(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 820618 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 820618

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **24.02.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **24.02.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.08.1982**

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

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

27.02.1981 CH 1335/81-4
18.06.1981 CH 4036/81-9
21.01.1982 CH 368/82-0

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Wehrli, Hansuli,** TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)
2 •**Wiederkehr, Rene,** Switzerland, SVEITSI, (CH)
3 •**Kocsis, Karoly,** TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(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

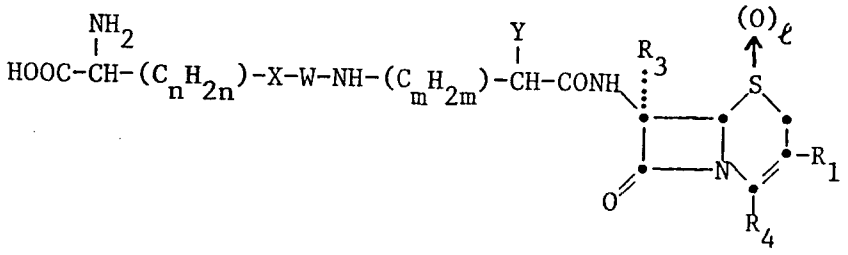
7-Asyyliamido- 3-kefem-4- karboksyylihappoyhdisteet, menetelmä niiden valmistamiseksi, näitä yhdyhdisteitä sisältävät farmaseuttiset valmist eet, ja yhdisteiden käyttö

7-Acylamido-3-kefem-4- karboxylsyraföreningar, förfarande för deras framställning, dessa föreföreningar innehållande farmaceutiska preparat, och användning av föreföreningarna.

7-asyyliamido-3-kefem-4-karboksyylihappoyhdisteet, menetelmä niiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet, ja yhdisteiden käyttö - 7-acylamido-3-kefem-4-karboxylsyraföreningar, förfarande för deras framställning, dessa föreningar innehållande farmacueitiska preparat, och användning för föreningarna

Tämä keksintö koskee uusia 7β-asyyliamido-3-kefem-4-karboksyylihappoyhdisteitä, menetelmää niiden valmistamiseksi, farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät tällaisia yhdisteitä, ja niiden käyttöä farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi tai farmakologisesti aktiivisina yhdisteinä.

Tämä keksintö koskee 7β-asyyliamido-3-kefem-4-karboksyylihappo-yhdisteitä, joiden kaava on



(I),

jossa

ℓ on kokonaisluku 0-2,

m on kokonaisluku 0 (suora sidos) - 4,

n on kokonaisluku 1-4,

X tarkoittaa happea, rikkiä tai ryhmää -NH-,

W tarkoittaa ryhmää -CO-, $-CONHSO_2-$ tai $-SO_2NHCO-$ tai

X ja W yhdessä tarkoittavat ryhmää -CO- tai $-CINHSO_2-$,

Y tarkoittaa vetyä tai substituoimatonta tai substituoitua orgaanista tähdettä,

R_1 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkoksia, halogeenia tai ryhmää, jonka kaava on $-CH_2-R_2$, jossa

R_2 tarkoittaa vapaata, esteröityä tai eetteröityä hydroksyyli- tai merkaptoryhmää tai kvaternääristä ammoniumryhmää,

R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkoksia ja

R_4 tarkoittaa karboksyyliä tai suojattua karboksyyliä,

kaavan I mukaisten yhdisteiden hydraatteja ja suoloja, menetelmää kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät kaavan I mukaisia

yhdisteitä ja kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttöä farmaseuttisten valmisteiden valmistuksessa tai farmakologisesti aktiivisina yhdisteinä.

Tämän keksinnön selityksessä tarkoitetaan ryhmien yhteydessä käytetyllä sanonnalla "alempi" esim. alempialkyyli, alempialkyleeni, alempialkoksi, alempialkanoyyli, jne., että vastaavat ryhmät sisältävät, ellei nimenomaan toisin määritellä, enintään 7 ja mieluimmin enintään 4 hiiliatomia.

Edellä esitetyssä kaavassa I tarkoittaa indeksi ℓ ensi sijassa nollaa. Kun ℓ on 1, on vastaava, kaavan I mukainen 1-oksidiyhdiste α- tai β-asemassa tai seoksessa, jonka yhdisteet ovat molemmissa asemissa.

Kun indeksi m on O, esiintyy suora sidos. Kun m on kokonaisluku 1-4, tarkoittaa ryhmää $-(C_mH_{2m})-$ haarautumatonta tai haarautunutta alkyleeniketjua ja se tarkoittaa esimerkiksi metyleeniä, 1,2-etyleeniä, 1,3-propyleeniä tai 1,4-butyleeniä.

Ryhmä $-(C_nH_{2n})-$ on haarautumaton tai haarautunut alkyleeniketju ja se on esimerkiksi metyleeni, 1,2-etyleeni, 1,3-propyleeni tai 1,4-butyleeni, myös 1,1-etyleeni, 1,1-propyleeni, 1,2-propyleeni, 1,1-butyleeni tai 1,1-isobutyleeni.

Substituoimaton tai substituoitu orgaaninen tähde sisältää enintään 18 hiiliatomia ja on substituoimaton tai yhdellä tai useammalla funktionaalisella ryhmällä substituoitu alempialifaattinen hiilivetytähde tai sykloalifaattinen, sykloalifaattis-alifaattinen, aromaattinen, aromaattis-alifaattinen hiilivetytähde tai substituoimaton tai substituoitu heterosyklinen tai heterosyklis-alifaattinen tähde.

Alempialifaattinen hiilivetytähde Y on esimerkiksi alempialkyyli, jossa on 1-7, mieluimmin 1-4 hiiliatomia, esim. metyyli,etyyli, propyyli tai butyyli, tai se on alempialkenyyli, jossa on 2-5 hiiliatomia, esim. vinyyli tai allyyli.

Yhdellä tai useammalla funktionaalisella ryhmällä substituoitu alempialifaattinen tähde Y on esimerkiksi hydroksilla, eetteröidyllä hydroksyylillä, esimerkiksi alempialkoksilla, esim. metoksilla tai etoksilla, esteröidyllä hydroksyylillä, esimerkiksi alempialkanoyylioksilla, esim. asetyyli-

oksilla, halogeenilla, esim. kloorilla, karboksyylillä, esteröidyllä karboksyylillä, esim. alempialkoksikarbonyylillä, esim. metoksikarbonyylillä, sulfolla, amidoidulla sulfolla, aminolla, mono- tai dialkyyliaminolla, esim. metyyliaminolla tai etyyliaminolla tai asyyliaminolla, esimerkiksi alempialkanoyyliaminolla, esim. asetyyliaminolla substituoitu alempialkyyli, esim. hydroksimetyyli, 2-hydroksietyyli, metoksimetyyli, 2-asetoksietyyli, 2-kloorietyyli, karboksimetyyli, 2-karboksietyyli, etoksikarbonyylimetyyli, 2-etoksikarbonyylietyyli, sulfometyyli, 2-sulfoetyyli, sulfamoyylimetyyli, 2-sulfamoyylietyyli, 2-aminoetyyli, 2-dimetyyliaminoetyyli tai 2-asetyyliaminoetyyli.

Sykloalifaattinen hiilivetytähde Y on esimerkiksi sykloalkyyli, jossa on 3-8, erityisesti 3-6 hiiliatomia, esim. syklopropyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli tai se on sykloalkenyyli, jossa on 3-8, erityisesti 3-6 hiiliatomia, esim. 1-sykloheksenyyli tai 1,4-sykloheksadienyyli.

Sykloalifaattis-alifaattinen hiilivetytähde Y on esimerkiksi jokin mainituista alifaattisista tähteistä, joka on substituoitu jollain mainituista sykloalifaattisista tähteistä, esim. syklopropyylimetyyli tai -etyyli tai sykloheksyylimetyyli tai -etyyli.

Aromaattinen hiilivetytähde Y on esimerkiksi fenyyli.

Aromaattis-alifaattinen hiilivetytähde Y on esimerkiksi jokin mainituista alifaattisista tähteistä, joka on substituoitua esimerkiksi fenyylillä, esim. bentsyyli tai fenetyyli.

Heterosyklinen tähde Y on esimerkiksi monosyklinen atsa-, tia-, oksa-, tiatsa-, tiadiatsa-, diatsa- tai tetra-atsasyklinen tähde, joka on luonteeltaan aromaattinen.

Heterosyklinen tähde Y on ensi sijassa aromaattinen monoatsa-, monotia- tai mono-oksasyklinen tähde, esimerkiksi pyridinium, tienyyli, esim. 2- tai 3-tienyyli, tai furyyli, esim. 2- tai 3-furyyli, monosyklinen tiatsa-, tiadiatsa-, diatsa- tai tetra-atsasyklinen tähde, esim. tiatsolyyli, esim. 2-tiatsolyyli, isotiatsolyyli, esim. 2- tai 4-isotiatsolyyli, tiadiatsolyyli, esim. 1,2,4-tiadiatsol-3-yyli tai

1,3,4-tiadiatsol-2-yyli, imidatsolyyli, esim. 2-imidatsolyyli tai tetratsolyyli, esim. 1- tai 5-tetratsolyyli.

Mainitun heterosyklisen tähteen Y substituentteja ovat esimerkiksi alempialkyyli, erityisesti metyyli, sekä etyyli, n-propyyli, isopropyyli tai suoraketjuinen tai haarautunut butyyli, tai alempialkyyli, joka on substituoitu hydroksilla, esteröidyllä hydroksilla, esim. alempialkanoyylioksilla, halogeenilla, esim. kloorilla, suolan muodossa olevalla fosfonolla, joka mahdollisesti on esteröity yhdellä tai kahdella alempialkyyliryhmällä, karboksilla, esteröidyllä karboksilla, esim. alempialkoksikarbonyylillä, sulfolla, amidoidulla sulfolla, aminolla, mono- tai dialempialkyyliaminolla, asyyliaminolla, esim. alempialkanoyyliaminolla, tai karboksilla tai halogeenilla substituoidulla alempialkanoyyliaminolla, esimerkiksi 2-hydroksietyyli, 2-asetoksietyyli, 2-kloorietyyli, karboksimetyyli, 2-karboksietyyli, etoksikarbonyylimetyyli, 2-etoksikarbonyylietyyli, sulfometyyli, 2-sulfoetyyli, sulfamyylimetyyli, 2-sulfamyylietyyli, 2-aminoetyyli, 2-dimetyyliaminoetyyli, 2-asetyyliaminoetyyli, 3-karboksipropionyyliamino tai 3-klooripropionyyliamino.

Heterosylisen tähteen Y substituentteja ovat myös funktionaaliset ryhmät tai muunnetut, esim. suojatut funktionaaliset ryhmät, esim. halogeeni, esim. fluori, kloori tai bromi, substituoimaton tai substituoitu amino, esim. substituoimaton tai alempialkyylillä mono- tai disubstituoitu amino, esim. amino, metyyliamino tai dimetyyliamino, asyyliamino, esim. alempialkanoyyliamino tai alempialkyylisulfonyyliamino tai halogeenilla tai karboksilla substituoitu alempialkanoyyliamino, esim. asetyyliamino, metyylisulfonyyliamino tai tai etyylisulfonyyliamino, 3-klooripropionyyliamino tai 3-karboksipropionyyliamino, nitro, hydroksi, alempialkoksi, esim. metoksi etai etoksi, karboksi, esteröity karboksi, esim. alempialkoksikarbonyyli, esim. metoksikarbonyyli tai etoksikarbonyyli, mahdollisesti substituoitu, esim. mono- tai dialempialkyloitu karbamoyyli, esim. metyylikarbamoyyli tai dimetyylikarbamoyyli tai syaani, sekä okso tai oksido.

Edullisia substituoimattomia tai substituoituja hete-

rosyklyylitähteitä Y ovat esimerkiksi tienyyli, esim. 2- tai 3-tienyyli, furyyli, esim. 2- tai 3-furyyli, tetratsolyyli, esim. 1-tetratsolyyli, aminotiatsolyyli, esim. 2-amino-4-tiatsolyyli, aminotiadiatsolyyli, esim. 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli ja N-alempialkyyliaminotiadiatsolyyli, esim. 5-N-metyyliamino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli.

Heterosyklis-alifaattinen tähde Y on esimerkiksi jokin mainituista alifaattisista tähteistä, esim. metyyli, joka on substituoitu jollain mainituista heterosyklisistä tähteistä, esim. tetratsolyylillä, esim. tetratsol-5-yylimetyyli.

Alempialkyyliryhmä R_1 sisältää 1-4 hiiliatomia ja on esimerkiksi etyyli, propyyli, butyyli tai erityisesti metyyli.

Alempialkoksiryhmä R_1 sisältää 1-4 C-atomia ja on esimerkiksi metoksi, etoksi, propoksi tai butoksi.

R_1:n tarkoittaessa halogeenia se on fluori, bromi tai jodi ja mieluimmin kloori.

Esteröity hydroksi- tai merkaptoryhmä R_2 on esteröity alempialifaattisella karboksyylihapolla tai mahdollisesti N-substituoidulla karbamiinihapolla.

Alempialifaattisella karboksyylihapolla esteröity hydroksiryhmä R_2 on erityisesti alempialkanoyylioksi, esim. asetyylioksi, myös formyylioksi, propionyylioksi, valeryylioksi, heksanoyylioksi, heptanoyylioksi, pivaloyylioksi tai asetoasetoksi.

Alempialifaattisella karboksyylihapolla esteröity merkaptoryhmä R_2 on erityisesti alempialkanoyylitio, esim. asetyylitio, formyylitio, propionyylitio, valeroyylitio, heksanoyylitio, heptanoyylitio tai pivaloyylitio.

Mahdollisesti N-substituoidulla karbamiinihapolla esteröidyssä hydroksi- tai merkaptoryhmässä R_2 ovat N-substituentit erityisesti substituoimattomia tai halogeenilla, esim. kloorilla tai alempialkanoyylioksilla, esim. asetoksilla tai propionyylioksilla substituoituja alempialkyylejä, esim. metyyli, etyyli, 2-kloorietyyli tai 2-asetoksietyyli.

Mahdollisesti N-substituoidulla karbamiinihapolla esteröity hydroksiryhmä R_2 on esim. karbamoyylioksi, N-metyylikarbamoyylioksi, N-etyylikarbamoyylioksi, N-(2-kloorietyy-

li)-karbamoyylioksi tai N-(2-asetoksietyyli)-karbamoyylioksi.

Mahdollisesti N-substituoidulla karbamiinihapolla esteröity merkaptoryhmä R_2 on esim. karbamoyylitio, N-metyylikarbamoyylitio, N-etyylikarbamoyylitio, N-(2-kloorietyyli)-karbamoyylitio tai N-(2-asetoksietyyli)-karbamoyylitio.

Eetteröity hydroksi- tai merkaptoryhmä R_2 on esimerkiksi alifaattisella hiilivetytähteellä eetteröity ja on erityisesti alempialkoksi, jossa on 1-4 C-atomia, ensi sijassa metoksi, sekä etoksi, n-propyylioksi tai isopropyylioksi, myös suoraketjuinen tai haarautunut butyylioksi tai alempialkyylitio, jossa on 1-4 C-atomia, ensi sijassa metyylitio, sekä etyylitio, n-propyylitio tai isopropyylitio, myös suoraketjuinen tai haarautunut butyylitio.

Eetteröity merkaptoryhmä R_2 on eetteröity erityisesti substituoimattomalla tai substituoidulla heterosyklisellä tähteellä, jossa on 1-4 typpiheteroatomia ja mahdollisesti lisäksi happi- tai rikkiheteroatomi ja joka on rengashiiliatomin välityksellä sitoutunut merkaptoryhmän rikkiatomiin.

Tällainen heterosyklinen tähde on erityisesti substituoimaton tai substituoitu, monosyklinen, viisijäseninen ja kuusijäseninen diatsa-, triatsa-, tetra-atsa-, tiatsa-, tiadiatsa-, tiatriatsa-, oksatsa- tai oksadiatsasyklinen tähde, joka on luonteeltaan aromaattinen.

Tällaisen heterosyklisen tähteen substituentit ovat samat kuin jo edellä heterosyklisen tähteen Y yhteydessä mainitut substituentit.

Heterosyklyylitioryhmä R_2, jossa heterosyklinen tähde tarkoittaa monosyklistä, viisijäsenistä tähdettä, on mm. imidatsolyylitio, esim. 2-imidatsolyylitio, substituoimaton tai alempialkyylillä ja/tai fenyylillä substituoitu triatsolyyli, esim. 1H-1,2,3-triatsol-5-yylitio, 1-metyyli-1H-1,2,3-tiratsol-4-yylitio, 1H-1,2,4-triatsol-3-yylitio, 5-metyyli-1H-1,2,4-triatsol-3-yylitio tai 4,5-dimetyyli-4H-1,2,4-triatsol-3-yylitio, substituoimaton tai edellä esitetyllä tavalla substituoitu tetratsolyylitio, esim. 1H-tetratsol-5-yylitio, 1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitio, suolan muodossa, esim. natriumsuolana, oleva tai mahdollisesti yhdellä tai kahdella

alempialkyyli-, esim. etyyliryhmällä esteröity 1-fosfonometyyli-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-(2-karboksietyyli)-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-(2-sulfoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitio tai 1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitio, substituoimaton tai alempialkyylillä substituoitu tiatsolyylitio tai isotiatsolyylitio, esim. 2-tiatsolyylitio, 4,5-dimetyyli-2-tiatsolyylitio, 3-isotiatsolyylitio, 4-isotiatsolyylitio tai 5-isotiatsolyylitio, erityisesti substituoimaton tai edellä esitetyllä tavalla substituoitu tiadiatsolyylitio, esim. 1,2,3-tiadiatsol-4-yylitio, 1,2,3-tiadiatsol-5-yylitio, 1,3,4-tiadiatsol-2-yylitio, 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yylitio, 1,2,4-tiadiatsol-5-yylitio tai 1,2,5-tiadiatsol-3-yylitio, tiatriatsolyylitio, esim. 1,2,3,4-tiatriatsol-5-yylitio, substituoimaton tai edellä esitetyllä tavalla substituoitu oksatsolyylitio tai iso-oksatsolyylitio, esim. 5-oksatsolyylitio, 4-metyyli-5-oksatsolyylitio, 2-oksatsolyylitio tai 3-metyyli-5-iso-oksatsolyylitio ja substituoimaton tai edellä esitetyllätavalla substituoitu oksadiatsolyylitio, esim. 1,2,4-oksadiatsol-5-yylitio tai 2-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yylitio.

Heterosyklyylitioryhmä R_2, jossa heterosyklinen tähde tarkoittaa monosyklistä, kuusijäsenistä tähdettä, sisältää 1-3 typpiatomia ja on esimerkiksi substituoimaton tai alempialkyylillä, esim. metyylillä, karboksialempialkyylillä, esim. karboksimetyylillä tai sulfoalempialkyylillä, esim. sulfometyylillä substituoitu 5,6-diokso-tetrahydro-as-triatsinyylitio, esim. 1- tai 2-metyyli-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitio, 4-metyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitio, 1- tai 2-karboksimetyyli-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitio, 4-karboksimetyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitio, 1- tai 2-sulfometyyli-5,6,-diokso-1,2,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitio tai 4-sulfometyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitio.

Kvaternäärinen ammoniumryhmä R_2 on tertiäärisestä orgaanisesta emäksestä, esimerkiksi alifaattisesta amiinista

tai mieluimmin substituoimattomasta tai substituoidusta, heterosyklisestä typpiemäksestä johdettu ja se on typpiatomin välityksellä sitoutunut kefemrungon 3-asemassa olevaan metyleeniryhmään. Positiivinen varaus kvaternäärisessä typpiatomissa kompensoituu esimerkiksi kefemrungon 4-asemassa olevalla, negatiivisesti varautuneella karboksylaattiryhmällä.

Kvaternäärinen ammoniumryhmä R_2, joka on johdettu alifaattisesta amiinista, on esimerkiksi trialempialkyyliammonium, esim. trimetyyli- tai trietyyliammonium.

Kvaternäärinen ammoniumryhmä R_2, joka on johdettu substituoimattomasta tai substituoidusta heterosyklisestä typpiemäksestä, on esimerkiksi substituoimaton tai alempialkyylillä, esim. metyylillä tai etyylillä, alempialkenyylillä, esim. vinyylillä tai allyylillä, karboksialempialkyylillä, esim. karboksimetyylillä, alempialkoksikarbonyylialempialkyylillä, esim. metoksikarbonyylimetyylillä, sulfoalempialkyylillä, esim. sulfometyylillä, aminoalempialkyylillä, esim. 2-aminoetyylillä tai dialempialkyyliaminoalempialkyylillä, esim. 2-dimetyyliaminoetyylillä 2-asemassa substitutoitu 1-pyratsolium, esim. 2-metyyli- tai 2-etyyli-1-pyratsolium, 2-allyyli- tai 2-vinyyli-1-puratsolium, 2-karboksimetyyli-1-pyratsolium, 2-metoksikarbonyylimetyyli-1-pyratsolium, 2-sulfometyyli-1-pyratsolium, 2-(2-aminoetyyli)-1-pyratsolium tai 2-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1-pyratsolium.

Kvaternäärinen ammoniumryhmä R_2, joka on johdettu substituoimattomasta tai substituoidusta heterosyklisestä typpiemäksestä, on myös esimerkiksi substituoimaton tai alempialkyylillä, esim. metyylillä tai etyylillä, karboksialempialkyylillä, esim. karboksimetyylillä tai dialempialkyyliaminoalempialkyylillä, esim. 2-dimetyyliaminoetyylillä 3-asemassa substituoitua 1-triatsolium, esim. 3-metyyli-1-triatsolium, 3-karboksimetyyli-1-triatsolium tai 3-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1-triatsolium.

Kvaternäärinen ammoniumryhmä R_2, joka on johdettu substituoimattomasta tai substituoidusta heterosyklisestä typpiemäksestä, on myös esimerkiksi substituoimaton tai alempial-

kyylillä, esim. metyylillä, karbamoyylillä, alempialkyylikarbamoyylillä, esim. metyylikarbamoyylillä, hydroksialempialkyylillä, esim. hydroksimetyylillä, alempialkoksialempialkyylillä, esim. metoksimetyylillä, syaanialempialkyylillä, esim. syaanimetyylillä, karboksialempialkyylillä, esim. karboksimetyylillä, sulfoalempialkyylillä, esim. 2-sulfoetyylillä, karboksialempialkenyleenillä, esim. 2-karboksivinyylillä, karboksialempialkyylitiolla, esim. karboksimetyylitiolla, tiokarbamoyylillä, halogeenilla, esim. bromilla tai kloorilla, karboksilla, sulfolla tai syaanilla mono- tai disubstituoitu pyridinium, esim. alempialkyylipyridinium, esim. 2-, 3- tai 4-metyylipyridinium tai 2-, 3- tai 4-etyylipyridinium, karbamoyylipyridinium, esim. 3- tai 4-karbamoyylipyridinium, alempialkyylikarbamoyylipyridinium, esim. 3- tai 4-metyylikarbamoyylipyridinium, dialempialkyylikarbamoyylipyridinium, esim. 3- tai 4-dimetyylikarbamoyylipyridinium, hydroksialempialkyylipyridinium, esim. 3- tai 4-hydroksimetyylipyridinium, alempialkoksialempialkyylipyridinium, esim. 4-metoksimetyylipyridinium, syaanialempialkyylipuridinium, esim. 3-syaanimetyylipyridinium, karboksialempialkyylipyridinium, esim. 3-karboksimetyylipyridinium, sulfoalempialkyylipyridinium, karboksialempialkenyylipyridinium, esim. 3-(2-karboksivinyyli)-pyridinium, esim. 4-(2-sulfoetyylipyridinium), karboksialempialkyylitiopyridinium, esim. 4-karboksimetyylitiopyridinium, tiokarbamoyylipyridinium, esim. 4-tiokarbamoyylipyridinium, halogeenipyridinium, esim. 3-bromi- tai 4- bromipyridinium, karboksipyridinium, esim. 4-karboksipyridinium, sulfopyridinium, esim. 3-sulfopyridinium, syaanipyridinium, esim. 3-syaanipyridinium, karboksialempialkyyli-karbamoyylipyridinium, esim. 3-karboksi-metyyli-4-karbamoyylipyridinium, amino-karbamoyylipyridinium, esim. 2-amino-5-karbamoyylipyridinium, karboksi-karbamoyylipyridinium, esim. 3-karboksi-4-karbamoyylipyridinium, syaani-halogeenimetyylipyridinium, esim. 3-syaani-4-trifluorimetyylipyridinium ja amino-karboksipyridinium, esim. 2-amino-3-karboksipyridinium.

Kvaternäärinen ammoniumryhmä R_2 on mieluimmin 2-alem-

pialkyyli-1-pyratsolium, esim. 2-metyyli-1-pyratsolium, 2-karboksialempialkyyli-1-pyratsolium, esim. 2-karboksimetyyli-1-pyratsolium, 3-alempialkyyli-1-triatsolium, esim. 3-metyyli-1-triatsolium tai substituoimaton tai hydroksialempialkyylillä, esim. hydroksimetyylillä, karboksilla, karboksialempialkyylillä, esim. karboksimetyylillä, halogeenilla, esim. kloorilla tai bromilla tai karbamoyylillä substituoitu pyridinium, esim. 3- tai 4-hydroksimetyylipyridinium, 4-karboksipyridinium, 3- tai 4-karboksimetyylipyridinium, 3- tai 4-klooripyridinium, 3- tai 4-bromipyridinium tai 3- tai 4-karbamoyylipyridinium.

Alempialkoksi R_3 on esimerkiksi metoksi, myös etoksi, n-propyylioksi, isopropyylioksi tai n-butyylioksi.

R_4:n tarkoittaessa "suojattua karboksyyliä" on se fysiologisissa olosuhteissa poislohkaistavissa oleva karboksyyli tai jäljempänä kuvatuilla suojaryhmillä esteröity karboksyyli.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä esiintyvät funktionaaliset ryhmät, erityisesti karboksyyli- ja amino-, myös hydroksi- ja sulforyhmät ovat mahdollisesti suojatut tavallisilla suojaryhmillä (conventional protecting groups), joita käytetään penisilliini-, kefalosporiini- ja peptidikemiassa.

Tällaiset suojaryhmät ovat helposti, toisin sanoen ilman ei toivottuja sivureaktioita, esimerkiksi solvolyyttisesti, pelkistäen, fotolyyttisesti tai myös fysiologisissa olosuhteissa poislohkaistavissa.

Tällaisia suojaryhmiä sekä niiden poislohkaisua on kuvattu esimerkiksi seuraavissa julkaisuissa: "protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London. New York, 1973; "Pprotective Groups in Organic Chemistry", Willy, New York, 1974; "The Peptides", Vol. 1, Schröder and Lubke, Academic Press, London, New York, 1965 sekä "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4. Auflage, Bd. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

Niinpä karboksyyliryhmät, esim. karboksyyliryhmä R_4 tai karboksyyliryhmä α-aminokarbonihapporyhmittymässä, myös tähteissä R_1 ja Y esiintyvät karboksyyliryhmät, ovat suoja-

tut tavalliseen tapaan esteröidyssä muodossa, jolloin tällaiset esteriryhmittymät ovat helposti poislohkaistavissa lievissä olosuhteissa. Tällä tavalla suojattuja karboksyyliryhmiä ovat ensi sijassa alempialkyyliryhmillä esteröidyt, jotka ovat 1-asemassa haarautuneita tai 1- tai 2-asemassa sopivilla substituenteilla substituoituja.

Edullisia suojattuja karboksyyliryhmiä, jotka on esteröity 1-asemassa haaratuneella alempialkyylillä, ovat esimerkiksi tert.-alempialkoksikarbonyyli, esim. tert.-butyylioksikarbonyyli, aryylimetoksikarbonyyli, jossa on yksi tai kaksi aryylitähdettä, joissa aryyli tarkoittaa substituoimatonta tai esim. alempialkyylillä, esim. tert.-alempialkyylillä, esim. tert.-butyylillä, alempialkoksilla, esim. metoksilla, hydroksilla, halogeenilla, esim. kloorilla ja/tai nitrolla mono- tai polysubstituoitua fenyyliä, esimerkiksi substituoimatont tai esim. edellä esitetyllä tavalla substituoitu bentsyylioksikarbonyyli, esim. 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli tai 4-metoksibentsyylioksikarbonyyli, tai substituoimaton tai esim. edellä esitetyllä tavalla substituoitua difenyylimetoksikarbonyyli, esim. difenyylimetoksikarbonyyli tai di-(4-metoksifenyyli)-metoksikarbonyyli.

Edullisia, suojattuja karboksyyliryhmiä, jotka on esteröity 1- tai 2-asemassa sopivasti substituoidulla alempialkyylillä, ovat esimerkiksi 1-alempialkoksialempialkoksikarbonyylit, esim. metoksimetoksikarbonyyli, 1-metoksietoksikarbonyyli tai 1-etoksimetoksikarbonyyli, 1-alempialkyylitioalempialkoksikarbonyylit, esim. 1-metyylitiometoksikarbonyyli tai 1-etyylitioetoksikarbonyyli, aroyylimetoksikarbonyylit, joissa aroyyliryhmä on substituoimaton tai esim. halogeenilla, kuten bromilla substituoitua bentsoyyli, esim. fenasyylioksikarbonyyli, sekä 2-halogeenialempialkoksikarbonyytli, esim. 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, 2-bromietoksikarbonyyli tai 2-jodietoksikarbonyyli. Karboksyyliryhmät ovat myös suojatut orgaanisina silyylioksikarbonyyliryhminä.

Silyylioksikarbonyyliryhmä on esimerkiksi trialempialkyylisilyylioksikarbonyyliryhmä, esim. trimetyylisilyylioksikarbonyyli. Silyylioksikarbonyyliryhmän piiatomi voi myös

olla substituoitua ainoastaan kahdella alempialkyyliryhmällä, esim. metyyliryhmällä ja toisen kaavan I mukaisen molekyylin karboksyyliryhmällä tai aminoryhmällä.

Yhdisteitä, jotka sisältävät tällaisia suojaryhmiä, voidaan valmistaa esim. käyttämällä silylointiaineena dimetyylikloorisilaania.

Edullisia, suojattuja karboksyyliryhmiä ovat tert.-alempialkoksikarbonyylit, kuten tert.-butyylioksikarbonyyli ja ensi sijassa mahdollisesti esim. edellä esitetyllä tavalla substituoidut bentsyylioksikarbonyylit, kuten esim. 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli tai difenyylimetoksikarbonyyli.

Fysiologisissa olosuhteissa poislohkaistavissa oleva esteröity karboksyyliryhmä R_4 on ensi sijassa asyylioksimetoksikarbonyyliryhmä, jossa asyyli tarkoittaa esim. orgaanisen karboksyylihapon, ensi sijassa mahdollisesti substituoidun alempialkaanikarboksyylihapon asyyliryhmää, tai jossa asyylioksimetyyli muodostaa laktonin tähteen. Tällaisia ryhmiä ovat alempialkanoyylioksimetoksikarbonyylit, esim. asetyylioksimetoksikarbonyyli tai pivaloyylioksimetoksikarbonyyli, alempialkoksikarbonyylioksialempialkoksikarbonyylit, esim. 1-etyylioksikarbonyylioksietyylioksikarbonyyli, aminoalempialkanoyylioksimetoksikarbonyylit, erityisesti α-aminoalempialkanoyylioksimetoksikarbonyylit, esim. glysyylioksimetoksikarbonyyli, L-valyylioksimetoksikarbonyyli tai L-leusyylioksimetoksikarbonyyli, myös ftalidyylioksikarbonyylit, esim. 2-ftalidyylioksikarbonyyli tai indanyylioksikarbonyylit, esim. 5-indanyylioksikarbonyyli.

Aminoryhmät, esim. α-aminokarboniryhmittymän aminoryhmä sekä tähteissä R_1 ja Y esiintyvät aminoryhmät voivat olla suojatut esim. helposti poislohkaistavan asyyliamino-, aryylimetyyliamino-, eetteröidyn merkaptoamino-, 2-asyylialempialk-1-enyyliamino- tai silyyliaminoryhmän muodossa.

Helposti poislohkaistavissa olevassa asyyliaminoryhmässä on asyyli esimerkiksi orgaanisen karboksyylihapon, jossa on enintään 18 hiiliatomia, asyyliryhmä, erityisesti substituoimattoman tai esim. halogeenilla tai aryylillä substituoidun alkaanikarboksyylihapon tai substituoimattoman

tai esim. halogeenilla, alempialkoksilla tai nitrolla substituoidun bentsoehapon tai hiilihappopuoliesterin asyyliryhmä. Tällaisia asyyliryhmiä ovat esimerkiksi alempialkanoyylit, esim. formyyli, asetyyli tai propionyyli, halogeenialempialkanoyylit, esim. 2-halogeeniasetyyli, erityisesti 2-kloori-, 2-bromi-, 2-jodi-, 2,2,2-trifluori- tai 2,2,2-triklooriasetyyli, substituoimattomat tai esim. halogeenilla, alempialkoksilla tai nitrolla substituoidut bentsoyylit, esim. bentsoyyli, 4-klooribentsoyyli, 4-metoksibentsoyyli tai 4-nitrobentsoyyli tai alempialkyylitähteen 1-asemassa haarautuneet tai 1- tai 2-asemassa sopivasti substituoidut alempialkoksikarbonyylit.

Alempialkyylitähteen 1-asemassa haarautunut alempialkoksikarbonyyli on esimerkiksi tert.-alempialkoksikarbonyyli, esim. tert.-butyylioksikarbonyyli, aryylimetoksikarbonyyli, jossa on yksi tai kaksi aryylitähdettä, jossa aryyli tarkoittaa mieluimmin substituoimatonta tai esim. alempialkyylillä, erityisesti tert.-alempialkyylillä, esim. tert.-butyylillä, alempialkoksilla, esim. metoksilla, hydroksilla, halogeenilla, esim. kloorilla ja/tai nitrolla mono- tai polysubstituoitua fenyyliä, esimerkiksi substituoimaton tai substituoitu bentsyylioksikarbonyyli, esim. 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli tai substituoimaton tai substituoitu difenyylimetoksikarbonyyli, esim. bentshydryylioksikarbonyyli tai di-(4-metoksifenyyli)-metoksikarbonyyli.

