minimikonsentraation ollessa noin 0,2 - noin 32 µg/ml. In vivo hiiren systeemisessä infektiossa, esim. kannalla Staphylococcus aureus aiheutetussa, saadaan subkutaanisesti tai oraalisesti annostettaessa keksinnön mukaisille yhdisteille ED₅₀-arvot noin 1 - noin 10 mg/kg.

Yllättävällä tavalla kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ ja R₆ tarkoittavat samaa kuin edellä, jolloin funktionaaliset ryhmät ovat suojaamattomassa muodossa, eivät omaa ainoastaan "pro-drug"-muodossa (R₂ on fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavissa oleva esteröity karboksyyli) vaan myös vapaassa muodossa (R₂ on karboksyyli) huomattavan resorption oraalisessa annostuksessa. Mainittava resorptio oraalisessa annostuksessa on penem-yhdisteiden yhteydessä tähän asti pääasiassa tunnettu ainoastaan US-patentista nro 4 374 844 (5R,6S)-2-etyylitio-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihapolla (resorptiosuhde noin 9%) ja saatu penem-yhdisteiden "pro-drug"-muodoilla. Niinpä ei-asyloitujen lähtöaineina käytettyjen penem-yhdisteiden (5R,6S)-2-aminometyyli-6-hydroksümetyyli-2-penem-3-karboksyylihapon tai (5R,6S)-2-aminometyyli-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihapon (tunnettu saksalaisesta kuulutusjulkaisusta nro 3 431 980) resorptio kohoaa oraalisen annostuksen jälkeen hiirellä ainoastaa noin 2,5%. Sitä vastoin tämän keksinnön mukaiset penem-yhdisteet, joissa R₂ on karboksyyli, resorboivat oraalisen annostuksen jälkeen hiirellä jopa 15-40%.

Uusia yhdisteitä voidaan siten käyttää parenteraalisesti tai erityisesti myös oraalisesti annostettavina, antibakteerisina antibiootteina, esim. vastaavien farmaseuttisten valmisteiden muodossa hoidettaessa infektioi-

ta.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa ainakin yksi esiintyvistä funktionaalisista ryhmistä on suojatussa muodossa, voidaan käyttää välituyotteina valmistettaessa edellä mainittuja, kaavan (I) mukaisia, farmakologisesti tehokkaita yhdisteitä.

Keksintö koskee ennen muuta kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on hydroksilla tai suojatulla hydroksilla substituoitu alempialkyyli; R_2 tarkoittaa karboksyyliä tai fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavissa olevaa, esteröityä karboksyyliä tai suojattua karboksyyliä R'_2 ; R_3 on vety tai alempialkyyli; R_4 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, alempialkenyyliä, sykloalkyyliä, sykloalkenyyliä, sykloalkadienyyliä, fenyyliä, naftyyliä, fenyylialempialkyyliä, rengashiiliatomin välityksellä sitoutunutta, monosyklistä 5- tai 6-jäsenistä, mahdollisesti osittain tyydyttynyttä, 1-4 rengastyyppiatomia ja mahdollisesti yhden lisärengasheteroatomin, joka on happi tai rikki, sisältävää heteroaryylitähdettä, esim. vastaavaa atsa-, diatsa-, triatsa-, tetratsa-, oksa-, oksatsa-, oksadiatsa-, oksatriatsa-, tia-, tiatsa-, tiadiatsa- tai tiatriatsa-syklistä, aromaattisluontoista tähdettä tai vastaavaa dihydro- tai tetrahydrotähdettä, tai tällaisen 5- tai 6-jäsenisen tähteen mahdollisesti osittain tyydyttynyttä bentso-, dibentso-, pyrido- tai pyrimidijohdannaista, tai jotain edellä mainitulla, rengashiiliatomin välityksellä sitoutuneella, mahdollisesti osittain tyydyttyneellä heteroaryylitähteellä tai rengastyyppiatomin välityksellä sitoutuneella, monosykklisellä 5- tai 6-jäsenisellä, mahdollisesti osittain tyydyttyneellä, 1-4 rengastyyppiatomia sisältävällä heterosyklyylitähteellä substituotua alempialkyyliä tähdettä, jotka tähteet R_4 ovat substituomattomia tai hydroksilla, alempialkoksilla, fenyylialempialkoksilla, alempialkanoyylioksilla, halogeenilla, merkaptolla, alempialkyyliitiolla, fenyyliiti-

olla, mahdollisesti hydroksilla, alempialkoksilla, karboksilla, alempialkoksikarbonyylillä, karbamoyylillä, mahdollisesti N-alempialkyloidulla aminolla, alempialkyleeniaminolla, alempialkanoyyliaminolla, mahdollisesti aminolla ja/tai karboksilla substituoidulla alempialkoksikarbonyyliaminolla, merkaptolla, alempialkyleenillä, mahdollisesti alempialkyloidulla atsa-alempialkyleenillä, oksa-alempialkyleenillä, dioksa-alempialkyleenillä, tia-alempialkyleenillä, aminolla, alempialkyyliaminolla, di-alempialkyyliaminolla, alempialkyleeniaminolla, karbamoyyliaminolla, guanidinolla, alempialkanoyyliaminolla, mahdollisesti aminolla ja/tai karboksilla substituoidulla alempialkoksikarbonyyliaminolla, karboksyyllillä, alempialkoksikarbonyylillä, karbamoyylillä, N-mono- tai N,N-di-alempialkyloidulla karbamoyylillä, syanolla, sulfolla, sulfamoyylillä, mahdollisesti alempialkyyllillä, nitrolla, aminolla, hydroksilla, alempialkoksilla, karboksilla ja/tai halogeenilla substituoidulla fenyyllillä, sykloalkyyllillä, nitrolla, oksolla ja/tai oksidolla substituoituja; R_5 on vety, alempialkyyli tai yhdessä R_4 :n kanssa mahdollisesti hydroksilla tai oksolla substituoitu alempialkyleeni; ja R_6 on vety, alempialkyyli, alempialkanoyyli, hydroksilla, alempialkoksilla, aminolla, halogeenilla, karboksilla ja/tai syaanilla substituoitu alempialkanoyyli; alempialkenoyyli, sykloalkanoyyli, bentsoyyli, aminolla, alempialkyyliaminolla, dialempialkyyliaminolla, alempialkanoyyliaminolla, karboksilla, halogeenilla, nitrolla, syanolla ja/tai alempialkyyllillä substituoitu bentsoyyli, mahdollisesti aminolla tai hydroksilla substituoitu bentsoyyli, mahdollisesti aminolla tai hydroksilla substituoitu fenyylialempialkanoyyli, heterosyklyylikarbonyyli, jossa heterosyklyyli tarkoittaa jotain tähteen R_4 määritelmässä annettua, mahdollisesti osittain tyydyttynyttä, mahdollisesti substituoitua 5- tai 6-jäsenistä monosyklistä heteroaryylitähdettä tai mahdol-

lisesti oksolla, sulfolla, alempialkoksisisulfonyylillä, sulfamoyylillä, alempialkyyylillä ja/tai hydroksilla substituotua, tyydyttynyttä 5- tai 6-jäsenistä diatsasykloalkaanitähdeettä; alempialkoksikarbonyyli, karboksilla ja aminolla substituoitu alempialkoksikarbonyyli, bentsyylioksikarbonyyli, karbamoyyli, anilinokarbonyyli, N-mono- tai N,N-dialempialkyloitu karbamoyyli, alempialkyyli-tio-karbamoyyli, sulfo, alempialkaanisulfonyyli, halogeenilla substituoitu alempialkaanisulfonyyli, bentseenisulfonyyli, aminolla, halogeenilla, alempialkyyylillä tai nitrolla substituoitu bentseenisulfonyyli, sulfamoyyli tai aminosuojaryhmä, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa erityisesti tähteessä R_1 ja/tai metiini-hiiliatomissa $-CH(R_4)(NR_5R_6)$ on kiraalisuuskeskus, näiden optisten isomeerien seoksia ja sellaista kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jotka sisältävät suolaa muodostavan ryhmän, suoloja.

Keksintö koskee pääaisassa kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on α -asemassa hydroksilla tai suojatulla hydroksilla, esim. trialempialkyyylisilyylioksilla, 2-halogeenialempialoksikarbonyylioksilla, alempialkenyylioksikarbonyylioksilla tai mahdollisesti nitrolla substituoidulla fenyyialempialkoksikarbonyylioksilla substituoitu alempialkyyli; R_2 tarkoittaa karboksyyliä, suojattua karboksyyliä, esim. alempialkenyylioksikarbonyyliä, mahdollisesti nitrolla substituotua bentsyylioksikarbonyyliä, alempialkanoyylimetoksikarbonyyliä, 2-halogeenialempialkoksikarbonyyliä tai 2-trialempialkyyylisilylietoksikarbonyyliä tai fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavissa olevaa, esteröityä karboksyyliä, esim. 1-alempialkoksikarbonyylioksialempialkoksikarbonyyliä, alempialkanoyylioksimetoksikarbonyyliä, α -aminoalempialkanoyylioksimetoksikarbonyyliä tai ftalidyylioksikarbonyyliä; R_3 on vety tai alempialkyyli; R_4 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, hydroksilla, alempialkoksilla, halogeenilla, mer-

kaptolla, alempialkyytiolla, aminolla, alempialkyyliami-
nolla, dialempialkyyliaminolla, alempialkanoyyliaminolla,
guanidinolla, karbamoyyliaminolla, karboksilla, alempial-
koksikarbonyylillä, karbamoyylillä, sulfolla ja/tai ok-
solla substituotua lempialkyyliä, 5- tai 6 hiiliatomia
sisältävää sykloalkenyylä, 6 hiiliatomia sisältävää syk-
loalkadienyylä, fenyyliä, hydroksilla, alempialkoksilla,
aminolla, alempialkyyliaminolla, dialempialkyyliaminolla,
aminoalempialkyyllillä, aminolla ja karboksilla substitu-
oidulla alempialkoksikarbonyyliaminolla tai karboksilla
ja aminolla substituoitua alempialkoksikarbonyyliamino-
alempialkyyllillä substituotua fenyyliä; mahdollisesti
alempialkyyllillä, nitrolla, aminolla, hydroksilla, alem-
pialkoksilla, karboksilla ja/tai halogeenilla substituoi-
tua fenyylialempialkyyliä; rengashiiliatomin välityksellä
sitoutuva, mahdollisesti alempialkyyllillä, aminoalempi-
alkyyllillä tai aminolla substituotua imidatsolyyliä,
esim. 2- tai 4-imidatsolyyliä, pyratsolyyliä, esim. 3-py-
ratsolyyliä, mahdollisesti aminolla substituotua triat-
solyyliä, kuten 1H-1,2,4-triatsol-3-yyliä tai 1H-1,2,4-
triatsol-5-yyliä, mahdollisesti alempialkyyllillä, karbok-
sialempialkyyllillä, sulfoalempialkyyllillä tai dialempial-
kyyliaminoalempialkyyllillä substituotua tetratsolyyliä,
kuten 1H- tai 2H-tetratsol-5-yyliä, mahdollisesti alempi-
alkyyllillä tai aminolla substituotua tiatsolyyliä, kuten
2- tai 4-tiatsolyyliä, isotiatsolyyliä, kuten 3-isotiat-
solyyliä, mahdollisesti alempialkyyllillä, hydroksilla,
aminolla tai alempialkyyliaminolla substituotua tiadiat-
solyyliä, kuten 1,2,5-tiadiatsol-3-yyliä, 1,3,4-tiadiat-
sol-2-yyliä tai 1,2,4-tiadiatsol-3-yyliä, mahdollisesti
aminolla tai alempialkyyllillä substituotua oksatsolyyy-
liä, kuten 2- tai 4-oksatsolyyliä, mahdollisesti alempi-
alkyyllillä tai aminolla substituotua oksadiatsolyyliä,
kuten 1,2,4-oksadiatsol-5-yyliä tai 1,2,4-oksadiatsol-3-
yyliä, mahdollisesti halogeenilla, alempialkyyllillä tai

aminoalempialkyyllillä substituoitua furyyliä, kuten 2- tai 3-furyyliä, mahdollisesti halogeenilla, alempialkyyllillä tai aminoalempialkyyllillä substituoitua tienyyliä, kuten 2- tai 3-tienyyliä, mahdollisesti halogeenilla, aminolla ja/tai oksidolla substituoitua pyridyyliä, kuten 2-, 3- tai 4-pyridyyliä; mahdollisesti alempialkyyllillä substituoitua imidatsol-4-yylimetyyliä, mahdollisesti oksolla ja mahdollisesti lisäksi halogeenilla substituoitua pyridyyli- tai dihydropyridyylimetyyliä, kuten pyridinio-, pyrid-2-yyli-, pyrid-3-yyli-, pyrid-4-yyli- tai dihydropyrid-1-yylimetyyliä, furyylimetyyliä, esim. 2-furyylimetyyliä, tienyylimetyyliä, esim. 2-tienyylimetyyliä, mahdollisesti aminolla substituoitua oksatsolyyli-, tiatsolyyli- tai tiadiatsolyylimetyyliä, esim. oksatsolyyli-4-, tiatsolyyli-4- tai 1,2,4-tiadiatsol-3-yylimetyyliä, tai indol-3-yylimetyyliä; R_5 on vety, alempialkyyli tai yhdessä R_4 :n kanssa mahdollisesti hydroksilla tai oksolla substituoitu alempialkyleeni; R_6 on vety, alempialkyyli, alempialkanoyyli, hydroksilla, karboksilla ja/tai aminolla substituoitu alempialkanoyyli, fenyylialempialkanoyyli, jossa alempialkanoyyli on α -asemassa fenyyli-tähteeseen nähden substituoitu hydroksilla tai aminolla; mahdollisesti hydroksilla ja/tai alempialkyyllillä substituoitu pyridyylikarbonyyli, esim. nikotinoyyli tai isonikotinoyyli, furooyli, esim. 2-furooyli, tenoyyli, esim. 2-tenoyyli, karboksilla substituoitu imidatsolyylikarbonyyli, esim. imidatsol-5-yylikarbonyyli, oksolla, sulfamoyyllillä ja/tai alempialkyyllillä substituoitu tetrahydroimidatsolyylikarbonyyli, esim. tetrahydroimidatsol-1-yylikarbonyyli, hydroksilla ja/tai alempialkyyllillä substituoitu piperatsinyylikarbonyyli, esim. piperatsin-1-yylikarbonyyli, hydroksilla substituoitu tiadiatsolyylikarbonyyli, esim. 1,2,5-tiadiatsol-3-yylikarbonyyli, alempialkoksikarbonyyli, aminolla ja karboksilla substituoitu alempialkoksikarbonyyli, bentsyylioksikarbonyyli, karba-

moyyli, alempialkyylikarbamoyyli, alempialkaanisulfonyyli tai sulfamoyyli; kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa erityisesti tähteessä R_1 ja/tai metiinihiiliatomissa $-\text{CH}(R_4)(\text{NR}_5R_6)$ on kiraalisuuskeskus, optisia isomeereja, näiden optisten isomeerien seoksia ja sellaista kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jotka sisältävät suolaa muodostavan ryhmän, suoloja.

Keksintö koskee erityisesti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on hydroksimetyyli tai 1-hydroksimetyyli, R_2 on karboksyyli tai fysiologisissa oloissa lohkaistavissa oleva, esteröity karboksi, esim. 1-alempialkoksikarbonyylioksisalempialkoksikarbonyyli tai alempialkanoyylioksimetoksikarbonyyli; R_3 tarkoittaa vetyä; R_4 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, esim. metyyliä tai isopropyliä, hydroksilla, merkaptolla, alempialkyyli-tiolla, aminolla, guanidinolla, karbamoyyliaminolla, karboksilla tai karbamoyyllillä substituotua alempialkyyliä, esim. hydroksi-, merkapto-, karboksi- tai karbamoyylimetyyliä, 1-hydroksi-, 2-metyylitio-, 2-karboksi- tai 2-karbamoyylietyyliä, 4-aminobutyliä tai 3-guanidinopropyliä; sykloheksadienyliä, mahdollisesti hydroksilla tai aminolla substituotua fenyyliä, mahdollisesti hydroksilla substituotua fenyylimetyyliä, hiiliatomin välityksellä sitoutunutta amino-oksatsolyyliä, esim. 2-amino-4-oksatsolyyliä, aminotiatsolyyliä, esim. 2-amino-4-tiatsolyyliä, aminotiadiatsolyyliä, esim. 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyliä, hydroksitiadiatsolyyliä, esim. 4-hydroksi-1,2,5-tiadiatsol-3-yyliä, pyridyyliä, esim. 3- tai 4-pyridyyliä, aminoimidatsolyyliä, esim. 2-aminoimidatsol-4-yyliä, imidatsol-4-yylimetyyliä tai indol-3-yylimetyyliä; R_5 tarkoittaa vetyä tai yhdessä R_4 :n kanssa 1,3-propyleeniä tai 2-hydroksi-1,3-propyleeniä; ja R_6 on vety, metyyli tai alempialkanoyyli, esim. asetyyli, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa R_1 on 1-hydroksimetyyli ja/tai joissa metiini-hiiliatomissa $-\text{CH}(R_4)(\text{NR}_5R_6)$

on kiraalisuuskeskus, optisia isomeereja ja näiden optisten isomeerien seoksia ja sellaista kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jotka sisältävät suolaa muodostavan ryhmän, suoloja.