1- tai 2-asemassa sopivasti substituoitu alempialkoksikarbonyyli on esimerkiksi trialempialkyylisilyylioksikarbonyyli, esim. trimetyylisilyylioksikarbonyyli, aroyylimetoksikarbonyyli, jossa aroyyli tarkoittaa substituoimatonta tai esim. halogeenilla, esim. bromilla substituoitua bentsoyyliä, esim. fenasyylioksikarbonyyli, 2-halogeenialempialkoksikarbonyyli, esim. 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, 2-bromietoksikarbonyyli tai 2-jodietoksikarbonyyli tai 2-(trisubstituoitu silyyli)-etoksikarbonyyli, jossa substituentit, toisistaan riippumatta, kulloinkin tarkoittavat substituoimatonta tai esim. alempialkyylillä, alempialkoksilla, aryylillä, halogeenilla tai nitrolla substituoitua alifaattista, aralifaat-

tista, sykloalifaattista tai aromaattista hiilivetytähdettä, jossa on enintään 15 hiiliatomia, esim. substituoimatonta tai edellä esitetyllä tavalla substituoitua alempialkyyliä, fenyylialempialkyyliä, sykloalkyyliä tai fenyyliä, esimerkiksi 2-trialempialkyylisilyylietoksikarbonyyli, esim. 2-trimetyylisilyylietoksikarbonyyli tai 2-(di-n-butyylimetyylisilyyli)-etoksikarbonyyli tai 2-triaryylisilyylietoksikarbonyyli, esim. 2-trifenyylisilyylietoksikarbonyyli.

Muina aminosuojaryhminä kysymykseen tulevia asyyliryhmiä ovat myös orgaanisten fosfori-, fosfoni- tai fosfiinihappojen asyyliryhmät, kuten dialempialkyylifosforyylit, esim. dimetyylifosforyyli, dietyylifosforyyli, di-n-propyylifosforyyli tai di-isopropyylifosforyyli, disykloalkyylifosforyylit, esim. disykloheksyylifosforyyli, difenyylifosforyyli, substituoimattomat tai esim. nitrolla substituoidut difenyylialempialkyylifosforyylit, esim. dibentsyylifosforyyli tai di-4-nitrobentsyylifosforyyli, fenyylioksifenyylifosfonyylit, dialempialkyylifosfinyylit, esim. dietyylifosfinyyli, myös difenyylifosfinyylit.

Aryylimetyyliaminoryhmässä, joka tarkoittaa mono-, di- tai erityisesti triaryylimetyyliaminoa, ovat aryylitähteet erityisesti fenyylitähteitä. Tällaisia ryhmiä ovat esimerkiksi bentsyyli-, difenyylimetyyli- ja erityisesti trityyliamino.

Eetteröidyssä merkaptoaminoryhmässä on eetteröity merkaptoryhmä ensi sijassa aryylitio tai aryylialempialkyylitio, jossa aryyli on erityisesti substituoimaton tai esim. alempialkyylillä, esim. metyylillä tai tert.-butyylillä, alempialkoksilla, esim. metoksilla, halogeenilla, esim. kloorilla ja/tai nitrolla substituoitu fenyyli. Tällainen aminosuojaryhmä on esim. 4-nitrofenyylitio.

Aminosuojaryhmänä käyttökelpoisessa 2-asyylialempialk-1-en-yyliryhmässä on asyyli esim. alempialkaanikarbonihapon, substituoimattoman tai esim. alempialkyylillä, esim. metyylillä tai tert.-butyylillä, alempialkoksilla, esim. metoksilla, halogeenilla, esim. kloorilla ja/tai nitrolla substituoidun bentsoehapon tai erityisesti hiilihappopuoliesterin,

esim. hiilihappoalempialkyylipuoliesterin asyyliryhmä. Tällaisia aminosuojaryhmiä ovat ensi sijassa 1-alempialkanoyyli-prop-1-en-2-yylit, esim. 1-asetyyliprop-1-en-2-yyli tai 1-alempialkoksikarbonyyliprop-1-en-2-yylit, esim. 1-etoksikarbonyyliprop-1-en-2-yyli.

Silyyliaminoryhmä on esimerkiksi trialempialkyylisilyyliaminoryhmä, esim. trimetyylisilyyliamino. Silyyliaminoryhmän piiatomi voi myös olla substituoitua ainoastaan kahdella alempialkyyliryhmällä, esim. metyyliryhmällä, ja toinen kaavan I mukaisen molekyylin aminoryhmällä tai karboksyyliryhmällä. Tällaisia suojaryhmiä sisältäviä yhdisteitä voidaan valmistaa esim. käyttämällä silylointiaineena dimetyylidikloorisilaania.

Aminoryhmä voi olla suojattu myös protonoidussa muodossa. Anioneina kysymykseen tulevat ensi sijassa vahvojen, epäorgaanisten happojen, kuten halogeenivetyhappojen anionit, esim. kloori- tai bromianioni, tai orgaanisten sulfonihappojen, kuten p-tolueenisulfonihapon anioni.

Edullisia aminosuojaryhmiä ovat hiilihappopuoliestereiden asyylitähteet, erityisesti tert.-butyylioksikarbonyyli, substituoimattomat tai esim. edellä esitetyllä tavalla substituoidut bentsyylioksikarbonyylit, esim. 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli tai difenyylimetoksikarbonyylit, 2-halogeenialempialkoksikarbonyylit, esim. 2,2,2-trikloorietoksikarbonyylit, myös trityyli tai formyyli.

Hydroksiryhmät, esim. tähteissä R_1 ja Y esiintyvät hydroksiryhmät voivat olla suojatut esimerkiksi asyyliryhminä, esim. halogeenilla substituoituna alempialkanoyylinä, esim. 2,2-diklooriasetyylinä tai erityisesti suojattujen aminoryhmien yhteydessä mainituilla hiilihappopuoliestereiden asyylitähteillä. Edullisia hydroksisuojaryhmiä ovat esimerkiksi 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, orgaaniset silyylitähteet, joissa esiintyvät edellä mainitut substituentit, myös helposti poislohkaistavissa olevat eetteröivät ryhmät, kuten tert.-alempialkyylit, esim. tert.-butyyli, 2-oksa- tai 2-tia-alifaattiset tai -sykloalifaattiset hiilivetytähteet, esimerkiksi 1-alempialkoksialempialkyylit tai 1-alempialkyy-

litioalempialkyylit, esim. metoksimetyyli, 1-metoksietyyli, 1-etoksietyyli, 1-metyylitiometyyli, 1-metyylitioetyyli tai 1-etyylitioetyyli, tai 2-oksa- tai 2-tiasykloalkyylit, joissa on 5-7 rengasatomia, esim. 2-tetrahydrofuryyli tai 2-tetrahydropyranyyli tai vastaavat tia-analogit, sekä substituoimattomat tai substituoidut 1-fenyylialempialkyylit, esim. substituoimaton tai substituoitu bentsyyli tai difenyylimetyyli, jolloin fenyylitähteet ovat substituoidut esimerkiksi halogeenilla, kuten kloorilla, alempialkoksilla, esim. metoksilla ja/tai nitrolla.

Sulforyhmät, esim. tähteissä R_1 ja Y esiintyvät sulforyhmät ovat mieluimmin alifaattisella, sykloalifaattisella, sykloalifaattis- alifaattisella, aromaattisella tai aralifaattisella alkoholilla, esim. alempialkanolilla tai silyyliryhmällä, esim. trialempialkyylisilyylillä esteröidyt. Sulfonryhmä on suojattu vastaavalla tavalla kuin karboksiryhmä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden suoloja ovat ensi sijassa kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset, myrkyttömät suolat.

Tällaisia suoloja muodostetaan esimerkiksi kaavan I mukaisissa yhdisteissä esiintyvistä happamista ryhmistä, esim. karboksyyli- tai sulforyhmistä ja näitä suoloja ovat ensi sijassa metalli- tai ammoniumsuolat, esimerkiksi alkalimetalli- ja maa-alkalimetalli-, esim. natrium-, kalium-, magnesium- tai kalsiumsuolat, sekä ammoniumsuolat, jotka muodostetaan ammoniakilla tai sopivilla orgaanisilla amiineilla, jolloin suolan muodostuksessa kysymykseen tulevat ensi sijassa alifaattiset, sykloalifaattiset, sykloalifaattis-alifaattiset tai aralifaattiset, primääriset, sekundääriset tai tertiääriset moni-, di- tai polyamiinit, sekä heterosykliset emäkset. Tällaisia emäksiä ovat esimerkiksi alempialkyyliamiinit, esim. trietyyliamiini, hydroksialempialkyyliamiinit, esim. 2-hydroksietyyliamiini, vis-(2-hydroksietyyli)-amiini tai tris-(2-hydroksietyyli)-amiini, karbonihappojen emäksiset, alifaattiset esterit, esim. 4-aminobentsoehappo-2-dietyylidiaminoetyyliesteri, alempialkyleeniamiinit, esim. 1-

etyylipiperidiini, sykloalkyyliamiinit, esim. disykloheksyyliamiini tai bentsyyliamiinit, esim. N,N'-dibentsyylietyleenidiamiini, myös pyridiinityyppiset emäkset, esim. pyridiini, kollidiini tai kinoliini.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä esiintyvät emäksiset ryhmät, esim. aminoryhmät, voivat muodostaa happoadditiosuoloja, esim. epäorgaanisten happojen, kuten suolahapon, rikkihapon tai fosforihapon kanssa tai sopivien, orgaanisten karboksyyli- tai sulfonihappojen, esim. trifluorietikkahapon kanssa, sekä aminohappojen, kuten arginiinin ja lysiinin kanssa.

Jos kaavan I mukaisissa yhdisteissä esiintyy useampia happamia ryhmiä, esim. kaksi karboksyyliryhmää, tai useampia emäksisiä ryhmiä, voidaan muodostaa mono- tai polysuoloja. Koska kaavan I mukaisilla yhdisteillä on ainakin yksi hapan ryhmä, esim. karboksyyliryhmä α-aminokarboksyylihapporyhmittymässä ja ainakin yksi emäksinen ryhmä, esim. aminoryhmä α-aminokarboksyyliryhmittymässä, voivat kaavan I mukaiset yhdisteet olla sisäisten suolojen muodossa, ts. kahtaisionisessa muodossa. Kaavan I mukaisessa yhdisteessä voivat yksi hapan ja yksi emäksinen ryhmä olla sisäisen suolan muodossa ja muut happamet ja/tai emäksiset ryhmät voivat olla esimerkiksi happoadditio- ja/tai emäsadditiosuolana.

Eristämiseen tai puhdistamiseen voidaan käyttää myös farmaseuttisesti sopimattomia suoloja. Terpauettiseen käyttöön kelpaavat ainoastaan farmaseuttisesti käyttökelpoiset, myrkyttömät suolat, jotka lisäksi ovat edullisia.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa funktionaaliset ryhmät ovat vapaassa muodossa ja karboksyyliryhmät mahdollisesti fysiologisesti poislohkaistavassa esteröidyssä muodossa, ja näiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset, myrkyttömät suolat ovat arvokkaita antibioottisesti aktiivisia aineita, joita voidaan käyttää erityisesti antibakteerisina antibiootteina. Ne ovat esimerkiksi in vitro tehokkaita gram-positiivisia ja gram-negatiivisia mikro-organismeja vastaan, mukaan lukien β-laktamaasia tuottavia kantoja vastaan, esim. kokkeja, kuten Staphylococcus aureus'ta, Strepococcus pneu-

moniae'ta, Streptococcus pyogenes'ia, Neisseria gonorrhoeae'ta ja Neisseria meningitidis'ia vastaan minimikonsentraatiossa, joka on noin 0,01- noin 64 µg/ml, enterobakteereja, kuten Escherichia coli'a, Salmonella typhimurium'ia, Klebsiella pneumoniae'ta, Proteus spp'ia, Enterobacter cloacae'ta, Serratia Marcescens'ia, Haemophilus influenzae'ta ja Pneudomonas aeruginosa'a vastaan minimikonsentraatiossa, joka on noin 0,01 - noin 64 µg/ml. In vivo annostettaessa hiirelle subkutaanisesti ovat yhdisteet tehokkaita esimerkiksi stafylokokeilla aiheutettuja systeemisiä infektioita vastaan noin 30 mg/kg:n minimiannoksilla ja enterobakteereilla aiheutettuja systeemisiä infektioita vastaan annosalueella, joka on noin 0,3 - noin 85 mg/kg.

Seuraavassa seoselityksessä osoitetaan valittujen yhdisteiden perusteella kaavan I mukaisten yhdisteiden tehokkuus:

Koeselitys:

I. Testetut yhdisteet:

Seuraaville yhdisteille testattiin antibioottinen aktiviteetti:

1. 3-asetoksimetyyli-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 1c)).

2. 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 1d)).

3. 3.(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7α-metoksi-7β-[1-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuola (esimerkki 1e)).

4. 3-(1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-dinatriumsuola (esimerkki 1f)).

5. 3-[1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli]-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 1g)).

6. 3-(1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-dinatriumsuola (esimerkki 1h)).

7. 3-(4-karbamoyylipyridiniometyyli)-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksylaatti (esimerkki 1i)).

8. 3-karbamoyylioksimetyyli-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 2d)).

9. 7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 3c)).

10. 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-(2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 5c)).

11. 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-metyyliasetamido]-4-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 5d)).

12. 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 8c)).

13. 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 8d)).

14. 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-metoksimetyyliasetamido]-4-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 12e)).

15. 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino-2-hydroksimetyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 12g)).

16. 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-

3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 9d)).

17. 3-asetoksimetyyli-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 9e)).

18. 3-[1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli]-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 9f)).

19. 3-(1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kfem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 9g)).

20. 3-(1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 9h)).

21. 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyryyliamido)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 11f)).

22. 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R,S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 10d)).

23. 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-fenyyliasetamido]-3-kefem-3-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 14b)).

24. 3-(1-metyyli-1H-tetrasol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 15b)).

25. 3-(1-metyyli-1H-tetrasol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 15c)).

26. 3-(4-karbamoyylipyridiniometyyli)-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksylaatti (esimerkki 16).

27. 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[4-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-butyyriamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 18c)).

28. 3-(2-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7α-metoksi-7β-[4-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-butyyriamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 18e)).

29. 3-asetoksimetyyli-7β-[4-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-butyyriamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 18d)).

30. 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[4-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-butyyriamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuola (esimerkki 18f)).

II. Koejärjestelyt:

A. Testattavien yhdisteiden antibioottinen aktiviteetti määritettiin in vitro agar-laimennusmenetelmässä DST-agarilla, jonka menetelmän ovat esittäneet Ericsson H.M. ja Sherris, S.C., 1971, Acta Path-Microb.Scand. Section B, Suppl. No 217, Bd. 1-90. Saadut, testattavan organismin kasvun vielä estävät minimikonsentraatiot (MIC = minimum inhibiting concentrations) on esitetty mikrogrammassa per millilitra (µg/ml) testatuille yhdisteille taulukossa 1.

B. Kemoterapeuttinen aktiviteetti in vivo systeemisiä infektioita vastaan naaras-SPF, MF_2-hiirillä määritettiin menetelmällä, jonka on esittänyt Zak O., et al. 1979, Drugs Exptl.Clin.Res. 5, 45-59. Saadut ED_{50}-arvot milligrammassa ainetta per kilogramma (mg/kg) hiirtä joukolle mikro-organismeja annostettaessa testattavia yhdisteitä oraalisesti (p.o.) tai subkutaanisesti (s.c.) on esitetty taulukossa 2.

III. Koetulokset:

Taulukko 1: Antibioottinen aktiviteetti (in vitro)

Testattava yhdiste	MIC [µg/ml]			
	Escherichia coli 205	Klebsiella pneumoniae 327	Salmonella typhimurium 277	Pseudomonas aeruginosa 799/61
1	4	4	4	4
2	1	1	1	0,5
3	1	1	1	0,5
4	1	1	0,5	0,5
5	2	2	2	1
6	2	2	1	1
7	8	8	4	1
8	1	1	1	1
9	4	8	4	16
10	1	1	1	1
11	1	1	1	1
12	0,05	0,05	0,05	0,1
13	0,02	0,05	0,02	0,05
14	8	8	2	1
15	8	2	2	1
16	0,1	0,1	0,1	0,5
17	0,002	0,002	0,002	0,1
18	0,1	0,1	0,1	0,2
19	0,2	0,2	0,2	0,1
20	0,2	0,2	0,2	0,1
21	2	2	1	0,5
22	0,02	0,1	0,1	0,1
23	2	2	1	1
24	0,1	0,2	0,1	0,1
25	0,02	0,02	0,02	0,05
26	0,2	0,5	0,2	0,5
27	1	1	1	0,5
28	1	0,5	0,5	0,2
29	32	4	2	1
30	2	0,5	0,5	0,5

Taulukko 2: Kemoterapeuttinen aktiviteetti (in vivo)

Testattava yhdiste	ED_{50} [mg/kg, s.c.]		
	Staphylococcus anvens 10B	Escherichia coli 205	Proteus morganii 2359
1	30	85	>100
2	>30	6	15
3	40	6	8
4	>30	5	10
5	30	7	10
6	20	5.5	10
7	10	30	85
8	>30	6	10
9	>30	>30	>30
10	>30	>16	12
11	30	10	5.5
12	30	1	35
13	>30	0.2	13
14	20	15	17
15	>30	12	10
16	>30	1	70
17	30	0.4	15
18	>30	n.g.	14
19	>30	n.g.	22
20	>30	n.g.	25
21	>30	5.5	5
22	>30	<1	3-10
23	>30	13	50
24	>30	≤1	5
25	≥30	0,28	ca. 3
26	15	9	10
27	>30	14	8
28	>30	4	5
29	>30	7	75
30	≥30	1,7	10

n.g.: nicht geprüft = ei kokeiltu

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa funktionaaliset ryhmät ovat suojatut, käytetään lähtöaineina valmistettaessa kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa funktionaaliset ryhmät ovat vapaassa muodossa tai fysiologisesti poislohkaistavassa muodossa.

Tämä keksintö koskee erityisesti sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa funktionaaliset ryhmät ovat vapaassa tai fysiologisesti poislohkaistavassa, suojatussa muodossa ja näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, koska pääasiassa näillä yhdisteillä on edellä esitetty aktiivisuus ja niitä voidaan käyttää edellä mainittuun tarkoitukseen.

Edullisia ovat sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa ℓ on kokonaisluku 0-2, m on kokonaisluku 0 (suora sidos) -4, n on kokonaisluku 1-4, ryhmät $-(C_mH_{2m})-$ ja $-(C_nH_{2n})-$ ovat haarautumattomia, X tarkoittaa hapeea tai ryhmää -NH-, W tarkoittaa ryhmää -CO- tai X-W yhdessä tarkoittavat ryhmää -CO-, Y tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, esim. metyyliä, substituoimatonta tai aminolla substituoitua furyyliä, tienyyliä, tiatsolyyliä tai tiadiatsolyyliä, esim. furyyliä, tienyyliä, aminotiatsolyyliä tai aminotiadiatsolyyliä, R_1 tarkoittaa vetyä, alempialkoksia, esim. metoksi tai etoksia, halogeenia, esim. klooria tai ryhmää, jonka kaava on $-CH_2-R_2$, jossa R_2 tarkoittaa alempialkanoyylioksia, esim. asetyylioksia, karbamoyylioksia, N-alempialkyylikarbamoyylioksia, substituoimatonta tai alempialkyylillä, esim. metyylillä, dialempialkyyliaminoalempialkyylillä, esim. dimetyyliaminometyylillä, karboksialempialkyylillä, esim. karboksimetyylillä, aminolla, karboksialempialkyyliaminolla, esim. 2-karboksietyyliaminolla tai karbamoyylillä substituoitua triatsolyylitioa, esim. 1H-1,2,3-triatsol-5-yylitioa; tetratsolyylitioa, esim. 1H-tetratsol-5-yylitioa, tiatsolyylitioa, tiadiatsolyylitioa, esim. 1,3,4-tiadiatsol-5-yylitioa, oksatsolyylitioa, oksadiatsolyylitioa tai 5,6-dioksotetrahydro-as-triatsinyylitioa, esim. 5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitioa tai 5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitioa, 2-alempialkyyli-1-pyratsoliumia, esim. 2-metyyli-

1-pyratsoliumia, 2-karboksialempialkyyli-1-pyratsoliumia, esim. 2-karboksimetyyli-1-pyratsoliumia, 3-alempialkyyli-1-triatsoliumia, esim. 3-metyyli-1-triatsoliumia tai substituoimatonta tai hydroksialempialkyylillä, esim. hydroksimetyylillä, karboksilla, karboksialempialkyylillä, esim. karboksimetyylillä, halogeenilla, esim. kloorilla tai bromilla tai karvamoyylillä substituoitua pyrdiniumia, esim. 3- tai 4-hydroksimetyylipyridiniumia, 4-karboksipyridiniumia, 3- tai 4-karboksimetyylipyridiniumia, 3- tai 4-bromipyridiniumia tai 3- tai 4-karbamoyylipyridiniumia, R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkoksia, esim. metoksia ja R_4 tarkoittaa karboksyyliä, pivaloyylioksimetoksikarbonyyliä tai 1-etoksikarbonyylioksietoksikarbonyyliä, tällaisten yhdisteiden hydraatit ja farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat.

Erityisen edullisia ovat sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa ℓ on 0, m on kokonaisluku 0 (suora sidos) -4, n on kokonaiskulu 1-4, ryhmät $-(C_mH_{2m})-$ ja $-(C_nH_{2n})-$ ovat haarautumattomia, X tarkoittaa happea tai ryhmää -NH-, W tarkoittaa ryhmää -CO- tai X-W yhdessä tarkoittavat ryhmää -CO-, Y tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, esim. metyyliä, furyyliä, esim. 2- tai 3-furyyliä, tienyyliä, esim. 2- tai 3-tienyyliä, aminotiatsolyyliä, esim. 2-aminotiatsol-4-yyliä tai aminotiadiatsolyyliä, esim. 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyliä, R_1 tarkoittaa vetyä, alempialkoksia, esim. metoksia, halogeenia, esim. klooria tai ryhmää, jonka kaava on $-CH_2-R_2$, jossa R_2 tarkoittaa alempialkanoyylioksia, esim. asetyylioksia, karbamoyylioksia, substituoimatonta tai alempialkyylillä, esim. metyylillä, dialempialkyyliaminoalempialkyylillä, esim. 2-dimetyyliaminoetyylillä, sulfoalempialkyylillä, esim. sulfometyylillä, karboksialempialkyylillä, esim. karboksimetyylillä tai karbamoyylillä substituoitua triatsolyylitioa, esim. 1H-1,2,3-triatsol-5-yylitioa, tetratsolyylitioa, esim. 1H-tetratsol-5-yylitioa, 1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitioa, 1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yylitioa, 1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yylitioa tai 1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitioa, tiadiatsolyylitioa, esim. 1,3,4-tiadiatsol-5-yylitioa tai 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yylitioa, 5,6-

dioksotetrahydro-as-triatsinyylitioa, esim. 2-metyyli-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitioa tai 4-metyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitioa tai substituoimatonta tai hydroksialempialkyylillä, esim. hydroksimetyylillä, karboksilla, karboksialempialkyylillä, esim. karboksimetyylillä, halogeenilla, esim. kloorilla tai bromilla tai karbamoyylillä substituoitua pyridiniumia, esim. 3- tai 4-hydroksietmyylipyridiniumia, 4-karboksipyridiniumia, 3- tai 4-karboksimetyylipyridiniumia, 3- tai 4-klooripyridiniumia, 3- tai 4-bromipyridiniumia tai 3- tai 4-karbamoyylipyridiniumia, R_3 tarkoittaa vetyä tai metoksia ja R_4 tarkoittaa karboksyyliä, tällaisten yhdisteiden hydraatit ja farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat.

Edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa ℓ on 0, m on kokonaisluku 0 (suora sidos) -3, n on 1 tai 2, ryhmä $-(C_mH_{2m})$ on haarautumaton, X tarkoittaa hapeea, W tarkoittaa ryhmää -CO- tai X-W tarkoittaa yhdessä ryhmää -CO-, Y tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, esim. metyyliä, furyyliä, esim. 2- tai 3-furyyliä, aminotiatsolyyliä, esim. 2-aminotiatsol-4-yyliä tai aminotiadiatsolyyliä, esim. 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyliä, R_1 tarkoittaa vetyä, alempialkoksia, esim. metoksia, halogeenia, esim. klooria tai ryhmää, jonka kaava on CH_2-R_2, jossa R_2 tarkoittaa alempialkanoyylioksia, esim. asetyylioksia, karbamoyylioksia, tetratsolyylitioa, esim. 1H-tetratsol-5-yylitioa, alempialkyylillä, esim. metyylillä, dialempialkyyliaminoalempialkyylillä, esim. dimetyyliaminoetyylillä, sulfoalempialkyylillä, esim. sulfometyylillä tai karboksialempialkyylillä, esim. karboksimetyylillä substituoitua tetrasolyylitioa, esim. 1-metyyli-1-tetratsol-5-yylitioa, 1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitioa, 1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yylitioa tai 1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yylitioa, tiadiatsolyylitioa, esim. 1,3,4-tiadiatsol-5-yylitioa tai alempialkyylillä, esim. metyylillä substituoitua tiadiatsolyylitioa, esim. 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yylitioa, alempialkyylillä, esim. metyylillä substituoitua 5,6-diokso-tetrahydro-as-triatsinyylitioa, esim. 2-metyyli-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahydro-as-

triatsin-3-yylitioa tai 4-metyyli-5,6,-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitioa, pyridiniumia tai hydroksialempialkyylillä, esim. hydroksimetyylillä, karboksilla, karboksialempialkyylillä, esim. karboksimetyylillä, halogeenilla, esim. kloorilla tai bromilla tai karbamoyylillä substituoitua pyridiniumia, esim. 3- tai 4-hydroksimetyylipyridiniumia, 4-karboksipyridiniumia, 3- tai 4-karboksimetyylipyridiniumia, 3- tai 4-klooripyridiniumia, 3- tai 4-bromipyridiniumia tai 3- tai 4-karbamoyylipyridiniumia, R_3 tarkoittaa vetyä tai metoksia ja R_4 tarkoittaa karboksyyliä, tällaisten yhdisteiden hydraatit ja farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat.

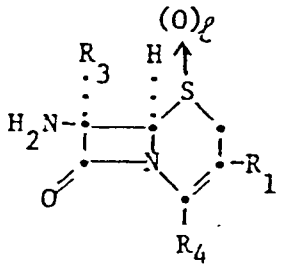
Keksintö koskee erityisesti esimerkeissä kuvattuja kaavan I mukaisia yhdisteitä, niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja sekä esimerkeissä kuvattuja lähtöaineita ja välituotteita.

Ennen kaikkea keksintö koskee koeselitykseen valittuja, kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden enantiomeerien farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja.

Valmistusmenetelmät:

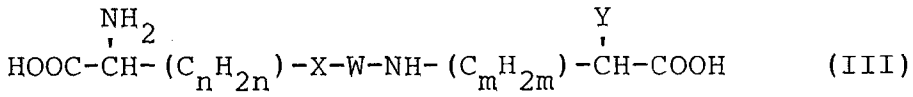
Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa karboksyyliryhmät ovat vapaassa muodossa tai ne on esteröity fysiologisesti poislohkaistavaan muotoon, tällaisten yhdisteiden, jotka sisältävät suolan muodostavan ryhmän, hydraatit ja suolat valmistetaan esimerkiksi siten, että

a) yhdisteessä, jonka kaava on



(II),

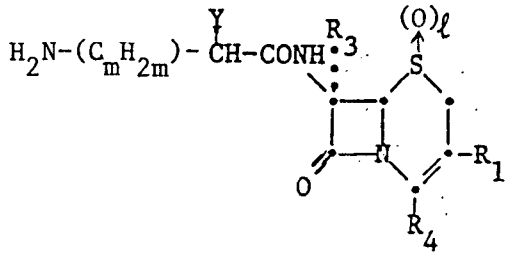
jossa ℓ, R_1, R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja 7β-aminoryhmä on mahdollisesti suojattu asyloinnin sallivalla ryhmällä, 7β-aminoryhmä asyloindaan reaktiolla karboksyylihapon kanssa, jonka kaava on



(III)

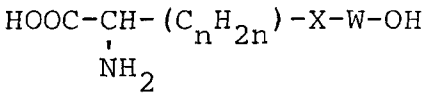
jossa m ja n ja X, W ja Y tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja α-aminokarboksyylihapporyhmittymä $HOOC-CH(NH_2)-$ ja ryhmässä Y esiintyvät funktionaaliset ryhmät ovat suojatussa muodossa, tai reaktiolla tämän reaktiokykyisen funktionaalisen happojohdannaisen tai suolan kanssa, tai

b) yhdisteessä, jonka kaava on



(IV),

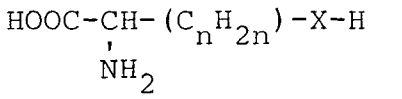
jossa ℓ, m, Y, R_1 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja α-aminoryhmä on mahdollisesti suojattu asylointireaktion sallivalla ryhmällä ja ryhmässä Y esiintyvät funktionaaliset ryhmät ovat mahdollisesti suojatussa muodossa, aminoryhmä asyloidaan reaktiolla kaavan V mukaisen hapon



(V)

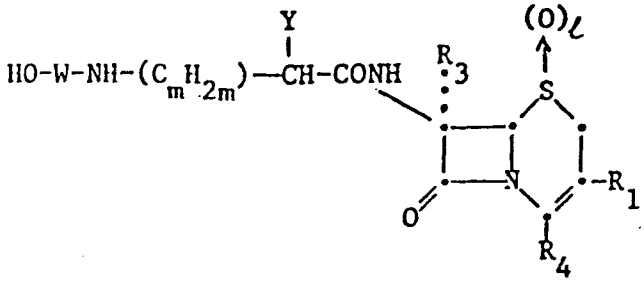
jossa n, X ja W tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja α-aminokarboksyylihapporyhmittymä $HOOC-CH(NH_2)-$ on suojatussa muodossa, reaktiokykyisen funktionaalisen johdannaisen kanssa, tai kun X-W yhdessä tarkoittavat ryhmää -CO-, myös reaktiolla vastaavan vapaan hapon tai sen suolan kanssa, tai

c) yhdisteessä, jonka kaava on



(VI)

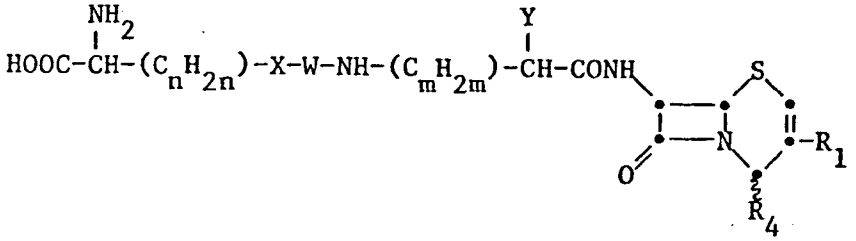
jossa n ja X tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja α-aminokarboksyylihapporyhmittymä $HOOC-CH(NH_2)-$ on suojatussa muodossa, ryhmä -X-H asyloidaan reaktiolla kaavan VII mukaisen hapon



(VII),

jossa ℓ, m, W, Y, R_1, R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja ryhmässä Y esiintyvät funktionaaliset ryhmät ovat mahdollisesti suojatussa muodossa, reaktiokykyisen funktionaalisen johdannaisen kanssa, tai

d) 2-kefem-yhdiste, jonka kaava on



(VIII),

jossa m, n, X, W, Y, R_1, R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, ja α-aminokarboksyylihapporyhmittymä HOOC-CH(NH_2)- ja ryhmässä Y esiintyvät funktionaaliset ryhmät ovat suojatussa muodossa, isomeroidaan vastaavaksi kaavan I mukaiseksi 3-kefemyhdisteeksi, ja haluttaessa keksinnön mukaisesti saatu, kaavan I mukainen yhdiste muutetaan toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, ja/tai haluttaessa keksinnön mukaisesti saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa ℓ on 0, muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa ℓ on 1 tai 2, ja/tai haluttaessa kaavan I mukainen yhdiste, jossa ℓ on 1 tai 2, muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa ℓ on 0, ja/tai haluttaessa kaavan I mukaisessa yhdisteessä suojatussa muodossa olevat funktionaaliset ryhmät muutetaan vapaiksi funktionaalisiksi ryhmiksi, ja/tai saatu suola mutuetaan vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi, ja/tai saatu vapaa yhdiste, joka sisältää suolaa muodostavan ryhmän, muutetaan suolaksi, ja/tai kaavan I mukaisten isomeeristen yhdisteiden saatu seos erotetaan yksittäisiin isomeereihin.

Menetelmät a), b) ja c) (asyloinnit):

Kaavojen II ja IV mukaisissa lähtöaineissa ovat aminoryhmät mahdollisesti suojatut asylointireaktion sallivilla ryhmillä. Tällaisia ryhmiä ovat esimerkiksi orgaaniset silyyliryhmät, myös ylideeniryhmät, jotka yhdessä aminoryhmän kanssa muodostavat Schiff'in emäksen. Mainittuja orgaanisia silyyliryhmät ovat esim. sellaiset ryhmät, jotka voivat myös karboksyyliryhmän R_4 kanssa muodostaa suojatun karboksyyliryhmän. Tällaisia ovat ensi sijassa trialempialkyylisilyylit, erityisesti rimetyylisilyyli. Silyloinnissa, jossa 4-karboksyyliryhmä suojataan kaavan II tai V mukaisessa lähtöaineessa, voidaan myös aminoryhmä silyloida käyttämällä ylimäärin silylointiainetta. Mainittuja ylideeniryhmiä ovat ensi sijassa 1-aryylialempialkylideeniä, erityisesti 1-aryylimetyleeniryhmät, joissa aryyli tarkoittaa erityisesti karbosyklistä, ensi sijassa monosyklistä aryylitähdettä, esim. mahdollisesti alempialkyylillä, hydroksilla, alempialkoksilla ja/tai nitrolla substituoitua fenyyliä.

Kaavojen II-VII mukaisissa lähtöaineissa esiintyvät muut funktionaaliset ryhmät voivat olla suojatut, esim. kaavan II mukaisten yhdisteiden yhteydessä mainituilla suojaryhmillä. Mieluimmin ovat asylointireaktioon osallistumattomat ryhmät, erityisesti mahdollisesti esiintyvät, asyloitavissa olevat amino-, hydroksi- ja merkaptoryhmät vastaavasti suojatut.

Kaavojen III, IV, V, VI tai VII mukaisissa yhdisteissä voi esiintyä aminoryhmä olla suojattu myös ionisessa muodossa, ts. vastaavaa lähtöainetta, joka sisältää tällaisen aminoryhmän, voidaan käyttää happoadditiosuolan muodossa, mieluimmin vahvan epäorgaanisen hapon, kuten halogeenivetyhapon, esim. suolahapon tai rikkihapon tai orgaanisen hapon, esim. p-tolueenihapon kanssa saadun happoadditiosuolan muodossa.

Kun kaavan III mukaista vapaata happoa, jossa esiintyvät funktionaaliset ryhmät, lukuunottamatta reaktioon osallistuvaa karboksyyliryhmää, voivat olla suojatut, tai kaavan V mukaista vapaata happoa, jossa X-W tarkoittaa ryhmää -CO-, käytetään asyloinnissa, suoritetaan reaktio tavalliseen ta-

paan sopivien kondensaatioaineiden, kuten karbodi-imidien, esimerkiksi N,N'-dietyyli-, N,N'-dipropyyli-, N,N'-disykloheksyyli- tai N-etyyli-N'-3-dimetyyliaminopropyylikarbodiimidin läsnäollessa, sopivien karbonyyliyhdisteiden, esimerkiksi karbonyylidi-imidatsolin tai 1,2-oksatsoliumyhdisteiden, kuten 2-etyyli-5-fenyyli-1,2-oksatsolium-3'-sulfonaatin tai 2-tert.-butyyli-5-1,2-oksatsoliumperkloraatin tai sopivan asyyliaminoyhdisteen, esim. 2-etoksi-1-etoksikarbonyyli-1,2-dihydro-kinoliinin läsnäollessa.

Kondensaatioreaktio suoritetaan mieluimmin vedettömässä reaktioväliaineessa, mieluimmin liuottimen tai laimennusaineen, esim. metyleenikloridin, dimetyyliformamidin, asetonitriilin tai tetrahydrofuraanin läsnäollessa, haluttaessa tai tarvittaessa jäähdyttäen tai kuumentäen, esim. lämpötilassa, joka on noin -40 - noin +100°C, mieluimmin noin -20 - noin +50°C, ja/tai inerttikaasu-, esim. typpiatmosfäärissä.

Kaavojen III, V tai VII mukaisten happojen reaktiokykyinen, ts. amidia muodostava tai esteriä muodostava funktionaalinen johdannainen, jossa esiintyvät funktionaaliset ryhmät, lukuunottamatta reaktioon osaalistuvaa karboksyyliryhmää, voivat olla suojatut, on ensi sijassa tällaisen hapon anhydridi, mukaan lukien ja mieluimmin seka-anhydridi.

Seka-anhydridejä ovat esim. anhydridit epäorgaanisten happojen, kuten halogeenivetyhappojen kanssa, ts. vastaavat happohalogenidit, esim. -kloridit tai -bromidit, myös anhydridit typpivetyhapon kanssa, ts. vastaavat happoatsidit, anhydridit fosforia sisältävän hapon, esim. fosforihapon, dietyylifosforihapon tai fosforihapokkeen tai rikkiä sisältävän hapon, esim. rikkihapon tai syaanivetyhapon kanssa. Muita seka-anhydridejä ovat esim. anhydridit, jotka muodostetaan orgaanisten karboksyylihappojen kanssa, esim. mahdollisesti esim. halogeenilla, kuten fluorilla tai kloorilla substituoitujen alempialkaanikarboksyylihappojen, esim. pivaliinihapon tai trikloorietikkahapon tai hiilihapon puoliesthereiden, erityisesti alempialkyylipuoliestereiden, kuten hiilihapon etyyli- tai isobutyylipuoliesterin tai orgaanisten, erityisesti alifaattisten tai aromaattisten sulfonihappojen,

esim. p-tolueenisulfonihapon kanssa.

Muita vastaavan amino-, hydroksi- tai merkaptoryhmän kanssa tapahtuvaan reaktioon sopivia kaavojen III, V tai VII mukaisten happojen johdannaisia, joissa esiintyvät funktionaaliset ryhmät, lukuunottamatta reaktioon osallistuvaa karboksyyliryhmää, voivat olla suojatut, ovat aktivoidut esterit, esim. esterit vinylogisten alkoholien, ts. enolien, kuten vinylogisten alempialkenolien tai iminometyyliesterihalogenidin, esim. dimetyyli-iminometyyliesterikloridin kanssa, joka valmistetaan karboksyylihaposta tai esim. dimetyyli-(1-kloori-etylideeni)-iminiumkloridista, jonka kaava on $((CH_3)_2N^{\oplus}=C(Cl)CH_3)Cl^{\ominus}$, joka puolestaan voidaan saadan esim. N,N-dimetyyliasetamidista ja fosgeenista tai oksalyyliklo-ridista, aryyliesterit, esim. halogeenilla, kuten kloorilla ja/tai nitrolla substituoidut fenyyliesterit, esim. 4-nitrofenyyli-, 2,3-dinitrofenyyli- tai pentakloorifenyyliesteri, N-heteroaromaattiset esterit, kuten N-bentstriatsoli-, esim. 1-bentstriatsoliesterit, tai N-diasyyliaminoesterit, kuten N-sukkinyyli-imino- tai N-ftalyyli-iminoesteri.

Asylointi kaavojen III, V tai VII mukaisten happojen reaktiokykyisellä, funktionaalisella johdannaisella, esim. vastaavalla anhydridillä, erityisesti happohalogenidilla suoritetaan mieluimmin happoa sitovan aineen, esimerkiksi orgaanisen emäksen, kuten orgaanisen amiinin, esim. tertiäärisen amiinin, kuten trialempialkyyliamiinin, esim. trimetyyliamiinin, trietyyliamiinin tai etyyli-di-isopropyyliamiinin tai N,N-dialempialkyylianiliinin, esim. N,N-dimetyylianiliinin tai syklisen, tertiäärisen amiinin, kuten N,N-alempialkyloidun morfoliinin, kuten N-metyylimorfoliinin tai pyridiinityyppisen emäksen, esim. pyridiinin, epäorgaanisen emäksen, kuten esimerkiksi alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidin, -karbonaatin tai -bikarbonaatin, esim. natrium-, kalium- tai kalsiumhydroksidin, -karbonaatin tai -bikarbonaatin tai oksiraanin, esimerkiksi 1,2-alempialkyleenioksidin, kuten etyleenioksidin tai propyleenioksidin läsnäollessa.

Edellä esitetyt asyloinnit suoritetaan mieluimmin inertissä, mieluimmin vedettömässä liuottimessa tai liuotinseok-

sessa, esimerkiksi karbonihappoamidissa, kuten formamidissa, esim. dimetyyliformamidissa, halogenoidussa hiilivedyssä, esim. metyleenikloridissa, hiilitetrakloridissa tai klooribentseenissä, ketonissa, esim. asetonissa, syklisessä eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa, esterissä, esim. etikkahappoetyyliesterissä tai nitriilissä, esim. asetonitriilissä tai näiden seoksissa, tarvittaessa tai haluttaessa alennetussa tai korotetussa lämpötilassa, joka on noin -40 - noin +100°C, mieluimmin noin -10 - noin +50°C, ja/tai inerttikaasu-, esim. typpiatmosfäärissä.

Kaavan II mukaisen yhdisteen asylointi voi tapahtu myös käyttämällä kaavan III mukaisen hapon sopivaa johdannaista sopivan asylaasin läsnäollessa. Tällaiset asylaasit ovat tunnettuja ja niitä voidaan muodostaa monilla mikro-organismeilla, esim. asetobakteereilla, kuten Acetobacter aurantium'illa, kuten Achromobacter aeris'illa, aeromonas-bakteereilla, kuten Aeromonas hydrophila'lla tai bacilluksilla, kuten Bacillus megaterium 400'lla. Tällaisessa entsymaattisessa asyloinnissa käytetään erityisesti kaavan III mukaisen karbonihapon amideja, estereitä tai tioestereitä, kuten alempialkyyli-, esim. metyyli- tai etyyliesteriä vastaavina johdannaisina. Tavallisesti tällainen asylointi suoritetaan vastaavassa, mikro-organismin sisältävässä ravintoaineessa, viljelyalustan suodoksessa tai mahdollisesti asylaasin eristämisen jälkeen, mukaan lukien adsorptio kantaja-aineeseen, vesipitoisessa, mahdollisesti puskurin sisältävässä väliaineessa, esim. lämpötilassa, joka on noin +20 - noin +40°C, mieluimmin noin +37°C.

Asylointireaktiossa käytetty kaavan III mukaisen hapon reaktiokykyinen funktionaalinen johdannainen voidaan haluttaessa muodosaa in situ. Niinpä voidaan esim. seka-anhydridi valmistaa siten, että kaavan III mukainen happo tai kaavan V mukainen happo, jossa X-W tarkoittaa ryhmää -CO-, ja joka happo mahdollisesti sisältää vastaavasti suojatut funktionaaliset ryhmät, tai sen sopiva suola, esim. ammoniumsuola, joka muodostetaan esim. orgaanisen emäksen, kuten pyridiinin tai 4-metyylimorfoliinin kanssa, tai metalli- esim. alkali-

metallisuola saatetaan reagoimaan sopivan happojohdannaisen, esimerkiksi vastaavan happohalogenidin, mahdollisesti substituoidun alempialkaanikarboksyylihapon, esim. trikloori-asetyylikloridin, hiilihappopuolihalogenidin puoliesterin, esim. kloorimuurahaishappoetyyliesterin tai -isobutyyliesterin tai dialempialkyylifosforihapon halogenidin, esim. dietyylifosforibromidaatin kanssa, joka voidaan muodostaa saattamalla trietyylifosfiitti reagoimaan bromin kanssa. Näin saatu seka-anhydridiä voidaan käyttää eristämättömänä asylointireaktiossa.

Kaavan V mukaisen hapon happokloridi, jossa X-W on ryhmittymä -O-CO-, -S-CO- tai -NH-CO- ja jossa aminokarboksyylihapporyhmittymä HOOC-CH(NH_2)- on suojatussa muodossa, voidaan muodostaa in situ, siten että kaavan VI mukaista aminokarboksyylihappoa, jossa X tarkoittaa happea, rikkiä tai ryhää -NH- ja rymittymä HOOC-CH(NH_2)- on suojatussa muodossa, käsitellään fosgeenilla suolahappoakseptorin läsnäollessa inertissä orgaanisessa liuottimessa tai liuotinseoksessa. Suolahappoakseptorit, liuottimet ja reaktio-olosuhteet ovat samat kuin on mainittu kaavan II tai IV mukaisten yhdisteiden asyloinnissa; esimerkiksi reaktio voi tapahtua pyridiinin läsnäollessa metyleenikloridissa tai tolueenissa, noin 0 - noin +10°C:ssa.

Samalla tavalla voidaan valmistaa esim. in situ kaavan VII mukaisen hapon happokloridi, jossa W tarkoittaa ryhmää $-SO_2NH-CO$ ja 4-karboksyyliryhmä ja ryhmissä Y ja R_1 esiintyvät funktionaaliset ryhmät ovat suojatut, vastaavasti suojatusta, kaavan IV mukaisesta yhdisteestä käsittelemällä kloorisulfonyyli-isosyanaatilla.

Menetelmä d) (isomerointi):

Kaavan VIII mukaisessa 2-kefem-lähtöaineessa on mahdollisesti suojattu 4-karboksyyliryhmä mieluimmin α-konfiguraatiossa.

Kaavan VIII mukaiset 2-kefem-yhdisteet voidaan isomeroida siten, että ne käsitellään heikosti emäksisellä aineella ja vastaava 3-kefem-yhdiste eristetään. Sopivia isomerointiaineita ovat esim. orgaaniset, typpeä sisältävät emäk-

set, erityisesti tertiääriset, heterosykliset, luonteeltaan aromaattiset emäkset, ensi sijassa pyridiinityyppiset emäkset, kuten pyridiini itse, sekä pikoliini, kollidiini tai lutidiini, myös kinoliini, tertiääriset, aromaattiset emäkset, esim. aniliinityyppiset, kuten N,N-dialempialkyylianiliinit, esim. N,N-dimetyyliaminiini tai N,N-dietyylianiliini tai tertiääriset, alifaattiset, atsasykloalifaattiset tai aralifaattiset emäksetn, kuten N,N,N-trialempialkyyliamiinit, esim. N,N,N-trimetyyliamiini tai N,N-di-isopropyyli-N-etyyliamiini, N-alempialkyyli-atsasykloalkaanit, esim. N-metyyli-piperidiini tai N-fenyyli-alempialkyyli-N,N-dialempialkyyliamiinit, esim. N-bentsyyli-N,N-dimetyyliamiini, sekä tällaisten emäksisten aineiden seokset, kuten pyridiinityyppisen ja N,N,N-trialempialkyyliamiinin, esim. pyridiinin ja trietyyliamiinin seos. Voidaan myös käyttää emästen epäorgaanisia tai orgaanisia suoloja, erityisesti keskivahvojen - vahvojen emästen suoloja, jotka saadaan heikkojen happojen kanssa, kuten alempialkaanikarbonihappojen alkalimetalli- tai ammoniumsuoloja, esim. natriumasetaattia, trietyyliammoniumasetaattia tai N-metyyli-piperidiiniasetaattia, sekä muita analogisia emäksiä tai tällaisten emäksisten aineiden seoksia.

Kaavan VIII mukaisten 2-kefem-yhdisteiden isomerointi emäksisillä aineilla suoritetaan mieluimmin vedettömässä väliaineessa joko liuottimen, kuten mahdollisesti halogenoidun, esim. klooratun, alifaattisen, sykloalifaattisen tai aromaattisen hiilivedyn tai liuotinseoksen läsnäollessa, jolloin reaktioaineina käytetyt, reaktio-olosuhteissa nestemäiset emäkset samanaikaisesti voivat toimia myös liuottimina, tai reaktio suoritetaan ilman liuotinta, mahdollisesti jäähdyttäen tai kuumentaen, mieluimmin lämpötilassa, joka on noin -30 - noin +100°C, inerttikaasu-, esim. typpiatmosfäärissä ja/tai suljetussa astiassa.

Näin saatavat kaavan I mukaiset 3-kefem-yhdisteet voidaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. adsorptiokromatografisesti ja/tai kiteyttämällä erottaa vielä mahdollisesti esiintyvistä 2-kefem-lähtöaineista.

Kaavan VIII mukaisten 2-kefem-yhdisteiden isomerointi vastaaviksi 3-kefem-yhdisteiksi suoritetaan mieluimmin siten, että nämä 1-asemassa hapetetaan, haluttaessa mahdollisesti erotetaan muodostuneiden 1-oksidien isomeeriseos ja näin saadut vastaavien 3-kefem-yhdisteiden 1-oksidit pelkistetään.

Sopivina hapetusaineina kaavan IV mukaisten 2-kefem-yhdisteiden 1-aseman hapetuksessa tylevat kysymykseen epäorgaaniset perhapto, joiden pelkistyspotentiaali on ainakin +1,5 volttia ja jotka muodostuvat ei-metallisista alkuaineista, orgaaniset perhapot tai vetyperoksidin ja happojen, erityisesti orgaanisten karboksyylihappojen, joiden dissosiaatiovakio on ainakin 10^{-5}, seokset. Sopivia epäorgaanisia perhappoja ovat perjodi- ja perrikkihappo. Orgaanisia perhappoja ovat vastaavat perkarboni- ja persulfonihapot, jotka lisätään sellaisenaan tai jotka voidaan muodostaa in situ käyttämällä ainakin ekvivalenttista määrää vetyperoksidia ja jotakin karboksyylihappoa. Tällöin on tarkoituksenmukaista käyttää karboksyylihapon suurta ylimäärää, kun esim. etikkahappoa käytetään liuottimena. Sopivia perhappoja ovat esim. permuurahaishappo, peretikkahappo, trifluoriperetikkahappo, permaleiinihappo, perbentsoehappo, 3-klooriperbentsoehappo, monoperftaalihappo tai p-tolueenipersulfonihappo.

Hapetus voidaan suorittaa myös käyttäen vetyperoksidia yhdessä katalyyttisen määrän kanssa happoa, jonka dissosiaatiovakio on ainakin 10^{-5}, jolloin voidaan käyttää alhaisempia konsentraatioita, esim. 1-2 % ja pienempiäkin, mutta myös suurempia määriä happoa. Tällöin seoksen tehokkuus riippuu ensi sijassa hapon voimakkuudesta. Sopivia seoksia ovat esim. vetyperoksidin seos etikkahapon, perkloorihapon tai trifluorietikkahapon kanssa.

Edellä esitetty hapetus voidaan suorittaa sopivien katalysaattorien läsnäollessa. Niinpä haetusta perkarbonihapoilla voi katalysoida hapon läsnäolo, jonka dissosiaatiovakio on ainakin 10^{-5}, jolloin niiden tehokkuus riippuu niiden voimakkuudesta. Katalysaattoreiksi sopivia happoja ovat esim. etikkahappo, perkloorihappo ja trifluorietikkahappo. Tavallisesti käytetään ainakin ekvimolaarista määrää hapetusainet-

ta, mieluimmin sen vähäistä ylimäärää noin 10-20 %, jolloin voidaan käyttää myöskin suurempia ylimääriä, ts. jopa 10-kertaista määrää hapetusainetta tai enemmänkin. Hapetus suoritetaan lievissä olosuhteissa, esim. lämpötila on noin -50 - +100°C, mieluimmin noin -10 - noin +40°C.

3-kfefem-yhdisteiden 1-oksidien pelkistys voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla käsi-telemällä pelkistysaineella, tarvittaessa aktivoivan aineen läsnäollessa. Pelkistysaineina tulevat kysymykseen esimerkiksi katalyyttisesti aktivoitu vety, jolloin käytetään jalometallikatalysaattoreita, jotka sisältävät palladiumia, platinaa tai rodiumia ja jotka lisätään mahdollisesti yhdessä jonkin sopivan kantaja-aineen, kuten hiilen tai bariumsulfaatin kanssa; pelkistävät tina-, rauta-, kupari- tai mangaanikationit, joita käytetään vastaavien epäorgaanisten tai orgaanisten yhdisteiden tai kompleksien muodossa, esim. tina-II-kloridi, -fluoridi, -asetaatti tai -formiaatti, rauta-II-kloridi, -sulfaatti, -oksalaatti tai -sukkinaatti, kupari-I-kloridi, -bentsoaatti tai -oksidi tai mangaani-II-kloridi, -sulfaatti, -asetaatti tai -oksidi tai kompleksit, esim. etyleenidiamiinitetraetikkahappo tai nitrolotrietikkahappo; pelkistävät ditioniitti-, jodi- tai rauta-II-syanidi-anionit, joita käytetään vastaavien, epäorgaanisten tai orgaanisten suolojen muodossa, kuten alkalimetalli-, esim. natrium- tai kaliumditioniitti, natrium- tai kaliumjodidi, tai kaliumrauta-II-syanidi tai vastaavien happojen muodossa, kuten jodivetyhappo; pelkistävät kolmiarvoiset epäorgaaniset tai orgaaniset fosforiyhdisteet, kuten fosfiinit, myös fosfoni- ja fosfiinihapon tai fosforihapokkeen esterit, amidit ja halogenidit sekä näitä fosforihappiyhdisteitä vastaavat fosfori-rikki-yhdisteet, joissa orgaaniset tähteet tarkoittavat ensi sijassa alifaattisia, aromaattisia tai aralifaattisia tähteitä, esim. mahdollisesti substituoitua alempialkyyliä, fenyyliä tai fenyylialempialkyyliä, kuten esim. trifenyylifosfiini, tri-n-butyylifosfiini, difenyylifosfonihappometyyliesteri, difenyyliklоorifosfiini, fenyylidikloorifosfiini, bentseenifosfonihappimetyyliesteri, butaanifosfonihappometyyliesteri, fos-

forihappotrifenyyliesteri, fosforihapoketrimetyyliesteri, fosforitrikloridi, fosforitribromidi, myös fosforihapoketrifenyyliesteri-halogeeniadduktit, esim. kloori- tai bromiadduktit, joissa fenyylitähteet mahdollisesti ovat substituoituja alempialkyylillä, esim. metyylillä, alempialkoksilla, esim. metoksilla tai halogeenilla, esim. kloorilla, jne,; pelkistävät halogeenisilaaniyhdisteet, jotka sisältävät vähintään yhden piiatomiin sitoutuneen vetyatomin ja jotka voivat halogeenin, kuten kloorin, bromin tai jodin lisäksi sisältää myös orgaanisia tähteitä, kuten alifaattisia tai aromaattisia ryhmiä, esim. mahdollisesti substituoidun alempialkyylin tai fenyylin, kuten kloorisilaani, bromisilaani, di- tai trisilaani, di- tai tribromisilaani, difenyylikloorisilaani tai dimetyylikloorisilaani, sekä myös halogeenisilaaniyhdisteet, joissa kaikki vetyatomit on korvattu orgaanisilla tähteillä, kuten trialempialkyylihalogeenisilaani, esim. trimetyylikloorisilaani tai trimetyylijodisilaani tai sykliset, rikkiä sisältävät silaanit, kuten 1,3-ditia-2,4-disilasyklobutaanit tai 1,3,5-tritia-2,4,6-trisila-sykloheksaanit, joiden piiatomit ovat substituoidut hiilivetytähteillä, kuten erityisesti alempialkyyleillä, esim. 2,2,4,4-tetrametyyli-1,3-ditia-2,4-disilasyklobutaani tai 2,2,4,4,6,6-heksametyyli-1,3,5-tritia-2,4,6-trisilasykloheksaani, jne.; pelkistävät kvaternääriset kloorimetyleeni-iminiumsuolat, erityisesti -kloridit tai -bromidit, joissa iminiumryhmä on substituoitu yhdellä kaksiarvoisella tai kahdella yksiarvoisella orgaanisella tähteellä, kuten mahdollisesti substituoidulla alempialkyleenillä tai alempialkyylillä, kuten N-kloorimetyleeni-N,N-dietyyli-iminiumkloridi tai N-kloorimetyleeni-pyrrolidiniumkloridi; tai kompleksiset metallihydridit, kuten natriumboorihydridi sopivien aktivointiaineiden, kuten koboltti-II-kloridin läsnäollessa, sekä boraanidikloridi.

Aktivoivia aineita, joita käytetään yhdessä edellä mainittujen pelkistysaineiden kanssa, jotka itse eivät omaa Lewishappo-ominaisuuksia, ts. ensi sijassa yhdessä ditioniitti-, jodi- tai rauta-II-syanidi- ja ei-halogeenia sisältävien, kolmiarvoisten fosfori-pelkistysaineiden kanssa tai

katalyyttisessä pelkistyksessä, ovat erityisesti orgaaniset karboksyyli- ja sulfonihappohalogenidit, myös rikki-, fosfori- tai piihalogenidit, joilla on yhtä suuri tai suurempi toisen asteen hydrolyysivakio kuin bentsoyylikloridilla, esim. fosfeeni, oksalyylikloridi, etikkahappokloridi tai -bromidi, klooretikkahappokloridi; pivaliinihappokloridi, 4-metoksibentsoehappokloridi, 4-syaanibentsoehappokloridi, p-tolueenisulfonihappokloridi, metaanisulfonihappokloridi, tionyylikloridi, fosforioksikloridi, fosforitrikloridi, fosforitribromidi, fenyylidikloorifosfiini, bentseenifosfonihappodikloridi, dimetyyliklooorisilaani tai trikloorisilaani, myös sopivat happoanhydridit, kuten trifluorietikkahappoanhydridi, myös sykliset sultonit, kuten etaanisultoni, propaanisultoni, 1,3-butaanisultoni tai 1,3-heksaanisultonia.

Pelkistys suoritetaan mieluimmin liuottimien tai niiden seosten läsnäollessa, jolloin liuottimien valinnan määrää ensi sijassa lähtöaineen liukoisuus ja pelkistysaineen valinta, niinpä esim. alempialkaanikarboksyylihappoja tai niiden estereitä, kuten etikkahappoa ja etikkahappoetyyliesteriä käytetään katalyyttisessä pelkistyksessä, ja esim. mahdollisesti substituoituja, kuten halogenoituja tai nitrattuja, alifaattisia, sykloalifaattisia, aromaattisia tai aralifaattisia hiilivetyjä, esim. bentseeniä, metyleenikloridia, kloroformia tai nitrometaania, sopivia happojohdannaisia, kuten alempialkaanikarboksyylihappoestereitä tai -nitriilejä, esim. etikkahappoetyyliesteriä tai asetonitriiliä tai epäorgaanisten tai orgaanisten happojen amideja, esim. dimetyyliformamidia tai heksametyylifosforiamidia, eettereitä, esim. dietyylieetteriä, tetrahydrofuraania tai dioksaania, ketoneja, esim. asetonia, tai sulfoneja, erityisesti alifaattisia sulfoneja, esim. dimetyylisulfonia tai tetrametyleenisulfonia, jne.; yhdessä kemiallisten pelkistysaineiden kanssa, jolloin nämä liuottimet mieluimmin ovat vedettömiä. Tällöin työskennellään mieluimmin lämpötilassa, joka on noin -20 - noin +100°C, jolloin käytettäessä hyvin reaktiokykyisiä aktivointiaineita voidaan reaktio suorittaa myös alhaisemmissa lämpötiloissa.

Jälkeenpäin suoritettavat toimenpiteet:

Saadussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä voidaan tavallisesti sinänsä tunnetulla tavalla vielä suojaamattomat, funktionaaliset ryhmät suojata tai esiintyvät suojaryhmät vaihtaa toisiksi suojaryhmiksi, esim. lohkaisemalla pois esiintyvä suojaryhmä ja liittämällä toivottu toinen suojaryhmä.

Tähteen R_1 muuttaminen:

Saadussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa funktionaaliset ryhmät ovat mahdollisesti suojatut, voidaan sinänsä tunnetulla tavalla ryhmä R_1 korvata toisella tähteellä R_1 tai muuttaa toiseksi tähteeksi R_1. Niinpä esim. kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa R_1 tarkoittaa kaavan $-CH_2-R_2$ mukaista ryhmää ja R_2 tarkoittaa esim. nukleofiilisella substituentilla korvattavissa olevaa tähdettä, tai sen suolassa on mahdollista korvata tällainen tähde R_2 eetteröidyllä tai esteröidyllä merkaptoryhmällä R_2 käsittelemällä yhdistettä vastaavalla merkaptaani- tai tiokarbonihappoyhdisteellä.

Sopiva eetteröidyllä merkaptoryhmällä korvattavissa oleva tähde on esimerkiksi alempialifaattisella karboksyylihapolla esteröity hydroksiryhmä. Tällaisia hydroksiryhmiä ovat erityisesti asetyylioksi ja asetoasetoksi.

Tällaisen kaavan I mukaisen yhdisteen reaktio sopivan merkaptaaniyhdisteen kanssa voidaan suorittaa happamissa, neutraaleissa tai hekosti emäksisissä olosuhteissa. Happamissa olosuhteissa työskennellään konsentroidun rikkihapon läsnäollessa, joka mahdollisesti laimennetaan epäorgaanisella liuottimella, esim. polyfosforihapolla. Neutraaleissa tai heikosti emäksisissä olosuhteissa reaktio suoritetaan veden ja mahdollisesti veden kanssa sekoittuvan orgaanisen liuottimen läsnäollessa.

Emäksiset olosuhteet voidaan säätää esimerkiksi lisäämällä epäorgaanista emästä, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidia, -karbonaattia tai -bikarbonaattia, esim. natrium-, kalium- tai kalsiumhydroksidia, -karbonaattia tai -bikarbonaattia. Orgaanisina liuottimina voidaan

käyttää esim. veden kanssa sekoittuvia alkoholeja, esim. alempialkanoleja, kuten metanolia tai etanolia, ketoneja, esim. alempialkanoneja, kuten asetonia, amideja, esim. alempialkaanikarboksyylihappoamideja, kuten dimetyyliformamidia tai nitriilejä, esim. alempialkaanihapponitriilejä, kuten asetonitriiliä ja vastaavia.

Esteröidyt hydroksiryhmät R_2 kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa R_1 tarkoittaa ryhmää CH_2-R_2, jolloin R_2 tarkoittaa hiilihapon mahdollisesti substituoidun, puoliamidin asyylitähteellä esteröityä hydroksiryhmää, voidaan liittää esim. siten, että vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 tarkoittaa vapaata hydroksia (joka voidaan vapauttaa esim. lohkaisemalla asetyylitähde asetyylioksiryhmästä R_2, esim. hydrolyysillä heikosti emäksisessä väliaineessa, kuten vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella pH:ssa 9-10 tai käsittelemällä sopivalla esteraasilla, kuten vastaavalla entsyymillä, joka saadaan Rhizobium tritolii'sta, Rhizobium lupinii'sta, Rhizonium japonicum'ista tai Bacillus subtilis'ta, tai sopivalla sitrus-esteraasilla, esim. appelsiinin kuoresta saadulla) saatetaan reagoimaan sopivan hiilihappojohdannaisen, erityisesti isosyanaatti- tai karbamiinihappoyhdisteen, kuten silyyli-isosyanaatin, esim. silyylitetraisosyanaatin, sulfonyyli-isosyanaatin, esim. kloorisulfonyyli-isosyanaatin tai karbamiinihappohalogenidin, esim. -kloridin kanssa (josta saadaan N-substituoimaton 3-aminokarbonyylioksimetyyli-yhdiste) tai sitten N-substituoidun isosyanaatti- tai N-mono- tai N,N-disubstituoidun karbamiinihappo-yhdisteen, kuten vastaavan karbamiinihappohalogenidin, esim. -kloridin kanssa, jolloin tavallisesti työskennellään liuottimen tai laimennusaineen läsnäollessa ja tarvittaessa jäähdyttäen tai lämmittäen, suljetussa astiassa ja/tai inerttikaasu-, esim. typpiatmosfäärissä.

Edelleen voidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 tarkoittaa ryhmää $-CH_2R_2$, jolloin R_2 tarkoittaa esim. edellä määriteltyä nukleofiilisella substituutiolla korvattavissa olevaa tähdettä, saattaa reagoimaan tertiäärisen, orgaanisen emäksen, erityisesti mahdollisesti substituoidun pyridiinin

kanssa neutraaleissa tai heikosti happamissa olosuhteissa, mieluimmin pH-arvossa 6,5 veden ja mahdollisesti veden kanssa sekoittuvan orgaanisen liuottimen läsnäollessa ja näin saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 tarkoittaa tähdettä, jonka kaava on $-CH_2-R_2$ ja R_2 tarkoittaa kvaternääristä ammoniumryhmää, Heikosti happamet olosuhteet voidaan säätää lisäämällä sopivaa orgaanista tai epäorgaanista happoa, esimerkiksi etikkahappoa, kloorivetyhappoa, fosforihappoa tai myös rikkihappoa. Orgaanisina liuottimina voidaan käyttää esimerkiksi edellä mainittuja veden kanssa sekoittuvia liuottimia. Saannon kohottamiseksi voidaan reaktioseokseen lisätä tiettyjä suoloja, esimerkiksi epäorgaanisten happojen, kuten halogeenivetyhapon, esim. kloorivety- ja erityisesti jodivetyhapon, sekä tiosyaanihapon tai orgaanisten, kuten alempialkaanikarboksyylihappojen, esim. etikkahapon alkalimetalli-, kuten natrium- ja erityisesti kaliumsuoloja. Tällaisia suoloja ovat esimerkiksi natriumjodidi, kaliumjodidi ja kaliumtiosyanaatti. Myös sopivien anionivaihtajien suoloja, esim. nestemäisiä ioninvaihtajia suolan muodossa, kuten esim. Amberlite LA-1 (nestemäisiä sekundäärisiä amiineja, joiden molekyylipaino on 351-393; öljy-liukoinen ja veteen liukenematon; mekv./g = 2,5-2,7, esim. asetaattimuodossa) yhdessä happojen, esim. etikkahapon kanssa voidaan käyttää tähän tarkoitukseen.

Kvaternääriset ammoniumryhmät R_2 voidaan edullisemmin valmistaa käyttämällä kaavan I mukaista välituotetta, jossa R_2 tarkoittaa substituoitua, erityisesti aromaattista, substituoitua karbonyylitioryhmää ja ensi sijassa bentsoyylitioryhmää. Tällainen välituote, joka voidaan saada esim. saattamalla kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_2 tähteessä R_1 tarkoittaa esteröityä hydroksiryhmää, erityisesti alempialkanoyylioksi-, esim. asetyylioksiryhmää, reagoimaan sopivan suolan, kuten tiokarbonihapon, kuten aromaattisen tiokarbonihapon, esim. tiobentsoehapon alkalimetalli-, esim. natriumsuolan kanssa, saatetaan reagoimaan tertiäärisen amiinin, erityisesti tertiäärisen, heterosyklisen emäksen, kuten mahdollisesti substituoidun pyridiinin kanssa, jolloin saadaan kvaternääri-

nen ammoniumyhdiste. Reaktio suoritetaan tavalliseen tapaan sopivan rikkiä poistavan aineen, erityisesti elohopeasuolan, esim. elohopea-II-perkloraatin läsnäollessa ja sopivan liuottimen tai laimennusaineen tai seoksen läsnäollessa, tarvittaessa jäähdyttäen tai lämmittäen, suljetussa astiassa ja/tai inerttikaasu-, esim. typpiatmosfäärissä.