Keksintö koskee pääasiallisesti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 tarkoittaa hydroksimetyyliä tai 1-hydroksietyyliä, R_2 on karboksyyli tai fysiologisissa oloissa ohkaistavissa oleva, esteröity karboksyyli-ryhmä ja tähde $-C(=O)-(CH-R_4)-N(R_5R_6)$ tarkoittaa geneettisesti koodatun aminohapon asyyli-tähdettä, α -aminobutyryyliä, fenyyli-glysyliä, 4-hydroksifenyyli-glysyliä, sitrullyyliä, ornityyliä, 3-hydroksipropyliä, pyrrolidin-5-oni-2-karbonyyliä tai tällaisen asyyli-tähteen N-alempialkyyli-johdannaista, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jossa R_1 on 1-hydroksietyyli ja/tai jotka metiini-hiiliatomissa $-CH(R_4)(NR_5R_6)$ sisältävät kiraalisuuskeskuksen, optisia isomeereja, tällaisten optisten isomeerien seoksia ja sellaista, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jotka sisältävät suolaa muodostavan ryhmän, suoloja.

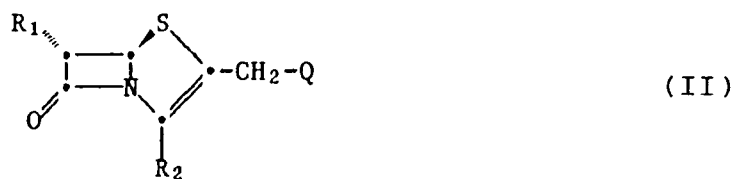
Keksintö koskee ensi sijassa kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on hydroksimetyyli tai 1-hydroksietyyli, R_2 tarkoittaa karboksyyliä, R_3 , R_5 ja R_6 ovat vety ja R_4 tarkoittaa vetyä, metyyliä, hydroksimetyyliä tai imidatsol-4-yyli-metyyliä, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa R_1 tarkoittaa 1-hydroksietyyliä ja/tai joissa R_4 on eri kuin vety, optisia isomeereja, tällaisten optisten isomeerien seoksia ja sellaista kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jotka sisältävät suolaa muodostavan ryhmän, suoloja.

Keksintö koskee ennen muuta esimerkeissä mainittuja, kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla.

Uudet yhdisteet valmistetaan esim. siten, että

a) kaavan (II) mukaisessa yhdisteessä



jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I) ja Q on kaavan (III) mukaiseksi tähteeksi muutettavissa oleva ryhmä

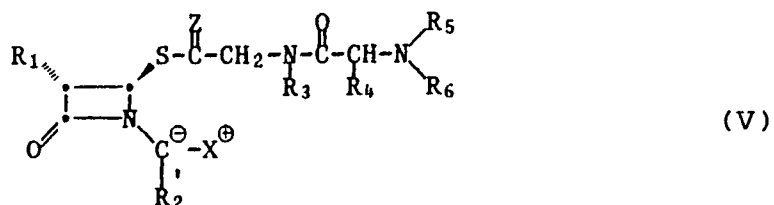


ryhmä Q muutetaan kaavan (III) mukaiseksi tähteeksi



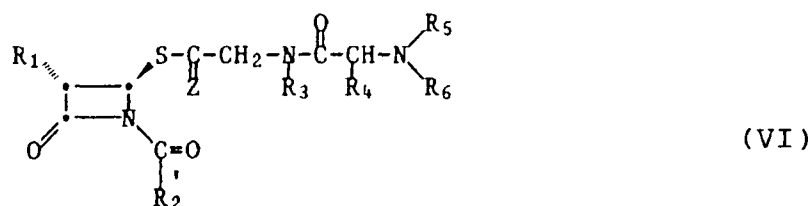
tai

b) syklisoidaan kaavan (V) mukainen ylidi-yhdiste



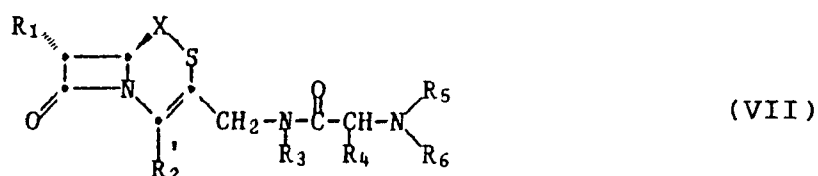
jossa R_1 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), R'_2 on suojattu karboksyyli-ryhmä, Z tarkoittaa happea tai rikkiä ja $X^\oplus$ tarkoittaa joko kolminkertaisesti substituoitua fosfonioryhmää tai kaksi kertaa esteröityä fosfonoryhmää yhdessä kationin kanssa,
tai

c) kaavan (VI) mukainen yhdiste



jossa R_1 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), Z on happi tai rikki ja R'_2 on suojattu karboksyyli-ryhmä, käsitellään kolmiarvoisen fosforin orgaanisella yhdisteellä, tai

d) kaavan (VII) mukaisessa yhdisteessä



jossa R_1 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), R'_2 tarkoittaa suojattua karboksyyli-ryhmää ja X tarkoittaa ryhmää $-S-$ tai ryhmää $-SO_2-$, tähde X lohkaistaan pois, ja haluttaessa tai tarvittaessa, saadussa, kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä suojattu funktionaalinen ryhmä muutetaan vapaaksi, funktionaaliseksi ryhmäksi, ja/tai, haluttaessa, saadussa, kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä vapaa karboksyyli-ryhmä R_2 muutetaan fysiologisissa oloissa lohkaistavissa olevaksi, esteröidyksi karboksyyli-ryhmäksi, ja/tai, haluttaessa, saadussa, kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä tähde R_3 ja/tai R_4 ja/tai R_5 ja/tai R_6 muutetaan toiseksi tähteeksi R_3 ja/tai R_4 ja/tai R_5 ja/tai R_6 , ja/tai, haluttaessa, saatu yhdiste, jolla on suolaa muodostava ryhmä, muutetaan suolaksi tai saatu suola muutetaan vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi, ja/tai, haluttaessa, saatu isomeeristen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden seos erotetaan yksittäisiksi

isomeereiksi.

Kaavojen (II), (V) - (VII) mukaisissa lähtöaineissa ovat funktionaaliset ryhmät, kuten hydroksiryhmät, esim. tähteessä R_1 , ja vapaat aminoryhmät on mieluummin suojattu tavanomaisilla suojaryhmillä, esim. jollain edellä mainitulla.

a) Sivuketjun muodostaminen

Kaavan (III) mukaiseksi tähteeksi



muutettavissa oleva ryhmä Q on erityisesti ryhmä $-\text{NHR}_3$ tai vastaava, nukleofiilisella reaktiolla vaihdettavissa oleva ryhmä. Tällaisia vaihdettavissa olevia ryhmiä Q ovat erityisesti esteröidyt hydroksiryhmät, kuten halogeenivetyhapolla, dialempialkyyli- tai diaryylifosforihapolla, mahdollisesti oksolla tai halogeenilla substituoidulla alempialkaanikarboksyylihapolla, mahdollisesti halogeenilla substituoidulla alempialkaani- tai mahdollisesti halogeenilla tai alempialkyyliä substituoidulla bentseenisulfonihapolla esteröidyt hydroksiryhmät. Tällaisia ryhmiä Q ovat esim. halogeeni, kuten kloori, bromi tai jodi, dialempialkyyli- tai diaryylifosforyylioksi, esim. dimetyyli-, dietyyli- tai difenyylifosforyylioksi, mahdollisesti halogeenilla tai oksolla substituoitu alempialkanoyylioksi, esim. formyylioksi, asetyylioksi tai asetasetyylioksi, mahdollisesti halogeenilla substituoitu alempialkaanisulfonyylioksi, esim. metaanisulfonyylioksi tai trifluorimetaanisulfonyylioksi tai mahdollisesti halogeenilla tai alempialkyyliä substituoitu bentseenisulfonyylioksi, esim. bentseenisulfonyylioksi, 4-kloori-, 4-bromi- tai 4-metyylibentseenisulfonyylioksi.

Kaavan (II) mukaisen yhdisteen, jossa Q on nukleofiilisella reaktiolla vaihdettavissa oleva ryhmä, reaktio

tapahtuu esim. kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen kanssa



jossa funktionaaliset ryhmät tähteissä R_4 , R_5 ja R_6 ovat suojatussa muodossa, emäksisen konsensaatioaineen, esimerkiksi alkalimetallialempialkanolaatin, esim. natriummetanolaatin tai kalium-tert.-butanolaatin, tai alkalimetallihydridin tai -amidin, esim. natriumhydridin tai natriumaidin läsnäollessa inertissä liuottimessa, esim. eetterissä, kuten dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa, hiilivedyissä, kuten bentseenissä tai amidissa, esim. formamidissa tai dimetyyliformamidissa, käytettäessä alkali-metalli-alempialkanolaattia myös vastaavassa alempialkanolissa tai liuotiseoksessa huoneen lämpötilassa tai alennetussa tai hiukan korotetussa lämpötilassa, esim. noin -60°C - noin $+40^\circ\text{C}$:ssa, erityisesti noin -20°C - noin $+30^\circ\text{C}$:ssa, tarvittaessa inerttikaaus-, kuten typpi-atmosfäärissä.

Kaavan (II) mukaisessa yhdisteessä, jossa Q on ryhmä NHR_3 , voidaan tämä aminoryhmä asyloida myös reaktiolla kaavan (IV) mukaisen



karboksyylihapon asyyli-tähteen liittävän asylointiaineen kanssa. Kaavan (IV) mukaisen karboksyylihapon asyyli-tähteen liittävä asylointiaine on joko kaavan (IV) mukainen karboksyylihappo itse tai sen reaktiokykyinen, funktionaalinen johdannainen tai suola.

Kun asylointiin käytetään kaavan (IV) mukaista vapaa-

ta happoa, suoritetaan reaktio tavallisesti sopivien kondensaatioaineiden läsnäollessa, kuten karbodi-imidien, esimerkiksi N,N'-dietyyli-, N,N'-dipropyli-, N,N'-disykloheksyyli- tai N-etyyli-N'-3-dimetyyliaminopropyylikarbodi-imidin, sopivien karbonyyliyhdisteiden, esimerkiksi karbonyylidi-imidatsolin tai 1,2-oksatsoliumyhdisteiden, kuten 2-etyyli-5-fenyyli-1,2-oksatsolium-3'-sulfonaatin tai 2-tert.-butyyli-5-metyyli-1,2-oksatsoliumperkloraatin tai sopivan asyyliaminoyhdisteen, esim. 2-etoksi-1-etoksikarbonyyli-1,2-dihydrokinoliinin läsnäollessa.

Kondensaatioreaktio suoritetaan mieluummin vedettömässä reaktioväliaineessa, mieluummin inertissä liuottimessa, esim. metyleenikloridissa, dimetyyliformamidissa, asetonitriilissä tai tetrahydrofuraanissa, haluttaessa tai tarvittaessa, jäähdyttäen tai lämmittäen, esim. lämpötilassa, joka on noin -40°C - noin $+100^{\circ}\text{C}$, edullisesti noin -20°C - noin $+50^{\circ}\text{C}$:ssa, ja, tarvittaessa, inerttikaasu-, esim. typpi-atmosfäärissä.

Kaavan (IV) mukaisen karboksyylihapon reaktiokykyinen, t.s. karboksamidin muodostava, funktionaalinen johdannainen on ensi sijassa kaavan (IV) mukaisen karboksyylihapon anhydridi, esim. seka-anhydridi, myös N-karboksyylihappo-anhydridi. Seka-anhydridi muodostetaan esimerkiksi kondensaatiolla toisen hapon, esim. epäorgaanisen hapon, esim. halogeenivetyhapon kanssa ja se on esimerkiksi vastaava karboksyylihappohalogenidi, esim. karboksyylihappokloridi tai -bromidi. Seka-anhydridi muodostetaan myös kondensaatiolla typpivetyhapon kanssa ja se on esimerkiksi karboksyylihappoatsidi. Muita epäorgaanisia happoja, jotka sopivat seka-anhydridien muodostamiseen, ovat fosforia sisältävät hapot, esim. fosforihappo, dietyylifosforihappo tai fosforihapoke, rikkiä sisältävät hapot, esim. rikkihappo tai syaanivetyhappo. Kaavan (IV) mukaisen karboksyylihapon reaktiokykyinen, funktionaalinen johdannainen muodostetaan lisäksi kondensaatiolla or-

gaanisen karboksyylihapon, esim. substituomattoman tai halogeenilla, esim. fluorilla tai kloorilla tai syaanilla substituoitun alempiäkaanikarboksyylihapon, esim. pivaliinihapon, isovaleriaanahapon, trifluorietikkahapon tai syaanietikkahapon, hiilihaon alempilkyylipuoliesterin, esim. hiilihapon etyyli- tai isobutyylipuoliesterin tai orgaanisen, esim. alifaattisen tai aromaattisen sulfonihapon, esim. metaanisulfonihapon tai p-tolueenisulfonihapon kanssa. Kaavan (IV) mukaisen hapon N-karboksyylihappo-anhydridi saadaan esimerkiksi hapon N-bentsyylioksi-karbonyylijohtannaisesta reaktiolla dikloorimetyylimetyylietterin tai tionyylikloridin kanssa.

Kaavan (IV) mukaisen karboksyylihapon reaktiokykyinen funktionaalinen johdannainen on myös vastaava aktivoitu esteri, joka muodostetaan esimerkiksi kondensoimalla vinylogisen alkoholin, t.s. enolin, esim. vinylogisen alempiäkenolin kanssa, iminometyyliesterihalogenidi, esim. dimetyyli-iminometyyliesterikloridi, joka valmistetaan kaavan (IV) mukaisesta karboksyylihapposta ja esim. kaavan $[(CH_3)_2N^+=C(Cl)CH_3]Cl^-$ mukaisesta dimetyyli-(1-kloori-etylideeni)-iminiumkloridista, joka puolestaan voidaan saada esim. N,N-dimetyyliasetamidista ja fosgeenista tai oksalylikloridista, aroyyliesteri, esim. halogeenilla, esim. kloorilla ja/tai nitrolla substituoitu fenyyliesteri, esim. pentakloori-, 4-nitrofenyyli- tai 2,4-dinitrofenyyliesteri, N-heteroaromaattinen esteri, esim. N-bentstriatsoliesteri tai N-diasyyli-iminoesteri, esim. N-sukkin-iminoesteri tai N-ftaali-iminoesteri.

Asylointi kaavan (IV) mukaisen karboksyylihapon reaktiokykyisellä, funktionaalisella johdannaisella, esim. vastaavalla N-karboksyylihappo-anhydridillä tai vastaavalla happohalogenidilla suoritetaan mieluummin sopivan, happoa sitovan aineen, esimerkiksi sopivan orgaanisen emäksen läsnäollessa. Sopiva orgaaninen emäs on esimerkiksi amiini, esim. tertiäärinen amiini, kuten trialempi-

alkyyliamiini, esim. trimetyyliamiini, trietyyliamiini tai etyyli-di-isopropyyliamiini tai N,N-dialempialkyylianiiliini, esim. N,N-dimetyylianiiliini tai syklinen, terttiäärinen amiini, esim. N-alempialkyloitu morfoliini, esim. N-metyylimorfoliini, tai se on esimerkiksi pyridiini-tyyppinen emäs, esim. pyridiini. Sopiva happoa sitova aine on myös epäorgaaninen emäs, esimerkiksi alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidi, -karbonaatti tai -vetykarbonaatti, esim. natrium-, kalium- tai kalsiumhydroksidi, -karbonaatti tai vetykarbonaatti. Käytettäessä kaavan (IV) mukaisen hapon N-karboksyylihappo-anhydridiä työskennellään alkalisisä puskurissa pH:ssa 10. Asylointi tapahtuu mieluummin inertissä, mieluummin vedettömässä liuotimessa tai liuotinseoksessa, esimerkiksi karboksylihappoamidissa, kuten formamidissa, esim. dimetyyliformamidissa, halogenoidussa hiilivedyssä, esim. metyleenikloridissa, hiilitetrakloridissa tai klooribentseenissä, ketonissa, esim. asetonissa, syklistä eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa, esterissä, esim. etikkahappoetyyliesteerissä tai nitriilissä, esim. asetonitriilissä tai näiden seoksissa, tarvittaessa tai haluttaessa, alennetussa tai korotetussa lämpötilassa, esim. lämpötilassa, joka on noin -40°C - noin $+60^{\circ}\text{C}$, mieluummin noin -10°C - noin $+30^{\circ}\text{C}$, ja, tarvittaessa, inerttikaasu-, esim. typpiätmofäärissä. Käytettäessä N-karboksyylihappo-anhydridiä saadaan primärituote, jonka dekarboksylointi tapahtuu samassa lämpötilassa hapottamalla reaktioseos esim. pH-arvoon 5.