7α-metoksin liittäminen:

Saatuun kaavan I tai IV mukaiseen välituotteeseen, jossa R_3 tarkoittaa vetyä ja kaikki funktionaaliset ryhmät ovat suojatussa muodossa, voidaan 7α-metoksiryhmä R_3 liittää sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi siten, että mainittua välituotetta käsitellään peräkkäin anioneja muodostavassa aineessa N-halogenointi-aineella ja metanolilla.

Mainittu anioneja muodostava aine on ensi sijassa metalliorgaaninen emäs, erityisesti alkalimetalli-, ensi sijassa litium-orgaaninen emäs. Tällaisia yhdisteitä ovat erityisesti vastaavat alkoholaatit, kuten sopivat litium-alempialkanolaatit, ensi sijassa litiummetylaatti tai vastaavat metalli-hiilivetyemäkset, kuten litium-alempialkaanit ja litiumfenyyli. Reaktio ainioneja muodostavan metalliorgaanisen emäksen kanssa tapahtuu tavallisesti jäähdyttäen, esim. noin 0 - noin -80°C:ssa ja sopivan liuottimen tai laimennusaineen, esim. eetterin, kuten tetrahydrofuraanin läsnäollessa, käytettäessä litiummetylaattia myös metanolin läsnäollessa ja haluttaessa suljetussa astiassa ja/tai inerttikaasu-, esim. typpiatmosfäärissä.

N-halogenoivina aineina käytetään tavallisesti steerisesti estynyttä orgaanista hypohalogenittia, erityisesti -kloriittia ja ensi sijassa vastaavaa alifaattista hypohalogeniittia, esim. -kloriittia, kuten tert.-alempialkyyli-hypohalogeniittia, esim. -kloriittia. Ensi sijassa käytetään tert.-butyylihypokloriittia, joka saatetaan reagoimaan anionisointi-reaktion eristämättömän tuotteen kanssa.

N-halogenoitu välituote muutetaan ylimäärän anioneja muodostavan emäksen, erityisesti litiummetylaatin läsnäollessa reaktio-olosuhteissa ja eristämättä 7-asyyli-iminokefemyhdisteeksi ja tämä muutetaan 7α-metoksi-kefem-yhdisteek-

si lisäämällä metanolia. Tarvittaessa täytyy N-halogenoidusta välituotteesta lohkaista pois halogeenivety-, erityisesti kloorivety; tämä tapahtuu siten, että lisätään halogeenivetyä poislohkaisevaa emästä, kuten sopivaa alkalimetali-alempialkanolaattia, esim. litium-tert.-butylaattia, jolloin tämä reaktio tapahtuu tavallisesti anioneja ja N-halogeeniyhdistettä muodostavan reaktion olosuhteissa, jolloin työskennellään metanolin läsnäollessa ja asyyli-iminoyhdisteen sijasta voidaan saada suoraan 7α-metoksi-kefem-yhdiste. Tavallisesti lähdetään kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa funktionaaliset ryhmät ovat suojatussa muodossa, tämän saatetaan reagoimaan ylimäärän kanssa anioneja muodostavaa ainetta, esim. litiummetylaattia tai fenyylilitiumia metanolin läsnäollessa, sen jälkeen käsitellään N-halogenointiaineella, esim. tert.-butyylihypokloriitilla ja näin saadaan suoraan toivottu kaavan I mukainen yhdiste, jossa funktionaaliset ryhmät ovat suojatut. Metanoli voidaan lisätä myös jälkeen päin, jolloin dehydrohalogenointi ja metanolin lisääminen voidaan suorittaa jonkin verran korkeammassa lämpötilassa kuin anioneja ja N-halogeeni-yhdistettä muodostavat reaktiot, esim. noin 0 - noin -20°C:ssa, tarvittaessa suljetussa astiassa ja/tai inerttikaasu-, esim. typpiatmosfäärissä.

Muuttaminen 1-oksidiksi, 1-dioksidiks ja 1-sulfidiksi:

Kaavan I mukainen yhdiste, jossa indeksi ℓ tarkoittaa nollaa, voidaan muuttaa menetelmässä d) esitetyillä hapetusaineilla vastaavaksi 1-oksidiksi, joissa indeksi ℓ on 1.

Kaavan I mukaiset 1-oksidit, jotka ovat β-konfiguraatiossa, voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla saksalaisesta kuulutusjulkaisusta 30 13 996 tunnetulla menetelmällä ja hapettamalla kaavan I tai VIII (ℓ = 0) mukainen 1-sulfidi perkarbonihapolla, esim. peretikkahapolla tai m-klooriperbentsoehapolla.

Kaavan I mukaiset 1-oksidit, jotka ovat α- tai β-konfiguraatiossa, voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla saksalaisesta kuulutusjulkaisusta 30 13 996 tunnetulla menetelmässä ja hapettamalla kaavan II mukainen 1-sulfidi, jossa

7β-aminoryhmä on suojattu esimerkiksi ylideeniryhmällä, joka yhdessä aminoryhmän kanssa muodostaa Schiff'in emäksen, perkarbonihapolla, esim. m-klooriperbentsoehapolla, saadut kaavan II mukaiset α- ja β-1-oksidit erotetaan kromatografisesti ja sen jälkeen asyloidaan kaavan III mukaisella karboksyylihapolla.

Kaavan I mukainen yhdiste, jossa indeksi ℓ on 0 tai 1, voidaan reaktiolla sulfidi- tai sulfoksidiryhmien kanssa sulfoniryhmiä muuttavassa aineessa muuttaa vastaavaksi 1-dioksidiksi, jossa ℓ on 2.

Tällaisia aineita ovat erityisesti vetyperoksidi, orgaaniset perhapot, erityisesti alifaattiset perkarbonihapot, esim. peretikkahappo, perbentsoehappo, klooriperbentsoehappo, esim. m-klooriperbentsoehappo tai monoperftaalihappo, hapettavat epäorgaaniset hapot, tai niiden suolat, esim. typpihappo, kromihappo, kaliumpermanganaatti tai alkalimetallihypokloriitti, esim. natriumhypokloriitti sekä anodiset hapettajat. Hapetus suoritetaan mieluimmin sopivassa inertissä liuottimessa, esimerkiksi halogeenihiilivedyssä, esim. metyleenikloridissa, kloroformissa tai hiilitetrakloridissa, alkoholissa, esim. metanolissa tai etanolissa, ketonissa, esim. asetonissa, eetterissä, esim. dietyylieetterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa, amidissa, esim. dimetyyliformamidissa, sulfonissa, esim. dimetyylisulfonissa, nestemäisessä orgaanisessa karboksyylihapossa, esim. etikkahaposssa tai vedessä tai näiden liuottimien seoksessa, erityisesti vettä sisältävässä seoksessa, esim. vesipitoisessa etikkahapossa, huoneen lämpötilassa tai jäähdyttäen tai lievästi kuumentaen, ts. noin -20 - noin +90°C:ssa, mieluimmin noin +18 - noin +30°C:ssa. Hapetus voidaan suorittaa myös vaiheittain siten, että ensin alhaisemmassa lämpötilassa, ts. noin -20 - noin 0°C:ssa hapetetaan sulfoksidivaiheeseen, joka mahdollisesti eristetään, jonka jälkeen toisessa vaiheessa, mieluimmin korkeammassa lämpötilassa, noin huoneen lämpötilassa sulfoksidi hapetetaan sulfoniksi, ts. kaavan I mukaiseksi 1,1-dioksidiksi.

Jatkotyöskentelyä varten voidaan mahdollisesti vielä

esiintyvä ylimääräinen hapetusaine tuhota pelkistämällä, erityisesti käsittelemällä jollain pelkistysaineella, kuten tiosulfaatilla, esim. natriumtiosulfaatilla.

Kaavan I mukainen 1-oksidi, jossa indeksi ℓ on 1, sekä 1-dioksidi, jossa indeksi ℓ on 2, voidaan muuttaa menetelmässä d) esitetyillä pelkistysaineilla vastaavaksi 1-sulfidiksi, jossa indeksi ℓ on 0.

Suojaryhmien poislohkaisu:

Saadussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa yksi tai useampi funktionaalinen ryhmä on suojattu, voidaan nämä, esim. suojatut karboksyyli-, amino-, hydroksi- ja/tai sulforyhmät vapauttaa sinänsä tunnetulla tavalla solvolyysillä, erityisesti hydrolyysillä, alkoholyysillä tai asidolyysillä, tai pelkistäen, erityisesti hydrogenolyysillä tai kemiallisilla pelkistysaineilla, mahdollisesti vaiheittain tai samanaikaisesti.

Suojattu karboksyyliryhmä vapautetaan sinänsä tunnetulla ja suojaryhmistä aina riippuen erilaisella tavalla, mieluimmin solvolyysillä tai pelkistäen.

Niinpä voidaan tert.-alempialkoksikarbonyyli tai 2-asemassa orgaanisella silyyliryhmällä tai 1-asemassa alempialkoksilla tai alempialkyylitiolla substituoitu alempialkoksikarbonyyli tai mahdollisesti substituoitu difenyylimetoksikarbonyyli muuttaa vapaaksi karboksyyliksi, esim. käsittelemällä sopivalla hapolla, kuten muurahaishapolla tai trifluorietikkahapolla, mahdollisesti samalla lisäten jotain nukleofiilistä yhdistettä, kuten fenolia, anisolia tai etyleenitioglykolia. Mahdollisesti substituoitu bentsyylioksikarbonyyli voidaan vapauttaa esim. hydrogenolyysillä, ts. käsittelemällä vedyllä metallisen hydrauskatalysaattorin, kuten palladiumkatalysaattorin läsnäollessa. Edelleen voidaan sopivasti substituoitu bentsyylioksikarbonyyli, kuten 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli muuttaa vapaaksi karboksyyliksi myös kemiallisella pelkistyksellä, esim. käsittelemällä alkalimetalli-, esim. natriumditioniitilla tai pelkistävällä metallilla, esim. sinkillä tai metallisuolalla, kuten kromi-II-suolalla, esim. kromi-II-kloridilla, tavallisesti

vetyä luovuttavan aineen läsnäollessa, joka yhdessä metallin kanssa mahdollistaa vedyn syntymisen, kuten happo, ensi sijassa sopiva karboksyylihappo, kuten mahdollisesti, esim. hydroksilla substituoitu alempialkaanikarboksyylihappo, esim. etikkahappo, muurahaishappo, glykolihappo, difenyyliglykolihappo, maitohappo, mantelihappo, 4-kloori-mantelihappo tai viinihappo tai alkoholi tai tioli, jolloin mieluimmin samanaikaisesti lisätään vettä. Käsittelemällä pelkistävällä metallilla tai metallisuolalla, kuten edellä on esitetty, voidaan myös 2-halogeenialempialkoksikarbonyyli (mahdollisesti sen jälkeen kun 2-bromialempialkoksikarbonyyliryhmä on muutettu vastaavaksi 2-jodialempialkoksikarbonyyliryhmäksi) tai aroyylimetoksikarbonyyli muuttaa vapaaksi karboksyyliksi, jolloin aroyylimetoksikarbonyyli voidaan myös lohkaista pois käsittelemällä nukleofiilisella, mieluimmin suolaa muodostavalla reagenssilla, kuten natriumtiofenolaatilla tai natriumjodidilla. Substituoitu 2-silyylietoksikarbonyyli voidaan muuttaa vapaaksi karboksyyliksi myös käsittelemällä fluorivetyhapon fluoridi-anioneja luovuttavalla suolalla, kuten alkalimetallifluoridilla, esim. natrium- tai kaliumfluoridilla makrosyklisen polyeetterin ("kruunueetterin") läsnäollessa tai orgaanisen, kvaternäärisen emäksen fluoridilla, kuten tetra-alempialkyyliammoniumfluoridilla tai trialempialkyyli-aryyli-ammoniumfluoridilla, esim. tetraetyyliammoniumfluoridilla tai tetrabutyyliammoniumfluoridilla aprootisen, polaarisen liuottimen, kuten dimetyylisulfoksidin tai N,N-dimetyyliasetamidin läsnäollessa. Orgaanisella silyyliryhmällä, kuten trialempialkyylisilyylillä, esim. trimetyylisilyylillä esteröity karboksyyli voidaan vapauttaa tavallaiseen tapaan solvolyyttisesti, esim. käsittelemällä vedellä, alkoholilla tai hapolla.

Suojattu aminoryhmä vapautetaan sinänsä tunnetulla ja suojaryhmistä aine riippuen erilaisella tavalla, mieluimmin solvolyysillä tai pelkistäen. 2-halogeenialempialkoksikarbonyyliamino, mahdollisesti sen jälkeen kun 2-bromialempialkoksikarbonyyliaminoryhmä on muutettu 2-jodialempialkoksikarbonyyliaminoryhmäksi, aroyylimetoksikarbonyyliamino tai

4-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino voidaan lohkaista esim. käsittelemällä sopivalla kemiallisella pelkistysaineella, kuten sinkillä sopivan karbonihapon, kuten vesipitoisen etikkahapon läsnäollessa. Aroyylimetoksikarbonyyliamino voidaan lohkaista myös käsittelemällä nukleofiilisella, mieluimmin suolaa muodostavalla reagenssilla, kuten natriumtiofenolaatilla, ja 4-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino voidaan lohkaista myös käsittelemällä alkalimetalli-, esim. natriumditioniitilla. Mahdollisesti substituoitu difenyylimetoksikarbonyyliamino, tert.-alempialkoksikarbonyyliamino tai 2-trisubstituoitu silyylietoksikarbonyyliamino voidaan vapauttaa käsittelemällä sopivalla hapolla, esim. muurahais- tai trifluorietikkahapolla, mahdollisesti substituoitu bentsyylioksikarbonyyliamino esim. hydrogenolyysillä, ts. käsittelemällä vedyllä sopivan hydrauskatalysaattorin, kuten palladiumkatalysaattorin läsnäollessa, mahdollisesti substituoitu triaryylimetyyliamino, formyyliamino tai 2-asyylialempialk-1-en-1-yyliamino voidaan vapauttaa esim. käsittelemällä hapolla, kuten mineraalihapolla, esim. kloorivetyhapolla tai orgaanisella hapolla, esim. muurahais-, etikka- tai trifluorietikkahapolla, mahdollisesti veden läsnäollessa, ja orgaanisella silyyliryhmällä suojattu aminoryhmä voidaan vapauttaa esim. hydrolyysillä tai alkoholyysillä. 2-halogeeniasetyylillä, esim. 2-klooriasetyylillä suojattu aminoryhmä voidaan vapauttaa käsittelemällä tiokarbamidilla emäksen läsnäollessa tai tiokarbamidin tiolaattisuolalla, kuten alkalimetallitiolaatilla ja suorittamalla sen jälkeen muodostuneen kondensaatiotuotteen solvolyysi, kuten alkoholyysi tai hydrolyysi. 2-substituoidulla silyylietoksikarbonyylillä suojattu aminoryhmä voidaan muuttaa vapaaksi aminoryhmäksi myös käsittelemällä fluorivetyhapon fluoridi-anioneja luovuttavalla suolalla, kuten edellä vastaavasti suojatun karboksyyliryhmän yhteydessä esitettiin. Fosfori-, fosfoni- tai fosfiiniamidoryhmä voidaan muuttaa vapaaksi aminoryhmäksi esim. käsittelemällä fosforia sisältävällä hapolla, kuten fosfori-, fosfoni- tai fosfiinihapolla, esim. orto-fosforihapolla tai polyfosforihapolla, happamella esterillä, esim. monometyyli-,

monoetyyli-, dimetyyli- tai dietyylifosfaatilla tai monometyylifosfonihapolla tai sen anhydridillä, kuten fosforipentoksidilla.

Atsidoryhmän muodossa suojattu amino muutetaan vapaaksi aminoksi esim. pelkistäen, esimerkiksi vedyllä katalyyttisesti hydraamalla hydrauskatalysaattorin, kuten platinaoksidin, palladiumin tai Raney-nikkelin läsnäollessa tai myös käsittelemällä sinkillä hapon, kuten etikkahapon läsnäollessa. Katalyyttinen hydraus suoritetaan mieluimmin inertissä liuottimessa, kuten halogenoidussa hiilivedyssä, esim. metyleenikloridissa tai myös vedessä tai veden ja orgaanisen liuottimen, kuten alkoholin tai dioksaanin seoksessa, noin 20 - 25°C:ssa tai myös jäähdyttäen tai kuumentaen.

Sopivalla asyyliryhmällä, orgaanisella silyyliryhmällä tai mahdollisesti substituoidulla 1-fenyylialempialkyylillä suojattu hydroksiryhmä vapautetaan kuten vastaavasti suojattu aminoryhmä. 2,2-diklooriasetyylillä suojattu hydroksiryhmä vapautetaan esim. emäksisellä hydrolyysillä, kun taas tert.-alempialkyylillä tai 2-oksa- tai 2-tia-alifaattisella tai -sykloalifaattisella hiilivetytähteellä eetteröity hydroksiryhmä vapautetaan asidolyysillä, esim. käsittelemällä mineraalihapolla tai vahvalla karboksyylihapolla, esim. trifluorietikkahapolla.

Suojattu, erityisesti esteröity sulforyhmä vapautetaan vastaavalla tavalla kuin suojattu karboksyyliryhmä.

Edellä esitetyt poislohkaisureaktiot suoritetaan sinänsä tunnetuissa olosuhteissa, tarvittaessa jäähdyttäen tai kuumentaen, suljetussa astiassa ja/tai inerttikaasu-, esim. typpiatmosfäärissä.

Useamman suojatun funktionaalisen ryhmän esiintyessä valitaan suojaryhmät mieluimmin niin, että samanaikaisesti voidaan lohkaista pois useampi kuin yksi tällainen ryhmä, esimerkiksi asidolyyttisesti, kuten käsittelemällä trifluorierikkahapolla tai muurahaishapolla tai pelkistäen, kuten käsittelemällä sinkillä ja etikkahapolla tai vedyllä ja hydrauskatalysaattorilla, kuten palladium/hiili/katalysaattorilla.

Vapaan karboksyyliryhmän esteröinti:

Vapaan karboksyyliryhmän muuttaminen kaavan I mukaisessa yhdisteessä esteröidyksi karboksyyliksi, erityisesti esteröidyksi karboksyyliryhmäksi, joka on poislohkaistavissa fysiologisissa olosuhteissa, tapahtuu sinänsä tunnetuilla esteröintimenetelmillä esimerkiksi siten, että kaavan I mukainen yhdiste, jossa muut esiintyvät funktionaaliset ryhmät mahdollisesti ovat suojatussa muodossa, tai tämän reaktiokykyinen funktionaalinen karboksijohdannainen, mukaan lukien suola, saatetaan reagoimaan vastaavan alkoholin tai sen reaktiokykyisen funktionaalisen johdannaisen kanssa.

Vapaan karboksyylin esteröinti toivotulla alkoholilla suoritetaan sopivan kondensaatioaineen läsnäollessa. Tavallisia kondensaatioainetia ovat esim. karbodi-imidit, esimerkiksi N,N'-dietyyli-, N,N'-dipropyyli-, N,N'-disykloheksyyli- tai N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyyli)-karbodi-imidi, sopivat karbonyyliyhdisteet, esimerkiksi karbonyylidi-imidatsoli tai 1,2-oksatsoliumyhdisteet, esim. 2-etyyli-5-fenyyli-1,2-oksatsolium-3'-sulfonaatti ja 2-tert.-butyyli-5-metyyli-iso-oksatsolium-perkloraatti tai sopiva asyyliaminoyhdiste, esim. 2-etoksi-1-etoksikarbonyyli-1,2-dihydrokinoliini. Kondensaatioreaktio suoritetaan mieluimmin vedettömässä reaktioväliaineessa, mieluimmin liuottimen tai laimennusaineen, esim. metyleenikloridin, dimetyyliformamidin, asetonitriilin tai tetrahydrofuraanin läsnäollessa ja tarvittaessa jäähdyttäen tai kuumentaen ja/tai inerttikaasuatmosfäärissä.

Esteröitävän kaavan I mukaisen karboksyyliyhdisteen sopivia reaktiokykyisiä funktionaalisia johdannaisia ovat esim. anhydridit, erityisesti seka-anhydridit ja aktivoidut esterit.

Seka-anhydridejä ovat esim. anhydridit epäorgaanisten happojen, kuten halogeenivetyhappojen kanssa, ts. vastaavat happohalogenidit, esim. -klridit tai -bromidit, myös anhydridit typpivetyhapon kanssa, ts. vastaavat happoatsidit, sekä anhydridit fosforia sisältävien happojen, kuten fosforihapon, dietyylifosforihapon tai fosforihapokkeen kanssa tai rikkiä sisältävien happojen, esim. rikkihapon tai syaanivetyhapon kanssa. Seka-anhydridejä ovat edelleen esim. anhydridit or-

gaanisten karboksyylihappojen, kuten mahdollisesti esim. halogeenilla, kuten fluorilla tai kloorilla substituoitujen alempialkaanikarboksyylihappojen, esim. pivaliinihapon tai trikloorietikkahapon kanssa tai hiilihapon puoliestereiden, erityisesti alempialkyylipuoliestereiden, kuten hiilihapon etyyli- tai isobutyylipuoliesterin kanssa tai orgaanisten, erityisesti alifaattisen tai aromaattisen sulfonihapon, esim. p-tolueenisulfonihapon kanssa.

Alkoholin kanssa tapahtuvaan reaktioon sopivia aktivoituja estereitä ovat esim. esterit vinylogisten alkoholien (ts. enolien), kuten vinylogisten alempialkenolien tai iminometyyliesterihalogenidien, kuten dimetyyli-iminometyyliesterikloridin kanssa, joka valmistetaan karboksyylihaposta ja dimetyylikloorimetylideeni-iminiumkloridista, jonka kaava on $((CH_3)_2N{=}CHCl)^{\oplus}Cl^{\ominus}$, tai aryyliesterit, kuten pentakloorifenyyli-, 4-nitrofenyyli- tai 2,3-dinitrofenyyliesteri, heteroaromaattiset esterit, kuten bentstriatsoli-, esim. 1-bentstriatsoliesteri tai diasyyli-iminoesterit, kuten sukkinyyli-imino- tai ftalyyli-iminoesteri.

Asylointi tällaisella happojohdannaisella, kuten anhydridillä, erityisesti happohalogenidilla suoritetaan mieluimmin happoa sitovan aineen, esimerkiksi orgaanisen emäksen, kuten orgaanisen emiinin, esim. tertiäärisen amiinin, kuten trialempialkyyliamiinin, esim. trimetyyliamiinin, trietyyliamiinin tai etyyli-di-isopropyyliamiinin tai N,N-dialempialkyylianiliinin, esim. N,N-dimetyylianiliinin tai syklisen, tertiäärisen amiinin, kuten N-alempialkyloidun morfoliinin, kuten N-metyyli-morfoliinin tai pyridiinityyppisen emäksen, esim. pyridiini, epäorgaanisen emäksen, esimerkiksi alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidin, -karbonaatin tai -bikarbonaatin, esim. natrium-, kalium- tai kalsiumhydroksidin, -karbonaatin tai -bikarbonaatin tai oksiraanin, esimerkiksi alemman 1,2-alkyleenioksidin, kuten etyleenioksidin tai propyleenioksidin läsnäollessa.

Esteröivän alkoholin reaktiokykyinen funktionaalinen johdannainen on ensi sijassa vastaava esteri, mieluimmin vahvan epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa saatu esteri

ja tarkoittaa erityisesti vastaavaa halogenidia, esim. kloridia, bromidia tai jodidia tai vastaavaa alempialkyyli- tai aryyli-, kuten metyyli- tai 4-metyylifenyylisulfonyylioksiyhdistettä.

Tällainen alkoholin reaktiokykyinen esteri voidaan saattaa reagoimaan kaavan I mukaisen vapaan karboksyyliyhdisteen kanssa tai sen suolan, kuten alkalimetalli- tai ammoniumsuolan kanssa, jolloin käytettäessä vapaata happoa työskennellään mieluimmin happoa sitovan aineen läsnäollessa.

Edellä esitetyt esteröintireaktio tapahtuvat inertissä, tavallisesti vedettömässä liuottimessa tai liuotinseoksessa, esimerkiksi karboksyylihappoamidissa, kuten formamidissa, esim. dimetyyliformamidissa, halogenoidussa hiilivedyssä, esim. metyleenikloridissa, hiilitetrakloridissa tai klooribentseenissä, ketonissa, esim. asetonissa, syklisessä eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa, esterissä, esim. etikkahappoetyyliesterissä tai nitriilissä, esim. asetonitriilissä tai näiden seoksissa, tarvittaessa jäähdyttäen tai kuumentäen, esim. lämpötilassa, joka on noin -40 - noin +100°C, mieluimmin -10 - noin +40°C:ssa, ja/tai inerttikaasu-, esim. typpiatmosfäärissä.

Happojohdannainen voidaan myös haluttaessa muodostaa in situ. Niinpä saadaan esim. seka-anhydridi käsittelemällä karboksyylihappoyhdistettä, joka sisältää vastaavasti suojatut funktionaaliset ryhmät, tai sen sopivaa suolaa, kuten ammoniumsuolaa esim. orgaanisella amiinilla, kuten piperidiinillä tai 4-metyylimorfoliinilla, tai käsittelemällä metalli-, esim. alkalimetallisuolaa sopivalla happojohdannaisella, kuten mahdollisesti substituoidun alempialkaanikarboksyylihapon vastaavalla happohalogenidilla, esim. triklooriasetyylikloridilla, hiilihappopuolihalogenidin puoliesterillä, esim. kloorimuurahaishappoetyyliesterillä tai -isobutyyliesterillä, tai dialempialkyylifosforihapon halogenidilla, esim. dietyylifosforibromidaatilla ja näin saatua seka-anhydridiä käytetään edelleen eristämättä sitä.

Suolan muodostus:

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat voidaan valmis-

taa sinänsä tunnetulla tavalla. Niinpä voidaan kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja muodostaa esim. saattamalla happamet ryhmät reagoimaan metalliyhdisteiden, kuten sopivien karboksyylihappojen alkalimetallisuolojen, esim. α-etyylikapronihapon natriumsuolan tai natriumkarbonaatin tai ammoniakin tai sopivan orgaanisen amiinin kanssa, jolloin suolaa muodostavaa ainetta mieluimmin käytetään stökiömetrisiä määriä tai ainoastaan pientä ylimäärää. Kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat saadaan tavalliseen tapaan esim. käsittelemällä hapolla tai sopivalla anioninvaihtoreagensilla. Kaavan I mukaisten yhdisteiden sisäisiä suoloja voidaan muodostaa esim. neutraloimalla suoloja, kuten happoadditiosuoloja isoelektriseen pisteeseen, esim. heikoilla emäksillä tai käsittelemällä nestemäisillä ioninvaihtajilla.

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

Edelleen kaikissa edellä mainituissa reaktioissa, jotka suoritetaan emäksisissä olosuhteissa, voivat 3-kefem-yhdisteet, mahdollisesti osittain, isomeroitua 2-kefem-yhdisteiksi. Saatu 2-kefem-yhdiste tai 2- ja 3-kefem-yhdisteiden seos voidaan sinänsä tunnetulla tavalla isomeroida toivotuksi 3-kefem-yhdisteeksi.

Isomeerien seokset voidaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. fraktioivasti kiteyttämällä, kromatografoimalla, jne. erottaa yksittäisiin isomeereihin.

Menetelmä käsittää myös ne suoritusmuodot, joissa lähtöaineina käytetään välituotteina saatuja yhdisteitä ja näille suoritetaan puuttuvat menetelmävaiheet, tai menetelmä keskeytetään missä tahansa vaiheessa: lähtöaineita voidaan myös käyttää johdannaisten muodossa tai ne voidaan muodostaa reaktion kuluessa.

Käytetään mieluimmin sellaisia lähtöaineita ja valitaan reaktio-olosuhteet siten, että saadaan edellä erityisen edulliseksi mainittuja yhdisteitä.

Farmaseuttiset valmisteet:

Kaavan I mukaisia farmakologisesti käyttökelpoisia yhdisteitä, niiden hydraatteja tai suoloja voidaan käyttää farmaseuttisten valmisteiden valmistuksessa.

Farmaseuttiset valmisteet sisältävät tehokkaan määrän itse puhdasta kaavan I mukaista aktiiviainetta tai tehokkaan määrän kaavan I mukaista aktiiviainetta seoksessa epäorgaanisten tai orgaanisten, kiinteiden tai nestemäisten, farmaseuttisesti käyttökelpoisten kantaja-aineiden kanssa, jotka ovat sopivia mieluimmin parenteraaliseen annostukseen.

Mieluimmin käytetään tämän keksinnön kaavan I mukaista aktiiviainetta injektoitavien, esim. laskimonsisäisesti annettavien valmisteiden tai infuusioliuosten muodossa. Tällaiset liuokset ovat mieluimmin isotonisia, vesipitoisia liuoksia tai suspensioita, jotka voidaan valmistaa ennen käyttöä esim. lyofilisoiduista valmisteista, jotka sisältävät puhdasta aktiiviainetta tai aktiiviainetta yhdessä kantaja-aineen, esim. manniitin kanssa. Farmaseuttiset valmisteet ovat mieluimmin steriloituja ja voivat sisältää apuaineita, esim. säilöntä-, stabilointi-, kostutus- ja/tai emulgointiaineita, liukoisuutta edistäviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskureita. Tämän keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet, jotka voivat haluttaessa sisältää muita farmakologisesti arvokkaita aineita, sisältävät aktiiviainetta noin 0,1-100 %, erityisesti noin 1 - noin 50 %, lyofilisaatit jopa 100 %.

Farmaseuttisest valmisteet valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisella liuotus- tai lyofilisoimismenetelmällä.

Käyttö:

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, niiden hydraatteja tai farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja voidaan käyttää antibioottisesti tehokkaina aineina farmaseuttisten valmisteiden muodossa hoidettaessa terapeuttisesti ihmisiä tai eläimiä, esim. hoidettaessa infektioita, jotka ovat gram-positiivisten tai gram-negatiivisten bakteerien tai kokkien, esim. enterobakteerien, esim. Escherichia coli'n, Klebsiella pneumoniae'n

tai Proteus ssp.'n aiheuttamia.

Riippuen aina infektiosta ja infektion saaneen tilasta, käytetään päivittäisiä annoksia, jotka ovat noin 0,5 - noin 5 g s.c., i.v. tai i.m., hoidettaessa noin 70 kg painavaa lämminveristä.

Lähtöaineet:

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmässä käytetyt lähtöaineet ovat tunnettuja tai niiden ollessa uusia ne voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla.

Kaavan II mukaiset lähtöaineet sekä vastaavat yhdisteet, joissa funktionaaliset ryhmät ovat suojatut, ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla.

Kaavan III mukaiset yhdisteet, joissa indeksi n ja symbolit X, W ja Y tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja α-aminokarboksyylihapporyhmittymä HOOC-CH(NH_2)- ja mahdollisesti ryhmässä Y esiintyvät funktionaaliset ryhmät mahdollisesti ovat suojatussa muodossa, valmistetaan esimerkiksi siten, että kaavan V mukainen yhdiste, jossa n, X ja W tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja α-aminokarboksyylihapporyhmittymä HOOC-CH(NH_2)- on suojatussa muodossa, tai kun X-W tarkoittaa ryhmää -CO-, myös vapaa happo tai sen reaktiokykyinen funktionaalinen happojohdannainen tai suola asyloidaan hapolla, jonka kaava IX on

$$H_2N - (C_mH_{2m}) - \overset{Y}{\overset{|}{C}}H - COOH \qquad (IX)$$

jossa m ja Y tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja jossa aminoryhmä on mahdollisesti suojattu asylointireaktion sallivalla ryhmällä ja ryhmässä Y esiintyvät funktionaaliset ryhmät ovat suojatut ja karboksyyliryhmä on väliaikaisesti suojattu, ja haluttaessa kaatu kaavan III mukainen yhdiste muutetaan toiseksi, kaavan III mukaiseksi yhdisteeksi, jossa on vastaavasti suojatut funktionaaliset ryhmät.

Suojaryhmiä, jotka sallivat asylointireaktion sekä α-aminokarboksyylihapporyhmittymän suojaryhmiä ja ryhmässä Y esiintyvien funktionaalisten ryhmien suojaryhmiä ovat samat suojaryhmät kuin edellä on esitetty kaavojen I, II, IV, V,

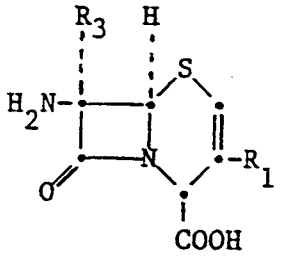
VI, VII tai VIII mukaisten yhdisteiden yhteydessä.

Kaavan IX mukaisessa yhdisteessä voidaan karboksyyliryhmän väliaikaiseen suojaamiseen käyttää myös jo mainittuja karboksyylisuojaryhmiä, kuitenkin täytyy tässä asyloinnissa väliaikaiseen suojaukseen tarvittavien karboksyylisuojaryhmien erota poislohkaisunsa suhteen muista suojaryhmistä, joiden tulee ehdottomasti säilyä kaavan III mukaisisa yhdisteissä, siten, että ne voidaan tämän asylointireaktion jälkeen selektiivisesti lohkaista pois. Kun esimerkiksi karboksyyliryhmän väliaikaiseen suojaukseen käytetään hydrogenolyyttisesti poislohkaistavissa olevaa suojaryhmää, kuten jotakin edellä mainituista mahdollisesti substituoiduista bentsyyliryhmistä, esim. bentsyyli- tai p-nitrobentsyyliryhmää, tällöin eivät muut suojaryhmät saa olla hydrogenolyyttisesti poislohkaistavissa olevia; ne voivat olla esimerkiksi mainittuja ainaostaan asidolyyttisesti poislohkaistavissa olevia tert.-alempialkyyliryhmiä, kuten tert.-butyyli tai tert.-alempialkoksikarbonyyliryhmiä, kuten tert.-butoksikarbonyyli.

Asylointi voidaan tavallisesti suorittaa samalla tavalla la kuin kaavan IV mukaisten yhdisteiden asylointi kaavan V mukaisella hapolla tai sen vastaavasti suojatulla ja reaktiokykyisellä funktionaalisella johdannaisella.

Saadussa kaavan III mukaisessa yhdisteessä, jossa on vastaavasti suojatut funktionaaliset ryhmät, voidaan suojaryhmä mahdollisesti selektiivisesti lohkaista pois tai mahdollisesti asylointireaktiossa vapaana mainittu, funktionaalinen ryhmä voidaan suojata. Kaavojen IVm V, VI ja VII mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja sekä vastaavat yhdisteet, joissa on suojatut funktionaaliset ryhmät, ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla.

Kaavan VIII mukaiset 2-kefem-lähtöaineet ovat uusia. Ne voidaan valmistaa analogisesti asylointi- ja kondensaatiomenetelmien a)-d) mukaisesti, lähtemällä tunnetuista tai sinänsä tunnetulla tavalla valmistettavissa olevista 2-kefem-yhdisteistä, joiden kaava on



(X),

Lisäksi niitä voi muodostua sivutuotteina menetelmissä a)-d), erityisesti työskenneltäessä emäksisissä olosuhteissa.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä; lämpötilat on annettu Celsius-asteina. UV-spektrien aallonpituudet on annettu nanometreissa (nm).

Esimerkeissä käytetään seuraavia lyhenteitä:

BOC : tert.-butyylioksikarbonyyli

sul.p. : sulamispiste

DC : ohutkerroskromatografia: piihappogeeli-valmislevyillä SL 254, valmistaja Antec, Virsfelden, Sveitsi

Rf_{96} : Rf-arvo liuotinsysteemissä: sek.-butanoli:jääetikka:vesi 76:10:23.

Esimerkki 1:

1a) 58,26 g 3-asetoksimetyyli-7β-(2-aminoastamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteri-p-toluolisulfonihapposuolaa 750 ml:ssa tetrahydrofuraania hämmennetään yhdessä 16,11 ml:n kanssa pyridiiniä ja 67 g:n kanssa (2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliklo-ridia 1 tinti 0°:ssa. Liuotetaan etikkaesteriin, pestään peräkkäin 1N vesipitoisella suolahapolla, kyllästetyllä, vesipitoisella NaCl-liuoksella, kyllästetyllä vesipitoisella $NaHCO_3$-liuoksella ja vielä NaCl-liuoksella neutraaliksi. Kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan, jonka jälkeen saatu raakatuote kromatografoidaan 2000 g:lla piihappogeeliä (eluointiaine: tolueeni-etikkaesteri (1:1); fraktiota á 1000 ml). Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistetään, jonka jälkeen saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteri; $[\alpha]_D^{20}$ = +21 ± 1° (0,90 & $CHCl_3$:ssa); IR: 3390, 1785, 1740-1690 (leveä), 1510 (olka), 1495 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 258 (7800), 263 (7800; EtOH).

1b) Liuokseen, jossa on 45 g 3-asetoksimetyyli-7β-[2-

((2R)-2-BOC-amino-2-diffenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 4500 ml:ssa tetrahydrofuraania ja joka liuos on typpiatmosfäärissä jäähdytettynä -75°:seen, lisätään tipoittain samalla voimakkaasti hämmentäen 1 minuutin kuluessa etukäteen jäähdytetty liuos, jossa on 1,5 g litiumia 270 ml:ssa metanolia. Tämän jälkeen hämmennetään vielä 2 minuuttia -75°:ssa, lisätään 3,33 ml t-butyylihypokloriittia, hämmennetään 15 minuuttia, lisätään vielä 3,33 ml t-butyylihypokloriittiä, hämmennetään 15 minuuttia ja taas lisätään 1,86 ml t-butyylihypokloriittia. Tämän jälkeen hämmennetään vielä 15 minuuttia -75°:ssa, jonka jälkeen lisätään tipoittain samalla hämmentäen peräkkäin 68,4 ml etikkahappoa ja liuos, jossa on 19,8 g natriumtiosulfaattia 30 ml:ssa vettä. Sen jälkeen annetaan liuoksen lämmetä huoneen lämpötilaan, haihdutetaan tyhjössä noin 1 litraan, liuoktetaan etikkaesteriin ja pestään peräkkäin vedellä, kyllästetyllä vesipitoisella $NaHCO_3$-liuoksella ja kyllästetyllä vesipitoisella NaCl-liuoksella neutraaliksi. Kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan, jonka jälkeen saatu raakatuote kromatografoidaan 2000 g:lla piihappogeeliä (eluointiaine: tolueeni-etikkaesteri (2:2); fraktiot á 1000 ml). Tuotetta sisältävät fraktiot yhditetään, jonka jälkeen saadaan CH_2Cl_2-dietyylieetteri-heksaanista uudellensaostamisen jälkeen 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-(2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteri; $(\alpha)_D^{20}$ = +49° ± 1° (0,87 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3380, 1782, 1740-1690 (leveä), 1495 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 251 (4700), 258 (4800), 264 (4950), 268 (4800; EtOH).

1c) 0,9 g 3-asetoksimetyyli-7β-(2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä liuotetaan huoneen lämpötilassa seokseen, jossa on 1,95 ml CH_2Cl_2:ta ja 0,713 ml anisolia. Liuokseen lisätään 9,3 ml 0°:seen jäähdytettyä trifluorietikkahappoa ja hämmennetään jäähdyttämättä 15 minuuttia. Lisätään 120 ml heksaani-eetteri-seosta (2:1), jonka hälkeen hämmennetään 15 minuuttia, sakka imu-

suodatetaan ja pestään 100 ml:lla heksaani-eetteri-seosta (2:1). Suodatusjäännös liuotetaan 70 ml:aan metanolia, lisätään 70 ml vettä, pH säädetään arvoon 7 lisäämällä 1N vesipitoista natronlipeää ja uutetaan etikkaesterillä. Orgaaninen faasi pestään kolme kertaa vedellä, kaikki vesifaasit yhdistetään ja haihdutetaan tyhjössä noin 10 ml:aan. Lisätään noin 300 ml etanolia, jolloin muodostuu valkoinen saostuma, tämä imusuodatetaan, pestään kaksi kertaa, kummallakin kertaa etanolilla ja eetterillä ja kuivataan tyhjössä. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolan hydraattia; hajoaa alkean 150°:sta; $[\alpha]_D^{20}$ = +100° ± 1° (0,76 % H_2O:ssa); IR: 3600-2400 (leveä), 1776, 1732, 1650 (olka), 1610, 1557, 1540 cm^{-1} (nujoli); UC: 259 (6800; EtOH).

1d) 8,83 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 18,5 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 6,77 ml:ssa anisolia saatetaan esimerkin 1c) mukaisesti reagoimaan 88,3 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa ja käsitellään edelleen mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolan hydraattia; hajoaa alkaen 155°:sta; $[\alpha]_D^{20}$ = +153° ± 1° (0,74 % H_2O:ssa(; IR: 3600-2400 (leveä), 1777, 1735, 1710 (olka), 1612 (leveä), 1538 (leveä) cm^{-1} (nujoli); UV: 240 (6400), 264 (7800; EtOH).

1e) 1,6 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa ja 0,93 g 1-metyyli-5-merkapto-1H-tetratsoli-natriumsuolaa lietetään 8 ml:aan vettä ja lisäämällä 1N vesipitoista natronlipeää säädetään liuoksen pH arvoon 6,8. Sen jälkeen hämmennetään typpiatmosfäärissä 4 tuntia 65°:ssa, jäähdytetään ja kaadetaan 800 ml:aan etanolia. Muodostunut sakka imusuodatetaan, liuotetaan pieneen määrään vettä ja kromatografoidaan 150 g:lla silyloitua piihappogeeliä (Antec Opti-UPC_{12}) (eluointiaine: vesi; fraktiot

30 ml). Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistetään, haihdutetaan noin 10 ml:aan ja kaadetaan 400 ml:aan etanolia. Saostunut tuote suodatetaan, pestään kaksi kertaa, kummallakin kertaa etanolilla ja dietyylieetterillä ja kuivataan. Saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolan hydraattia; hajoaa alkaen 150°:sta; $(\alpha)_D^{20}$ = +81 ± 1° (0,81 % H_2O:ssa); IR: 3600-2400 (leveä), 1770, 1730, 1692, 1616 (leveä), 1532 cm^{-1} (nujoli); UV: 238 (7499), 270 (9200; EtOH).

1f) 1,5 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa ja 1,0 g 1-karboksimetyyli-5-merkapto-1H-tetratsolia saatetaan reagoimaan esimerkissä 1e) esitetyllä tavalla 8 ml:ssa vettä, käsitellään edelleen ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-(1-marboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-dinatriumsuolan hydraattia. Hajoaa alkean 160°:sta; $(\alpha)_D^{20}$ = +71 ± 1° (0,58 % H_2O:ssa); IR: 3600-2400 (leveä), 1770, 1720, 1690, 1627, 1525 cm^{-1} (nujoli); UV: 233 (8860), 268 (8800).

1g) 1,5 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa ja 1,09 g 1-dimetyyliaminoetyyli-5-merkapto-1H-tetratsolia saatetaan reagoimaan esimerkissä 1e) esitetyllä tavalla 8 ml:ssa vettä, käsitellään edelleen ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-[1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli]-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa hydraattina; hajoaa alkaen 145°:sta; $(\alpha)_D^{20}$ = +86° ± 1° (0,71 % H_2O:ssa); IR: 3600-2400 (leveä), 1770, 1725, 1695, 1622 (leveä), 1532 cm^{-1} (nujoli); UV: 240 (7480), 270 (8200; H_2O).

1h) 2,0 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-

karboksyylihappo-natriumsuolaa ja 2,0 g 1-sulfometyyli-5-merkapto-1H-tetratsolia saatetaan reagoimaan esimerkissä 1e) esitetyllä tavalla 12 ml:ssa vettä, käsitellään edelleen ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-(1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-dinatriumsuolaa hydraattina; hajoaa alkaen 165°:sta; $[\alpha]_D^{20}$ = +64° ± 1° (0,73 % H_2O:ssa); IR: 3600-2400 (leveä), 1770, 1722-1690 (leveä), 1632, 1533 cm^{-1} (nujoli); UV: 240 (7640), 268 (8200; H_2O).

1i) Seosta, jossa on 1,5 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa, 0,523 g isonikotiiniamidia, 4,74 g natriumjodidia ja 0,516 g trikloorietikkahappoa 3,15 ml:ssa vettä, kuumennetaan 1½ tuntia 70°:seen. Sen jälkeen jäähdytetään ja kaadetaan 800 ml:aan etanolia. Näin muodostunut sakka suodatetaan, pestään eetterillä ja kuivataan. Sen jälkeen liuotetaan pieneen määrään vettä ja vesifaasi uutetaan peäkkäin 175 ml:lla nestemäistä ioninvaihtajaa La1 (HOAc-muoto), 175 ml:lla heksaania ja 175 ml:lla etikkaesteriä (2 x). Tämän jälkeen vesifaasi haihdutetaan tyhjössä kuiviin ja näin saostunut raakatuote liuotetaan veteen ja pH säädetään 1N suolahapolla arvoon 2,2, jonka jälkeen kromatografoidaan 100 g:lla silyloitua piihappogeeliä (Antec Opti-UPC_{12}). Tuotteen sisältävät fraktiot käsitelläänn edelleen esimerkissä 1e) esitetyllä tavalla. Saadaan 3-(4-karbamoyylipyridiniometyyli)-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa hydraattina; hajoaa alkaen 140°:sta; $[\alpha]_D^{20}$ = +39 ± 1° (0,89 % H_2O:ssa); IR: 3600-2400 (leveä), 1778, 1818 (olka), 1690, 1637, 1565, 1530 cm^{-1} (nujoli); UV: 264 (9300; H_2O).

1k) 1,5 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa ja 1 g 2-metyyli-3-merkapto-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsiinia saatetaan reagoimaan esimerkissä 1e) esitetyllä tavalla 8 ml:ssa vettä,

käsitellään edelleen ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-(2-metyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitiometyyli)-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-dinatriumsuolaa hydraattina; hajoaa alkaen 170°:sta; $[\alpha]_D^{20}$ = +62 ± 1° (0,69 % H_2O:ssa); IR: 3600-2400 (leveä), 1770, 1720, 1650 (leveä), 1570, 1510 cm^{-1} (nujoli); UV: 234 (17200), 277 (23900; H_2O).

Lähtöaine esimerkkeihin 1a)-1k) voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

11) 20 g BOC-glysiiniä liuotetaan 900 ml:aan tetrahydrofuraania, jäähdytetään -20°:seen ja lisätään peräkkäin 14,5 ml N-metyylimorfoliinia ja 14 ml kloorimuurahaishappoisobutyyliesteriä. Hämmennetään 3 tuntia -20°:ssa, lämpötila lasketaan -40°:seen, lisätään 45 g 3-asetoksi-metyyli-7β-amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä kiinteässä muodossa, hämmennetään 10 minuuttia -40°:ssa, sekä 2½ tuntia 0°:ssa ja tämän jälkeen työskennellään seuraavasti: Reaktioseos liuotetaan etikkaesteriin ja pestään peräkkäin 1N vesipitoisella suolahapolla, kyllästetyllä vesipitoisella $NaHCO_3$-liuoksella ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella neutraaliksi. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan tyhjössä ja jäännös kromatografoidaan 2000 g:lla piihappogeeliä (eluointiaine: tolueeni-etikkaesteri (1:1); fraktiot 1000 ml). Yhdistämällä tuoetta sisältävät fraktiot saadaan CH_2Cl_2-dietyylieetteri-heksaanista uudelleensaostamisen jälkeen 3-asetoksietmyyli-7β-(2-BOC-aminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; $[\alpha]_D^{20}$ = +19 ± 1° (0,90 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3390, 1782, 1740 (olka), 1720, 1690 (olka), 1512 (olka), 1495 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 262 (7500; EtOH).

1m) Seosta, jossa on 61,73 g 3-asetoksimetyyli-7β-(2-BOC-aminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä ja 46 g p-tolueenisulfonihappomonohydraattia 250 ml:ssa asetonitriiliä, hämmennetään 2½ tuntia huoneen lämpötilassa. Lisätään 2500 ml eetteriä, jonka jälkeen sakka imusuodatetaan, pestään 1000 ml:lla eetteriä ja kuivataan

tyhjössä, jonka jälkeen saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-(2-aminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyylieste-rip-toluolisulfonaattia; $(\alpha)_D^{20}$ = +25 ± 1° (0,93 % CH_3OH:ssa); IR: 3200-2800 (leveä), 1780, 1740-1720 (leveä), 1700 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 261 (7200, EtOH).

Esimerkki 2:

2a) 10,5 g 3-karbamoyylioksimetyyli-7β-(2-aminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteri-p-toluoenisulfonihapposuolaa saatetaan reagoimaan 12,0 g:n kanssa (2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyylikloridia esimerkissä 1a) esitetyllä tavalla (2,0 ml pyridiiniä, 150 ml tetrahydrofuraania), käsitellään edlleen ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Tällöin saadaan 3-karbamoyylioksimetyyli-7β-[2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; $(\alpha)_D^{20}$ = +20 ± 1° (0,75 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3460, 3370, 1782, 1740-1690 (leleä), 1582, 1495 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 257 (8200), 263 (8200; ErOH).

2b) 7,6 g 3-karbamoyylioksimetyyli-7β-[2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbaonyylietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä metoksyloidaan 760 ml:ssa tetrahydrofuraania esimerkissä 1b) esitetyllä tavalla (0,253 g litiumia 45 ml:ssa metanolia; 1,478 ml t-butyylihypokloriittia, jaettuna kahdeen 0,562 ml:n ja yhteen 0,354 ml:n annokseen), yhdiste käsitellään edelleen ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti (eluointiaine: tolueeni-etikkaesteri (1:1); fraktiot 500 ml). Saadaan 3-karbamoyylioksimetyyli-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyylieste-riä; $(\alpha)_D^{20}$ = +49 ± 1° (0,87 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3480, 3390, 1780, 1740-1700 (leveä), 1585, 1493 $c,^{-1}$ (CH_2Cl_2); UV: 246 (5000), 252 (5000), 258 (5000), 264 (5200; EtOH).

2c) 0,9 g 3-karbamoyylioksimetyyli-7β-[2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyylieste-

riä 2 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 0,72 ml:ssa anisolia saatetaan reagoimaan 10 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa esimerkissä 1c) esitetyllä tavalla ja käsitellään edelleen mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-karbamoyylioksimetyyli-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa hydraattina; IR: 3600-2400 (leveä), 1780, 1735, 1710 (olka), 1612 (leveä), 1538 (leveä) cm^{-1} (nujoli); UV: 240 (6600), 264 (7900; EtOH).

2d) 5 g 3-karbamoyylioksimetyyli-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä 10 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 3,83 ml:ssa anisolia saatetaan reagoimaan 50 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa esimerkissä 1c) esitetyllä tavalla ja käsitellään edelleen mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-karbamoyylioksimetyyli-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa hydraattina; hajoaa alkaen 175°:sta; $(\alpha)_D^{20}$ = +143 ± 1° (0,84 % H_2O:ssa); IR: 3600-2400 (leveä), 1770, 1715 (leveä), 1610 (leveä), 1535 (leveä) cm^{-1} (nujoli); UV: 239 (6100), 263 (7400; H_2O).

Lähtöaine esimerkkeihin 2a)-2d) voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

2e) 4,4 g BOC-glysiiniä ja 10 g 3-karbamoyylioksimetyyli-7β-amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä saatetaan reagoimaan esimerkissä 1l) esitetyllä tavalla (3,2 ml N-metyyliforfoliinia; 3 ml kloorimuurahaishappo-isobutyyliesteriä; 200 ml tetrahydrofuraania), käsitellään edelleen ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-karbamoyylioksimetyyli-7β-(2-BOC-amino-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; $(\alpha)_D^{20}$ = +16 ± 1° (0,70 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3470, 3380, 1781, 1740 (olka), 1720-1680 (leveä), 1582, 1493 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 260 (7700; EtOH).

2f) 11,5 g 3-karbamoyylioksimetyyli-7β-(2-BOC-amino-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä saatetaan reagoimaan 7,4 g:n kanssa p-tolueenisulfonihappo-

monohydraattia 100 ml:ssa asetonitriiliä esimerkissä 1m) esitetyllä tavalla ja käsitellään edellen mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-karbamoyylioksimetyyli-7β-(2-aminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteri-p-tolueenisulfonihapposuolaa; $(\alpha)_D^{20}$ = +23 ± 1° (0,80 % H_3CH:ssa); IR: 3500-2500 (leveä), 1780, 1722, 1710, 1690 (olka), 1603, 1537 $c,^{-1}$ (nujoli); UV: 218 (27000), 258 (6600), 261 (6600; EtOH).

Esimerkki 3:

3a) 6,2 g 7β-(2-aminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteri-p-tolueenisulfonihapposuolaa saatetaan reagoimaan 9 g:n kanssa (2R)-2-BOC-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyylikloridia esimerkissä 1a) esitetyllä tavalla (2,5 ml pyridiiniä; 150 ml tetrahydofuraania), käsitellään edelleen ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti (eluointiaine: tolueeni-etikkaesteri (9:1) ja (1:1); fraktiot 500 ml). Saadaan 7β-[2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteri: IR: 3465, 3371, 1781, 1740-1690 (leveä), 1581, 1494 cm^{-1} (CH_2Cl_2).

3b) 8 g 7β-[2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä metoksyloidaan 800 ml:ssa tetrahydrofuraania kuten esimerkissä 1b) on esitetty (0,29 g litiumia 30 ml:ssa metanolia; 2,2 ml t-butyylihypokloriittia, jaettuna kahdeen 0,8 ml:n ja yhteen 0,6 ml:n annokseen), käsitellään edelleen ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti (eluointiaine: tolueeni-etikkaesteri (4:1); fraktiot 500 ml). Saadaan 7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; $(\alpha)_D^{20}$ = +78 ± 1° (0,87 % EtOH:sta); IR: 3464, 3368, 1779, 1740-1690 (leveä), 1581, 1494 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 251 (5000), 257 (4900), 264 (4700), 268 (4500; EtOH).

3c) 1,55 g 7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 3 ml:ssa

CH_2Cl_2:ta ja 1,3 ml:ssa anisolia saatetaan reagoimaan 10 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa esimerkissä 1c) esitetyllä tavalla ja käsitellään edelleen mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa hydraattina; hajoaa alkaen 160°:sta; $(\alpha)_D^{20}$ = +173 ± 1° (0,62 % H_2O:ssa); IR: 3600-2400 (leveä), 1779, 1710 (leveä), 1620 (leveä), 1530 (leveä) cm^{-1} (nujoli); UV: 261 (3440; H_2O).

Lähtöaine esimerkkeihin 3a)-3c) voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

3d) 3,6 g BOC-glysiiniä ja 7 g 7β-amino-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä saatetaan reagoimaan esimerkissä 1l) esitetyllä tavalla (2,7 ml N-metyylimorfoliinia; 2,6 ml kloorimuurahaishappo-isobutyyliesteriä; 160 ml tetrahydrofuraania), käsitellään edelleen ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti (eluointiaine: tolueeni-etikkaesteri (4:1); fraktiot 500 ml). Näin saadaan 7β-(2-BOC-aminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä; $(\alpha)_D^{20}$ = 1° ± 1° (1,30 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3475, 3380, 1782, 1740 (olka), 1720-1690 (leveä), 1580, 1495 cm^{-1} (CH_2Cl_2).

3e) 6,8 g 7β-(2-BOC-aminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä saatetaan reagoimaan 4,9 g:n kanssa p-tolueenisulfonihappomonohydraattia 70 ml:ssa asetonitriiliä esimerkissä 1m) esitetyllä tavalla ja käsitellään edelleen mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 7β-(2-aminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteri-p-tolueenisulfonihapposuolaa, jota käytetään karakterisoimatta edelleen (esimerkki 3a).

Esimerkki 4:

4a) 45,5 g (2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-fenyylietikkahappoa liuotetaan 1200 ml:aan tetrahydrofuraania, jäähdytetään -20°:seen ja lisätään peräkkäin 9,6 ml N-metyylimorfoliinia ja 9,1 ml kloorimuurahaishappo-isobutyyliesteriä. Hämmennetään 3 tuntia -20°:ssa, sen jälkeen lämpötila lasketaan -40°:seen, li-

sätään 29 g 3-asetoksimetyyli-7β-amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä kiinteässä muodossa, hämmennetään 10 minuuttia -40°:ssa sekä 2½ tuntia 0°:ssa ja työskentelyä jatketaan esimerkissä 1a) esitetyllä tavalla. Saatu raakatuote kromatografoidaan 2000 g:lla piihappogeeliä (eluointiaine: metyleenikloridi-etikkesteri (98:2); fraktiot 1000 ml). Yhdistämällä tuotetta sisältävät fraktiot ja saostamalla uudestaan metyleenikloridi-heksaanista, saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-fenyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä; $(\alpha)_D^{20}$ = -1° ± 1° (1,30 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3490, 1785, 1745, 1690 (leveä), 1595 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 257 (7200), 263 (7100; EtOH).

4b) 7,3 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-fenyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä metoksyloidaan 730 ml:ssa tetrahydrofuraania esimerkissä 1b) esitetyllä tavalla (0,21 g litiumia 30 ml:ssa metanolia; 1,7 ml t-butyylihypokloriittia, jaettuna kahteen 0,6 ml:n ja yhteen 0,5 ml:n annokseen), käsitellään edelleen ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti (eluointiaine: tolueeni-etikkaesteri (4:1). Saadaan 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-fenyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä; IR: 3360, 1780, 1722 (leveä), 1495 cm^{-1} (nujoli);UV: 246 (6400), 252 (6500), 258 (6600), 264 (6600; EtOH).

4c) 6,6 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-fenyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä 10 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 4,3 ml:ssa anisolia saatetaan reagoimaan esimerkissä 1c) esitetyllä tavalla 20 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa ja käsitellään edelleen mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-fenyyliastamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa hydraattina; hajotaa alkaen 160°:sta; $(\alpha)_D^{20}$ =

$+73^{o} \pm 1^{o}$ (0,63 % H_2O:ssa); IR: 3500-2500 (leveä), 1775, 1732, 1712 (olka), 1700 (olka), 1625 (leveä), 1525 (leveä) cm^{-1} (nujoli); UV: 263 (6360; H_2O).

Lähtöaine esimerkkeihin 4a)-4c) voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

4d) 12,5 g D-fenyyliglysiiniä suspendoidaan 300 ml:aan CH_2CN-H_2O-(1:1)-seosta. Sen jälkeen pH säädetään 1N natronlipeällä arvoon 10,5, jolloin muodostuu kirkas liuos. Tähän tiputetaan sen jälkeen 20 minuutin kuluessa 0^{o}:ssa liuos, jossa on 39,4 g (2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksi-karbonyylikloridia, jolloin pH pidetään vakioarvossa 7,5 lisäämällä samanaikaisesti 1N NaOH:ta (titraattori). Tämän jälkeen hämmennetään samassa pH:ssa vielä tunti 0^{o}:ssa. Sitten liuoksen pH säädetään arvoon 3 lisäämällä kons. suolahappoa, uutetaan heti etikkaesterillä, pestään neljä kertaa kyllästetyllä vesipitoisella NaCl-liuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan tyhjössä. Saadaan (2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-fenyylietikkahappos, jota karakterisoimatta käytetään edelleen (esimerkki 4a)).

Esimerkki 5:

5a) 21 g 3-asetoksimetyyli-7β-((2R)-2-amino-2-metyyliasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteri-p-tolueenisulfonaattia saatetaan reagoimaan 23,4 g:n kanssa (2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetyylioksikarbonyylietoksikarbonyylikloridia esimerkissä 1a) esitetyllä tavalla (5,7 ml pyridiiniä; 300 ml tetrahydrofuraania), työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti (eluointiaine: tolueeni-etikkaesteri (3:2), fraktiot 1000 ml). Tällöin saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; $[\alpha]_D^{20} = +20^{o} \pm 1^{o}$ (0,79 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3370, 1790, 1722 (leveä), 1495 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 258 (7699; EtOH).

5b) 16,5 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyy-

liesteriä metoksyloidaan 1650 ml:ssa tetrahydrofuraania esimerkissä 1b) esitetyllä tavalla (0,542 g litiumia 96,5 ml:ssa metanolia; 3,1 ml t-butyylihypokloriittia, jaettuna kahteen 1,2 ml:n ja yhteen 0,70 ml:n annokseen), työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti (eluointiaine: tolueeni-etikkaesteri (4:1)). Saadaan 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä; $[\alpha]_D^{20}$ = +63 ± 1° (0,88 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3380, 1782, 1740-1700 (leveä), 1495 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 246 (5400), 251 (5400), 257 (5500), 263 (5600), 267 (5500; EtOH).

5c) 14 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä 27,5 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 10,5 ml:ssa anisolia saatetaan reagoimaan 138 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa esimerkissä 1c) esitetyllä tavalla ja käsitellään edelleen mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa hydraattina; hajoaa alkaen 160°:sta; $[\alpha]_D^{20}$ = +160 ± 1° (0,74 % H_2O:ssa); IR: 3600-2400 (leveä), 1772, 1720, 1690 (olka), 1610, 1530 cm^{-1} (nujoli); UV: 239 (6300), 254 (7400; H_2O).

5d) 1,77 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa saatetaan reagoimaan 1 g:n kanssa 1-metyyli-5-merkapto-1H-tetrasoli-natriumsuolaa esimerkissä 1e) esitetyllä tavalla. Saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa hydraattina; hajoaa alkaen 165°:sta; $[\alpha]_D^{20}$ = +91° ± 1° (0,76 % H_2O:ssa); IR: 3610-2400 (leveä), 1771, 1722, 1690 (olka), 1610, 1530 cm^{-1} (nujoli); UV: 270 (7400; H_2O).

Lähtöaine esimerkkeihin 5a)-5d) voidaan valmistaa seu-

raavalla tavalla:

5e) 7,54 g BOC-(D)-alaniinia ja 15,8 g 3-asetoksimetyyli-7β-amino-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä saatetaan reagoimaan esimerkissä 11) esitetyllä tavalla (5,11 ml N-metyylimorfoliinia; 4,94 ml kloorimuurahaishappo-isobutyyliesteriä; 300 ml tetrahydrofuraania), työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti (eluointiaine: tolueeni-etikkaesteri (4:1); fraktiot 1000 ml). Näin saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-((2R)-2-BOC-amino-2-metyyliasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; $(\alpha)_D^{20}$ = +17° ± 1° (0,93 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3390, 1788, 1722 (leveä), 1500 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 264 (7000; EtOH).

5f) 21 g 3-asetoksimetyyli-7β-((2R)-2-BOC-amino-2-metyyliasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä saatetaan reagoimaan 13,1 g:n kanssa p-tolueenisulfonihappomonohydraattia 50 ml:ssa asetonitriiliä kuten esimerkissä 1m) on esitetty ja työsketelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-((2R)-2-amino-2-metyyliasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteri-p-tolueenisulfonaattia; $(\alpha)_D^{20}$ = +24 ± 1° (0,73 % CH_3OH:ssa); IR: 3600-2400 (leveä), 1785, 1725, 1690, 1550 (leveä), 1485 cm^{-1} (nujoli); UV: 218 (25800), 260 (6800; EtOH).

Esimerkki 6:

6a) Liuokseen, joka on jäähdytetty -20°:seen ja jossa on 5,79 g (3R)-3-BOC-amino-3-t-butyylioksikarbonyylipropionihappoa ja 2,2 ml N-metyylimorfoliinia 150 ml:ssa absoluuttista metyleenikloridia, lisätään typpiatmosfäärissä 2,6 ml kloorimuurahaishappo-isobutyyliesteriä ja tunnin kuluttua 13,36 g 3-asetoksimetyyli-7β-(2-aminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteri-p-tolueenisulfonihapposuolaa ja 2,2 ml N-metyylimorfoliinia. Hämmennetään 3 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen reaktioseos laimennetaan 800 ml:lla etikkaesteriä, pestään kaksi kertaa jäävedellä ja kaksi kertaa kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan pyöröhaihduttimessa. Jäännös puhdistetaan piihappogeelillä

eluointiaineena dietyylieetteri-etikkaesteri (1:1), jonka jälkeen saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[2-((3R)-3-BOC-amino-3-t-butyylioksikarbonyylipropionyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä värittömänä amorfisena jauheena. DC (piihappogeeli, identifioiminen jodilla): R_f ∿ 0,44 (etikkaesteri).

6b) Liuokseen, joka on jäähdytetty -75°:seen ja jossa on 9,97 g esimerkin 6a) mukaisesti saatua yhdistettä 1000 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania, lisätään 2 minuutin kuluessa samalla hämmentäen typpiatomosfäärissä liuos, jossa on 361 g litiumia 72 ml:ssa absoluuttista metanolia. Sen jälkeen reaktioseokseen lisätään 2,5 mk ja 15 minuutin kuluttua 2,1 ml, 0,8 ml ja 0,5 ml t-butyylihypokloriittia. Hämmennetään edelleen 15 minuuttia -75°:ssa, jonka jälkeen reaktioseokseen lisätään 17,9 ml etikkahappoa ja tämän jälkeen 4,55 g natriumtiosulfaattia liuotettuna 6,5 ml:aan vettä ja reaktioseoksen annetaan lämmetä 0°:seen. Liuos laimennetaan etikkaesterillä, pestään kaksi kertaa jäävedellä, kaksi kertaa 5 %:sella natriumbikarbonaatti- ja kaksi kertaa kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan pyöröhaihduttimessa. Jäännös puhdistetaan piihappogeelillä, eluointiaineena dietyylieetteri-etikkaesteri (1:1), jolloin saadaan 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[2-((3R)-3-BOC-amino-3-t.butyylioksikarbonyylipropionyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä ohutkerroskromatografisesti yhtenäisenä amorfisena jauheena. DC (piihappogeeli, indentifoiminen jodilla): R_f ∿ 0,47 (etikkaesteri).

6c) Liuosta, jossa on 4,3 g esimerkin 6b) mukaisesti saatua yhdistettä 43 ml:ssa trifluorietikkahappoa, hämmennetään 4,3 ml anisolia läsnäollessa 90 minuuttia huoneen lämpötilassa typpiatmosfäärissä. Lisätään 400 ml dietyylieetteriä, jonka jälkeen vastaava sakka suodatetaan, pestään pienellä määrällä dietyylieetteriä ja kuivataan alennetussa paineessa. Näin saatu trifluorietikkahapposuola liuotetaan 20 ml:aan jäävettä ja uutetaan etikkaesterillä (3 x 10 ml). Happamen vesipitoisen faasin pH säädetään arvoon 5,5 lisää-

mällä tipoittain 2N vesipitoista natronlipeää ja 0°:ssa lisätään isoproapnolia (100 ml). Muodostunut sakka suodatetaan, pestään etanolilla, orgaanisen liuottimen poistamiseksi liuotetaan vielä veteen ja haihdutetaan pyöröhaihduttimessa. Kuivataan (16 tuntia, huoneen lämpötila, 0,05 torria), jonka jälkeen saadaan 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[2-((3R)-3-amino-3-karboksyylipropionyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa 1,5-hydraatin muodossa: sul.p. alkaen 168° (hajoten); DC (piihappogeeli, kehitys ninhydriinillä); R_f ∿ 0,16; UV-spektri (0,1N vesipitoinen suolahappo): 264 nm (ε = 7000); $[\alpha]_D^{20}$ = +116 ± 1° (0,1N vesipitoinen suolahappo, c = 1,22 %).

6d) Esimerkin 6c) mukaisesti käsittelemällä 1,9 g:aa 3-asetoksimetyyli-7β-[2-((3R)-3-BOC-amino-3-t.butyylioksikarbonyylipropionyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 20 ml:lla trifluorietikkahappoa ja 2 ml:lla anisolia, saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[2-((3R)-3-amino-3-karboksyylipropionyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa 1,5-hydraatin muodossa; sul.p. alkaen 132° (hajoten); DC (piihappogeeli, kehitys ninhydriinillä): R_f ∿ 0,16; UV-spektri (0,1N vesipitoinen suolahappo): 258 nm (ε = 7500); $[\alpha]_D^{20}$ = +72 ± 1° (0,1N vesipitoinen suolahappo, c = 1,22 %).