Asylointireaktiossa käytetty, reaktiokykyinen kaavan (IV) mukaisen hapon funktionaalinen johdannainen voidaan, haluttaessa, muodostaa in situ. Niinpä voidaan esim. seka-anhydridi valmistaa in situ siten, että kaavan (IV) mukainen happo, jossa funktionaaliset ryhmät ovat mahdollisesti suojatut, tai sen sopiva suola, esim. ammoniumsuola, joka muodostetaan esim. orgaanisen emäksen, kuten pyridiinin tai 4-metyylimorfoliinin kanssa, tai metallisuo-

la, esim. alkalimetallisuola, esim. natriumsuola saatetaan reagoimaan toisen hapon sopivan johdannaisen, esimerkiksi happohalogenidin, substituomattoman tai halogeenilla tai syaanilla substituoitun alempialkaanikarboksyylihapon, esim. syaaniasetyylikloridin, hiilihappomonohalogenidin puoliesterin, esim. kloorimuuraishaishappoetyyliesterin tai -isobutyyliesterin kanssa, tai dialempialkyylifosforihapon halogenidin, esim. dietyylifosforibromidaatin kanssa, joka voidaan muodostaa saattamalla trietyylifosfiitti reagoimaan bromin kanssa. Näin saatua seka-anhydridiä voidaan käyttää asylointireaktiossa eristämättä sitä.

b) Kaavan (V) mukaisen yhdisteen syklistointi

Kaavan (VI) mukaisessa lähtöaineessa ryhmä $X^{\oplus}$ on jokin Wittig-kondensaatioreaktiossa käyttökelpoinen fosfonio- tai fosfonoryhmä, erityisesti triaryyli-, esim. trifenyylili- tai trialempialkyyli- esim. tri-n-butyylifosfonioryhmä tai alempialkyyllillä, esim. etyyllillä kaksi kertaa esteroity fosfonoryhmä, jolloin symboli $X^{\oplus}$ käsittää fosfonoryhmän ollessa kyseessä lisäksi vahvan emäksen kationin, erityisesti sopivan metalli-, kuten alkalimetalli-ionin, esim. litium-, natrium- tai kaliumionin. Edullisia ryhmiä $X^{\oplus}$ ovat toisaalta trifenyylifosfonio ja toisaalta dietyylifosfono yhdessä alkalimetalli-, esim. natrium-ionin kanssa.

Kaavan (V) mukaisissa fosfonio-yhdisteissä negatiivinen varaus netraloituu positiivisesti varautuneella fosfonioryhmällä. Kaavan (V) mukaisissa fosfono-yhdisteissä negatiivinen varaus netraloituu vahvan emäksen kationilla, joka voi olla riippuen aina fosfono-lähtöaineen valmistustavasta, esim. alkalimetalli-, esim. natrium-, litium- tai kaliumioni. Fosfonolähtöaineita käytetään tämän vuoksi reaktioissa suoloina.

Syklistointi voi tapahtua spontaanisti, t.s. lähtöaineen valmistuksessa, tai kuumentamalla, esim. lämpötilassa, joka on noin 30°C - 160°C , mieluummin noin 50°C - noin

100°C. Reaktio suoritetaan mieluummin sopivassa, inertissä liuottimessa, kuten alifaattisessa, sykloalifaattisessa tai aromaattisessa hiilivedyissä, esim. sykloheksaanissa, bentseenissä tai tolueenissa, halogenoidussa hiilivedyissä, esim. metyleenikloridissa, eetterissä, esim. dietyylieetterillä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa, karboksyylihapoamidissa, esim. dimetyyliformamidissa, dialmepialkyylisulfoksidissa, esim. dimetyylisulfoksidissa tai alempialkanolissa, esim. etanolissa tai näiden seoksessa, ja, tarvittaessa, inerttikaasu-, esim. typpi-atmosfäärissä.

c) Kaavan (VI) mukaisen yhdisteen syklosointi

Kolmearvoisen fosforin orgaaninen yhdiste johdetaan esim. fosforihapokkeesta ja se on erityisesti sen esterä, joka saadaan alempialkanolin, esim. metanolin tai etanolin ja/tai mahdollisesti substituoidun, aromaattisen hydroksiyhdisteen, esim. fenolin tai bentskatekiinin, kanssa tai se amidiesteri, jonka kaava on $P(OR_a)_2N(R_b)_2$, jossa R_a ja R_b tarkoittavat, toisistaan riippumatta, alempialkyyliä, esim. metyyliä, tai aryyliä, esim. fenyyliä. Kolmearvoisen fosforin edullisia yhdisteitä ovat trialempialkyylifosfiitit, esim. trimetyylifosfiitti tai trietyylifosfiitti.

Reaktio suoritetaan mieluummin inertissä liuottimessa, kuten aromaattisessa hiilivedyissä, esim. bentseenissä tai tolueenissa, eetterissä, esim. dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa tai halogenoidussa hiilivedyissä, esim. metyleenikloridissa tai kloroformissa, lämpötilassa, joka on noin 20°C - 80°C, mieluummin noin 40°C - noin 60°C, jolloin 1 mooliekvivalentti kaavan (VI) mukaista yhdistettä saatetaan reagoimaan 2 mooliekvivalentin kanssa fosforiyhdistettä. Mieluummin lisätään kaavan (VI) mukainen yhdiste inerttiin liuottimeen ja tähän lisätään tiipoittain fosforiyhdiste, mieluummin liuotettuna samaan, inerttiin liuottimeen, pidemmän ajanjakson kuluessa, esim. 2 - 4 tunnin kuluessa.

Eräässä menetelmän edullisessa suoritusmuodossa val-

mistetaan kaavan (VI) mukainen lähtöaine kuten jäljempänä esitetään ja se saatetaan ilman että sitä eristetään reaktioseoksesta reagoimaan kolmiarvoisen fosforin orgaanisen yhdisteen kanssa, jolloin muodostuu kaavan (I) mukainen lopputuote.

d) Tähteen X poistaminen kaavan (VII) mukaisista yhdisteistä

Kaavan (VII) mukaisia yhdisteitä ovat vastaavasti substituoidut 2-tia-3-kefem-3-karboksyylihapot tai erityisesti 2-tia-3-kefem-4-karboksyylihapo-1,1-dioksidit.

Rikin poistaminen kaavan (VII) mukaisesta 2-tia-3-kefem-4-karboksyylihaposta tapahtuu esimerkiksi kolmiarvoisen fosforin orgaanisella yhdisteellä, kuten esim. jollain menetelmäkohdassa c) mainitulla yhdisteellä. Kolmiarvoisen fosforin sopivia yhdisteitä ovat esim. trialempialkyyli-fosfiitit, esim. trietyylifosfiitti ja erityisesti trifenyylifosfiini. Poistaminen tapahtuu huoneen lämpötilassa tai lievästi korotetussa lämpötilassa, esim. noin 20°C - noin 60°C:ssa, inertissä liuottimessa tai liuotinseoksessa, esim. hiilivedyissä, esim. bentseenissä, klooratussa hiilivedyissä, esim. kloroformissa, asetonitriilissä tai alempialkanonissa, esim. asetonissa, tarvittaessa inerttikaasu-, kuten typpi-atmosfäärissä.

Rikkidioksidin poistaminen kaavan (VII) mukaisesta yhdisteestä, jossa X tarkoittaa SO₂:ta, tapahtuu esimerkiksi tämän yhdisteen sisältävässä liuoksessa lievästi tai kohtuullisesti kuumentaen, esim. noin 30°C - noi 80°C:seen, jolloin liuottimena tulevat kysymykseen erityisesti inertit liuottimet, kuten esim. mahdollisesti klooratut hiilivedyt, esim. kloroformi, alifaattiset eetterit tai aromaattiset hiilivedyt, esim. bentseeni.

Mieluimmin käytetään sellaisia kaavojen (II) - (VIII) mukaisia lähtöaineita, joista saadaan alussa erityisen edullisiksi mainittuja, kaavan (I) mukaisia yhdisteitä.

Saadussa, kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä, jossa yk-

si tai useampi funktionaalinen ryhmä on suojattu, voidaan nämä, esim. suojatut karboksyyli-, hydroksi-, amino- ja/tai sulforyhmät sinänsä tunnetulla tavalla solvolyyysillä, erityisesti hydrolyysillä, alkoholyysillä tai asidolyysillä tai pelkistäen, erityisesti hydraamalla tai kemallisilla pelkistyksillä vapauttaa mahdollisesti vaihteitten tai samanaikaisesti.

Menetmän mukaisesti saatavassa, kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä, jossa R_2 ja/tai R_4 tarkoittavat suojattua karboksyyli ryhmää ja/tai jossa tähde R_4 ja/tai tähde R_5 sisältää substituenttina suojatun karboksyylin, voidaan suojattu karboksyyli ryhmä vapauttaa sinänsä tunnetulla tavalla. Niinpä voidaan tert.-alempialkoksikarbonyyli tai 2-asemassa trisubstituoidulla silyyli ryhmällä tai 1-asemassa alempialkoksilla substituoitu alempialkoksikarbonyyli tai mahdollisesti substituoitu difenyyli metoksikarbonyyli muuttaa vapaaksi karboksyyliksi esim. käsittelemällä karboksyylihapolla, kuten muurahaishapolla taitrifluoretikkhapolla, mahdollisesti samalla nukleofiilista yhdistettä, kuten fenolia tai anisolia lisäten. Mahdollisesti substituoitu bentsyylioksiakrbonyyli voidaan lohkaista esim. hydraamalla, t.s. käsittelemällä vedyllä metallisen hydrauskatalysoittorin, kuten palladiumkatalysoattorin läsnäollessa. Myös sopivasti substituoitu bentsyylioksiakrbonyyli, kuten 4-nitrobentsyylioksiakrbonyyli, voidaan myös muuttaa vapaaksi karboksyyliksi kemiallisella pelkistyksellä, esim. käsittelemällä alkalimetalli-, esim. natriumditioniitilla tai pelkistäväällä metallilla, esim. tiinalla tai metallisuolalla, kuten kromi-II-suolalla, esim. kromi-II-kloridilla, tavallisesti vetyä luovuttavan aineen läsnäollessa, joka yhdessä metallin kanssa mahdollistaa vedyn syntymisen, kuten sopivan karboksyylihapon, esim. mahdollisesti, esim. hydroksilla substituoidun alempialkaanikarboksyylihapon, esim. etikkahapon, muurahaishapon tai glykoli hapon tai alkoholin tai tiolin läsnäollessa,

jolloin mieluimmin lisätään vettä. Allyylisuojarahmān poislohkaisu voi tapahtua esim. reaktiolla palladiumyhdisteen, esim. tetrakis-(trifenyylifosfiini)-palladiumin kanssa trifenyylifosfiinin läsnäollessa ja samalla karboksyylihappoa, esim. 2-etyyliheksaanihappoa tai sen suolaa lisäämällä. Käsittelemällä pelkistävällä metallilla tai metallisuolalla, kuten edellä kuvatuilla, voidaan myös 2-halogeenaalempialkoksikarbonyyli(mahdollisesti sen jälkeen kun 2-bromiaalempialkoksikarbonyyliryhmä on muutettu vastaavaksi 2-jodiaalempialkoksikarbonyyliryhmäksi) tai aroyylimetoksikarbonyyli muuttaa vapaaksi karboksyyliksi, kun taas aroyylimetoksikarbonyyli voidaan lohkaista myös käsittelemällä nukleofiilisella, mieluimmin suolan mudostavalla reagenssilla, kuten natriumtiofenolaatilla tai natriumjodidilla. Substituoitu 2-silyylietoksikarbonyyli voidaan muuttaa vapaaksi karboksyyliksi myös käsittelemällä fluorivetyhapon fluoridianioneja vapauttavalla suolalla, kuten alkalimetallifluoridilla, esim. natriumfluoridilla makromolekyyllisen polyeetterin ("kruunueetterin") läsnäollessa tai orgaanisen kvaternäärisen emäksen fluoridilla, kuten tetra-alempialkyyliammoniumfluoridilla, esim. tetrabutyyliammoniumfluoridilla. Orgaanisella silyyli- tai stannyyli-ryhmällä, kuten trialempialkyylisilyylillä tai -stannyyllillä esteröity karboksyyli voidaan vapauttaa tavalliseen tapaan solvolyyttisesti, esim. käsittelemällä vedellä tai alkoholilla. 2-asemassa alempialkyylisulfonyylillä tai syanolla substituoitu alempialkoksikarbonyyliryhmä voidaan muuttaa vapaaksi karboksyyliksi esim. käsittelemällä emäksisellä aineella, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidilla tai -karbonaatilla, esim. natrium- tai kaliumhydroksidilla tai natrium- tai kaliumkarbonaatilla.

Toisaalta voidaan myös kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_2 tarkoittaa karboksyyliä, muuttaa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_2 tarkoittaa suojattua kar-

boksyyliryhmää, erityisesti esteröityä karboksyyliryhmää tai fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavissa olevaa, esteröityä karboksyyliryhmää. Niinpä voidaan vapaa karboksyyliryhmä esteröidä esim. käsittelemällä sopivalla diatsoyhdisteellä, kuten diatsoalempialkaanilla, esim. diatsometaanilla tai fenyyli diatsoalempialkaanilla, esim. difenyyli diatsometaanilla, tarvittaessa, Lewis-hapon, kuten esim. booritrifluoridin läsnäollessa tai saattamalla yhdiste reagoimaan esteröintiin sopivan alkoholin kanssa esteröintiaineen, kuten karbodi-imidin, esim. disykloheksyylikarbodi-imidin sekä karbonyyli-imidatsolin läsnäollessa. Esterit voidaan valmistaa myös saattamalla mahdollisesti in situ valmistettu hapon suola reagoimaan alkoholin reaktiokykyisen esterin ja vahvan, epäorgaanisen hapon, kuten rikkihapon tai vahvan orgaanisen sulfonihapon, kuten 4-tolueenisulfonihapon kanssa. Edelleen voidaan happohalogenidit, kuten kloridit (valmistetaan esim. käsittelemällä oksalyylikloridilla), aktivoitua esterit (muodostetaan esim. N-hydroksityypiyhdisteillä, kuten N-hydroksisukkinimidillä) tai seka-anhydridit (saadaan esim. halogeenimuurahaishappo-alempialkyyliesterillä, kuten kloorimuurahaishappoetyyli- tai kloorimuurahaishappoisobutyylimesterillä tai hlogeenietikkahappohalogenideilla, kuten trikloorietikkahappokloridilla) muuttaa esteröidyksi karboksyyliryhmäksi reaktiolla sopivien alkoholisten kanssa, mahdollisesti emäksen, kuten pyridiinin läsnäollessa.

Kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä, jossa on esteröity karboksyyliryhmä, tämä voidaan muuttaa toiseksi, esteröidyksi karboksyyliryhmäksi, esim. 2-kloorietoksikarbonyyli tai 2-bromietoksikarbonyyli käsittelemällä jodisuolalla, esim. natriumjodidilla 2-jodietoksikarbonyyliksi. Edelleen voidaan kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä, jotka sisältävät esteröidyssä muodossa suojatun karboksyyliryhmän, karboksyylisuojarahyhmä lohkaista pois edellä esitettyllä tavalla ja muodostuva, kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa on

vapaa karboksyyli-ryhmä, tai sen suola voidaan reaktiolla vastaavan alkoholin reaktiokykyisen esterin kanssa muuttaa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_2 tarkoittaa fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavissa olevaa, esteröityä karboksyyli-ryhmää.

Menetmän mukaisesti saatavissa, kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä, joissa tähde R_1 ja/tai mahdollisesti tähde R_4 ja/tai R_6 sisältävät substituenttina suojatun hydroksyylin, voidaan suojattu hydroksiryhmä muuttaa vapaaksi hydroksiryhmäksi sinänsä tunnetulla tavalla. Esimerkiksi sopivalla asyyli-ryhmällä tai orgaanisella silyyli- tai stannyyli-ryhmällä suojattu hydroksiryhmä, vapautetaan kuten vastaavasti suojattu aminoryhmä (katso jäljempänä); trialempialkyyli-silyli-ryhmä esim. tetrabutyyliammoniumfluoridilla ja etikkahapolla (näissä olosuhteissa trisubstituoitulla silyylieotksilla suojaut karboksiryhmät eivät lohkea pois). 2-halogeenialempialkyyli-ryhmä ja mahdollisesti substituoitu bentsyyli-ryhmä lohkaistaan pois pelkistäen.