Esimerkki 7:

7a) Liuokseen, joka on jäähdytetty -75°:seen ja jossa on 4,76 g 3-asetoksimetyyli-7β-[2-BOC-amino-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä 476 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania, lisätään typpiatmosfäärissä noin 2 minuutin kuluessa liuos, jossa on 222 mg litiumia 44 ml:ssa absoluuttista metanolia, samalla voimakkaasti hämmentäen. Tämän jälkeen lisätään myös -75°:ssa 2 ja 5 minuutin kuluttua kummallakin kertaa 0,5 ml ja 15 minuutin kuluttua 0,3 ml tert.-butyylihypokloriittia. 15 minuutin kuluttua reaktioseokseen lisätään 11 ml etikkahappoa ja tämän jälkeen 2,8 g natriumtiosulfaattia liuotettuna 4 ml:aan vettä ja reaktioseoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan. Liuos laimennetaan etikkaesterillä, pestään kaksi kertaa jäävedellä,

kaksi kertaa 5 %:sella natriumbikarbonaattiliuoksella ja kaksi kertaa kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan pyöröhaihdyttimessa. Raakatuote puhdistetaan piihappogeelillä, eluointiaineena metyleenikloridi-etikkesteri (3:1), jolloin saadaan 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-(2-BOC-aminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; sul.p. 124-126°C (dietyylieetteristä); DC (piihappogeeli, identifointi jodilla); R_f ∿ 0,71 (dietyylieetteri-etikkaesteri, 2:1).

7b) Liuosta, jossa on 1,93 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-(2-BOC-amino-astamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä ja 1,1 g p-tolueenisulfonihappo-monohydraattia 15 ml:ssa absoluuttista asetonitriiliä, hämmennetään 3½ tuntia huoneen lämpötialssa. Lisätään dietyylieetteriä (90 ml), jonka jälkeen muodostunut sakka suodatetaan, hämmennetään vielä dietyylieetterin kanssa (30 ml) ja suodatuksen jälkeen kuivataan suurtyhjössä. Näin saatua 3-asetoksi-metyyli-7α-metoksi-7β-(2-aminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteri-p-tolueenisulfonihapposuolaa voidaan puhdistamatta käyttää seuraavassa reaktiovaiheessa; sul.p. alkaen 110°C (hajoten); DC (piihappogeeli, identifioiminen jodilla); R_f ∿ 0,10 (etikkaesteriäetanoli 9:1).

7c) Esimerkin 6a) mukaisesti seka-anhydridiä, joka valmistetaan 637 mg:sta (3R)-3-BOC-amino-3-tert.-butyylioksikarbonyylipropionihappoa ja 0,29 ml:sta kloorimuurahaishappo-isobutyyliesteriä, käsitellään 0,24 ml N-metyylimorfoliinia läsnäollessa 20 ml:ssa absoluuttista metyleenikloridia -15°C:ssa, 1,4 g:lla 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-(2-aminoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteri-p-tolueenisulfonihapposuolaa, jonka jälkeen käsitellään 0,24 ml:lla N-metyylimorfoliinia, ja saadaan 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[2-((3R)-3-BOC-amino-3-t.butyylioksikarbonyylipropionyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä.

Esimerkki 8:

8a) 17,8 g (2R,S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-trikloorietoksi-

karbonyyliaminotiatsol4-yyli)-etikkahappoa ja 9,4 g 3-asetoksimetyyli-7β-amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä liuotetaan 180 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania yhdessä 1,8 g:n kanssa hydroksibentstriatsolia. Sen jälkeen lisätään heti sekä 1½ ja 3 tunnin kuluttua, joka kerta 1,63 g disykloheksyylikarbodi-imidia, kulloinkin 50 ml:ssa tetrahydrofuraania ja hämmennetään kaikkiaan huoneen lämpötilassa 6 tuntia. Reaktioseos kaadetaan 4 litraan heksaania, imusuodatetaan ja pestään heksaanilla. Suodatusjäännös lisätään 4 litraan etikkaesteriä ja hämmennetään. Erikkaesteriin liukenematon disykloheksyylikarbamidi suodatetaan pois ja etikkaesteriliuos pestään peräkkäin kylläste-tyllä natriumbikarbonaatti- ja keittosuolaliuoksella. Kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan, jonka jälkeen saatu raakatuote saostetaan uudestaan kerran metyleenikloridi-eetteri-heksaanista, jolloin saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-trikloorietoksikarbonyyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; $[\alpha]_D^{20}$ = +5 ± 1° (1,01 % C_2C_5OH:ssa); IR: 3300-3400, 1787, 1740-1690 (leveä), 1495 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 258 (15300; C_2H_5OH).

Haluttaessa voidaan saatu binäärinen (2R,S)-tuoteseos erottaa kromatografisesti piihappogeelillä (2R)- ja (2S)-enantiomeereihin.

8b) Liuokseen, jossa on 19 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R,S)-2-((2R)-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-trikloorietoksikarbonyyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-3-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 190 ml:ssa etikkahappo-asetonitriili-seosta (1:1), lisätään 0°:ssa samalla hämmentäen 10 minuutin kuluessa annoksittain 19 g sinkkipölyä ja sen jälkeen hämmennetään edelleen 3 tuntia 0°:ssa. Sitten reaktioseoksesta imusuodatetaan sinkkijäännös, pestään asetonitriilillä ja haihdutetaan pyöröhaihduttimessa. Jäännökseen lisätään vettä, 2N NaOH-liuoksella säädetään pH arvoon 8, uutetaan etikkaesterillä ja pestään NaCl-liuoksella neutraaliksi. Kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan, jonka jälkeen saatu raa-

katuote kromatografoidaan 900 g:lla piihappogeeliä, jolloin fraktiot ovat á 500 ml. Eluointiaine: eetteri, eetteri-etikkaesteri (9:1), eetteri-etikkaesteri (1:1) ja etikkaesteri. Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistetään ja haihdutetaan sekä saostetaan haihdutusjäännös uudestaan CH_2Cl_2-heksaanista, jonka jälkeen saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; $[\alpha]_D^{20}$ = +31 ± 1° (1,07 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3370, 1785, 1740-1696 (leveä), 1600, 1595 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 256 (11000; EtOH).

8c) 5 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 10 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 6,5 ml:ssa anisolia saatetaan reagoimaan 30 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa esimerkissä 1c) esitetyllä tavalla ja työskentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-3-karboksyylihapponatriumsuolan hydraattia; hajoaa alkaen 150°:sta; $[\alpha]_D^{20}$ = +103 ± 1° (0,90 % H_2O:ssa); IR: 3600-3100 (leveä), 1760, 1720, 1680, 1615, 1527, 1460 cm^{-1} (nujoli); UV: 252 (11200; H_2O).

8d) 1,8 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa ja 0,86 g 1-metyyli-5-merkapto-1H-tetrasoli-natriumsuolaa saatetaan reagoimaan 10 ml:ssa vettä esimerkissä 1e) esitetyllä tavalla, työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolan hydraattia; hajotaa alkean 220°:sta; $[\alpha]_D^{20}$ = +18 ± 1° (0,85 % H_2O:ssa); IR: 3600-3080 (leveä), 1760, 1713, 1680, 1609, 1520, 1460 cm^{-1} (nujoli); UV: 256 (10500; H_2O).

Lähtöaine esimerkkeihin 8a)-8d) voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

8e) 10 g (2R,S)-2-(2-trikloorietoksikarbonyyliamino-tiatsol-4-yyli)-glysiiniä, joka valmistetaan japanilaisen patenttihakemuksen 52 083 836 (Derwent no 61588Y/35) mukaisesti, suspendoidaan 250 ml:aan asetonitriili-vettä (1:1) ja lisäämällä 1N natronlipeää saadaan pH arvoon 9,5 liuoksessa. Sen jälkeen lisätään tipoittain 0^{o}:ssa, samalla hämmentäen, 13,6 g (2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyylikloridia 100 ml:ssa asetonitriiliä 15 minuutin kuluessa, jolloin pH pidetään vakiona arvossa 9,5 lisäämällä 1N natronlipeää. Näissä samoissa olosuhteissa hämmennetään 3 tuntia, pH säädetään 2N suolahapolla arvoon 3, uutetaan etikkaesterillä, pestään neljä kertaa kyllästetyllä vesipitoisella NaCl-liuoksella, kuivataan Na_2SO_4:llä ja haihdutetaan tyhjössä. Näin saadaan (2R,S)-2-[(2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino]-2-[2-trikloorietoksikarbonyyliamino-tiatsol-4-yyli]-etikkahappoa, jota karakteroimatta käytetään raakan työskenneltäessä edelleen.

Jos esimerkeissä 8a)-d) kuvattujen 7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-johdannaisten sijasta pitäisi syntetisoida vastaavat (R)- tai (S)-yhdisteet, niin tämä raseeminen lähtöaine erotetaan sinänsä tunnetulla tavalla antipodeihinsa.

Esimerkki 9:

9a) 30 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-trikloorietoksikarbonyyliamino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä (valmistus: kts. esimerkki 8a)) kromatografoidaan 2 kg:lla piihappogeeliä (fraktiot á 1 litra). Tällöin eluoituu fraktioissa 33-36 (eluointiaine: tolueeni-etikkaesteri-seos 85:15) 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-trikloorietoksikarbonyyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteri.

7β-asyylisivukejtun asetyylitähteen α-hiiliatomin konfiguraatio määritetään kiertosiirtymien ja NMR-vertailun (CH-7) perusteella ureidokefalosporiineihin, vrt. esim. H. Breuer et al., J-Antibiot. 31, 546-560, sekä DOS 2 924 296; $(\alpha)_D^{20}$ = -7° ± 1° (0,87 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3300-3400, 1787, 1740-1690, 1495 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 258 (15300; C_2H_5OH).

Tämän jälkeen eluoituvat fraktiot 37-45 muodostuvat binäärisestä seoksesta, jossa on edellä esitettyä (2R)-yhdistettä ja vastaavaa (2S)-isomeeria (vrt. fraktiot 46-60).

Fraktioista 46-60 saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[(2S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-trikloorietoksikarbonyyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä. 7β-asyylisivuketjussa α-hiiliatomin konfiguraatio määräytyy edellä esitetyn menetelmän mukaisesti; $(\alpha)_D^{20}$ = +25 ± 1° (0,76 % $CGCl_3$:ssa); IR: 3300-3400, 1787, 1740-1690, 1495 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 258 (15000; C_2H_5OH).

9b) 4,68 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-trikloorietoksikarbonyyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä saatetaan reagoimaan 4,68 g:n kanssa sinkkipölyä 46,8 ml:ssa etikkahappo-asetonitriili-seosta (1:1) esimerkin 8b) mukaisesti ja työskentelyä jatketaan sekä kromatografoidaan samassa esimerkissä esitetyllä tavalla. Tällöin saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; $(\alpha)_D^{20}$ = -15° ± 1° (0,92 % $CGCl_3$:ssa); IR: 3370, 1785, 1740-1696, 1600, 1595 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 256 (11500; C_2H_5OH).

9c) 6,5 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-trikloorietoksikarbonyyliaminotaitsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä saatetaan reagoimaan 6,54 g:n kanssa sinkkipölyä 65,4 ml:ssa etikkahappo-asetonitriili-seosta (1:1) esimerkissä 8b) esitetyllä tavalla, työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan saman esi-

merkin mukaisesti. Tällöin saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[(2S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; $(\alpha)_D^{20}$ = +20 ± 1° (0,69 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3370, 1785, 1740-1696, 1600, 1595 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 256 (10900; C_2H_5OH).

9d) 2,9 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 5 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 2,5 ml:ssa anisolia saatetaan reagoimaan 20 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa esimerkin 1c) mukaisesti ja työsketelyä jatketaan samassa esimerkissä esitetyllä tavalla. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-2-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolan hydraattia; hajoaa alkaen 165°:sta; $(\alpha)_D^{20}$ = +52 ± 1° (0,84 % H_2O:ssa); IR: 3600-3100, 1760, 1720, 1680, 1615, 1527, 1460 cm^{-1} (nujoli); UV: 252 (11500; H_2O).

9e) 3,95 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 7 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 4,5 ml:ssa anisolia saatetaan reagoimaan 25 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa esimerkissä 1c) esitetyllä tavalla ja työskentelyä jatketaan saman esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolan hydraattia; hajoaa alkaen 165°:sta; $(\alpha)_D^{20}$ = +86° ± 1° (0,85 % H_2O:ssa); IR: 3600-3100, 1760, 1720, 1680, 1615, 1527, 1460 cm^{-1} (nujoli); UV: 252 (11200; H_2O).

9f) 2 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa ja 1,28 g 1-dimetyyliaminoetyyli-5-merkapto-1H-tetratsolia 6 ml:ssa vettä saatetaan reagoimaan esimerkissä 1e) esitetyllä tavalla, työskentelyä jatketaan ja kromtografoidaan saman esimer-

kin mukaisesti. Saadaan 3-[1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yyli-tiometyyli]-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; hajoaa alkaen 160°:sta; $[\alpha]_D^{20}$ = +29 ± 1° (0,82 % H_2O:ssa); IR: 3600-2500 (leveä), 1770, 1712 (olka), 1680 (olka), 1615, 1508 cm^{-1} (nujoli); UV: 254 (13500; H_2O).

9g) 2 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa ja 1,19 g 1-karboksimetyyli-5-merkapto-1H-tetratsolia 6 ml:ssa vettä saatetaan reagoimaan esimerkissä 1e) esitetyllä tavalla, työskentelyä jatketaan ja kromtografoidaan saman esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-(1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yyli-tiometyyli)-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotaitsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-dinatriumsuolan hydraattia; hajoaa alkaen 175°:sta; $[\alpha]_D^{20}$ = +11° ± 1° (0,98 % H_2=:ssa); IR: 3600-2600 (leveä), 1765, 1740-1570 (leveä), 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 258 (13500; H_2O).

9h) 2 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa ja 1,9 g 1-sulfometyyli-5-merkapto-1H-tetr-tsolia 6 ml:ssa vettä saatetaan reagoimaan esimerkissä 1e) esitetyllä tavalla, työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-(1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yyli-tiometyyli)-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodinatriumsuolaa hydraattina; hajoaa alkean 165°:sta; $[\alpha]_D^{20}$ = +12 ± 1+° (0,90 % H_2O:ssa); IR: 3600-2500 (leveä), 1765, 1730 (olka), 1680 (olka), 1625, 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 258 (14200; H_2O).

Esimerkki 10:

10a) 14,52 g (2R,S)-2-((3R)-3-BOC-amino-3-t.butoksikarbonyylipropioniamido)-2-(2-trikloorietoksikarbonyyliamino-tiatsol-4-yyli)-etikkahappoa ja 9,1 g 3-asetoksimetyyli-7β-

amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 180 ml:ssa tetrahydrofuraania saatetaan reagoimaan 1,8 g:n kanssa hydroksibentstriatsolia ja 5,1 g:n kanssa disykloheksyylikarbokdi-imidiä esimerkissä 8a) esitetyllä tavalla ja työskentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Kromatografoidaan 900 g:lla piihappogeeliä, jonka jälkeen tolueeni-etikkaesteri-eluaatista (7:3) saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-{(2R,S)-2-((3R)-3-BOC-amino-3-t-butoksikarbonyylipropioniamido}-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä. $[\alpha]_D^{20}$ = +15° ± 1° (0,90 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3395, 3300 (olka), 1780, 1750-1650 (levetä), 1550 (olka), 1490 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 258 (1600; C_2H_5OH).

10b) 6,75 g 3-asetoksimetyyli-7β-{(2R,S)-2-((3R)-3-BOC-amino-3-t-butoksikarbonyylipropioniamido)-2-(2-trikloorietoksikarbonyyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido}-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä saatetaan reagoimaan 7,6 g:n kanssa sinkkipölyä 67 ml:ssa etikkahappo-asetonitriiliseosta (1:1) esimerkissä 8b) esitetyllä tavalla, työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Tällöin saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-{(2R,S)-2-((3R)-3-BOC-amino-3-t.butoksikarbonyylipropioniamido)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido}-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; $[\alpha]_D^{20}$ = -7° ± 1° (0,98 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3480 (olka), 3390, 3310 (olka), 1780, 1740-1650 (leveä), 1600, 1487 cm^{-1} (CH_2Cl_2); IV: 258 (12600; C_2H_5OH).

10c) 2,5 g 3-asetoksimetyyli-7β-{(2R,S)-2-((3R)-3-BOC-amino-3-t.butoksikarbonyylipropioniamido)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asemtamido}-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 4,3 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 1,4 ml:ssa anisolia saatetaan reagoimaan 30 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa esimerkissä 1c) esitetyllä tavalla ja työskentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti, jolloin kuitenkin reaktioaikaa pidennetään 2 tuntiin. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-{(2R,S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido}-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolan hydraattia (hajoaa alkean 180°:sta), jota enempää karakterisoimatta käytetään seuraavassa vaiheessa (esimerkki 10d)).

10d) 1,45 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R,S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa ja 0,76 g 1-metyyli-5-merkapto-1H-tetratsoli-natriumsuolaa 5 ml:ssa vettä saatetaan reagoimaan esimerkissä 1e) esitetyllä tavalla, työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli-tiometyyli)-7β-[(2R,S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa hydraattina. Hajoaa alkaen 180°:sta; $(\alpha)_D^{20}$ = -9° ± 1° (0,70 % H_2O:ssa); IR: 3600-2400 (leveä), 1765, 1710-1575 (leveä), 1500 cm^{-1} (nujoli); UV: 258 (12040; H_2O).

Lähtöaine esimerkkeihin 10a)-10d) voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

10e) 7,04 g (3R)-3-BOC-amino-5-tert.butoksikarbonyylipropionihappoa liuotetaan 150 ml:aan tetrahydrofuraania, jäähdytetään -20°:seen ja lisätään peräkkäin 3,13 ml N-metyylimorfoliinia ja 3,0 ml kloorimuurahaishappo-isobutyylieesteriä. Sen jälkeen jämmennetään 4 tuntia -20°:ssa. Samanaikaisesti lietetään 8,6 g (2R,S)-2-(2-trikloorietoksikarbonyyliaminotiatsol-4-yyli)-glysiiniä 150 ml:aan tetrahydrofuraania, lisätään heti ja vielä 30 minuutin kuluttua, kummallakin kertaa 7 ml N,O-bis-(trimetyylisilyyli)-asetamidia ja hämmennetään kaikkiaan 1½ tuntia huoneen lämpötilassa. Tällöin muodostuu kirkas liuos, joka -20°:ssa lisätään tipoittain ensin kuvattuun reaktioliuokseen, reaktion kesto on 4 tuntia. Tämän jälkeen hämmennetään edelleen 3 tuntia 0°:ssa. Sen jälkeen reaktioseos kaadetaan jääveteen, pH säädetään 2N suolahapolla arvoon 2, uutetaan etikkaesterillä ja pestään kyllästetyllä vesipitoisella NaCl-liuoksella neutraaliksi. Kuivataan Na_2SO_4:llä ja haihdutetaan, jonka jälkeen saadaa raakaa (2R,S)-2-((3R)-3-BOC-amino-3-t.butoksikarbonyylipropioniamido)-2-(2-trikloorietoksikarbonyyliaminotiatsol-4-yyli)-etikkahappoa, jota käytetään suoraan edelleen (esimerkki 10a)).

Esimerkki 11:

11a) 3,4 g (2R)-2-((4R)-4-BOC-amino-4-t.butoksikarbonyylibutyyriamido)-2-metyylietikkahappoa ja 3 g 3-asetoksi-

metyyli-7β-amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä saatetaan reagoimaan esimerkin 4a) mukaisesti 0,92 ml:n kanssa N-metyylimorfoliinia ja 0,88 ml:n kanssa kloorimuurahaishappo-isobutyyliesteriä 65 ml:ssa tetrahydrofuraania ja työskentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saatu raakatuote kromatografoidaan 200 g:lla piihappogeeliä (eluointiaine: metyleenikloridi-etikkaesteri (1:1); fraktiot 100 ml). Yhdistämällä tuotetta sisältävät fraktiot ja saostamalla uudestaan metyleenikloridi-eetteri-heksaanista saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((4R)-4-BOC-amino-4-t.butoksikarbonyylibutyyriamido)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteri; $(\alpha)_D^{20} = +5^o \pm 1^o$ (0,87 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3340, 1785, 1730, 1697, 1675, 1645, 1530 cm^{-1} (nujoli); UV: 260 (7600; C_2H_5OH).

11b) 13,0 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((4R)-4-BOC-amino-4-t.butoksikarbonyylibutyriamido)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 1300 ml:ssa tetrahydrofuraania metoksyloidaan esimerkissä 1a) esitetyllä tavalla (0,45 g litiumia 50 ml:ssa metanolia; 3,5 ml tert.-butyylihypokloriittia, jaettuna kahteen 1,45 ml:n ja yhteen 0,6 ml:n annokseen), työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan (eluointiaine: eetteri-etikkaesteri (9:1); fraktiot 150 ml) mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((4R)-4-BOC-amino-4-t.butoksikarbonyylibutyriamido)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; $(\alpha)_D^{20} = +75^o \pm 1^o$ (1,03 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3340, 1785, 1730 (leveä), 1655, 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 247 (5600), 264 (5800), 269 (5800; C_2H_5OH).

11c) 2 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((4R)-4-BOC-amino-4-t.butoksikarbonyylibutyyriamido)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 3 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 0,43 ml:ssa anisolia saatetaan reagoimaan 8 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa esimerkissä 10c) esitetyllä tavalla ja työskentelyä jatketaan saman esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa hydraattina; hajoaa alkaen 190°:sta; $(\alpha)_D^{20}$=

$+81^{o} \pm 1^{o}$ (0,86 % H_2O:ssa); IR: 3600-2400 (leveä), 1772, 1720-1600 (leveä), 1550 (olka) cm^{-1} (nujoli); UV: 263 (6020; C_2H_5OH).

11d) 6,7 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((4R)-4-BOC-amino-4-t.butoksikarbonyylibutyyriamido)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyylisteriä 10 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 2 ml:ssa anisolia saatetaan reagoimaan 25 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa esimerkissä 10c) esitetyllä tavalla ja työskentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatsiumsuolan hydraattia; hajoaa halaen 170°:sta; $[\alpha]_D^{20} = +145^{o} \pm 1^{o}$ (0,87 % H_2O:ssa); IR: 3600-2400, 1769, 1720-1630 (leveä), 1540 (olka) cm^{-1} (nujoli); UV: 238 (5480), 264 (6460; H_2O).

11e) 1,7 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa ja 0,8 g 1-metyyli-5-merkapto-1H-tetratsoli-natriusuolaa saatetaan reagoimaan 10 ml:ssa vettä esimerkissä 1e) esitetyllä tavalla, työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetrasol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa hydraattina; hajoaa alkaen 195°:sta; $[\alpha]_D^{20} = 11^{o} \pm 1^{o}$ (0,95 % H_2O:ssa); IR: 3600-2400 (leveä), 1768, 1750-1580 (leveä), 1550 (olka) cm^{-1} (nujoli); UV: 265 (6800; H_2O).

11f) 3,2 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa ja 1,6 g 1-metyyli-5-merkapto-1H-tetratsoli-natriumsuolaa saatetaan reagoimaan 20 ml:ssa vettä esimerkissä 1e) esitetyllä tavalla, työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetrasol-5-yyli-tiometyyli)-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa hydraattina; hajoaa alkaen 195°:sta; $[\alpha]_D^{20} = +89^{o} \pm 1^{o}$ (0,82 % H_2O:

ssa); IR: 3600-2400 (leveä), 1769, 1750-1675 (leveä), 1530 cm^{-1} (nujoli); UV: 272 (3540; H_2O).

Lähtöaine esimerkkeihin 11a)-11f) voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

11g) 3 g (4R)-4-BOC-amino-4-tert.-butoksikarbonyylivoihappoa liuotetaan 60 ml:aan tetrahydrofuraania, jäähdytetään -20°:seen ja lisätään peräkkäin 1,27 ml N-metyylimorfoliinia ja 1,22 ml kloorimuurahaishappo-isobutyyliesteriä. Sen jälkeen hämmennetään 4 tuntia -20°:ssa. Samanaikaisesti lietetään 0,81 g D-alaniinia 30 ml:aan asetonitriiliä, lisätään 8 ml N,O-bis-(trimetyylisilyyli)-astamidia ja kuumennetaan 3 tuntia palautusjäähdyttäen. Tällöin muodostuu kirkas liuos, joka haihdutetaan pyöröhaihduttimessa kuiviin. Haihdutusjäännös liuotetaan 30 ml:aan tetrahydrofuraania ja sen jälkeen tämä liuos lisätään tipoittain -20°:ssa ensiksi mainittuun reaktioliuokseen. Tämän jälkeen hämmennetään edelleen 3 tuntia 0°:ssa. Sitten kaadetaan jääveteen, pH säädetään 2N suolahapolla arvoon 2, uutetaan etikkaesterillä ja pestään kyllästetyllä vesipitoisella NaCl-liuoksella neutraaliksi. Kuivataan Na_2SO_4:llä ja haihdutetaan, jonka jälkeen saadaan raakaa (2R)-2-((4R)-4-BOC-amino-4-t.butoksikarbonyylibutyyriamido)-2-metyylietikkahappoa, jota käytetään suoraan seuraavassa reaktiovaiheessa (esimerkki 11a)).

Esimerkki 12:

12a) 15 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-amino-2-hydroksimetyyliasetyyliamino]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteri-p-tolueenisulfonihapposuolaa 200 ml:ssa tetrahydrofuraania saatetaan reagoimaan yhdessä 4,1 ml:n kanssa pyridiiniä ja 18,6 g:n kanssa (2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyylikloridia esimerkissä 1a) esitetyllä tavalla, työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-hydroksimetyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksiyylihappodifenyylimetyyliesteri; $[\alpha]_D^{20} = +17^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (0,84 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3370, 1780, 1740-1680 (leveä), 1495 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 258 (7800), 264 (7800; C_2H_5OH).

12b) 11,3 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietokaikarbonyyliamino)-2-hydroksimetyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä 130 ml:ssa tetrahydrofuraania ja 1,424 ml:saa pyridiiniä saatetaan reagoimaan 2,44 ml:n kanssa 2,2,2-trikloorietyyliklooriformiaattia esimerkissä 1a) esitetyllä tavalla ja työskentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Raakatuote saostetaan uudestaan metyleenikloridi-eetteri-heksaanista, jonka jälkeen saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-trikloorietoksikarbonyylioksimetyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä; $[\alpha]_D^{20}$ = +5° ± 1° (0,79 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3370, 1780, 1760, 1740-1700 (leveä), 1690 (olka), 1595 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 258 (8000), 264 (8000; C_2H_5OH).

12c) 12,95 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-trikloorietoksikarbonyylioksi)-metyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä metoksyloidaan 1295 ml:ssa tetrahydrofuraania esimerkin 1b) mukaisesti (0,35 g litiumia 62,3 ml:ssa metanolia; 1,985 ml tert.butyylihypokloriittia, jaettuna kahteen 0,775 ml:n ja yhteen 0,435 ml:n annokseen), työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Tällöin tolueeni-etikkaesteriseoksella (9:1) eluoituu 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-trikloorietoksikarbonyylioksimetyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteri; $[\alpha]_D^{20}$ = +46 ± 1° (0,90 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3380, 1780 (olka), 1770-1695 (leveä), 1490 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 247 (6600), 251 (6700), 257 (6900), 263 (7000), 267 (6800; C_2H_5OH).

Tolueeni-etikkaesteri-fraktioista (85:15) eristetään 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-metoksimetyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteri; $[\alpha]_D^{20}$ = +41 ± 1° (1,07 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3375, 1780, 1760-1690 (leveä), 1590 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 247 (5400), 251

(5500), 257 (5700), 263 (5700), 267 (5600; C_2H_5OH).

12d) 5,2 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-metoksimetyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 10 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 3,78 ml:ssa anisolia saatetaan reagoimaan 49,66 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa esimerkissä 1c) esitetyllä tavalla ja tysökentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-metoksimetyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa hydraattina; hajoaa alkaen 155°:sta; $[\alpha]_D^{20}$ = +120° ± 1° (0,80 % H_2O:ssa); IR: 3600-2500 (leveä), 1760, 1730, 1683, 1632, 1607, 1512, 1460 cm^{-1} (nujoli); UV: 240 (6000), 264 (7200; H_2).

12e) 1,75 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-metoksimetyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa saatetaan reagoimaan 0,93 g:n kanssa 1-metyyli-5-merkapto-1H-tetratsoli-natriumsuolaa esimerkissä 1e) esitetyllä tavalla, työskentelyä jaktetaan ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7α-metoksi-7β-[(2R)-1-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-metoksimetyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa hydraattina; hajoaa alkaen 135°:sta; $[\alpha]_D^{20}$ = +62° ± 1° (0,75 % H_2O:ssa); IR: 3600-2500, 1760, 1710, 1673, 1520, 1462 cm^{-1} (nujoli); UV: 240 (7100), 268 (8200; H_2O).

12f) 4,8 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-trikloorietoksikarbonyylioksimetyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä perlkistetään 7,2 g:lla sinkkipölyä 55 ml:ssa asetonitriili-etikkahappoa (1:1) kuten esimerkissä 8b) on esitetty, työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Tällöin saadaan 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-hydroksimetyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-

difenyylimetyyliesteriä; $[\alpha]_D^{20}$ = +46 ± 1° (0,78 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3380, 1780, 1740-1700 (leveä), 1690 (olka), 1590 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 251 (5200), 257 (5399), 263 (5499), 267 (5200; C_2H_5OH).

12g) 4,1 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-hydroksimetyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 7,5 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 2,98 ml:ssa anisolia saatetaan reagoimaan 39,15 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa esimerkissä 1c) esitetyllä tavalla ja työskentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukais-sti. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[((2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-hydroksimetyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuojaa hydraattina; hajoaa alkaen 155°:sta; $[\alpha]_D^{20}$ = +143° ± 1° (0,76 % H_2O:ssa); IR: 3600-2500 (leveä), 1770, 1730, 1695, 1611, 1532, 1467 cm^{-1} (nujoli); UV: 240 (6400), 266 (7700; H_2O).

12h) 1,5 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-hydroksimetyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa saatetaan reagoimaan 0,82 g:n kanssa 1-metyyli-5-metkapto-1H-tetratsoli-natriumsuolaa esimerkissä 1e) esitetyllä tavalla, työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7α-metoksi-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-hydroksimetyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa hydraattina; hajoaa alkaen 150°:sta; $[\alpha]_D^{20}$ = +75° ± 1° (0,93 % H_2O:ssa); IR: 3600-2500 (leveä), 1770, 1725, 1692, 1620, 1533, 1466 cm^{-1} (nujoli); UV: 238 (8000), 270 (9200; H_2O).

Lähtöaine esimerkkeihin 12a)-12h) voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

12i) 10,4 g N-BOC-(D)-seriiniä ja 20 g 3-asetoksimetyyli-7β-amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyylieste-riä saatetaan reagoimaan 240 ml:ssa dioksaania ja 160 ml:ssa tetrahydrofuraania 3,92 g:n kanssa hydroksibentstriatsolia ja 3 x 3,4 g:n kanssa disykloheksyylikarbodi-imidiä esimer-

kissä 8a) esitetyllä tavalla, työskentelyä jaktetaan ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-BOC-amino-2-hydroksimetyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteriä; $(\alpha)_D^{20}$ = +13° ± 1° (1,03 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3500, 3370, 1780, 1720, 1690, 1488 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 260 (7200; C_2H_5OH).

12j) 18 g 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-BOC-amino-2-hydroksimetyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä saatetaan reagoimaan 10,9 g:n kanssa p-tolueenisulfonihappomonohydraattia 100 ml:ssa asetonitriiliä kuten esimerkissä 1m) on esitetty ja työsktentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-amino-2-hydroksietmyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteri-p-tolueenisulfonihapposuolaa; $(\alpha)_D^{20}$ = +22° ± 1° (0,74 % CH_3OH:ssa); IR: 3600-2500 (leveä), 1785, 1732, 1693, 1550, 1490, 1461 cm^{-1} (nujoli); UV: 260 (7200; C_2H_5OH).

Esimerkki 13:

13a) 3,412 g esimerkin 4d) mukaisesti saatavaa (2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-fenyylietikkahappoa ja 2,45 g 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä saatetaan reagoimaan esimerkin 4a) mukaisesti (0,72 ml N-metyylimorfoliinia + 0,68 ml kloorimuurahaishappo-isobutyyliesteriä 90 ml:ssa tetrahydrofuraania), työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan (200 g piihappogeeliä; eluointiaine: tolueeni-etikkesteri (4:1), fraktiot 25 ml) mainitun esimerkin mukaisesti. Yhdistämällä tuotetta sisältävät fraktiot ja saostamalla uudestaan metyleenikloridi-heksaanista saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-3-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-fenyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; $(\alpha)_D^{20}$ = -94° ± 1° (1,11 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3360, 1790, 1728, 1705 (olka), 1550 cm^{-1} (nujoli); UV: 262 (9000), 267 (8900; C_2H_5OH).

13b) 2 g 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyyli-

etoksikarbonyyliamino)-2-fenyyliasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä saatetaan reagoimaan kuten esimerkissä 1c) on esitetty 4 ml:ssa trifluorietikkahappoa ja työskentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-fenyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuojaa hydraattina; hajoaa alkaen 180°:sta; $[\alpha]_D^{20}$ = -26° ± 1° (0,91 % H_2O:ssa); IR: 3600-2500, 1770, 1718 (olka), 1682 (olka), 1611, 1532, 1465 cm^{-1} (nujoli); UV: 265 (9600; H_2O).

Esimerkki 14:

14a) 4 g (2S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetyoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-fenyylietikkahappoa ja 3,12 g 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä saatetaan reatoimaan esimerkin 4a) mukaisesti (0,92 ml N-metyylimorfoliinia + 0,87 ml kloorimuurahaishappo-isobutyyliesteriä 150 ml:ssa tetrahydrofuraania), työskentelyä jatketaan, kromatografoidaan ja saostetaan uudestaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-fenyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; $[\alpha]_D^{20}$ = -65° ± 1° (1,05 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3355, 1790, 1727, 1692 (olka), 1500, 1458 cm^{-1} (nujoli); UV: 264 (9000), 268 (8900; C_2H_5OH).