Keksinnön mukaisesti saatavassa, kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä, jossa on suojattu aminoryhmä, tämä voidaan muuttaa vapaaksi aminoryhmäksi sinänsä tunnetulla tavalla, esim. riippuen aina suojaryhmästä, mieluummin solvolyyysillä tai pelkistäen. Esimerkiksi 2-halogeenialempialkoksikarbonyyliamino (mahdollisesti sen jälkeen kun 2-bromialempialkoksikarbonyyliaminoryhmä on muutettu 2-jodialempialkoksikarbonyyliaminoryhmäksi), aroyylimetoksikarbonyyliamino tai 4-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino voidaan lohkaista pois käsittelemällä sopivalla kemiallisella pelksitysaaineella, kuten sinkillä sopivan karboksyylihapon, kuten vesipitoisen etikkahapon läsnäollessa tai katalyyttisesti vedyllä palladiumkatalyysaattorin läsnäollessa. Aroyylimetoksikarbonyyliamino voidaan lohkaista myös käsittelemällä nukleofiilisella, mieluummin suolan muodostavalla reagenssilla, kuten natriumtiofenolaatilla, ja 4-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino myös käsittelemällä al-

kalimetalli-, esim. natriumditioniitilla. Mahdollisesti substituoitu bentsyylioksikarbonyyliamino voidaan lohkaista pois esim. hydraamalla, t.s. käsittelemällä vedyllä sopivan hydrauskatalyysaattorin, kuten palladiumkatalyysaattorin läsnäollessa, ja allyylioksikarbonyyliamino reaktiolla palladiumyhdisteen, esim. tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumin kanssa trifenyylifosfiinin läsnäollessa ja käsittelemällä karboksyylihapolla, esim. 2-etyyliheksaanihapolla tai sen suolalla. Orgaanisella silyyli- tai stannyyli-ryhmällä suojattu aminoryhmä voidaan vapauttaa esim. hydrolyysillä tai alkoholyysillä, 2-halogeeniaalempialkanoyylillä, esim. 2-klooriasetyylillä suojattu aminoryhmä voidaan vapauttaa käsittelemällä tiokarbamidilla emäksen läsnäollessa tai tiolaattisuolalla, kuten alkalimetallitio-laattilla, tiokarbamidilla ja lopuksi muodostuva kondensaatiotuote solvolysoidaan, kuten alkoholysoidaan tai hydrolysoidaan. 2-substituoidulla silyylietoksikarbonyylillä suojattu aminoryhmä voidaan muuttaa vapaaksi aminoryhmäksi käsittelemällä fluorivetyhapon fluoridianioneja vapauttavalla suolalla, kuten alkalimetallifluoridilla, esim. natriumfluoridilla makromolekyyllisen polyeetterin ("kruunueetterin") läsnäollessa tai orgaanisen, kvaternäärisen emäksen fluoridilla, kuten tetra-alempialkyyliammoniumfluoridilla, esim. tetraetyyliammoniumfluoridilla. Atsido- tai nitroryhmän muodossa suojattu aminoryhmä muutetaan vapaaksi aminoksi esim. pelkistyksellä, esimerkiksi katalyyttisesti hydraamalla vedyllä hydrauskatalyysaattorin, kuten platinaoksidin, palladiumin tai Raney-nikkelin läsnäollessa tai käsittelemällä sinkillä hapon, kuten etikka-hapon läsnäollessa. Ftaali-imidoryhmän muodossa suojattu aminoryhmä voidaan muuttaa vapaaksi aminoryhmäksi reaktiolla hydratsiinin kanssa. Edelleen voidaan aryyilitioaminoryhmä muuttaa aminoksi käsittelemällä nukleofiilisella reagenssilla, kuten rikkihapokkeella.

Suojattu, erityisesti esteröity sulforyhmä vapautetaan

samalla tavalla kuin suojattu karboksyyli-ryhmä.

Kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä voidaan edelleen tähde R_3 ja/tai R_4 ja/tai R_5 ja/tai R_6 muuttaa toiseksi tähteeksi R_3 ja/tai R_4 ja/tai R_5 ja/tai R_6 .

Niinpä esimerkiksi kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä, joissa tähde R_4 ja/tai R_6 on substituoitu karboksyyli-ryhmällä, tämä karboksyyli-ryhmä voidaan muuttaa sinänsä tunnetulla menetelmällä funktionaalisesti muunnetuksi karboksyyli-ryhmäksi, kuten esim. esteröidyksi karboksyyli-ryhmäksi tai mahdollisesti substituoituksi karbamoyyliksi. Esimerkiksi saattamalla kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_4 on karboksyyli-ryhmällä substituoitu orgaaninen tähde, reagoimaan alkoholin, erityisesti alempialkanolin, kanssa, saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_4 on esteröidyllä karboksyyli-ryhmällä, erityisesti alempialkoksykarbonyyli-ryhmällä substituoitu orgaaninen tähde, jolloin työskennellään mieluummin sopivan kondensaatioaineen, esim. karbodi-imidin läsnäollessa tai muodostuvaa vettä atseptrooppisesti poistilaten. Toisaalta voidaan karboksyyli-ryhmät tähteissä R_4 ja/tai R_6 muuttaa myös reaktiokykyisiksi, funktionaalisiksi johdannaisiksi, kuten seka-anhydrideiksi, esim. happo-halogenideiksi tai aktivoituiksi estereiksi ja nämä muutetaan reaktiolla alkoholin, esim. alempialkanolin, ammonia-kin tai primäärisen tai sekundäärisen amiinin esim. alempialkyyli- tai dialempialkyyliamiinin kanssa vastaavasti esteröidyksi tai amidoiduiksi karboksyyli-ryhmiksi, jolloin käytettäessä seka-anhydridejä työskennellään mieluummin happoa sitovan aineen, kuten aromaattisen tai tertiäärisen amiinin tai alkalimetalli- tai maa-alkalimetalli-karbonaatin läsnäollessa.

Jos tähteessä R_4 tai R_6 (hetero)aryyli-ryhmä sisältää hydroksiryhmän, niin tämä voidaan tavalliseen tapaan esteröidä. Reaktio vastaavaksi alempialkyyli-(hetero)aryyli-eetteriksi tapahtuu esimerkiksi emäksien, kuten alkalimetallihydroksidien tai -karbonaattien, esim. natriumhydrok-

sidin tai kaliumkarbonaatin läsnäollessa, dialempialkyyli-sulfaattien tai alempialkyylihalogenidien avulla, tai di-atsoalempialkaaneilla tai dehydrausaineiden, esimerkiksi disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa, alempialkanolien avulla. Edelleen voidaan hydroksi muuttaa esteröidyksi hydroksiksi esim. alempialkanoyylioksiksi, esimerkiksi reaktiolla vastaavan alempialkaanikarboksyylihapon esim. etikkahapon, reaktiokykyisen johdannaisen, kuten sen anhydridin esim. sen symmetrisen anhydridin tai halogeenivetyhapon kanssa saadun seka-anhydridin kanssa, tarvittaessa, emäksisen kondensaatioaineen, kuten alkalimetallihydroksidin tai -karbonaatin, tai typpiämäksen, esim. pyridiinin läsnäollessa. Alempialkanoyylioksin muuttaminen hydroksiksi tapahtuu esimerkiksi alkoholyysillä tai mie-luimmin hydrolyysillä, esim. emäskatalysoidulla hydrolyysillä, esim. natriumhydroksidin läsnäollessa.

Kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä, joissa R_4 tarkoittaa aminolla substituoitua, orgaanista tähdettä, voidaan aminoryhmä muuttaa substituoituksi aminoryhmäksi, esim. alempialkyyliamino-, dialempialkyyliamino-, alempialkyleeniamino- tai alempialkanoyyliaminoryhmäksi. Muuttaminen alempialkyyliamino- tai dialempialkyyliaminoryhmäksi tapahtuu esimerkiksi reaktiolla reaktiokykyisen, esteröidyn alempialkanolin, esimerkiksi alempialkyylihalogenidin tai -sulfonaatin kanssa emäksisen kondensaatioaineen, kuten alkali- tai maa-alkalimetallin hydroksidin tai karbonaatin tai heteroaromaattisen typpiämäksen, esim. pyridiinin läsnäollessa. Vastaavalla tavalla voidaan amino muuttaa alempialkyleeniaminoksi käsittelemällä alempialkyleenidihalogenidilla tai -disulfonaatilla ja alempialkanoyyliaminoksi käsittelemällä alempialkaanikarboksyylihapon reaktiokykyisellä, funktionaalisella johdannaisella, esim. vastaavalla karboksyylihappohalogenidilla. Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa on substituoitavissa oleva rengas-typpi atomi tähteessä R_4 , voidaan samalla tavalla muuttaa

kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, jotka sisältävät tähteessä R_4 mahdollisesti substituoidulla alempialkyyliähtöteellä substituoidun rengastyypiatomin. Mainittujen reaktioiden avulla valmistettavissa olevat uudet, kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat tämän vuoksi sisältää tähteessä R_4 vastaavasti substituoidun, sekundäärisen, tertiäärisen tai myös kvaternäärisen, t.s. positiivisesti varautuneen tyypiatomin.

Samalla tavalla kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_3 ja/tai R_5 ja/tai R_6 tarkoittavat vetyä, voidaan muuttaa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_3 ja/tai R_5 ja/tai R_6 tarkoittaa alempialkyyliä, tai R_4 yhdessä R_5 :n kanssa tarkoittaa alempialkyleeniä, jolloin tähteen R_3 ollessa kyseessä voidaan käyttää myös vahvempaa emästä kuin muutettaessa tähde R_4 , esim. voidaan käyttää natriumhydridiä tai natriumamidia.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_4 ja R_5 on vety, voidaan muuttaa myös kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_4 ja R_5 yhdessä tarkoittavat oksolla substituoitua alempialkyleeniä, saattamalla yhdisteet reagoimaan ω -halogeenialempialkanoyylihalogenidin kanssa. Edelleen voidaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_6 on vety, muuttaa kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_6 on asyyli, saattamalla yhdisteet reagoimaan karboksyylihapon, hiilihapon puoliesterin, mahdollisesti substituoidun karbamiinihapon tai tiokarbamiinihapon asyyliähteen, sulfonihapon tai amidosulfonihapon liittävän yhdisteen, esim. tällaisen hapon happohalogenidin, esim. sen kloridin tai bromidin kanssa mieluummin happoa sitovan aineen, kuten jonkin edellä mainitun läsnäollessa.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa on suoloja muodostavia ryhmiä, suolat valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla. Niinpä voidaan kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa on vapaa karboksyyli- tai sulforyhmä, suolat muodostaa esim. käsittelemällä metalliyhdisteillä, kuten so-

pivien, orgaanisten karboksyylihapojen alkalimetallisuoloilla, esim. α -etyylikapronihapon natriumsuolalla tai epäorgaanisilla alkali- tai maa-alkalimetallisuoloilla, esim. natriumvetykarbonaatilla tai ammoniakilla tai sopivalla orgaanisella amiinilla, jolloin käytetään mieluummin stökiometrisiä määriä tai ainoastaan pientä ylimäärää suolaa muodostavaa ainetta. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat saadaan tavalliseen tapaan, esim. käsittelemällä sopivalla hapolla tai sopivalla anioninvaihtohartsireagenssilla. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden sisäiset suolat voidaan muodostaa esim. neutraloimalla suolat, kuten happoadditiosuolat isoelektriseen pisteeseen, esim. heikoilla emäksillä tai käsittelemällä ioninvaihtohartseilla.

Suolat voidaan tavalliseen tapaan muuttaa vapaiksi yhdisteiksi, metalli- ja ammoniumsuolat esim. käsittelemällä sopivilla hapoilla ja happoadditiosuolat esim. käsittelemällä sopivalla, emäksisellä aineella.

Saadut, isomeeristen yhdisteiden seokset voidaan siinänsä tunnetuilla menetelmillä erottaa yksittäisiksi isomeereiksi. Esimerkiksi saatu rasemaatti voidaan saattaa reagoimaan optisesti aktiivisen apuaineen kanssa, näin muodostuva, kahden diastereomeerisen yhdisteen seos erotetaan sopivien fysikaalis-kemiallisten menetelmien avulla (esim. jakokiteytyksellä, adsorptiokromatografialla) ja yksittäiset, diastereomeeriset yhdisteet sen jälkeen lohkaistaan optisesti aktiivisiksi yhdisteiksi. Antipodien erottamiseksi erityisen sopivia rasemaatteja ovat sellaiset, joissa on hapan ryhmä, kuten kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa R_2 on karboksi, rasemaatit. Nämä happamet rasemaatit voidaan saattaa reagoimaan optisesti aktiivisten emästen, esim. optisesti aktiivisten aminohapojen estereiden tai (-)-brusiinin, (+)-kinidiinin, (-)-kiniinin, (+)-kinkoniinin, (+)-dehydroabietyyliamiinin, (+)- ja (-)-efedriinin, (+)- ja (-)-1-fenyylietyyliamiinin tai

näiden N-mono- tai N,N-dialempialkyloitujen johdannaisten kanssa seosten muodostamiseksi, jotka muodostuvat kahdesta diastereomeerisesta suolasta.

Karboksyyliryhmiä sisältävissä rasemaateissa, voidaan nämä karboksyyliryhmät myös esteröidä optisesti aktiivisella alkoholilla, kuten (-)-mentolilla, (+)-borneolilla, (+)- tai (-)-2-oktanolilla, jonka jälkeen, kun toivottu diastereomeeri on eristetty, vapautetaan karboksyyliryhmä.

Rasemaattierotuksessa voidaan myös esiintyvä hydroksiryhmä esteröidä optisesti aktiivisilla hapoilla tai niiden reaktiokykyisillä, funktionaalisilla johdannaisilla, jolloin muodostuu diastereomeerisia estereitä. Tällaisia hapoja ovat esimerkiksi (-)-abietiinihappo, D(+)- ja L(-)-omenahappo, N-asyloidut, optisesti aktiiviset aminohapot, (+)- ja (-)-kamfaanihappo, (+) ja (-)-ketopiinihappo, L(+)-askorbiinihappo, (+)-kamferihappo, (+)-kamferi-10-sulfonihappo, (+)- tai (-)- α -bromikamferi- π -sulfonihappo, D(-)-kiinahappo, D(-)-isoaskorbiinihappo, D(-)- ja L(+)-mantelihappo, (+)-1-metoksietikkahappo, D(-)- ja L(+)-viinihappo ja näiden di-O-bentsoyyli- ja di-O-p-tolyylijohdannaiset.

Reaktiolla optisesti aktiivisten isosyanaattien, kuten (+)- tai (-)-1-fenyylieetyyli-isosyanaatin kanssa voidaan kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_2 tarkoittaa suojattua karboksia ja R_1 hydroksilla substituotua alempialkyyliä, muuttaa diastereomeeristen uretaanien seokseksi.

Emäksiset rasemaatit, esim. kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa tähde R_4 ja R_6 on aminolla substituoitu, tai joissa ainakin toinen tähteistä R_5 ja R_6 tarkoittaa vetyä, voidaan muodostaa mainittujen optisesti aktiivisten happojen diastereomeerisia suoloja.

Erotettujen diastereomeerien lohkaiseminen optisesti aktiivisiksi, kaavan (I) mukaisiksi yhdisteiksi tapahtuu myös tavanomaisilla menetelmillä. Suoloista vapautetaan hapot tai emäkset, esim. käsittelemällä vahvemmillä ha-

poilla tai emäksillä kuin alunperin käytetyillä. Estereistä ja uretaaneista saadaan toivotut optisesti aktiiviset yhdisteet esimerkiksi alkalisella hydrolyysillä tai pelkistämällä kompleksisella hydridillä, kuten litiumalumiiniumhydridillä.

Eräs toinen menetelmä rasemaattien erottamiseksi perustuu optisesti aktiivisilla adsorptiokerroksilla, esimerkiksi raakasokerilla tapahtuvaan kromatografiaan.

Kolmannen menetelmän mukaan rasemaatit voidaan liuottaa optisesti aktiiviseen liuottimiin ja huonommin liuke-neva, optinen antipodi kiteytyy.

Neljännessä menetelmässä käytetään hyväksi optisten antipodien erilaista reaktiokykyä biologiseen materiaaliin nähden, kuten mikro-organismeihin tai eristettyihin entsyymeihin nähden.

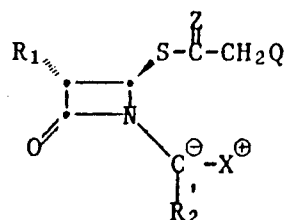
Viidennen menetelmän mukaan rasemaatit liuotetaan ja toinen optisista antipodeista kiteytetään ympäällä pienellä määrällä edellä mainittujen menetelmien mukaisesti saatua, optisesti aktiivista tuotetta.

Rasemaatin erottaminen optisiksi antipodeiksi voidaan suorittaa missä tahansa menetelmävaiheessa, t.s. esim. myös kaavojen (II), (V), (VI) tai (VII) mukaisten lähtöaineiden ollessa kyseessä tai jäljempänä lähtöaineiden valmistamiseksi kuvatun menetelmän missä tahansa vaiheessa.

Saatujen, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden kaikissa jälkeinpäin tapahtuvissa muutoksissa käytetään mieluummin sellaisia reaktioita, jotka tapahtuvat heikosti alkalisissa tai erityisesti neutraaleissa olosuhteissa.

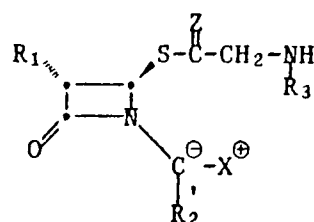
Menetelmä koskee myös kaikkia niitä suoritusmuotoja, joissa välituotteina saatujen yhdisteitä käytetään lähtöaineina ja näille suoritetaan jäljellä olevat menetelmävaiheet, tai menetelmä keskeytetään missä tahansa vaiheessa. Edelleen voidaan lähtöaineita käyttää johdannaisten muodossa tai ne voidaan valmistaa in situ, mahdollisesti reaktio-olosuhteissa.

Kaavan (II) mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa esimerkiksi siten, että fosforaani, jonka kaava (IXa) tai (IXb) on



(IXa)

tai

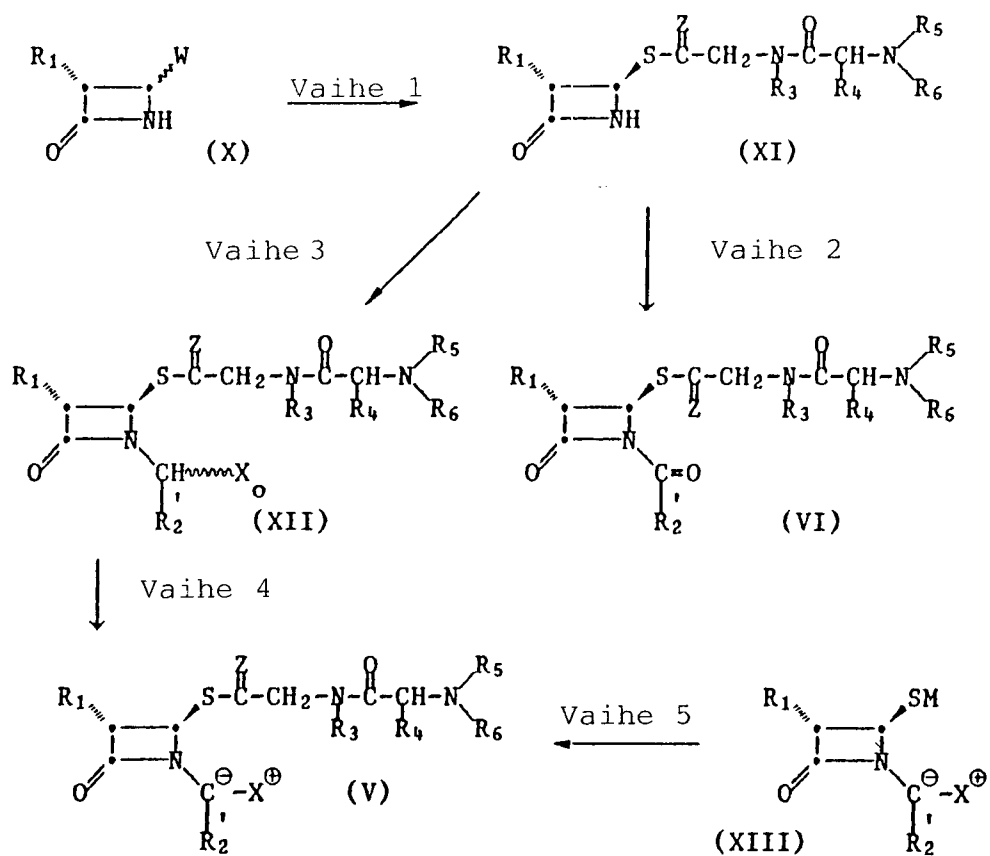


(IXb)

syklisoidaan samalla tavalla kuin jäljempänä menetelmässä b) esitetään.

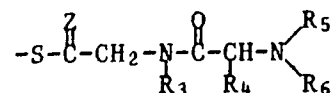
Kaavan (IV), (IXa) ja (IXb) mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä.

Kaavojen (V) ja (VI) mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa, kuten seuraavassa reaktiokaaviossa I esitetään:

Reaktiokaavio I

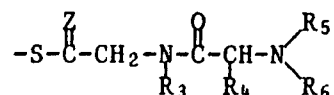
Vaihe I

Kaavan (XI) mukainen tioatsetidinoni saadaan siten, että kaavan (X) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan täh- teen, jonka kaava on



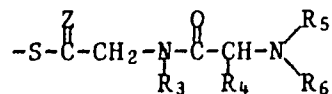
liittävän yhdisteen kanssa.

Kaavan (X) mukaisessa lähtöaineessa on W nukleofuginen ryhmällä, jonka kaava on

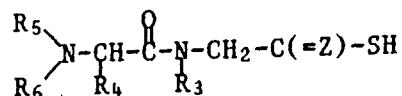


korvattavissa oleva tähde. Tällaisia tähteitä W ovat esi- merkiksi asyylioksitähteet, sulfonyylitähteet $\text{R}_0\text{-SO}_2\text{-}$, jossa R_0 on orgaaninen tähde, atsidot tai halogeeni. Asyy- lioksitähteessä W on asyyli, esim. orgaanisen karboksyyli- hapon tähde ja se tarkoittaa esimerkiksi alempialkanoyy- liä, esim. asetyyliä tai propionyyliä, mahdollisesti esim. nitrolla substituotua bentsoyyliä, esim. bentsoyyliä tai 2,4-dinitrobentsoyyliä tai fenyylialempialkanoyyliä, esim. fenyyliasetyyliä. Sulfonyylitähteessä $\text{R}_0\text{-SO}_2\text{-}$ on R_0 esi- merkiksi mahdollisesti hydroksilla substituoitu alempial- kyyli, kuten metyyli, etyyli, 2-hydroksietyyli, 1-hydrok- siprop-2-yyli tai 1-hydroksi-2-metyyli-prop-2-yyli, bent- soyyli tai mahdollisesti esim. alempialkyyllillä tai halo- geenilla substituoitu fenyyli, kuten fenyyli, 4-bromife- nyyli tai 4-metyylifenyyli. Halogeenitähde W on esim. bro- mi, jodi tai erityisesti kloori. W on mieluummin metyyli- tai 2-hydroksietyyli-sulfonyyli, asetoksi tai kloori.

Tähteen, jonka kaava on



liittävä yhdiste on esimerkiksi happo, jonka kaava on



tai erityisesti sen suola, esim. alkalimetallisuola, kuten natrium- tai kaliumsuola. Substituutio voidaan suorittaa orgaanisessa liuottimessa, kuten alempialkanolissa, esim. metanolissa tai etanolissa, alempialkanonissa, esim. asetonissa, alempialkaanikarboksyylihappoamidissa, esim. dimetyyliformamidissa, syklisessä eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa tai samanlaisessa, inertissä liuottimessa. Reaktio suoritetaan tavallisesti huoneen lämpötilassa mutta voidaan suorittaa myös korotetussa tai alennetussa lämpötilassa, esim. noin 0°C - noin 40°C:ssa. Lisäämällä jodivetyhapon tai tiosyaanihapon suolaa, esim. alkalimetalli-, kuten natriumsuolaa voidaan reaktiota nopeuttaa.

Tähde R₁ ohjaa liittyvän ryhmän mieluummin trans-asemaan. Tällöin voidaan käyttää sekä (3S,4R)- että myös (3S,4S)-konfiguraation omaavia, kaavan (X) mukaisia lähtöaineita. Vaikka trans-isomeereja muodostuu ylivoimaisesti enemmän, voi kuitenkin satunnaisesti myös vähäisiä määriä cis-isomeereja muodostua. Cis-isomeerien erottaminen tapahtuu, kuten edellä kuvattiin, tavanomaisten menetelmien mukaisesti, erityisesti kromatografisesti ja/tai kiteyttämällä.

Sopivia, kaavan (X) mukaisia lähtöaineita ovat esimerkiksi eurooppalaisesta patenttihakemuksesta nro 82113, saksalaisesta kuulutusjulkaisusta nro 3 224 055 tai saksa-

laisesta kuulutusjulkaisusta 3 013 997 tunnetut yhdisteet tai niitä voidaan valmistaa analogisesti. Niitä voidaan valmistaa myös esimerkeissä kuvattujen menetelmien mukaisesti.

Vaihe 2

Kaavan (VI) mukainen lähtöaine saadaan siten, että kaavan (XI) mukainen atsetidinoni käsitellään kaavan $R'_2\text{-COOH}$ mukaisella hapolla tai erityisesti sen reaktiokykyisellä johdannaisella, kuten esterillä tai happohalogenidilla, esim. happokloridilla, lämpötilassa, joka on $20^\circ\text{C} - 80^\circ\text{C}$, mieluummin $40^\circ\text{C} - 60^\circ\text{C}$, inertissä liuottimessa, kuten jossain kaavan (VI) mukaisten yhdisteiden reagoimissa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteiksi mainitussa liuottimessa. Käytettäessä happohalogenidia työskennellään mieluummin happoa sitovan aineen, kuten tertiäärisen, alifaattisen amiinin, esim. trietyyliamiinin, aromaattisen amiinin, esim. pyridiinin tai erityisesti alkalimetallin tai maa-alkalimetallikarbonaatin tai -vetykarbonaatin, esim. kaliumkarbonaatin tai kalsiumkarbonaatin läsnäollessa.

Vaihe 3

Kaavan (XII) mukaiset yhdisteet, joissa X_O tarkoittaa reaktiokykyistä, esteröityä hydroksiryhmää, erityisesti halogeenia, esim. klooria tai bromia, tai orgaanista sulfonyylioksia, esim. alempialkaanisulfonyylioksia, kuten metaanisulfonyylioksia tai areenisulfonyylioksia, esim. bentseeni- tai 4-metyylibentseenisulfonyylioksia, valmistetaan siten, että kaavan (XI) mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan $\text{OHC-R}'_2$ mukaisen glyoksyylihappoyhdisteen tai sen sopivan johdannaisen, kuten hydraatin, hemihydraatin tai puoliasetaalin, esim. alempialkanolilla, esim. metanolilla tai etanolilla saadun puoliasetaatin kanssa ja saadussa, kaavan (XII) mukaisessa yhdisteessä, jossa X_O tarkoittaa hydroksia, hydroksiryhmä muutetaan reaktiokykyiseksi, esteröidyksi hydroksiryhmäksi.

Kaavan (XII) mukaiset yhdisteet saadaan tavalliseen tapaan molempien isomeerien seoksena (ryhmittymän $-\text{CH}(\text{R}'_2) \sim \text{X}^\text{O}$ suhteen katsottuna). voidaan kuitenkin myös eristää sen puhtaat isomeerit, esim. kromatografisesti.

Glyoksyylihappoesteriyhdisteen liittäminen laktaamirenkaan typpiatomiin kaavan (XI) mukaisessa yhdisteessä tapahtuu huoneen lämpötilassa tai, tarvittaessa, kuumentamalla esim. noin 40°C - noin 100°C :ssa ja ilman varsinaista kondensaatioainetta. Käytettäessä glyoksyylihappoyhdisteen hydraattia muodostuu vettä, joka, tarvittaessa, poistetaan tislamalla, esim. atseotrooppisesti tai käyttämällä sopivaa vettä poistavaa yhdistettä, kuten molekyylliseulaa. Mieluimmin työskennellään sopivan liuottimen, kuten esim. dioksaanin, tolueenin tai dimetyyliformamidin tai liuotinseoksen läsnäollessa, ja, haluttaessa tai tarvittaessa, inerttikaasu-, kuten typpiatmosfäärissä.

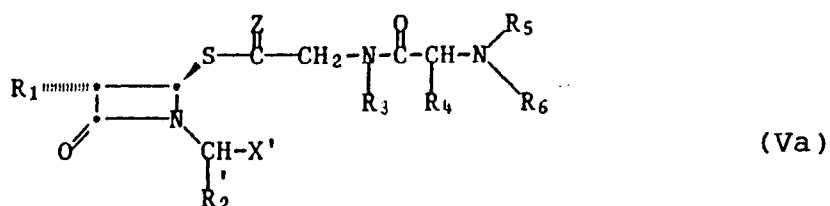
Hydroksiryhmän X_O muuttaminen reaktiokykyiseksi, esteröidyksi hydroksiryhmäksi X_O suoritetaan kaavan (XII) mukaisessa yhdisteessä käsittelemällä sopivalla esteröintiaineella, esim. tionyylihalogenidilla, esim. -kloridilla, fosforioksihalogenidilla, erityisesti -kloridilla, halogeenifosfoniumhalogenidilla, kuten trifenyylifosfoniumdibromidilla tai -dikloridilla tai sopivalla, orgaanisella sulfonihappohalogenidilla, kuten -kloridilla, mieluimmin emäksisen, ensi sijassa orgaanisen, emäksisen aineen, kuten alifaattisen, tertiäärisen amiinin, esim. trietyyliamiinin tai di-isopropylietyyliamiinin tai pyridiini-tyyppisen heterosyklisen emäksen, esim. pyridiinin tai kollidiinin läsnäollessa. Mieluimmin työskennellään sopivan liuottimen, esim. dioksaanin tai tetrahydrofuraanin tai liuotinseoksen läsnäollessa, huoneen lämpötilassa tai tarvittaessa jäähdyttäen esim. noin -30°C - noin $+30^\circ\text{C}$:ssa ja mahdollisesti inerttikaasu-, kuten typpiatmosfäärissä.

Vaihe 4

Kaavan (V) mukainen lähtöaine saadaan siten, että kaavan (XII) mukainen yhdiste käsitellään sopivalla fosfiiniyhdisteellä, kuten trialempialkyyylifosfiinilla, esim. tri-n-butyylifosfiinilla, tai triaryyli-fosfiinilla, esim. trifenyylifosfiinilla tai sopivalla fosfiitti-yhdisteellä, kuten trialempialkyyylifosfiitilla, esim. trietyylifosfiitilla tai alkalimetallidialempialkyyylifosfiitilla, esim. -dietyylifosfiitilla.

Kaavan (XII) mukaisen yhdisteen muuttaminen kaavan (V) mukaiseksi yhdisteeksi tapahtuu mieluummin sopivan, inertin liuottimen, kuten hiilivedyn, esim. sykloheksaanin tai bentseenin, tai eetterin, esim. dioksaanin, tai liuotinseoksen läsnäollessa. Riippuen aina reaktiokyvystä työskennellään jäähdyttäen tai korotetussa lämpötilassa, noin -10°C - $+100^{\circ}\text{C}$:ssa, mieluummin noin 20°C - 80°C :ssa, ja, tarvittaessa, inerttikaasu-, kuten typpiatmosfäärissä. Hapetusprosessien estämiseksi voidaan lisätä katalyyttisiä määriä antioksidanttia, esim. hydrokinonia.

Tällöin työskennellään tavallisesti emäksisen aineen, kuten orgaanisen emäksen, esim. amiinin, kuten trietyyliamiinin, di-isopropylietyyliamiinin, pyridiinin, lutidiinin tai "polystyreeni-jättiemäksen" tai epäorgaanisen emäksen, esim. alkalimetallikarbonaatin, esim. natrium- tai kaliumkarbonaatin läsnäollessa, jolloin primäärisesti muodostuva fosfoniumsuola, jolla on kaavan (Va)

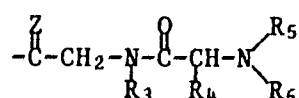


jossa X' tarkoittaa fosfonyryhmää tai fosfonioryhmää yhdessä anionin, riippuen aina tähteen X_0 merkityksestä, esim. kloridianionin kanssa, muutetaan kaavan (V) mukaiseksi ylidi-lähtöaineeksi. Voidaan työskennellä myös ilman

emästä ja kaavan (Va) mukainen yhdiste, erityisesti vastaava fosfonoyhdiste eristetään ja tämä muutetaan, valmistettaessa kaavan (I) mukainen lopputuote in situ, kaavan (V) mukaiseksi lähtöaineeksi.

Vaihe 5

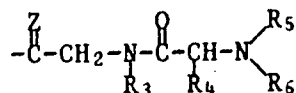
Kaavan (V) mukainen yhdiste voidaan edelleen saada siten, että kaavan (XIII) mukainen merkaptidi, jossa M tarkoittaa metallikationia, käsitellään tähteen, jonka kaava on



liittävällä asylointiaineella.

Kaavan (XIII) mukaisessa lähtöaineessa on metallikationi M esimerkiksi kaavan M^+ tai $\text{M}^{2+}/2$ mukainen kationi, jolloin M^2 tarkoittaa erityisesti hopeakationia ja M^{2+} erityisesti sopivan siirtymämetallin, esim. kuparin, lyijyn tai elohopean kaksiarvoista kationia.

Tähteen, jonka kaava on



liittävä asylointiaine on esim. kaavan (XIV) mukainen happo



tai erityisesti sen reaktiokykyinen, funktionaalinen johdannainen, kuten hapohalogenidi, esim. kloridi tai bromidi, atsidi tai anhydridi.

Asylointi tapahtuu, kun käytetään kaavan (XIV) mukai-

sen hapon reaktiokykyistä, funktionaalista johdannaista, esim. happokloridia, inertissä liuottimessa, kuten klooratussa hiilivedyssä, esim. metyleenikloridissa tai eetterissä, esim. dietyylieetterissä tai dioksaanissa, huoneen lämpötilassa tai kuumentaa tai jäädyttää, esim. lämpötilassa, joka on noin -50°C - noin $+60^{\circ}\text{C}$, erityisesti noin -30°C - noin $+20^{\circ}\text{C}$.

Kaavan (XIII) mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa esimerkiksi siten, että kaavan (X) mukainen atsetidinoni



muutetaan reaktiolla tioalempialkaanikarboksyylihapon, esim. tioetikkahapon tai trifenyylimetyylimerkaptaanin alkalimetallisuolan esim. natriumsuolan kanssa kaavan (XV) mukaiseksi yhdisteeksi



jossa W' tarkoittaa trifenyylimetyylitioa tai alempialkaanoyylitioa, esim. asetyylitioa, tämä analogisesti reaktiovaiheissa 3 ja 4 kuvattujen menetelmien mukaan muutetaan kaavan (XVI) mukaiseksi yhdisteeksi

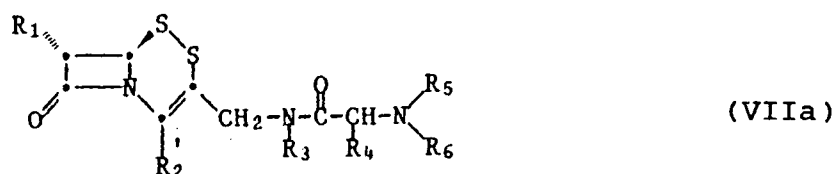


ja tämä emäksen, esim. pyridiinin tai tri-n-butyylimiinin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, esim. dietylieette-

rissä tai metanolissa, saatetaan reagoimaan kaavan MA mukaisen suolan kanssa, jossa M tarkoittaa samaa kuin edellä, erityisesti kuitenkin hopeakationia, ja A tarkoittaa tavallisesti käytettyä anionia, joka edistää suolan MA liukenemista valittuun liuottimeen ja joka on esim. nitraatti-, asetaatti- tai fluoridi-anioni.