14b) 2 g 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-fenyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä saatetaan reagoimaan kuten esimerkissä 1c) on esitetty ja työskentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-fenyyliasetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumssuolaa hydraattina; hajoaa alkaen 178°:sta; $[\alpha]_D^{20}$ = +44° ± 1° (1,03 % H_2O:ssa); IR: 3600-2500, 1770 (olka), 1612, 1531, 1463 cm^{-1} (nujoli); UV: 265 (9500; H_2O).

Lähtöaine esimerkkeihin 14a)-14b) voidaan valmistaa

seuraavalla tavalla:

14c) 1,25 g L-fenyyliglysiiniä ja 3,94 g (2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyylikloridia saatetaan reagoimaan kuten esimerkissä 4d) on esitetty ja työskentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan (2S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-fenyylietikkahappoa, jota karakterisoimatta käytetään edelleen (esimerkki 14a)).

Esimerkki 15:

15a) 15 g (2R,S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-etikkahappoa ja 10 g 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä saatetaan reagoimaan 150 ml:ssa tetrahydrofuraania esimerkin 8a) mukaisesti (1,76 g hydroksibentstriatsolia + 3 x 1,63 g disykloheksyylikarbodi-imidiä, kulloinkin 50 ml:ssa tetrahydrofuraania) ja työskentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saostunut raakatuote kromatografoidaan viidessä osassa, jokainen 450 g:lla piihappogeeliä porraspylväässä (eluointiaine: tolueeni-etikkaesteri-seos (85:5); fraktiot á 25 ml). Tällöin eluoituu ensin 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteri, joka saostetaan uudestaan CH_2Cl_2-eetteri-heksaanista. 7β-asyylisivukejtussa olevan asetyylitähteen α-hiiliatomin konfiguraatio määritetään esimerkissä 9a) mainitun menetelmän mukaisesti. $[\alpha]_D^{20} = -68^o \pm 1^o$ (1,03 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3400, 1784, 1730-1690 (leveä), 1520 (olka), 1490 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 260 (17000; C_2H_5OH).

Tämän jälkeen eluoituvat fraktiot muodostuvat edellä mainitun yhdisteen binäärisestä seoksesta vastaavien (2S)-isomeerien kanssa, joka seos voidaan erottaa vielä edelleen kromatografoimalla. Lopuksi eluoituu puhdas 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-

difenyylimetyyliesteri, joka voidaan saostaa uudestaan CH_2Cl_2-eetteri-heksaanista. 7β-asyylisivuketjun asetyylitähteen α-hiiliatomin konfiguraation määritetään esimerkissä 9a) esitetyn menetelmän mukaisesti. $[\alpha]_D^{20} = -36^o \pm 1^o$ (0,82 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3400, 1786, 1730-1690 (leveä), 1540 (olka), 1495 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 260 (17400; C_2H_5OH).

15b) 2,8 g 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyyli-etoksikarbonyyliamino)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 4,8 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 2,4 ml:ssa anisolia saatetaan esimerkin 1c) mukaisesti reagoimaan 19,6 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa (reaktioaika: 1 tunti) ja työskentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolan hydraattia; hajoaa alkaen 168°:sta; $[\alpha]_D^{20} = -1^o \pm 1^o$ (0,93 % H_2O:ssa); IR: 3600-2500 (leveä), 1770, 1715 (olka), 1680 (olka), 1622, 1523, 1465 cm^{-1} (nujoli); UV: 258 (13000; H_2O).

15c) 1,83 g 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyyli-etoksikarbonyyliamino)-2-(2-BOC-aminotriatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 3,2 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 1,6 ml:ssa anisolia saatetaan esimerkin 1c) mukaisesti reagoimaan 12,8 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa ja tysöekntelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolan hydraattia; hajoaa alkaen 170°:sta; $[\alpha]_D^{20} = +52^o \pm 1^o$ (0,75 % H_2O:ssa); IR: 3600-2500 (leveä), 1770, 1719 (olka), 1625, 1525, 1467 cm^{-1} (nujoli); UV: 255 (12100; H_2O).

Esimerkki 16:

3,4 g esimerkin 8c) mukaisesti saatavaa 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyli-

amino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa, 1,046 g isonikotiiniamidia, 9,48 g natriumjodidia ja 1,032 g trikloorietikkahappoa saatetaan esimerkin 1i) mukaisesti reagoimaan 6,3 ml:ssa vettä, työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-(4-karbamoyylipyridinometyyli)-7β-((2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappoa hydraattina; hajoaa alkaen 160°:sta; $(\alpha)_D^{20}$ = +10 ± 1° (0,84 % H_2O:ssa); IR: 3600-2500, 1772, 1620 (olka), 1687 (leveä), 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 258 (14300; H_2O).

Esimerkki 17:

17a) 3 g (2R,S)-2-((4R)-4-BOC-amino-4-t.butoksikarbonyyliburyyriamido)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-etikkahappoa ja 2,47 g 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 40 ml:ssa tetrahydrofuraania saatetaan reagoimaan esimerkin 8a) mukaisesti (0,43 g hydroksibentstriatsolia + 3 x 0,38 g disykloheksyylikarbodi-imidiä, kulloinkin 50 ml:ssa tetrahydrofuraania) ja työskentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Raakatuote kromtografoidaan 200 g:lla piihappogeeliä (eluointiaine: eetteri-etikkaesteri (4:1); fraktiot 100 ml), jonka jälkeen saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-((2R,S)-2-((4R)-4-BOC-amino-4-t.butoksikarbonyylibutyyriamido)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteiä, joka saostetaan uudestaan CH_2Cl_2-eetteri-heksaanista; $(\alpha)_D^{20}$ = -88° ± 1° (0,91 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3430, 3315, 1790, 1722, 1688, 1547, 1503 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 260 (16200; C_2H_5OH).

17b) 3,8 g 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-((2R,S)-2-((4R)-4-BOC-amino-4-t.butoksikarbonyylibutyyriamido)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 5 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 1,1 ml:ssa anisolia saatetaan reagoimaan kuten esimerkissä 1c) on esitetty 20 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa ja työskentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-((2R,S)-2-

((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolan hydraattia; hajoaa alkaen 210°:sta; $(\alpha)_D^{20} = -10^\circ \pm 1^\circ$ (1,15 % H_2O:ssa); IR: 3600-2500, 1770, 1718, 1530 cm^{-1} (nujoli); UV: 258 (13400; H_2O).

Lähtöaine esimerkkeihin 17a)-17b) voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

17c) 3 g (4R)-4-BOC-amino-4-t.butoksikarbonyylivoihappoa liuotetaan 200 ml:aan tetrahydrofuraania, jäähdytetään -20°:seen ja lisätään peräkkäin 1,35 ml N-metyylimorfoliinia ja 1,3 ml kloorimuurahaishappo-isobutyyliesteriä. Hämmennetään 3 tuntia -20°:ssa, lisätään 2,9 g (2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-glysiinimetyyliesteriä, hämmennetään edelleen 3 tuntia 0°:ssa ja työskennellään kuten esimerkissä 11) on esitetty. Raakatuote kromatografoidaan 200 g:lla piihappogeeliä (eluointiaine: eetteri; fraktiot 100ml). Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistetään, ja niistä saadaan (2R,S)-2-((4R)-4-BOC-amino-4-t.butoksikarbonyylibutyyriamido)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-etikkahappometyyliesteriä, jota käytetään karakterisoimatta seuraavassa vaiheessa (esimerkki 17d)).

17d) 2,7 g:aan (2R,S)-2-((4R)-4-BOC-amino-4-t.butoksikarbonyylibutyyriamido)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-etikkahappometyyliesteriä 50 ml:ssa metanolisa lisätään 50 ml 1N vesipitoista NaOH:ta ja hämmennetään 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen uutetaan etikkaesterilla ja pestään kaksi kertaa vedellä. Eetterifaasi hylätään. Vesifaasit yhdistetään ja pH säädetään 0°:ssa 4N HCl:llä arvoon 3, uutetaan etikkaesterillä ja pestään neljä kertaa kyllästetyllä vesipitoisella NaCl-liuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan ja haihdutetaan, jonka jälkeen siitä saostuu raakaa (2R,S)-2-((4R)-4-BOC-amino-4-t.butoksikarbonyylibutyyriamido)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-etikkahappoa, jota käytetään karakterisoimatta seuraavassa vaiheessa (esimerkki 17a)).

Esimerkki 18:

18a) 13,7 g 3-asetoksimetyyli-7β-(4-aminobutyyriamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteri-p-tolueeni-

sulfonihapposuolaa 350 ml:ssa tetrahydrofuraania saatetaan esimerkin 1a) mukaisesti reagoimaan 5 ml:n kanssa pyridiiniä ja 18,8 g:n kanssa (2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyylikloridia, työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistetään, jonka jälkeen saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[4-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-butyyriamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; IR: 3390, 1782, 1740-1690 (leveä), 1511 (olka), 1496 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 258 (7900), 264 (7750; EtOH).

18b) 9,2 g 3-asetoksimetyyli-7β-[4-((2R)-2-BOC-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-butyyriamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä metoksyloidaan 920 ml:ssa tetrahydofuraania esimerkin 1b) mukaisesti (0,28 g litiumia 35 ml:ssa metanolia; 2,2 ml tert.butyylihypokloriittia, jaettuna kahteen 0,85 ml:n ja yhteen 0,5 ml:n annokseen), työskentelyä jatketaan ja kromatografoidaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[4-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-butyyriamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; $[\alpha]_D^{20} = +47^o \pm 1^o$ (1,21 % $CHCl_3$:ssa); IR: 3465, 1790, 1730, 1695 (olka), 1498 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 246 (5100), 251 (5200), 258 (5200), 263 (5400; CH_2Cl_2).

18c) 10,1 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[4-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-butyyriamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 10 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 2,6 ml:ssa anisolia saatetaan esimerkin 1c) mukaisesti reagoimaan 25 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa ja työsketenlyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[4-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-butyyriamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa hydraattina; hajoaa alkaen 180°:sta; $[\alpha]_D^{20} = +126^o \pm 1^o$ (0,75 % H_2O:ssa); IR: 3600-2400 (leveä), 1770, 1725, 1612, 1532 cm^{-1} (nujoli); UV: 240 (5600), 265 (6600; H_2O).

18d) 7,2 g 3-asetoksimetyyli-7β-[4-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-butyyriamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 10 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 1,9 ml:ssa anisolia saatetaan esimerkissä 1c) esitetyllä tavalla reagoimaan 12 ml:n kanssa CF_3COOH:ta ja tysökentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-[4-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-butyyriamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa hydraattina; hajoaa alkaen 180°:sta; IR: 3600-2400 (leveä), 1765, 1712, 1656, 1611, 1539 cm^{-1} (nujoli); UV: 257 (6800; H_2O).

18e) 2,5 g 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[4-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-butyyriamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa saatetaan esimerkin 1e) mukaisesti reagoimaan 1,2 g:n kanssa 1-metyyli-5-merkapto-1H-tetratsoli-natriumsuolaa. Saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7α-metoksi-7β-[4-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-butyyriamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa hydraattina; hajoaa alkaen 185°:sta; $(\alpha)_D^{20}$ = +72° ± 1° (0,92 % H_2O:ssa); IR: 3600-2400 (leveä), 1772, 1712, 1610 (leveä), 1535 cm^{-1} (nujoli); UV: 238 (7000), 270 (8700; H_2O).

18f) 2,5 g 3-asetoksimetyyli-7β-[4-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-butyyriamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa saatetaan esimerkin 1e) mukaisesti reagoimaan 1,3 g:n kanssa 1-metyyli-5-merkapto-1H-tetratsoli-natriumsuolaa. Saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[4-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-butyyriamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa hydraattina; hajoaa alkaen 190°:sta; $(\alpha)_D^{20}$ = +1° ± 1° (1,04 % H_2O:ssa); IR: 3600-2400, 1770, 1711, 1665-1600 (leveä), 1540 cm^{-1} (nujoli); UV: 267 (9700; H_2O).

Lähtöaine esimerkkeihin 18a)-18f) voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

18g) 30,5 g N-BOC-4-aminovoihappoa ja 65,7 g 3-asetoksimetyyli-7β-amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä saatetaan reagoimaan esimerkin 11) mukaisesti

(20,5 ml N-metyylimorfoliinia; 20 ml kloorimuurahaishappo-isobutyyliesteriä; 1100 ml tetrahydrofuraania) ja työskentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Kiteyttämällä raakatuote eetteristä saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-(4-BOC-aminobutyyriamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; IR: 3385, 1780, 1740-1690 (leveä), 1512 (olka), 1492 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 262 (7900; EtOH).

18h) 87 g 3-asetoksimetyyli-7β-(4-BOC-aminobutyyriamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä saatetaan esimerkin 1m) mukaisesti reagoimaan 53 g:n kanssa p-tolueenisulfonihappomonohydraattia 725 ml:ssa asetonitriiliä ja työskentelyä jatketaan mainitun esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-asetoksimetyyli-7β-(4-aminobutyyriamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-difenyylimetyyliesteri-p-tolueenisulfonihapposuolaa; IR: 3600-2400 (leveä), 1781, 1727, 1690, 1550 (leveä), 1485 cm^{-1} (nujoli); UV: 260 (6900; EtOH).

Esimerkki 19:

19a) 7,5 g (2R,S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(5-BOC-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-etikkahappoa ja 5 g 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä saatetaan esimerkin 8a) mukaisesti reagoimaan 75 ml:ssa tetrahydrofuraania, työskentelyä jatketaan ja tuote saostetaan uudestaan mainitun esimerkin mukaisesti. Tällöin saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(5-BOC-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; IR: 3400, 1782, 1735-1690 (leveä), 1521 (olka), 1490 cm^{-1} (CH_2Cl_2); UV: 260 (16800; EtOH).

19b) 5,6 g 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(5-BOC-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 9,6 ml:ssa CH_2Cl_2:ta ja 4,8 ml:ssa anisolia saatetaan esimerkin 1c) mukaisesti reagoimaan 40 ml:n kanssa trifluorietikkahappoa (reaktioaika 1 tunti) ja työskentelyä jatketaan mai-

nitum esimerkin mukaisesti. Saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolan hydraattia; IR: 3600-2400 (leveä), 1771, 1720-1680 (leveä), 1620, 1520, 1465 cm^{-1} (nujoli); UV: 258 (12900; H_2O).

Lähtöaine esimerkkeihin 19a)-19b) voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

19c) 14 g 2-(5-BOC-amino-1,2,5-tiadiatsol-3-yyli)-2-Z-metoksi-iminoetikkahappometyyliesteriä hydrataan täydellisesti 550 ml:ssa metanoli-etikkahappo-seosta (1:1) 10 g:n 5 %:sta Pd/C läsnäollessa. Sen jälkeen katalysaattori imusuodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjössä kuiviin. Jäännös liuotetaan veteen, pH säädetään 2N vesipitoisella NaOH:lla arvoon 7, uutetaan etikkaesterillä ja pestään kolme kertaa vedellä. Tämän jälkeen orgaaninen faasi uutetaan kolme kertaa, joka kerta 50 ml:lla 2N HCl:ää. Etikkaesterifaasi hylätään ja vesifaasin pH säädetään 2N NaOH:lla uudestaan arvoon 7, samalla jäillä jäähdyttäen. Tämän jälkeen uutetaan uudestaan etikkaesterillä, pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella neutraaliksi, kuivataan Na_2SO_4:llä ja haihdutetaan tyhjössä. Tälläin saadaan (2R,S)-2-(5-BOC-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-2-amino-etikkahappometyyliesteriä, jota käytetään suoraan edelleen.

19d) 7,6 g (2R,S)-2-(5-BOC-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-2-amino-etikkahappometyyliesteriä hämmennetään seoksessa, jossa on 25 ml metanolia ja 71 ml 0,75N natronlipeää, 1 tunti huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen pH säädetään 1N HCl:llä arvoon 7 ja liuos haihdutetaan tyhjössä kuiviin. Haihdutusjäännö liuotetaan 50 ml:aan vettä ja liuoksen pH säädetään 2N NaOH:lla arvoon 9,5. Tämän jälkeen lisätään tipoittain 0°:ssa 15 minuutin kuluessa samalla hämmentäen liuos, jossa on 9,2 g (2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyylikloridia 60 ml:ssa asetonitriiliä, lisäyksen ajan pH pidetään vakiona arvossa 9,5 lisäämällä 2N NaOH:ta (titraattori). Tämän jälkeen hämmennetään edelleen pH:ssa 9,5 ja 0°:ssa 2 tuntia. Sitten pH säädetään 2N HCl:llä ar-

voon 3, samalla jäillä jäähdyttäen, uutetaan etikkaesterillä, pestään kyllästetyllä vesipitoisella NaCl-liuoksella neutraaliksi, kuivataan Na_2SO_4:llä- ja haihdutetaan. Tälläin saadaan (2R,S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(5-BOC-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-etikkahappoa, jota käytetään suoraan edelleen.

Esimerkki 20:

20a) 0°:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 6,7 g (2R,S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-etikkahappoa ja 1,35 g 1-hydroksibentstriatsolia 75 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään samalla hämmentäen 10 minuutin kuluessa 2,27 g disykloheksyylikarbodi-imidiä liuotettuna 25 ml:aan tetrahydrofuraania. Kahden tunnin kuluttua tähän suspensioon lisätään 3,57 g 3-metoksi-7β-amino-3-kefem-4-karbokihappodifenyylimetyyliesteriä. Reaktioaika on 1 tunti 0°:ssa ja 3 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen muodostunut sakka suodatetaan ja liuotin tislataan pois. Tämän jälkeen jäännös liuotetaan etikkaesteriin (500 ml) ja pestään kolme kertaa 50 ml:lla jäävettä, kolme kertaa 50 ml:lla 1N suolahappoa ja kolme kertaa 50 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Kuivataan natriumsulfaatilla, raakatuotteesta poistetaan liuotin ja se puhdistetaan piihappogeelillä eluointiaineena metyleenikloridi-etikkaesteri (4:1), jolloin saadaan 3-metoksi-7β-[(2R,S)-2-((2R)-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; DC (piihappogeeli, identifiointi jodilla): $R_f \sim 0,58$ (metyleenikloridi-etikkaesteri, 1:1).

20b) Esimerkin 20a) mukaisesti käsittelemällä 6,7 g (2R,S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-etikkahappoa ja 3,29 g 7β-amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 1,35 g:lla 1-hydroksibentstriatsolia ja 2,27 g:lla disykloheksyylikarbodi-imidiä liuottimena tetrahydrofuraani (100 ml), saadaan 7β-[(2R,S)-2-((2R)-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-BOC-

aminotiatsol-4-yyli)-asetamido -3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; DC (piihappogeeli, identifiointi jodilla); R_f 0,68 (metyleenikloridi-etikkaesteri, 1:1).

20c) Esimerkin 20b) mukaisesti käsittelemällä 4,02 g (2R,S)-2-(((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyyli-etoksikarbonyyliamino)-2-(2-BOC-amino-tiatsol-4-yyli)-etikkahappoa ja 2,42 g 3-karbamoyylioksimetyyli-7β-amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 0,81 g:lla 1-hydroksibentstriatsolia ja 1,24 g:lla disykloheksyylikarbodiimidiä liuottimena tetrahydrofuraani (65 ml), saadaan 3-karbamoyylioksimetyyli-7β-[(2R,S)-((2R)-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyyliamino)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä; DC (piihappogeeli, identifiointi jodilla): R_f ∿ 0,48 (metyleenikloridi-etikkaesteri, 1:1).

20d) Liuokseen, jossa on 3,70 g esimerkin 20a) mukaisesti saatavaa 3-metoksi-7β-[(2R,S)-2-((2R)-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-BOC-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä ja 3,7 ml anisolia 18,5 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 18,5 ml trifluorietikkahappoa, hämmennetään tunti huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen 0°:ssa, 15 minuutin kuluessa lisätään dietyylieetteriä (200 ml). Näin saatu trifluorietikkahapposuolan sakka suodatetaan, jonka jälkeen se liuotetaan veteen (12 ml) ja uutetaan etikkaesterillä (3 x 5 ml). Happamen faasin (pH 1,5) pH säädetään arvoon 7 0°:ssa lisäämällä 2N natronlipeää ja lisätään etanolia (45 ml). Muodostunut sakka suodatetaan, orgaanisen liuottimen poistamiseksi liuotetaan veteen ja haihdutetaan pyörö-haihduttimessa. Kuivataan (16 tuntia,huoneen lämpötila, 0,05 torria), jonka jälkeen saadaan 3-metoksi-7β-[(2R,S)-2-((2R)-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa dihydraatin muodossa. Sul.p. alkaen 210° (hajaantuen); DC (piihallogeeli OPTI-UPC_{12}, indentifiointi ninhydriinillä): R_f ∿ 0,33 (vesi).

20e) Esimerkin 20d) mukaisesti käsittelemällä 8,2 g

esimerkin 20b) mukaisesti saatavaa 7β-[(2R,S)-2-((2R)-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 8 ml anisolia läsnäollessa 40 ml:lla trifluorietikkahappoa 40 ml:ssa metyleenikloridia, saadaan 7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-3-karboksyylihapponatriumsuolaa trihydraatin muodossa; sul.p. alkaen 200°:sta (hajaantuen); $[\alpha]_D^{20}$ = +86° ± 1° (1,195 % 0,1N suolahapossa); UV: 252 nm (13100) 0,1N suolahapossa; DC (piihappogeeli, OPTI-UP C_{12}, identifiointi ninhydriinillä): R_f ∿ 0,78 (vesi-asetonitriili 9:1).

20f) Esimerkin 20d) mukaisesti käsittelemällä 3,9 g esimerkin 20c) mukaisesti saatavaa 3-karbamoyylioksimetyyli-7β-[(2R,S)-2-((2R)-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-BOC-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyylimetyyliesteriä 4 ml anisolia läsnäollessa 20 ml:lla trifluorietikkahappoa 20 ml:ssa metyleenikloridia, saadaan 3-karbamoyylimetyyli-7β-[(2R,S)-2-((2R)-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa dihydraatin muodossa; sul.p. alkaen 200°:sta (hajaantuen); $[\alpha]_D^{20}$ = +54° ± 1° (0,1N suolahapossa); UV: 252 nm (14900) 0,1N suolahapossa; DC (piihappogeeli, OPTI-UP C_{12}, identifiointi ninhydriinillä): R_f ∿ 0,77 (vesi-asetonitriili 9:1).

Lähtöaine esimerkkeihin 20a)-20c) voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

20g) Seosta, jossa on 43,1 g 2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-iminoetikkahappometyyliesteriä ja 131 g di-tert.-butyylidikarbonaattia, kuumennetaan 2 tuntia samalla poistislaten muodostuvaa tert.-butanolia 110°:ssa. Tämän jälkeen lisätään vielä 43,6 g di-tert.-butyylidikarbonaattia. Toisen reaktioajan jälkeen, reaktioaika kaikkiaan 4 tuntia, raakatuote puhdistetaan piihappogeelillä, eluointiaineena heksaani-dietyylieetteri (1:1), jolloin saadaan 2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-imino-etikkahappometyyli-

esteriä amorfisena jauheena. DC (piihappogeeli, identifiointi jodilla): R_f ~ 0,67 (dietyylieetteri); IR (CH_2Cl_2) mm. tunnusomaisia absorptiojuovia 3395, 1730, 1645, 1155 ja 942 cm^{-1}:ssä.

20h) Liuos, jossa on 26,8 g 2-(2-BOC-amino-tiatsol-4-yyli)-2-syn-metoksi-imino-etikkahappometyyliesteriä 1,1 litrassa etikkahappo-metanolia (1:1), hydrataan 13,4 g palladium-hiilellä (10 %)-katalysaattoria läsnäollessa. Kun teoreettinen määrä vetyä on kulunut, reaktioseos suodatetaan celitellä ja liuotin haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan etikkaesteriin (1 litra) ja pestään kaksi kertaa 5 %:sella natriumbikarbonaattiliuoksella ja kaksi kertaa natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin poistetaan, jonka jälkeen saadaan ohutkerroskromatografisesti yhtenäinen 2-(2R,S)-amino-2-(2-BOC-amino-tiatsol-4-yyli)-etikkahappometyyliesteri, jota käytetään suoraan seuraavassa reaktiovaiheessa. DC (piihappogeeli, identifiointi jodilla); R_f ~ 0,60 (sek.butanoli-etikkahappo-vesi, 67:10:23).

20i) Liuokseen, jossa on 28,94 g 2-(2R,S)-amino-2-(2-BOC-amino-tiatsol-4-yyli)-etikkahappometyyliesteriä 650 ml:ssa etanolia, lisätään huoneen lämpötilassa samalla hämmentäen 32,4 g kaliumhydroksidia liuotettuna 276 ml:aan vettä. 1,5 tunnin kuluttua 0°:seen jäähdytetyn reaktioseoksen pH säädetään 4N suolahapolla arvoon 7 ja haihdutetaan alennetussa paineessa noin 350 ml:aan. Tämä liuos hapotetaan pH-arvoon 4,5 4N suolahapolla, jonka jälkeen muodostunut sakka suodatetaan ja kuivataan fosforipentoksidilla (16 tuntia, huoneen lämpötila, 0,01 torria). Näin saatu 2-(2R,S)-amino-2-(2-BOC-amino-tiatsol-4-yyli)-etikkahappo sisältää 0,5 moolia vettä; sul.p. 159-162° (hajaantuen); DC (piihappogeeli, identifiointi ninhydriinillä); R_f ~ 0,48 (sek.butanoli-etikkahappo-vesi, 67:10:23).

20k) Suspension, joka on jäähdytetty 0°:seen ja jossa on 10,92 g 2-(2R,S)-amino-2-(2-BOC-amino-tiatsol-4-yyli)-etikkahappoa 300 ml:ssa asetonitriili-vettä (1:1), pH säädetään 1N natronlipeällä arvoon 9,5 ja siihen lisätään 10 mi-

nuutin kuluessa 19,07 g (2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyylikloridia liuotettuna 100 ml:aan asetonitriiliä. pH-arvo pidetään koko reaktioajan, kaikkiaan 3 tuntia, vakioarvossa 9,5 lisäämällä 1N natronlipeää. Sen jälkeen reaktioseoksen pH säädetään 2N suolahapolla arvoon 2, laimennetaan etikkaesterillä ja pestään jäävedellä. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, liuotin tislataan pois ja jäännös puhdistetaan piihappogeelillä, eluointiaineena metyleenikloridi-etikkaesteri (4:1), jolloin saadaan (2R,S)-2-((2R)-2-BOC-amino-2-difenyylimetoksikarbonyylietoksikarbonyyliamino)-2-(2-BOC-amino-tiatsol-4-yyli)-etikkahappoa. DC (piihappogeeli, identifiointi jodilla): R_f ∿ 0,75 (kloroformi-metanoli-etikkahappo, 75:22:13).

Esimerkki 21:

Edellä esitettyjen esimerkkien mukaisesti voidaan lähtemällä vastaavista lähtöaineista ja välituotteista valmistaa seuraavat yhdisteet:

3-(4-metyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitiometyyli)-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2400 (leveä), 1770, 1718, 1648 (leveä), 1570, 1510 cm^{-1} (nujoli); UV: 234 (16800), 178 (24100; H_2).

3-pyridiniometyyli-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2400 (leveä), 1770, 1725, 1655 (leveä), 1570, 1510 cm^{-1} (nujoli); UV: 234 (16900), 277 (23600; H_2O).

3-pyridiniometyyli-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotaitsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksylaattia; IR: 3600-2450 (leveä), 1770, 1720 (olka), 1690 (leveä), 1615 (leveä), 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 259 (14100; H_2O).

3.(2-metyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-2-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2390 (leveä), 1772, 1720, 1650 (leveä), 1575, 1510 cm^{-1} (nujoli); UV: 279 (21200; H_2).

3-(4-metyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-

3-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2400, 1775, 1722, 1655 (leveä), 1570, 1510 cm^{-1} (nujoli); UV: 278 (20900; H_2O).

7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2500 (leveä), 1770, 1715, 1680, 1610, 1520, 1460 cm^{-1} (nujoli); UV: 256 (11000; H_2O).

3-asetoksimetyyli-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo; IR: 3600-2500, 1775, 1725, 1715, 1683, 1610, 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 252 (12000; H_2O).

3-(4-karbamoyylipyridiniometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksylaatti; IR: 3600-2400 (leveä), 1772, 1720 (olka), 1690 (leveä), 1615 (leveä), 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 259 (13900; H_2O).

3-karbamoyylioksimetyyli-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2400 (leveä), 1769, 1720, 1690 (leveä), 1620 (leveä), 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 252 (14000; H_2O).

3-pyridiniometyyli-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksylaattia; IR: 3600-2400 (leveä), 1770, 1720, 1690 (leveä), 1610 (leveä), 1515 cm^{-1} (nujoli); UV: 259 (13300; H_2O).

3-(1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2600 (leveä), 1765, 1740-1570 (leveä), 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 258 (13400; H_2O).

3-(1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2500 (leveä), 1765, 1728 (olka), 1681

(olka), 1625, 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 258 (14000; H_2O).

3-(2-metyyli-5,6,-dioksi-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitio)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2400 (leveä), 1770, 1720, 1650 (leveä), 1575 cm^{-1} (nujoli); UV: 278 (20900; H_2O).

3-(4-metyyli-5,6,-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karbonsyylihappoa; IR: 3600-2400 (leveä), 1771, 1715 (olka), 1650 (leveä) cm^{-1} (nujoli); UV: 279 (19200; H_2O).

3-[1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli]-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2500 (leveä), 1770, 1712 (olka), 1680 (olka), 1615, 1508 cm^{-1} (nujoli): UV: 254 (13900; H_2O).

7β-[(2S)-2-((2R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2400 (leveä), 1765, 1710-1575 (leveä), 1500 cm^{-1} (nujoli); UV: 259 (12000; H_2O).

3-(4-karbamoyylipyridiniometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksylaattia; IR: 3600-2400 (leveä), 1770, 1719, 1685 (leveä), 1620 (leveä), 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 252 (14000; H_2O).

3-karbamoyylioksimetyyli-7β-[(2S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2400 (leveä), 1772, 1721, 1690 (leveä), 1620 (leveä), 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 252 (13900; H_2O).

3-pyridiniometyyli-7β-[(2S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksylaattia; IR: 3600-2400 (leveä), 1770, 1720, 1690 (leveä), 1620 (leveä cm^{-1} (nujoli); UV: 251 (13800; H_2O).

3-(1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2600 (leveä), 1768, 1740-1570 (leveä), 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 258 (14800; H_2O).

3-(1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2500 (leveä), 1766, 1728 (olka), 1680 (olka), 1625, 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 258 (13500; H_2O).

3-(2-metyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2400 (leveä), 1770, 1720, 1650 (leveä), 1575 cm^{-1} (nujoli); UV: 278 (20100; H_2O).

3-[1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetrastol-5-yyli-tiometyyli]-7β-[(2S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600 (leveä), 1770, 1712 (olka), 1680 (olka), 1615, 1508 cm^{-1} (nujoli); UV: 254 (14000; H_2O).

7β-[(2S)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2400 (leveä), 1766, 1710-1570 (leveä), 1500 cm^{-1} (nujoli); UV: 258 (11400; H_2O).

3-asetoksimetyyli-7β-[(2S)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2400 (leveä), 1768, 1725-1570 (leveä), 1500 cm^{-1} (nujoli); UV: 259 (14700; H_2O).

3-(4-karbamoyylipyridiniometyyli)-7β-[(2S)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksylaattia; IR: 3600-2400 (leveä), 1771, 1720, 1680 (leveä), 1620 (leveä), 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 253 (12900; H_2O).

3-karbamoyylioksimetyyli-7β-[(2S)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2400 (leveä), 1771, 1720, 1690 (leveä), 1620 (leveä), 1515 cm^{-1} (nujoli); UV:

252 (13000; H_2O).

3-pyridiniometyyli-7β-[(2S)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksylaattia; IR: 3600-2400 (leveä), 1769, 1722, 1690 (leveä), 1615 (leveä) cm^{-1} (nujoli; UV: 252 (11900; H_2O).

3-(1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-4-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((4R)-4-amino-4-karboksyylibutyyriamido)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo; IR: 3600-2600, 1769, 1740-1570 (leveä), 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 258 (14500; H_2O).

3-(1-sulfomeyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((4R)-4-amino-3-karboksibutyyriamido)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo; IR: 3600-2500 (leveä), 1768, 1727 (olka), 1680 (olka), 1625, 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 258 (13700; H_2).

3-(2-metyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2400 (leveä), 1769, 1718, 1655 (leveä), 1575 cm^{-1} (nujoli); UV: 278 (20000; H_2O).

3-[1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli]-7β-[(2S)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa: IR: 3600 (leveä), 1771, 1715 (olka), 1680, 1615, 1510 cm^{-1} (nujoli); UV: 254 (13300; H_2O).

7β-[(2S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo; IR: 3600-2400 (leveä), 1766, 1712-1577 (leveä), 1500 cm^{-1} (nujoli); UV: 258 (11800; H_2O).

3-asetoksimetyyli-7β-[(2S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(5-amino-1-2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2400 (leveä), 1771, 1720, 1690 (leveä), 1615 (leveä), 1515 cm^{-1} (nujoli); UV: 253 (14200; H_2O).

3-(4-karbamoyylipuridiniometyyli)-7β-[(2S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksylaattia; IR: 3600-2400

(leveä), 1769, 1718, 1680 (leveä), 1620 (leveä), 1515 cm^{-1}; UV: 252 (23500; H_2O).

3-karbamoyylioksimetyyli-7β-[(2S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2400 (leveä), 1771, 1720, 1690 (leveä), 1620 (leveä), 1518 cm^{-1} (nujoli); UV: 252 (13900; H_2O).