Kaavan (V) mukaisia ylidejä voidaan suoraan käyttää sykloisointireaktiossa kaavan (I) mukaisten lopputuotteiden valmistamiseksi. Kuitenkin voidaan myös kaavan (V) mukaisissa yhdisteissä, joissa R_1 on suojatulla hydroksiryhmällä, esim. hydrolyyttisesti helposti poislohkauttavissa olevalla suojatulla hydroksiryhmällä, kuten trisubstituoidulla silyylioksilla substituoitu alempialkyyli, ensin lohkaista pois hydroksisuojarahma ja sen jälkeen saatu kaavan (V) mukainen yhdiste, jossa R_1 on hydroksilla substituoitu alempialkyyli, käytetään sykloisointireaktiossa.

Kaavan (VII) mukaiset lähtöaineet, joissa X tarkoittaa ryhmää -S-, ovat tunnettuja (esimerkiksi belgialaisesta patentista 898382 ja Tetrahedron Letters 1983, 1631-1634), tai niitä voidaan valmistaa analogisella tavalla. Kaavan (VII) mukaiset yhdisteet, joissa X tarkoittaa sulfonyyli-ryhmää -SO₂-, valmistetaan siten, että kaavan (VIIa) mukainen yhdiste

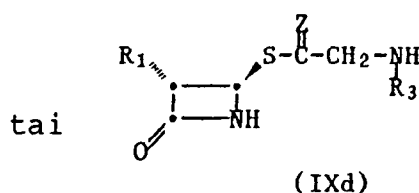
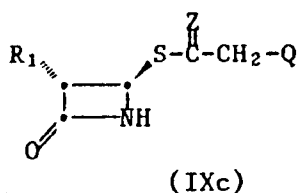


jossa R_1 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I) ja R'_2 on suojattu karboksyyli, saatetaan reagoimaan alifaattisen tai aromaattisen perkarboksyylihapon, esim. peretikkahapon, m-klooriperbentsoehapon tai monoperftaalihapon kanssa, inertissä liuottimeessa tai liuotinseoksessa, esim. halogeenihiilivedyissä, esim. kloroformissa, eette-

rissä tai aromaattisessa hiilivedyssä, esim. bentseenissä, lämpötilassa, joka on noin 0°C - noin 60°C .

Kaavan (VIII) mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä.

Kaavojen (IXa) ja (IXb) mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa siten, että kaavan (X) mukainen yhdiste saate- taan reagoimaan kaavan $\text{Q}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{Z})-\text{SH}$ tai $\text{R}_3-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{Z})-\text{SH}$ mukaisen tiohapon kanssa ja muodostu- nut, kaavan (IXc) tai (IXd) mukainen atsetidinoni



saatetaan reagoimaan edelleen reaktiokaaviossa I vaiheissa 3 ja 4 kuvattujen menetelmien mukaisesti.

Kaavojen (II), (V) - (XVI) mukaisissa yhdisteissä voi- daan esiintyvät funktionaaliset ryhmät muuttaa suojatuik- si, funktionaalisiksi ryhmiksi tai esiintyvät suojatut funktionaaliset ryhmät voidaan muuttaa vapaiksi tai toi- siksi, suojatuiksi ryhmiksi. Edelleen voidaan kaavojen (V), (VI), (VII), (XI) ja (XII) mukaisissa yhdisteissä tähde R_4 muuttaa toiseksi tähteeksi R_4 . Näissä muutoksissa voidaan, huomioonottaen muut molekyysissä olevat substitu- entit, käyttää samoja menetelmiä kuin vastaavissa muutok- sissa, kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä.

Kuvatut menetelmät kaavojen (II), (V) - (XVI) mukais- ten yhdisteiden valmistamiseksi sekä annetut menetelmät kaavan (I) mukaisten lopputuotteiden valmistamiseksi voi- daan suorittaa myös optisesti inaktiivisilla yhdisteillä ja missä tahansa menetelmävaiheessa voidaan saadusta dias- tereomeeriseoksesta tai rasemaatista, kuten edellä on ku- vattu, eristää tämän keksinnön mukaiset, optisesti aktii- viset yhdisteet.

Keksintö koskee myös uusia lähtöaineita sekä menetelmän mukaisesti saatavia, uusia välituotteita, kuten kaavojen (V) - (VII), (XI) ja (XII) mukaisia yhdisteitä sekä niiden valmistamiseksi esitettyjä menetelmiä.

Mieluimmin käytetään sellaisia lähtöaineita ja valitaan reaktio-olosuhteet siten, että saadaan edellä erityisen edullisena esitettyjä yhdisteitä.

Tämän keksinnön mukaisia, farmakologisesti käyttökelpoisia yhdisteitä vodiaan käyttää esim. farmaseuttisten valmisteiden valmistuksessa, jotka valmisteet sisältävät terapeuttisesti tehokkaan määrän aktiiviyhdistettä yhdessä tai seoksessa epäorgaanisten tai orgaanisten, kiinteiden tai nestemäisten, farmauseuttisesti käyttökelpoisten kantaineiden kanssa, jotka sopivat oraaliseen tai parenteraaliseen, t.s. intramuskulaariseen, subkutaaniseen tai intraperitoneaaliseen annostukseen.

oraaliseen annostukseen käytetään tabletteja tai gelatiinikapseleita, jotka sisältävät aktiivianneen yhdessä laimennusaineiden, esim. laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai glysiinin ja voiteluaineiden, esim. piimaan, talkin, steariinihapon tai sen suolojen, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatin ja/tai polyetyleeniglykolin kanssa. Tabletit sisältävät myös sideaineita, esim. magnesiumaluminiumsilikaattia, tärkkelyksiä, kuten maissi-, vehnä-, riisi- tai arrowjuuritärkkelystä, gelatiinia, traganttia, metyyliiselluloosaa, natriumkarboksimeyyliiselluloosaa ja/tai polyvinyyliipyrrolidonia, ja, haluttaessa, hajotusaineita, esim. tärkkelyksiä, agaria, algiinihappoa tai sen suoloja, kuten natriummalginaattia ja/tai kuohuseoksia tai adsorptioaineita, väriaineita, makuaineita tai makeutusaineita.

Parenteraaliseen annostukseen soveltuvat ensi sijassa infuusioliuokset, mieluimmin isotoniset, vesipitoiset liuokset tai suspensiot, jolloin nämä voidaan valmistaa ennen käyttöä esi. lyofilisoiduista valmisteista, jotka si-

sältävät pelkkää aktiiviainetta tai aktiiviainetta yhdessä kantoaineen, esim. manniitin kanssa. Tällaiset valmisteet voivat olla steriloituja ja/tai ne voivat sisältää apuaineita, esim. säilöntä-, stabilointi-, kostutut- ja/tai emulgointiaineita, liukoisuutta edistäviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätelämiseksi ja/tai puskureita.

Tämän keksinnön mukaiset, farmaseuttiset valmisteet, jotka, haluttaessa, voivat sisältää muita, farmakologisesti arvokkaita aineita, valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisilla sekoitus-, liuottamis- tai lyofilisoimismenetelmillä ja ne sisältävät aktiiviainetta noin 0,1% - 100%, erityisesti noi 1% - noin 50%, lyofilisaatit jopa 100%.

Riippuen aina infektiosta ja infektoituneen olotilasta käytetään päivittäisiä annoksia (oraalisia tai parenteraalisia), jotka ovat noin 100 mg - noin 1 g hoidettaessa lämminverisiä (ihmiset ja eläimet), joiden paino on noin 70 kg.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksinöä. Lämpötilat on annettu Celsius-asteina.

Esimerkeissä käytetään seuraavia lyhenteitä:

DC: ohutkerroskromatogrammi

IR: infrapunaspektri

UV: ultraviolettispektri

THF: tetrahydrofuraani

Kokeellinen osa

Esimerkki 1: (5R,6S)-2-[N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-glysyyliminometyyli]-6-tert.-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-2-penem-3-karboksyylihappo-4-nitrobentsyyliesteri

1,52 g 2-[(3S,4R)-3-tert.-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-4-[N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-glysyyliminometyyli]-2-okso-atsetidin-1-yyli]-2-trifenyylylfos-

forianylideenietikkahappo-4-nitrobentsyyliesteriä hämmennetään 300 ml:ssa absoluuttista tolueenia 2,5 tunnin ajan, keittäen samalla palautusjäähdyttäen argonatmosfäärissä. Jäähdytetään, jonka jälkeen liuotin tislataan pois ja jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä. (Ajoliuoksena: tolueeni: etyyliasetaatti, 4:1).

DC: (piihappogeeli/etyyliasetaatti): $R_f = 0,5$

IR: (metyleenikloridi): 3430; 1785; 1715; 1695 cm^{-1} .

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

a.) N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-glysylyli-glysiini
13,2 g glysylyli-glysiiniä liuotetaan 22 ml:aan vettä ja 45 ml:aan 5 N natriumhydroksidia, jäähdytetään 0° :seen ja lisätään 23,7 g kloorimuurahaishappo-p-nitrobentsyyliesteriä. Sen jälkeen reaktioseosta hämmennetään edelleen 30 minuuttia 0° :ssa ja lopuksi 19 tuntia huoneen lämpötilassa. Sitten se suodatetaan, suodos laimennetaan 200 ml:lla vettä ja pestään kaksi kertaa metyleenikloridilla. Reaktioseos säädetään happamaksi 4 N suolahapolla ja uuteaan kolme kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt, orgaaniset faasit pestään konsentroidulla NaCl-liuoksella (suolavesi), kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Raakatuote kiteytetään uudestaan vedestä. Sul.p. 171° .
IR (tetrahydrofuraani): 1730, 1685 cm^{-1} .

b.) N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-glysylyli-tioglysiini
22,32 g N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-glysylyli-glysiiniä liuotetaan 240 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania, lisätään 11,5 ml trietyyliamiinia ja jäähdytetään -15° :seen. Lisätään 7,53 ml kloorimuurahaishappoetyyliesteriä, jonka jälkeen valkoista suspensiota hämmennetään 20 minuuttia. Lisätään uudestaan 11,5 ml trietyyliamiinia, jonka jälkeen johdetaan rikkivetyä 3 tunnin ajan, jonka kuluessa lämpötilan annetaan hitaasti nousta huoneen lämpötilaan. Ylimääräinen rikkivety poistetaan pu-

haltamalla typpeä. Liukenematon aine suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan veteen, jonka jälkeen hapotetaan 2N suolahapolla ja uutetaan toistuvasti etyyliasetaatilla. Yhdistetyt, orgaaniset uutteet pestään suolaliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan.

IR (tetrahydrofuraani): 2460; 1725; 1690 cm^{-1} .

c.) (3S,4R)-3-(tert.-butyyli-dimetyyllisilyylioksimetyyli)-4-[N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-glysyli-aminoasetyyliitio]-atsetidin-2-oni

3,4 g (3S,4R)-3-tert.-butyyli-dimetyyllisilyylioksimetyyli-4-metyyllisulfonyliatsetidin-2-onia (eurooppalainen patenttihakemus nro 82113) ja 5,3 g N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-glysyli-tioglysiiniä liuotetaan 85 ml:aan metyleenikloridia ja hämmennetään hyvin voimakkaasti 85 ml:n kanssa vettä ja 17,4 ml:n kanssa 1 N natriumhydroksidia. Kahden tunnin kuluttua orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan vielä kaksi kertaa metyleenikloridilla. Yhdistettyt uutteet pestään vesipitoisella natriumvetykarbonaatti (NaHCO_3)-liuoksella ja suolaliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan. Raakatuote puhdistetaan kromatografisesti piihappogeelillä (ajoliuoksena etyyliasetaatii).

DC (piihappogeeli/etyyliasetaatii): $R_f = 0,36$

IR (metyleenikloridi): 3420; 1775; 1725; 1685 cm^{-1} .

d.) 2-[(3S,4R)-3-tert.-butyyli-dimetyyllisilyylioksimetyyli-4-[N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-glysyli-aminoasetyyliitio]-2-okso-atsetidin-1-yyli]-2-hydroksietikkahappo-4-nitrobentsyyliesteri

Seokseen, jossa on 7,6 g (3S,4R)-3-tert.-butyyli-dimetyyllisilyylioksimetyyli-4-[N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-glysyli-aminoasetyyliitio]-atsetidin-2-onia ja 7,17 g glyoksyylihappo-4-nitrobentsyyliesterietyylihemii-

asetaalialla 140 ml:ssa absoluuttista bentseeniä, lisätään 27 g molekyyliseulaa (4 Å) ja keitetään palautusjäähdyttäen 8 tuntia samalla hämmentäen. Seos suodatetaan ja haihdutetaan pyöröhaihduttimessa alennetussa paineessa, jonka jälkeen raakatuote puhdistetaan kromatografisesti piihappogeelillä (ajoliuoksena tolueeni/etyyliasetatti, 1:1 - pelkkä etyyliasetatti).

DC (piihappogeeli/etyyliasetatti): $R_f = 0,33$ ja $0,42$

IR (metyleenikloridi): 3430; 1770; 1745; 1725; 1685 cm^{-1} .

e.) 2-[(3S,4R)-3-tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli-4-[N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-glysyli-aminoasetyyli]-2-okso-atsetidin-1-yyli]-2-trifenyylifosfori-nyli-deenietikkahappo-4-nitrobentsyyli-esteri

Liuokseen, jossa on 0,31 g 2-[(3S,4R)-3-tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli-4-[N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-glysyli-aminoasetyyli]-2-okso-atsetidin-1-yyli]-2-hydroksietikkahappo-4-nitrobentsyyli-esteriä 5 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään, samalla hämmentäen 0° :ssa, peräkkäin 44 μl tionyylikloridia ja 50 μl pyridiiniä 5 minuutin kuluessa. Valkoista suspensiota hämmennetään 30 minuuttia 0° :ssa ja suodatetaan Hyflolla. Jäännös pestään tolueenilla, jonka jälkeen se haihdutetaan pyöröhaihduttimessa. Jäännös liuotetaan 3 ml:aan dioksaani, lisätään 151 mg trifenyylifosfiinia ja 67 μl 2,6-dimetyylipyridiiniä ja hämmennetään 69 tuntia 40° :n haudelämpötilassa. Seos suodatetaan Hyflolla ja jäännös pestään tolueenilla. Yhdistetyt suodokset haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan piihappogeelillä (ajoliuoksena tolueeni/etyyliasetatti, 1:1 - pelkkä etyyliasetatti), saadaan puhdas tuote.

DC (piihappogeeli/etyyliasetatti): $R_f = 0,44$

IR (metyleenikloridi): 3430; 1750; 1730; 1690; 1620 cm^{-1} .

Esimerkki 2: (5R,6S)-2-[N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-(2S)-alanyyliaminometyyli]-6-tert.-butyyli-
lidimetyyllisilyylioksimetyyli-2-penem-3-kar-
boksyylihappo-4-nitrobentsyyliesteri

Esimerkin 1 mukaisesti 1,55 g 2-[(3S,4R)-3-tert.-butyyli-
tyyllidimetyyllisilyylioksimetyyli-4-[N-(4-nitrobentsyyliok-
sikarbonyyli)-2-(2S)-alanyyli-aminoasettyylitio]-2-okso-at-
sedin-1-yyli]-2-trifenyylifosforanylideenietikkahappo-4-
nitrobentsyyliesteriä muutetaan otsikossa mainituksi yh-
disteeksi.

DC (piihappogeeli/etyyliasetatti): $R_f = 0,56$

IR (metyleenikloridi): 3420; 1782; 1715; 1695 cm^{-1} .

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

a.) N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-(2S)-alanyyli-gly-
siini

Esimerkin 1 a.) mukaisesti 10,1 g (2S)-alanyyli-gly-
siiniä muutetaan otsikossa mainituksi yhdisteeksi.

IR (tetrahydrofuraani): 1730; 1687 cm^{-1} .

b.) N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-(2S)-alanyyli-tio-
glysiini

Esimerkin 1 b.) mukaisesti 7,3 g N-(4-nitrobentsyyli-
oksikarbonyyli)-(2S)-alanyyli-glysiiniä muutetaan otsikos-
sa mainituksi yhdisteeksi.

IR (metyleenikloridi): 2570; 1715; 1685 cm^{-1} .

c.) (3S,4R)-3-(tert.-butyyli-
dimetyyllisilyylioksimetyyli)-
4-[N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-(2S)-alanyyli-
aminoasettyylitio]-atsetidin-2-oni

Esimerkin 1 c.) mukaisesti 6,5 g N-(4-nitrobentsyyli-
oksikarbonyyli)-(2S)-alanyyli-tioglysiiniä muutetaan otsi-
kossa mainituksi yhdisteeksi.

DC (piihappogeeli/etyyliasetatti): $R_f = 0,43$

IR (metyleenikloridi): 3420; 1772; 1720; 1687 cm^{-1} .

d.) 2-[(3S,4R)-3-(tert.-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli)-4-[N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-(2S)-alanyyli-aminoasetyyli]tio]-2-okso-atsetidin-1-yyli]-3-hydroksietikkahappo-4-nitrobentsyyliesteri

Esimerkin 1 d.) mukaisesti 5,6 g (3S,4R)-3-tert.-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-4-[N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-(2S)-alanyyli-aminoasetyyli]tio]-atsetidin-2-onia muutetaan otsikossa mainituksi yhdisteeksi.

DC (piihappogeeli/tolueeni-etyyliasetatti, 2:3): R_f = 0,16 ja 0,22

IR (metyleenikloridi): 3430; 1775; 1750; 1730; 1690 cm^{-1} .

e.) 2-[(3S,4R)-3-tert.-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-4-[N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-(2S)-alanyyli-aminoasetyyli]tio]-2-okso-atsetidin-1-yyli]-2-trifenyylifosforianylideenietikkahappo-4-nitrobentsyyliesteri

Esimerkin 1 e.) mukaisesti 4,25 g 2-[(3S,4R)-3-tert.-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-4-[N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-(2S)-alanyyli-aminoasetyyli]tio]-2-oksoatsetidin-1-yyli]-2-hydroksietikkahappo-4-nitrobentsyyliesteriä muutetaan otsikossa mainituksi yhdisteeksi.

DC (piihappogeeli/tolueeni-etyyliasetatti, 2:3): R_f = 0,27

IR (metyleenikloridi): 3430; 1750; 1730; 1692; 1625 cm^{-1} .

Esimerkki 3: (5R,6S)-2-[N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-glysyylaminometyyli]-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksylihappo-4-nitrobentsyyliesteri

Liuokseen, jossa on 1,04 g (5R,6S)-2-[N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-glysyylaminometyyli]-6-tert.-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli-2-penem-3-karboksylihappo-4-nitrobentsyyliesteriä 16 ml:ssa absoluuttista THF:ää, lisätään peräkkäin 0,58 ml etikkahappoa ja tipoittain 25,4 ml 0,1 M tetrabuttyliammonium-fluoridiliuosta THF:ää. Häm-

mennetään 2 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen laimennetaan 300 ml:lla metyleenikloridia ja pestään peräkkäin 50 ml:lla kyllästettyä, vesipitosita natriumvetykarbonaattiliuosta (NaHCO_3) ja suolaliuoksella. Orgaaniset uutteen kuivataan magnesiumsulfaatilla, jonka jälkeen haihdutetaan. Raakatuote puhdistetaan kromatografisesti piihappogeelillä (ajoliuos: etyyliasetaatti).

DC (piihappogeeli(etyyliasetaatti): $R_f = 0,2$

IR (KBr): 3460; 3270; 1780; 1730; 1695; 1670 cm^{-1} .

Esimerkki 4: (5R,6S)-2-[N-(4-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-(2S)-alanyyli-aminometyyli]-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyylimahappo-4-nitrobentsyyliesteri

Esimerkin 3 mukaisesti 0,95 g (5R,6S)-2-[N-(4-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-(2S)-alanyyli-aminometyyli]-6-tert.-butyyliidimetyylisilyylioksidimetyyli-2-penem-3-karboksyylimahappo-4-nitrobentsyyliesteriä muutetaan otsikossa mainituksi yhdisteeksi.

DC (piihappogeeli/etyyliasetaatti): $R_f = 0,3$

IR (KBr): 3430; 1780; 1730; 1700; 1660 cm^{-1} .

Esimerkki 5: (5R,6S)-2-glysyyliminometyyli-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyylimahappo

Liuokseen, jossa on 0,13 g (5R,6S)-2-[N-(4-nitrobentsyylioksidikarbonyyli)-glysyyliminometyyli]-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyylimahappo-4-nitrobentsyyliesteriä 16 ml:ssa etyyliasetaattia ja 7 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 14 ml vettä ja 0,1 g 10%:ista palladium/hiilikatalyysaattoria. Hydrataan tunti normaalipaineessa ja huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen seokseen lisätään 2,15 ml 0,1 N kloorivetyhappoa ja edelleen 30 mg 10%:ista palladium/hiilikatalyysaattoria. Sen jälkeen hydrataan samoissa olosuhteissa vielä tunti. Katalyysaattori suodatetaan pois ja pestään vesi/etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi uute-

taan vielä kerran vedellä. Yhdistetyt, vesipitoiset uuteet neutraloidaan, pestään etyyliasetaatilla, jonka jälkeen metyleenikloridilla ja konsentroidaan pyöröhaihduttimessa, jonka jälkeen raakatuote puhdistetaan XAD-2-pylväässä.

DC (käänteisfaasi Opti UPC₁₂, vesi): $R_f = 0,67$

UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 302 \text{ nm.}$

Esimerkki 6: (5R,6S)-2-[(2S)-alanyyliaminometyyli]-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksylihappo

Esimerkin 5 mukaisesti 0,44 g (5R,6S)-2-[N-(4-nitrobentsyylioksikarbonyyli)-(2S)-alanyyliaminometyyli]-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksylihappo-4-nitrobentsyyliesteriä muutetaan otsikossa mainituksi yhdisteeksi.

DC (käänteisfaasi Opti UPC₁₂, vesi): $R_f = 0,61$

UV (fosfaattipuskuri, pH 7,4): $\lambda_{\text{maks.}} = 304 \text{ nm.}$

Esimerkki 7:

Samalla tavalla kuin mitä edellisissä esimerkeissä 1 - 6 on esitetty, voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

(5R,6S)-2-[(2R)-alanyyliaminometyyli]-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksylihappo, UV (fosfaattipuskuri pH 7,4):

$\lambda_{\text{maks.}} = 303 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-glysyliaminometyyli-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksylihappo, DC (käänteisfaasi Opti UPC₁₂, vesi): $R_f = 0,62$; UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 304 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-alanyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksylihappo, DC (käänteisfaasi Opti UPC₁₂, vesi): $R_f = 0,56$; UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 305 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-tyrosyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksylihappo, DC (käänteisfaasi Opti UPC₁₂, vesi): $R_f = 0,27$; UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 307 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2R)-tyrosyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksylihappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 306 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-seryyliaminometyyli]-6-hydroksimetyyli-2-

penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 303 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2R)-seryyliaminometyyli]-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 302 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-seryyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksimetyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappo, DC (käänteisfaasi Opti UPC₁₂, vesi) $R_f = 0,64$; UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 304 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2R)-seryyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksimetyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappo, DC (käänteisfaasi Opti UPC₁₂, vesi) $R_f = 0,60$; UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 303 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-histidyyliaminometyyli]-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 304 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2R)-histidyyliaminometyyli]-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 303 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-histidyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksimetyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 303,5 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2R)-histidyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksimetyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 304 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-treonyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksimetyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappo, DC (käänteisfaasi Opti UPC₁₂, vesi): $R_f = 0,29$; UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 304 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2R)-treonyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksimetyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 305 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-arginyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksimetyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 304 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-asparagyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksimetyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 304 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-glutamyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksimetyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 306 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-fenyyliiglysyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-

hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihappo, UV (vesi):

$\lambda_{\text{maks.}} = 305 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-4-hydroksifenyyli-glysyylia-minometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihappo, UV

(vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 307 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-prolyylia-minometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 304 \text{ nm.}$

Esimerkki 8: (5R,6S)-2-glycyylia-minometyyli-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihappo

0°:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 0,61 g (5R,6S)-2-aminometyyli-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihappoa 15 ml:ssa natriumboraatti-puskuria (pH 10), lisätään 30 sekunnissa samalla voimakkaasti hämmentäen liuos, jossa on 0,36 g glysiini-N-karboksyylihappo-anhydridiä [H. Leuchs, Chem. Ber. 39, 857 (1906)] 6 ml:ssa abs. THF:ää. Seosta hämmennetään 1 tunti voimakkaasti ja haluttaessa siihen lisätään 50%:ista natriumhydroksidia pH:n pitämiseksi välillä 9-10. Sen jälkeen seoksen pH säädetään konsentroidulla rikkihapolla (H₂SO₄) arvoon 5, hämmennetään 5 minuuttia tässä pH:ssa ja neutraloidaan natriumhydroksidilla. Haihdutetaan neljäsosaan tilavuudestaan, jonka jälkeen otsikossa mainittu yhdiste puhdistetaan kromatografisesti Opti UPC₁₂-piihappogeelillä, eluointiaineena vesi.

DC (käänteisfaasi Opti UPC₁₂, vesi): $R_f = 0,62$

UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 304 \text{ nm.}$

Esimerkki 9: (5R,6S)-2-[(2S)-alanyylia-minometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihappo

Esimerkin 8 mukaisesti 0,95 g (5R,6S)-2-aminometyyli-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihappoa muutetaan 0,5 g:lla (2S)-alaniini-N-karboksyylihappo-anhydri-

diä otsikossa mainituksi yhdisteeksi.

DC (käänteisfaasi Opti UPC₁₂, vesi): $R_f = 0,56$

UV (vesi): $\lambda_{maks.} = 305 \text{ nm.}$

Esimerkki 10: (5R,6S)-2-[(2S)-seryyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihappo

Esimerkin 8 mukaisesti 0,36 g (5R,6S)-2-aminometyyli-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihappoa muutetaan 0,35 g:lla O-trimetyylisilyyli-(2S)-seriini-N-karboksyylihappo-anhydridiä [R. Hirschmann et al., J. Am. Chem. Soc. 93, 2746 (1971)] otsikossa mainituksi yhdisteeksi.

DC (käänteisfaasi Opti UPC₁₂, vesi): $R_f = 0,64$

UV (vesi): $\lambda_{maks.} = 304 \text{ nm.}$

Esimerkki 11: (5R,6S)-2-[(2R)-seryyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihappo

Esimerkin 8 mukaisesti 0,7 g (5R,6S)-2-aminometyyli-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihappoa muutetaan 0,7 g:lla O-trimetyylisilyyli-(2R)-seriini-N-karboksyylihappo-anhydridiä otsikossa mainituksi yhdisteeksi.

DC (käänteisfaasi Opti UPC₁₂, vesi): $R_f = 0,6$

UV (vesi): $\lambda_{maks.} = 303 \text{ nm.}$

Esimerkki 12: (5R,6S)-2-[(2S)-tyrosyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihappo

Esimerkin 8 mukaisesti 0,7 g (5R,6S)-2-aminometyyli-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihappoa muutetaan 1 g:lla O-trimetyylisilyyli-(2S)-tyrosiini-N-karboksyylihappo-anhydridiä [H.R. Kricheldorf, Chem. Ber. 103, 3353 (1970)] otsikossa mainituksi yhdisteeksi.

DC (käänteisfaasi Opti UPC₁₂, vesi): $R_f = 0,27$

UV (vesi): $\lambda_{maks.} = 307 \text{ nm.}$

Esimerkki 13: (5R,6S)-2-[(2R)-tyrosyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihap-
po

Esimerkin 8 mukaisesti 0,5 g (5R,6S)-2-aminometyyli-6-[(1R)-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihap-
poa muute-
taan 0,7 g:lla O-trimetyylisilyyli-(2R)-tyrosiini-N-kar-
boksyylihap-
po-anhydridiä otsikossa mainituksi yhdisteeksi.
UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 306 \text{ nm}$.

Esimerkki 14: (5R,6S)-2-[(2S)-treonyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyyli-
hap-
po

Esimerkin 8 mukaisesti 1 g (5R,6S)-2-aminometyyli-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihap-
poa muute-
taan 1,25 g:lla O-trimetyylisilyyli-(2S)-treoniini-N-kar-
boksyylihap-
po-anhydridiä (R. Wies ja P. Pfaender, Liebigs
Ann. Chem. 1973, 1269) otsikossa mainituksi yhdisteeksi.
DC (käänteisfaasi Opti UPC₁₂, vesi): $R_f = 0,29$
UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 304 \text{ nm}$.

Esimerkki 15:

Samalla tavalla kuin mitä esimerkeissä 8 - 14 on esi-
tetty, voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:
(5R,6S)-2-[(2R)-alanyyliaminometyyli]-6-hydroksimetyyli-2-
penem-3-karboksyylihap-
po, UV (fosfaattipuskuri pH 7,4):
 $\lambda_{\text{maks.}} = 303 \text{ nm}$.
(5R,6S)-2-[(2S)-seryyliaminometyyli]-6-hydroksimetyyli-2-
penem-3-karboksyylihap-
po, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 303 \text{ nm}$.
(5R,6S)-2-[(2R)-seryyliaminometyyli]-6-hydroksimetyyli-2-
penem-3-karboksyylihap-
po, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 302 \text{ nm}$.
(5R,6S)-2-[(2S)-histidyyliaminometyyli]-6-hydroksimetyyli-
2-penem-3-karboksyylihap-
po, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 304 \text{ nm}$.
(5R,6S)-2-[(2R)-histidyyliaminometyyli]-6-hydroksimetyyli-
2-penem-3-karboksyylihap-
po, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 303 \text{ nm}$.
(5R,6S)-[(2S)-histidyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksi-

ettyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 303,5 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2R)-histidyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 304 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2R)-treonyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 305 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-arginyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 304 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-asparagyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 304 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-glutamyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 306 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-fenyyliglysyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 305 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-4-hydroksifenyyliglysyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 307 \text{ nm.}$

(5R,6S)-2-[(2S)-prolyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappo, UV (vesi): $\lambda_{\text{maks.}} = 304 \text{ nm.}$

Esimerkki 16:

Kuiva-ampullit tai pienpullot, jotka sisältävät aktiivina 0,5 g (5R,6S)-2-glysyliaminometyyli-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyyliahappoa, valmistetaan seuraavalla tavalla:

Koostumus (1 ampullia tai pienpulla varten)

aktiiviainetta	0,5 g
manniittia	0,05 g

Aktiiviaineen ja manniitin steriili, vesipitoinen liuos aseptisissa olosuhteissa jäädytyskuivataan 5 ml:n ampulleissa tai 5 ml:n pienpulloissa ja ampullit tai pienpullot suljetaan ja testataan.

Mainitun aktiiviaineen sijasta voidaan käyttää myös samaa määrää jotain toista, edellä esitetyissä esimerkeissä kuvattua aktiiviainetta, kuten esim. (5R,6S)-2-[(2S)-alanyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksylihappoa.

Esimerkki 17:

Kapselit, jotka sisältävät aktiiviaineena 0,250 g (5R,6S)-2-glysyliaminometyyli-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksylihappoa, valmistetaan seuraavalla tavalla:

Koostumus (100 000 kapselia varten)

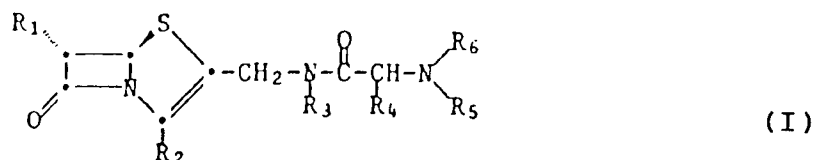
aktiiviainetta	25 000 g
vehnätärkkelystä	2 500 g
magnesiumstearaattia	1 000 g

Aktiiviaine, vehnätärkkelys ja magnesiumstearaatti sekoitetaan hyvin keskenään ja kapselit täytetään.

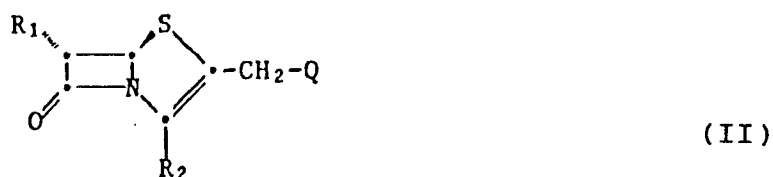
Edellä mainitun aktiiviaineen sijasta voidaan käyttää myös samaa määrää jotain toista, edellä esitetyissä esimerkeissä kuvattua aktiiviainetta, kuten esim. (5R,6S)-2-[(2S)-alanyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksylihappoa.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava (I)



jossa R_1 on hydroksilla tai suojatulla hydroksilla substituoitu alempialkyyli, R_2 on karboksyyli tai funktionaalisesti muunnettu karboksyyli, R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, R_4 tarkoittaa vetyä tai hiiliatomin välityksellä sitoutunutta orgaanista tähdettä, R_5 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä tai yhdessä R_4 :n kanssa mahdollisesti hydroksilla tai oksolla substituoitua alempialkyleeniä ja R_6 on vety, alempialkyyli tai asyyli, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden optisten isomeerien, näiden isomeerien seosten ja sellaisten kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jotka sisältävät suolaa muodostavan ryhmän, suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) mukaisessa yhdisteessä



jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I) ja Q

on kaavan (III) mukaiseksi tähteeksi

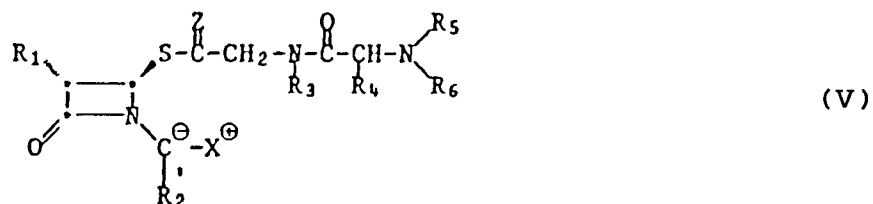


muutettavissa oleva ryhmä, ryhmä Q muutetaan kaavan (III) mukaiseksi tähteeksi

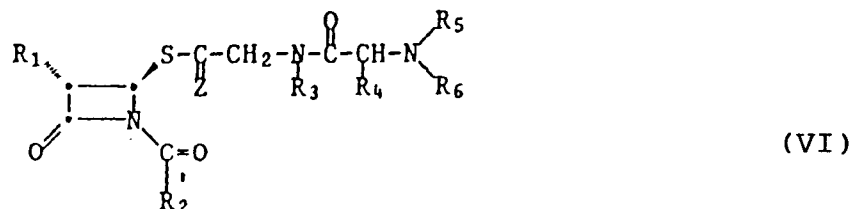


tai

syklisoidaan kaavan (V) mukainen ylidiyhdiste

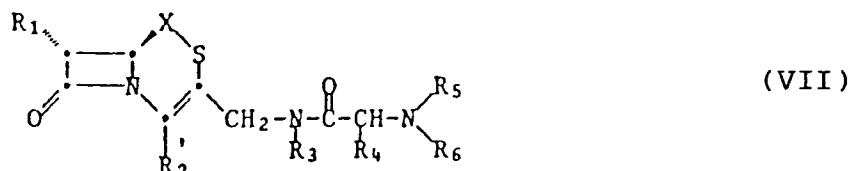


jossa R_1 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), R'_2 on suojattu karboksyyli-ryhmä, Z tarkoittaa happea tai rikkiä ja $\text{X}^\oplus$ tarkoittaa joko kolminkertaisesti substituoitua fosfonioryhmää tai kaksi kertaa esteröityä fosfonioryhmää yhdessä kationin kanssa, tai kaavan (VI) mukainen yhdiste



jossa R_1 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, Z on happi tai rikki ja R'_2 on suojattu karboksyyli-ryhmä, käsitellään kolmearvoisen fosforin orgaanisella yhdisteellä, tai

kaavan (VII) mukaisesta yhdisteestä



jossa R_1 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin kaavassa (I), R'_2 tarkoittaa suojattua karboksyyli-ryhmää ja X tarkoittaa ryhmää $-S-$ tai ryhmää $-SO_2-$, tähde X lohkaistaan pois, ja, haluttaessa tai tarvittaessa, saadussa kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä suojattu, funktionaalinen ryhmä muutetaan vapaaksi, funktionaaliseksi ryhmäksi, ja/tai, haluttaessa, saadussa kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä vapaa karboksyyli-ryhmä R_2 muutetaan fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavissa olevaksi, esteröidyksi karboksyyli-ryhmäksi, ja/tai, haluttaessa, saadussa kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä tähde R_3 ja/tai R_4 ja/tai R_5 ja/tai R_6 muutetaan toiseksi tähteksi R_3 ja/tai R_4 ja/tai R_5 ja/tai R_6 , ja/tai, haluttaessa, saatu yhdiste, joka sisältää suolaa muodostavan ryhmän, muutetaan suolaksi tai saatu suola muutetaan vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi, ja/tai, haluttaessa, saatu isomeeristen, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden seos erotetaan yksittäisiksi isomeereiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R_1 on hydroksilla tai suojatulla hydroksilla substituoitu alempialkyyli, R_2 tarkoittaa karboksyyliä, fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavissa olevaa, este-

röityä karboksyyliä tai suojattua karboksyyliä R'_2 ; R_3 on vety tai alempialkyyli; R_4 tarkoittaa vetyä tai alempialkyyliä, alempialkenyyliä, sykloalkyyliä, sykloalkenyyliä, sykloalkadienyyliä, fenyyliä, naftyyliä, fenyylialempialkyyliä, rengashiiliatomin välityksellä sitoutunutta monosyklistä 5- tai 6-jäsenistä, mahdollisesti osittain tyydytynyttä heteroaryylitähdettä, jossa on 1-4 rengastyyppi-atomia ja mahdollisesti lisäksi yksi rengasheteroatomi, joka on happi tai rikki, tai vastaavaa dihydro- tai tetrahydrotähdettä, tai tällaisen 5- tai 6-jäsenisen tähteen vastaavaa mahdollisesti osittain tyydytynyttä bentso-, dibentso-, pyrido- tai pyrimidojohdannaista, tai jollain mainitulla, rengashiiliatomin välityksellä sitoutuvalle, mahdollisesti osittain tyydyttyneellä heteroaryylitähteellä tai rengastyyppiatomin välityksellä sitoutuneella, monosyklisellä 5- tai 6-jäsenisellä, mahdollisesti osittain tyydyttyneellä heterosyklilyylitähteellä, jossa on 1-4 rengastyyppi-atomia, substituotua alempialkyylitähdettä, jotka tähteet R_4 ovat substituomattomia tai substituoituja hydroksilla, alempialkoksilla, fenyylialempialkoksilla, alempialkanoyylioksilla, halogeenilla, merkaptolla, alempialkyyliitiolla, fenyyliitiolla, mahdollisesti hydroksilla, alempialkoksilla, karboksilla, alempialkoksikarbonyylillä, karbamoyylillä, mahdollisesti N-alempialkyloidulla aminolla, alempialkyleeniaminolla, alempialkanoyyliaminolla, mahdollisesti aminolla ja/tai karboksilla substituoidulla alempialkoksikarbonyyliaminolla, merkaptolla, alempialkyyliitiolla tai sulfolla substituoidulla alempialkyylillä, alempialkyleenillä, mahdollisesti alempialkyloidulla atsa-alempialkyleenillä, oksa-alempialkyleenillä, dioksa-alempialkyleenillä, tia-alempialkyleenillä, aminolla, alempialkyyliaminolla, dialempialkyyliaminolla, alempialkyleeniaminolla, guanidinolla, karbamoyyliaminolla, alempialkanoyyliaminolla, mahdollisesti aminolla ja/tai karboksilla substituoidulla alempialkoksikarbonyyliaminolla, karbok-

syylillä, alempialkoksikarbonyylillä, karbamoyylillä, N-mono- tai N,N-dialempialkyloidulla karbamoyylillä, syanol-la, sulfolla, sulfamoyylillä, mahdollisesti alempialkyy-lillä, nitrolla, aminolla, hydroksilla, alempialkoksilla, karboksilla ja/tai halogeenilla substituoidulla fenyyli-lillä, sukloalkyyllillä, nitrolla, oksolla ja/tai oksidolla; R_5 on vety, alempialkyyli tai yhdessä R_4 :n kanssa mahdol-lisesti hydroksilla tai oksolla substituoitu alempialky-leeni; ja R_6 on vety, alempialkyyli, alempialkanoyyli, hydroksilla, alempialkoksilla, aminolla, halogeenilla, karboksilla ja/tai syaanilla substituoitu alempialkanoyy-li; alempialkenoyyli, sykloalkanoyyli, bentsoyyli, aminol-la, alempialkyyliaminolla, dialempialkyyliaminolla, alem-pialkanoyyliaminolla, karboksilla, halogeenilla, nitrolla syanolla ja/tai alempialkyyllillä substituoitu bentsoyyli, mahdollisesti aminolla tai hydroksilla substituoitu fenyy-lialempialkanoyyli, heterosyklyylikarbonyyli, jossa hete-ro syklyyli tarkoittaa jotain tähteen R_4 määritelmän yhtey-dessä mainittua, mahdollisesti osittain tyydyttynyttä, mahdollisesti substituoitua 5- tai 6-jäsenistä, monosyk-listä hetereoaryylitähdettä, tai mahdollisesti oksolla, sulfolla, alempialkoksisisulfonyylillä, sulfamoyylillä, alempialkyyllillä ja/tai hydroksilla substituoitua, tyydyt-tynyttä 5- tai 6-jäsenistä diatsasykloalkaanitähdettä; alempialkoksikarbonyyli, karboksilla ja aminolla substitu-oitu alempialkoksikarbonyyli, bentsyylioksikarbonyyli, karbamoyyli, anilinokarbonyyli, N-mono- tai N,N-dialempi-alkyloitu karbamoyyli, alempialkyyli-tiokarbamoyyli, sul-fo, alempialkaanisulfonyyli, halogeenilla substituoitu alempialkaanisulfonyyli, bentseenisulfonyyli, aminolla, halogeenilla, alempialkyyllillä tai nitrolla substituoitu bentseenisulfonyyli, sulfamoyyli tai aminosuojaryhmä; kaa-van (I) mukaisten yhdisteiden, joissa on erityisesti tähteessä R_4 ja/tai metiini-hiiliatomissa $-CH(R_4(NR_5R_6))$ kiraalisuuskeskus, optisten isomeerien, näiden optisten

isomeerien seosten ja sellaisten kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jotka sisältävät suolaa muodostavan ryhmän, suolojen valmistamiseksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R_1 on α -asemassa hydroksilla tai suojatulla hydroksilla substituoitu alempialkyyli; R_2 tarkoittaa karboksyyliä, suojattua karboksyyliä tai fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavissa olevaa, esteröityä karboksyyli-ryhmää; R_3 on vety tai alempialkyyli; R_4 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, hydroksilla, alempialkoksilla, halogeenilla, merkaptolla, alempialkyyliitiolla, aminolla, alempialkyyliaminolla, dialempialkyyliaminolla, alempialkanoyyliaminolla, guanidinolla, karbamoyyliaminolla, karboksilla, alempialkoksikarbonyylillä, karbamoyylillä, sulfolla ja/tai oksolla substituoitua alempialkyyliä, 5 tai 6 hiiliatomia sisältävää sykloalkenyylillä, 6 hiiliatomia sisältävää sykloalkadienyylillä, fenyyliä, hydroksilla, alempialkoksilla, aminolla, alempialkyyliaminolla, dialempialkyyliaminolla, aminoalempialkyyylillä, aminolla ja karboksilla substituoitua alempialkoksikarbonyyliaminolla tai karboksilla ja aminolla substituoitua alempialkoksikarbonyyliaminoalempialkyyylillä substituoitua fenyyliä; mahdollisesti alempialkyyylillä, nitrolla, aminolla, hydroksilla, alempialkoksilla, karboksilla ja/tai halogeenilla substituoitua fenyylialempialkyyliä; rengashiiliatomin välityksellä sitoutuvaa, mahdollisesti alempialkyyylillä, aminoalempialkyyylillä tai aminolla substituoitua imidatsolyyliä, pyratsolyyliä, mahdollisesti aminolla substituoitua triatsolyyliä, mahdollisesti alempialkyyylillä, karboksialempialkyyylillä, sulfoalempialkyyylillä tai dialempialkyyliaminoalempialkyyylillä substituoitua tetratsolyyliä, mahdollisesti alempialkyyylillä tai aminolla substituoitua tiatsolyyliä, isotiatsolyyliä, mahdollisesti alempialkyyylillä, hydroksilla, aminolla tai alempialkyyliaminolla subs-

tituoitua tiadiatsolyyliä, mahdollisesti aminolla tai alempialkyyllillä substituotua oksatsolyyliä, mahdollisesti alempialkyyllillä tai aminolla substituotua oksadiatsolyyliä, mahdollisesti halogeenilla, alempialkyyllillä tai aminoalempialkyyllillä substituotua furyyliä, mahdollisesti halogeenilla, alempialkyyllillä tai aminoalempialkyyllillä substituotua tienyyliä, mahdollisesti halogeenilla, aminolla, ja/tai oksidolla substituotua pyridyyliä; mahdollisesti alempialkyyllillä substituotua imidatsol-4-yyylimetyyliä, mahdollisesti oksolla ja mahdollisesti lisäksi halogeenilla substituotua pyridyyli- tai dihydropyridyyylimetyyliä, furyylimetyyliä, tienyyylimetyyliä, mahdollisesti aminolla substituotua oksatsolyyli-, tiatsolyyli- tai tiadiatsolyylimetyyliä tai indol-3-yyylimetyyliä; R_5 on vety, alempialkyyli tai yhdessä $R_4:n$ kanssa hydroksilla tai oksolla substituoitu alempialkyleeni; R_6 on vety, alempialkyyli, alempialkanoyyli, hydroksilla, karboksilla ja/tai aminolla substituoitu alempialkanoyyli, fenyylialempialkanoyyli, joissa alempialkanoyyli on fenyyliähteesen nähden α -asemassa substituoitu hydroksilla tai aminolla, mahdollisesti hydroksilla ja/tai alempialkyyllillä substituoitu pyridyylikarbonyyli, furooyli, tenoyyli, karboksilla substituoitu imidatsolyyliarabonyyli, oksolla, sulfamoyyllillä ja/tai alempialkyyllillä substituoitu tetrahydroimidatsolyyliarabonyyli, hydroksilla ja/tai alempialkyyllillä substituoitu piperatsinyyliarabonyyli, hydroksilla substituoitu tiadiatsolyyliarabonyyli, alempialkoksikarbonyyli, aminolla ja karboksilla substituoitu alempialkoksikarbonyyli, bentsyylioksikarbonyyli, karbamoyyli, alempialkyylikarbamoyyli, alempialkaanisulfonyyli tai sulfamoyyli; kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jotka erityisesti tähteessä R_1 ja/tai metiini-hiiliatomissa $-CH(R_4)(NR_5R_6)$ omaavat kiraalisuuskeskuksen, optisten isomeerien, näiden optisten isomeerien seosten ja kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jotka sisältävät suolaa muodostavan

ryhmän, suolojen valmistamiseksi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmän kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R_1 on hydroksimetyyli tai 1-hydroksietyyli, R_2 on karboksyyli tai fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavissa oleva, esteröity karboksyyli; R_3 tarkoittaa vetyä; R_4 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, hydroksilla, merkaptoilla, alempialkyyliitiolla, aminolla, guanidinolla, karbamoyyliaminolla, karboksilla tai karbamoyylillä substituotua alempialkyyliä, sykloheksadienyyliä, mahdollisesti hydroksilla tai aminolla substituotua fenyyliä, mahdollisesti hydroksilla substituotua fenyylimetyyliä, hiiliatomin välityksellä sitoutuvaa amino-oksatsolyyliä, aminotiatsolyyliä, aminotiadiatsolyyliä, hydroksitiadiatsolyyliä, pyridyyliä, aminoimidatsolyyliä, imidatsol-4-yylimetyyliä, aminotiatsol-4-yylimetyyliä tai indol-3-yylimetyyliä; R_5 tarkoittaa vetyä tai yhdessä R_4 :n kanssa 1,3-propyleeniä tai 2-hydroksi-1,3-propyleeniä; ja R_6 on vety, metyyli tai alempialkanoyyli; kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa R_1 on 1-hydroksietyyli ja/tai jotka metiini-hiiliatomissa $-\text{CH}(R_4)(\text{NR}_5R_6)$ sisältää kiraalisuuskeskuksen, optisten isomeerien, näiden optisten isomeerien seosten ja sellaisten kaavan (I) mukasten yhdisteiden, jotka sisältävät suola muodostavan ryhmän, suolojen valmistamiseksi.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R_1 tarkoittaa hydroksimetyyliä tai 1-hydroksietyyliä, R_2 on karboksyyli tai fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavissa oleva, esteröity karboksyyli-ryhmä ja tähde $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}-R_4)-\text{N}(R_5, R_6)$ tarkoittaa geneettisesti koodatun aminohapon asyyli-tähdettä, α -aminobutyryyliä, fenyyli-gly-syyliä, 4-hydroksifenyyli-gly-syyliä, sitrullyyliä, ornityyliä, 3-hydroksipropyliä, pyrrolidin-5-oni-2-karbonyyliä tai tällaisen asyyli-tähteen N-alempialkyyli-johdannaisista, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa R_1 on 1-hydroksi-

etyyli ja/tai jotka metiini-hiiliatomissa $-\text{CH}(\text{R}_4)(\text{NR}_5\text{R}_6)$ omaavat kiraalisuuskeskuksen, optisten isomeerien, näiden isomeeristen yhdisteiden seosten ja sellaisten kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jotka sisältävät suolaa muodostavan ryhmän, suolojen valmistamiseksi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R_1 on hydroksimetyyli tai 1-hydroksietyyli, R_2 tarkoittaa karboksyyliä, R_3 , R_5 ja R_6 ovat vety ja R_4 tarkoittaa vetyä, metyyliä, hydroksimetyyliä tai imidatsol-4-yylimetyyliä, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa R_1 tarkoittaa 1-hydroksietyyliä ja/tai joissa R_4 on eri kuin vety, optisten isomeerien, näiden optisten isomeerien seosten ja sellaisten kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, jotka sisältävät suolaa muodostavan ryhmän, suolojen valmistamiseksi.

7. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

8. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavissa olevien estereiden valmistamiseksi.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R_1 on (1R)-1-hydroksietyyli ja R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, ja tällaisten yhdisteiden suolojen valmistamiseksi.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä (5R,6S)-2-glysyyliminometyyli-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyylihapon, (5R,6S)-2-[(2S)-alanyyliminometyyli]-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyylihapon, (5R,6S)-2-[(2S)-seryyliminometyyli]-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyylihapon, (5R,6S)-2-glysyyliminometyyli-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihapon, (5R,6S)-2-[(2S)-alanyyliminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-

3-karboksyylihapon, (5R,6S)-2-[(2S)-tyrosyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihapon, (5R,6S)-2-[(2S)-treonyyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihapon, (5R,6S)-2-[(2S)-seryyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihapon, ja (5R,6S)-2-[(2R)-seryyliaminometyyli]-6-[(1R)-1-hydroksietyyli]-2-penem-3-karboksyylihapon, niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja niiden fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavissa olevien estereiden valmistamiseksi.