3-pyridiniometyyli-7β-[(2S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2400 (leveä), 1769, 1720, 1690 (leveä), 1620 (leveä) cm^{-1} (nujoli); UV: 251 (13700; H_2O).

3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2600 (leveä), 1769, 1740-1570 (leveä), 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 259 (14200; H_2O).

3-(1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2600 (leveä), 1770, 1740-1570 (leveä), 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 259 (12850; H_2O).

3-(1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2500 (leveä), 1768, 1730 (olka), 1685 (olka), 1625, 1519 cm^{-1} (nujoli); UV: 258 (14200; H_2O).

3-(2-metyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-2-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR-3600-2400 (leveä), 1768, 1722, 1650 (leveä), 1575 cm^{-1} (nujoli); UV: 279 (22000; H_2O).

3-[1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli]-7β-[(2S)-2-((3R)-3-amino-3-karboksipropioniamido)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karbonsyylihappoa; IR: 3600-2600 (leveä), 1771, 1712 (olka), 1680 (olka), 1617, 1510 cm^{-1} (nujoli); UV: 255 (13000; H_2).

7β-[(2S)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2450 (leveä), 1767, 1710-1570 (leveä) cm^{-1} (nujoli); UV: 257 (12400; H_2).

3-asetoksimetyyli-7β-[(2S)-2-((4R)-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2400 (leveä), 1767, 1720-1570 (leveä), 1502 cm^{-1} (nujoli); UV: 259 (14400; H_2O).

3-(4-karbamoyylipyridiniometyyli)-7β-[(2S)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2,(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksylaattia; IR: 3600-2420 (leveä), 1770, 1720, 1680 (leveä), 1620 (leveä), 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 254 (13100; H_2O).

3-karbamoyylioksimetyyli-7β-[(2S)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2400 (leveä), 1771, 1720, 1690 (leveä), 1615 (leveä), 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 252 (14200; H_2O).

3-pyridinilmetyyli-7β-[(2S)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksylaattia; IR: 3600-2400 (leveä), 1770, 1724, 1695 (leveä), 1625 (leveä) cm^{-1} (nujoli); UV: 251 (12900; H_2O).

3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2600 (leveä), 1770, 1740-1570 (leveä), 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 259 (13950; H_2O).

3-(1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2600 (leveä), 1772, 1740-1570 (leveä), 1520 cm^{-1} (nujoli); UV: 258 (12800; H_2O).

3-(1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2500 (leveä), 1768, 1725 (olka), 1680 (olka), 1625, 1519 cm^{-1} (nujoli); UV: 258 (14000; H_2O).

3-(2-metyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2400 (leveä), 1769, 1725, 1650 (leveä), 1575 cm^{-1} (nujoli); UV: 279 (21300; H_2O).

3-[1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli]-7β-[(2S)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappoa; IR: 3600-2600 (leveä), 1769, 1712 (olka), 1680 (olka), 1615, 1512 cm^{-1} (nujoli); UV: 256 (12910; H_2O), sekä vastaavat 7α-metoksi-yhdisteet ja vastaavat R- ja R,S-johdannaiset ja niiden suolat, esim. natriumsuolat.

Esimerkki 22:

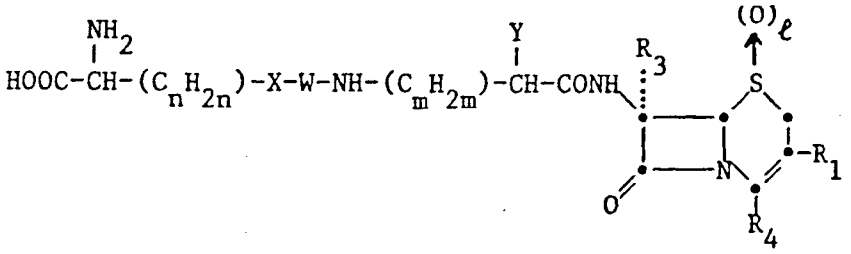
Kuiva-ampullit tai pullot, jotka sisältävät 0,5 g 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa valmistetaan seuraavasti:

3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa	0,5 g
mannittia	0,05 g

3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolan steriiliä vesipitoista liuosta ja manniittia pannaan aseptisissa olosuhteissa 5 ml:n ampulleihin tai 5 ml:n pulloin ja tutkitaan.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteiden, joiden kaava on



(I),

jossa

ℓ on kokonaisluku 0-2,

m on kokonaisluku 0 (suora sidos)-4,

n on kokonaisluku 1-4,

X tarkoittaa happea, rikkiä tai ryhmää -NH-,

W tarkoittaa ryhmää -CO-, $CONHSO_2$- tai $-SO_2NHCO$- tai

X ja W yhdessä tarkoittavat ryhmää -CO- tai $-CONHSO_2$-,

Y tarkoittaa vetyä tai substituoimatonta tai substitoiutua orgaanista tähdettä,

R_1 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkoksia, halogee- tai ryhmää, jonka kaava on $-CH_2-R_2$, jossa

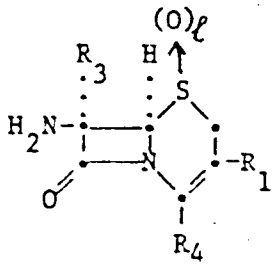
R_2 tarkoittaa vapaata, esteröityä tai eetteröityä hydroksyyli- tai merkaptoryhmää tai kvaternääristä ammoniumryhmää,

R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkoksia, ja

R_4 tarkoittaa karboksyyliä tai suojattua karboksyyliä,

sekä kaavan I mukaisten yhdisteiden hydraattien ja suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

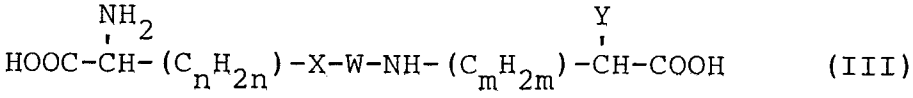
a) yhdisteessä, jonka kaava on



(II),

jossa ℓ, R_1, R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja 7β-aminoryhmä on mahdollisesti suojattu asyloinnin sallivalla ryhmällä, 7β-aminoryhmä asyloidaan reaktiolla karboksyy-

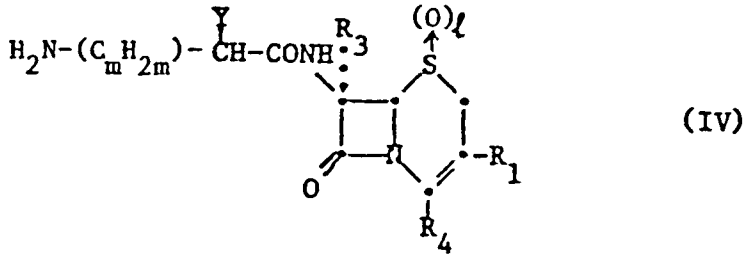
lihapon kanssa, jonka kaava on



(III)

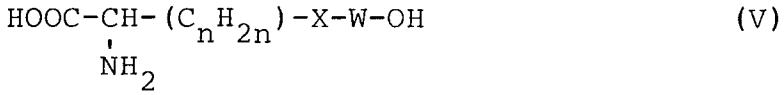
jossa m, n, X, W ja Y tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja α-aminokarboksyylihapporyhmittymä HOOC-CH(NH_2)- ja ryhmässä Y esiintyvät funktionaaliset ryhmät ovat suojatussa muodossa, tai reaktiolla tämän reaktiokykyisen funktionaalisen happojohdannaisen tai suolan kanssa, tai

b) yhdisteessä, jonka kaava on



(IV)

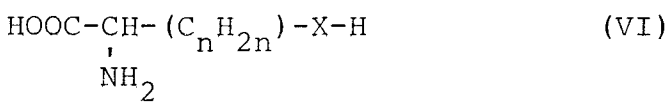
jossa ℓ, m, Y, R_1 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja α-aminoryhmä on mahdollisesti suojattu asylointireaktion sallivalla ryhmällä ja ryhmässä Y esiintyvät funktionaaliset ryhmät ovat mahdollisesti suojatussa muodossa, aminoryhmä asyloidaan reaktiolla kaavan V mukaisen hapon



(V)

jossa n, X ja W tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja α-aminokarboksyylihapporyhmittymä HOOC-CH(NH_2)- on suojatussa muodossa, reaktiokykyisen funktionaalisen johdannaisen kanssa, tai kun X-W yhdessä tarkoittavat ryhmää -CO-, myös reaktiolla vastaavan vapaan hapon tai sen suolan kanssa, tai

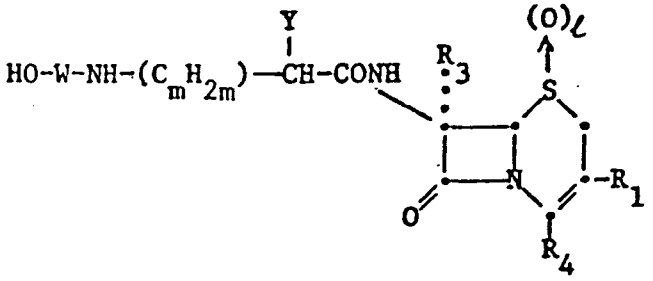
c) yhdistessä, jonka kaava on



(VI)

jossa n ja X tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja α-amino-

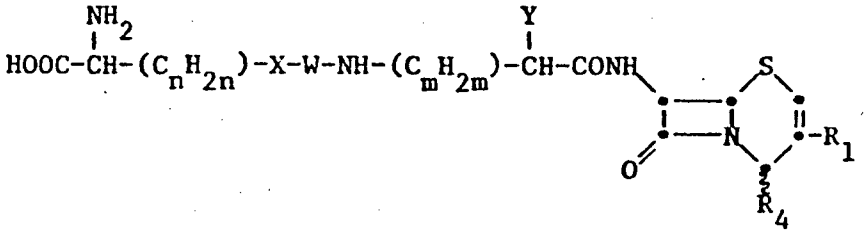
karboksyylihapporyhmittymä HOOC-CH(NH_2)- on suojatussa muodossa, ryhmä -X-H asyloidaan reaktiolla kaavan



(VII),

mukaisen hapon, jossa ℓ, m, W, Y, R_1, R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja ryhmässä Y esiintyvät funktionaaliset ryhmät ovat mahdollisesti suojatussa muodossa, reaktiokykyisen funktionaalisen johdannaisen kanssa, tai

d) 2-kefem-yhdiste, jonka kaava on



(VIII),

jossa m, n, X, W, Y, R_1, R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, ja α-aminokarboksyylihapporyhmittymä HOOC-CH(NH_2)- ja ryhmässä Y esiintyvät funktionaaliset ryhmät ovat suojatussa muodossa, isomeroidaan vastavaksi kaavan I mukaiseksi 3-kefemyhdisteeksi, ja haluttaessa keksinnön mukaisesti saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, ja/tai haluttaessa keksinnön mukaisesti saatava kaavan I mukainen yhdiste, jossa ℓ on 0, muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa ℓ on 1 tai 2, ja/tai kaavan I mukainen yhdiste, jossa ℓ on 1 tai 2, muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa ℓ on 0, ja/tai kaavan I mukaisessa yhdisteessä suojatussa muodossa olevat funktionaaliset ryhmät muutetaan vapaiksi funktionaalisiksi ryhmiksi, ja/tai saatu suola muutetaan vapaaksi yhdis-eeksi tai toiseksi suolaksi, ja/tai saatu vapaa yhdiste, joka sisältää suo-

lan muodostavan ryhmän, muutetaan suolaksi, ja/tai saatu kaavan I mukaisten isomeeristen yhdisteiden seos erotetaan yksittäisiin isomeereihin.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan patenttivaatimuksen 1 mukaisia, kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa ℓ on kokonaisluku 0-2, m on kokonaisluku 0 (suora sidos) -4, n on kokonaisluku 1-4, ryhmät $-(C_mH_{2m})-$ ja $-(C_nH_{2n})-$ ovat haarautumattomia, X tarkoittaa happea tai ryhmää -NH-, W tarkoittaa ryhmää -CO- tai X-W yhdessä tarkoittavat ryhmää -CO-, Y tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, esim. metyyliä, substituoimatonta tai aminolla substituoitua furyyliä, tienyyliä, tiatsolyyliä tai tiadiatsolyyliä, esim. furyyliä, tienyyliä, aminotiatsolyyliä tai aminotiadiatsolyyliä, R_1 tarkoittaa vetyä, alempialkoksia, esim. metoksia tai etoksia, halogeenia, esim. klooria tai ryhmää, jonka kaava on $-CH_2-R_2$, jossa R_2 tarkoittaa alempialkanoyylioksia, esim. asetyylioksia, karbamoyylioksia, N-alempialkyylikarbamoyylioksia, substituoimatonta tai alempialkyylillä, esim. metyylillä, dialempialkyyliaminoalempialkyylillä, esim. dimetyyliaminometyylillä, karboksialempialkyylillä, esim. karboksimetyylillä, aminolla, karboksialempialkyyliaminolla, esim. 2-karboksietyyliaminolla tai karbamoyylillä substituoitua triatsolyylitiota, esim. 1H-1,2,3-triatsol-5-yylitioa; tetratsolyylitioa, esim. 1H-tetratsol-5-yylitioa, tiatsolyylitioa, tiadiatsolyylitioa, esim. 1,3,4-tiadiatsol-5-yylitioa, oksatsolyylitioa, oksadiatsolyylitioa tai 5,6-dioksotetrahydro-as-triatsinyylitioa, esim. 5,6-dioksо-1,2,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitioa tai 5,6-dioksо-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitioa, 2-alempialkyyli-1-pyratsoliumia, esim. 2-metyyli-1-pyratsoliumia, 2-karboksialempialkyyli-1-pyratsoliumia, esim. 2-karboksimetyyli-1-pyratsoliumia, 3-alempialkyyli-1-triatsoliumia, esim. 3-metyyli-1-triatsoliumia tai substituoimatonta tai hydroksialempialkyylillä, esim. hydroksimetyylillä, karboksilla, karboksialempialkyylillä, esim. karboksimetyylillä, halogeenilla, esim. kloorilla tai bromilla tai karbamoyylillä substituoitua pyridiniumia, esim. 3- tai 4-hydroksimetyylipyridniumia, 4-

karboksipyridiuniumia, 3- tai 4-karboksimetyylipyridiniumia, 3- tai 4-bromipyridiniumia tai 3- tai 4-karbamoyylipyridiumia, R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkoksia, esim. metoksia, ja R_4 tarkoittaa karboksyyliä, pivaloyylioksimetoksikarbonyyliä tai 1-etoksikarbonyylioksietoksikarbonyyliä, tällaisten yhdisteiden hydraatteja ja farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa ℓ on 0, m on kokonaisluku 0 (suora sidos) -4, n on kokonaisluku 1-4, ryhmät $-(C_mH_{2m})-$ ja $-(C_nH_{2n})-$ ovat haarautumattomia, X tarkoittaa happea tai ryhmää -NH-, W tarkoittaa ryhmää -CO- tai X-W yhdsessä tarkoittavat ryhmää -CO-, Y tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, esim. metyyliä, furyyliä, esim. 2- tai 3—furyyliä, tienyyliä, esim. 2- tai 3-tienyyliä, aminotiatsolyyliä, esim. 2-aminotiatsol-4-yyliä tai aminotiadiatsolyyliä, esim. 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyliä, R_1 tarkoittaa vetyä, alempialkoksia, esim. metoksia, halogeenia, esim. klooria tai ryhmää, jonka kaava on $-CH_2-R_2$, jossa R_2 tarkoittaa alempialkanoyylioksia, sim. asetyylioksia, karbamoyylioksia, substituoimatonta tai alempialkyylillä, esim. metyylillä, dialempialkyyliaminoalempialkyylillä, esim. 2-dimetyyliaminoetyylillä, sulfoalempialkyylillä, esim. sulfometyylillä, karboksialempialkyylillä, esim. karboksimetyylillä tai karbamoyylillä substituoitua triatsolyylitioa, esim. 1H-1,2,3-tiatsol-5-yylitioa, tetratsolyylitioa, esim. 1H-tetratsol-5-yylitioa, 1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitioa, 1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yylitioa, 1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yylitioa tai 1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitioa, tiadiatsolyylitiota, esim. 1,3,4-tiadiatsol-5-yylitioa tai 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yylitioa, 5,6-dioksotetrahydro-astriatsinyylitioa, esim. 2-metyyli-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitioa tai 4-metyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin3-yylitioa tai substituoimatonta tai hydroksialempialkyylillä, esim. hydroksimetyylillä, karboksilla, karboksialempialkyylillä, esim. karboksimetyylillä, halogeenilla, esim. kloorilla tai bromil-

la tai karbamoyylillä substituoitua pyridiniumia, esim. 3- tai 4-hydroksimetyylipyridiniumia, 4-karboksipyridiniumia, 3- tai 4-karboksimetyylipyridiniumia, 3- tai 4-klooripyridiniumia, 3- tai 4-bromipyridiniumia tai 3- tai 4-karbamoyylipyridiniumia, R_3 tarkoittaa vetyä tai metoksia ja R_4 tarkoittaa karboksyyliä, tällaisten yhdisteiden hydraatteja ja farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa ℓ on 0, m on kokonaisluku 0 (suora sidos) -3, n on 1 tai 2, ryhmä $-(C_mH_{2m})$ on haarautumaton, X tarkoittaa happea, W tarkoittaa ryhmää -CO- tai X-W tarkoittavat yhdessä ryhmää -CO-, Y tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, esim. metyyliä, furyyliä, esim. 2- tai 3-furyyliä, aminotiatsolyyliä, esim. 2-aminotiatsol-4-yyliä tai aminotiadiatsolyyliä, esim. 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyliä, R_1 tarkoittaa vetyä, alempialkoksia, esim. metoksia, halogeenia, esim. klooria tai ryhmää, jonka kaava on CH_2-R_2, jossa R_2 tarkoittaa alempialkanoyylioksia, esim. asetyylioksia, karbamoyylioksia, tetratsolyylitioa, esim. 1H-tetratsol-5-yylitioa, alempialkyylillä, esim. metyylillä, dialempialkyyliaminoalempialkyylillä, esim. dimetyyliaminoetyylillä, sulfoalempialkyylillä, esim. sulfometyylillä tai karboksialempialkyylillä, esim. karboksimetyylillä substituoitua tetratsolyylitioa, esim. 1-metyyli-1-tetratsol-5-yylitioa, 1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitioa, 1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yylitioa tai 1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yylitioa, tiadiatsolyylitioa, esim. 1,3,4-tiadiatsol-5-yylitioa tai alempialkyylillä, esim. metyylillä substituoitua tiadiatsolyylitioa, esim. 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yylitioa, alempialkyylillä, esim. metyylillä substituoitua 5,6-diokso-tetrahydro-as-triatsinyylitioa, esim. 2-metyyli-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitioa tai 4-metyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitioa, pyridiniumia tai hydroksialempialkyylillä, esim. hydroksimetyylillä, karboksilla, karboksialempialkyylillä, esim. karboksimetyylillä, halogeenilla, esim. kloorilla tai bromilla tai karbamoyylillä substituoitua py-

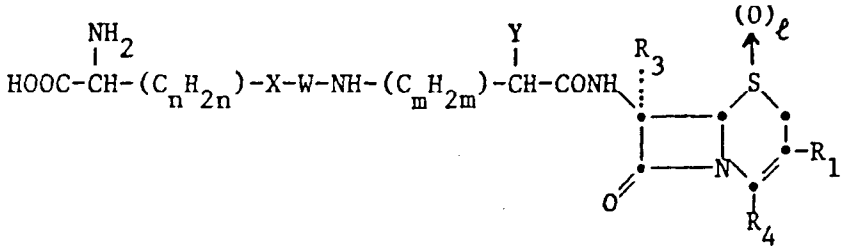
ridiniumia, esim. 3- tai 4-hydroksimetyylipyridiniumia, 4-karboksipyridiniumia, 3- tai 4-karboksimetyylipyridiniumia, 3- tai 4-klooripyridiniumia, 3- tai 4-bromipyridiniumia tai 3- tai 4-karbamoyylipyridiniumia, R_3 tarkoittaa vetyä tai metoksia ja R_4 tarkoittaa karboksyyliä, tällaisten yhdisteiden hydraatteja ja farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä 3-asetoksimetyyli-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetyyliamino]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolan, 3-(1-metyyli-1H-tetrasol-5-yylitiometyyli)-7α-metoksi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-asetyyliamino]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolan, 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R,S)-2-((4R)-4-amino-4-karboksibutyyriamido)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolan, 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotaitsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolan, 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolan, 3-asetoksimetyyli-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetyyliamino]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolan, 3-asetoksimetyyli-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetyyliamino]-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolan, 3-[1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli]-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetyyliamino]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolan, 3-(1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetyyliamino]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolan, 3-(1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetyyliamino]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolan, 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R,S)-2-((3R)-

3-amino-3-karboksipropionyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetyyliamino)-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolan, 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetyyliamino]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolan, 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[(2S)-2-((2R)-1-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetyyliamino]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolan, 3-(4-karbamoyylipyridiniometyyli)-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetyyliamino]-3-kefem-4-karboksylaatin tai 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitiometyyli)-7β-[4-((2R)-2-amino-2-karboksietoksikarbonyyliamino)-butyyriamido]-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolan valmistamiseksi.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av föreningar med formeln



(I),

i vilken

ℓ är ett helt tal 0-2,

m är ett helt tal 0 (en direkt bindning) -4,

n är ett helt tal 1-4,

X betecknar syre, svavel eller en grupp -NH-,

W betecknar en grupp -CO-, $-CONHSO_2-$ eller $-SO_2NHCO-$ eller

X och W tillsammans betecknar en grupp -CO- eller $-CONHSO_2-$,

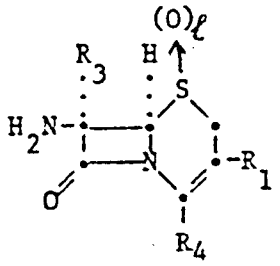
Y betecknar väte eller en osubstituerad eller substituerad organisk rest,

R_1 betecknar väte, lågalkyl, lågalkoxi, halogen eller en grupp med formeln $-CH_2-R_2$, i vilken

R_2 betecknar en fri, förestrad eller företrad hydroxyl- eller

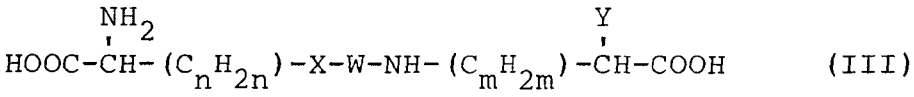
merkaptogrupp eller en kvaternär ammoniumgrupp,
R_3 betecknar väte eller lågalkoxi och
R_4 betecknar karboxyl eller skyddad karboxyl, samt hydrat och salt av föreningarna med formeln I,
k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) i en förening med formeln



(II),

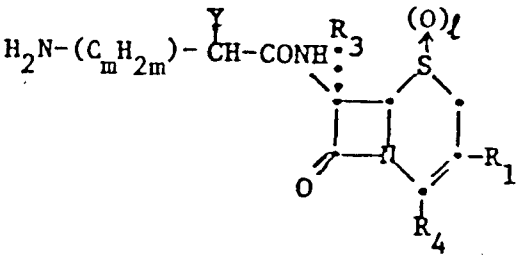
i vilken ℓ, R_1, R_3 och R_4 betecknar detsamma som i formeln I, och 7β-aminogruppen eventuellt är skyddad med en acylering tillåtande grupp, 7α-aminogruppen acyleras genom omsättning med en karboxylsyra med formeln



(III)

i vilken m, n, X, W och Y betecknar detsamma som i formeln I och α-aminokarboxylsuragrupperingen HOOC-CO(NH_2) och i gruppen Y förekommande funktionella grupper är i skyddad form, eller genom omsättning med ett reaktionsdugligt funktionellt syraderivat eller ett salt därav, eller

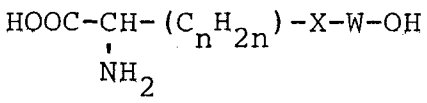
b) i en förening med formeln



(IV)

i vilken ℓ, m, Y, R_1 och R_4 betecknar detsamma som i formeln I och α-aminogruppen eventuellt är skyddad med en acylering

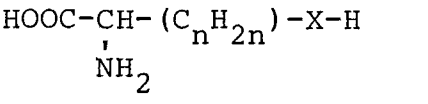
tillåtande grupp och i gruppen Y förekommande funktionella grupper är eventuellt i skyddad form, aminogruppen acyleras genom omsättning med ett reaktionsdugligt funktionellt derivat av en syra med formeln



(V)

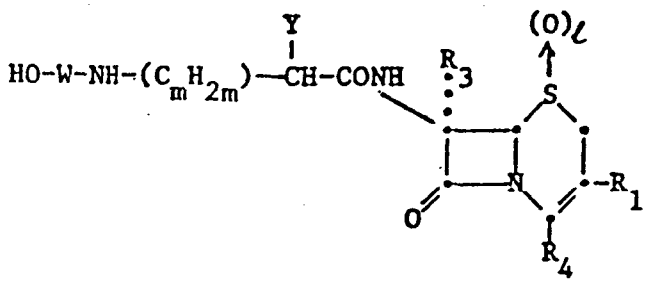
i vilken n, X och W betecknar detsamma som ovan och α-aminokarbokxylsyragrupperingen HOOC-CH(NH_2)- är i skyddad form, eller, då X-W tillsammans betecknar gruppen -CO-, också med en motsvarande fri syra eller med ett salt därav, eller

c) i en förening med formeln



(VI)

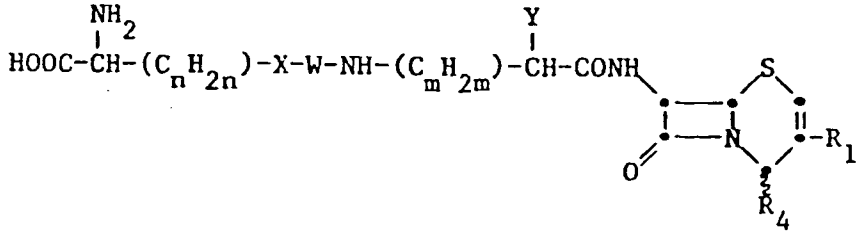
i vilken n och X betecknar detsamma som i formeln I och α-aminokarbokxylsyragrupperingen HOOC-CH(NH_2)- är i skyddad form, gruppen -X-H acyleras genom omsättning med ett reaktionsdugligt funktionellt derivat av en syra med formeln



(VII),

i vilken ℓ, m, W, Y, R_1, R_3 och R_4 betecknar detsamma som i formeln I och gruppen Y förekommande funktionella grupper eventuellt är i skyddad form, eller

d) en 2-kefemförening med formeln



(VIII),

i vilken m, n, X, W, Y, R_1, R_3 och R_4 betecknar detsamma som i formeln I och α-aminokarbokxylsyragrupperingen HOOC-CH(NH_2)- och i gruppen Y förekommande funktionella grupper är i skyddad form, isomeras till motsvarande 3-kefemförening med formeln I och, om så önskas, en medelst uppfinningen erhållen förening med formeln I överföres i en annan förening med formeln I, och/eller, om så önskas, en medelst uppfinningen erhållen förening med formeln I, i vilken ℓ är 0, överföres i en förening med formeln I, i vilken ℓ är 1 eller 2, och/eller en förening med formeln I, i vilken ℓ är 1 eller 1, överföres i en förening med formeln I, i vilken ℓ är 0, och/eller i en förening med formeln I i skyddad form föreliggande funktionella grupper överföres i de fria, funktionella grupperna, och/eller ett erhållet salt överföres i den fria föreningen eller i ett annat salt, och/eller en erhållen fri förening med en saltbildande grupp överföres i ett salt och/eller en erhållen blandning av isomera föreningar med formeln I uppdelas i de enskilda isomerena.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med formeln I enligt patentkravet 1, i vilka ℓ är ett helt tal 0-2, m är ett helt tal 0 (en direkt bindning) -4, n är ett helt tal 1-4, grupperna -(C_mH_{2m})- och -(C_nH_{2n})- är oförgrenade, X betecknar syre eller en grupp -NH-, W betecknar en grupp -CO- eller X-W- tillsammans betecknar gruppen -CO-, Y betecknar väte, lågalkyl, t.ex. metyl, osubstituerad eller med amino substituerad furyl, tienyl, tiazolyl eller tiadiazolyl, t.ex. furyl, tienyl, aminotiazolyl eller aminotiadiazolyl, R_1 betecknar väte, lågalkoxi, t.ex. metoxi eller etoxi, halogen, t.ex. klor eller en grupp med formeln -CH_2-R_2, i vilken R_2 betecknar lågalkanoyloxi, t.ex. acetyloxi, karbamoyloxi, N-lågalkylkarbamoyloxi, osubstituerad eller med lågalkyl, t.ex. metyl, dilågalkylaminolågalkyl, t.ex. dimetylaminometyl, karboxilågalkyl, t.ex. karboximetyl, amino, karboxilågalkylamino, t.ex. 2-karboxietylamino eller karbamoyl substituerad triazolyltio, t.ex. 1H-1,2,3-tiazol-5-yltio, tetrazolyltio, t.ex. 1H-tetrazol-5-yltio, tiazolyltio, taidiazolyltio, t.ex.

t.ex. 1,3,4-tiadiazol-5-ylitio, oxazolyltio, oxadiazolyltio eller 5,6-dioxotetrahydro-as-triazinyltio, t.ex. 5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylitio eller 5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylitio, 2-lågalkyl-1-pyrazolium, t.ex. 2-metyl-1-pyrazolium, 2-karboxilågalkyl-1-pyrazolium, t.ex. 2-karboximetyl-1-pyrazolium, 3-lågalkyl-1-triazolium, t.ex. 3-metyl-1-triazolium eller osubstituerad eller med hydroxilågalkyl, t.ex. hydroximetyl, karboxi, karboxilågalkyl, t.ex. karboximetyl, halogen, t.ex. klor eller brom eller karbamoyl substituerad pyridinium, t.ex. 3- eller 4-hydroximetylpyridinium, 4-karboxipyridinium, 3- eller 4-karboximetylpyridinium, 3- eller 4-brompyridinium eller 3- eller 4- karbamoylpyridinium, R_3 betecknar väte eller lågalkoxi, t.ex. metoxi och R_4 betecknar karboxyl, pivaloyloximetoxikarbonyl eller 1-etoxikarbonyletoxikarbonyl, hydrat och farmaceutiskt användbara salt av sådana föreningar.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med formeln I, i vilka ℓ är 0, m är ett helt tal 0 (en direkt bindning) -4, n är ett helt tal 1-4, grupperna $-(C_mH_{2m})-$ och $-(C_nH_{2n})-$ är oföregreande, X betecknar syre eller gruppen -NH-, W betecknar gruppen -CO- eller X-W- tillsammans betecknar gruppen -CO-, Y betecknar väte, lågalkyl, t.ex. metyl, furyl, t.ex. 2- eller 3-furyl, tienyl, t.ex. 2- eller 3-tianyl, aminotiazolyl, t.ex. 2-aminotiazol-4-yl eller aminotiadiazolyl, t.ex. 5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-yl, R_1 betecknar väte, lågalkoxi, t.ex. metoxi, halogen, t.ex. klor eller en grupp med formeln $-CH_2-R_2$, i vilken R_2 betecknar lågalkanoyloxi, t.ex. acetyloxi, karbamoyloxi, osubstituerad eller med lågalkyl, t.ex. metyl, dilågalkylaminolågalkyl, t.ex. 2-dimetylaminoetyl, sulfolågalkyl, t.ex. sulfometyl, karboxilågalkyl, t.ex. karboximetyl eller med karbamoyl substituerad triazolyltio, t.ex. 1H-1,2,3-triazol-5-yltio, tetrazolyltio, t.ex. 1H-tetrazol-5-yltio, 1-metyl-1H-tetrazol-5-ylitio, 1-sulfometyl-1H-tetrazol-5-yltio, 1-karboximetyl-1H-tetrazol-5-ylitio eller 1-(2-dimetylaminoetyl)-1H-tetrazol-5-yltio, tiadiazolyltio, t.ex. 1,3,4-tiadiazol-5-yltio eller 2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yl-

tio, 5,6-dioxotetrahydro-astriazinyltio, t.ex. 2-metyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-yltio eller 4-metyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylitio eller osubstituerad eller med hydroxilågalkyl, t.ex. hydroximetyl, karboxi, karboxilågalkyl, t.ex. karboximetyl, halogen, t.ex. klor eller brom eller karbamoyl substituerad pyridinium, t.ex. 3- eller 4-hydroximetylpyridinium, 4-karboxipyridinium, 3- eller 4-karboximetylpyridinium, 3- eller 4-klorpyridinium, 3- eller 4-brompyridinium eller 3- eller 4-karbamoylpyridinium, R_3 betecknar väte eller metoxi och R_4 betecknar karboxyl, hydrat och farmaceutiskt användbara salt av sådana föreningar.

4. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer föreningar med formeln I, i vilka ℓ är 0, m är ett helt tal 0 (en direkt bindning) -3, n är 1 eller 2, gruppen $-(C_mH_{2m})$ är oföregreand, X betecknar syre, W betecknar gruppen -CO- eller X-W- tillsammans betecknar gruppen -CO-, Y betecknar väte, lågalkyl, t.ex. metyl, furyl, t.ex. 2- eller 3-furyl, aminotiazolyl, t.ex. 2-amino-tiazol-4-yl, eller aminotiadiazolyl, t.ex. 5-amino-1,2,4-tiadoazol-3-yl, R_1 betecknar väte, lågalkoxi, t.ex. metoxi, halogen, t.ex. klor eller en grupp med formeln $-CH_2-R_2$, i vilken R_2 betecknar lågalkanoyloxi, t.ex. acetyloxi, karbamoyloxi, tetrazolyltio, t.ex. 1H-tetrazol-5-yltio, med lågalkyl, t.ex. metyl, dilågalkylaminolågalkyl, t.ex. dimetylaminoetyl, sulfolågalkyl, t.ex. sulfometyl eller karboxilågalkyl, t.ex. karboximetyl substituerad tetrazolyltio, t.ex. 1-metyl-1-tetrazol-5-yltio, 1-(2-dimetylaminoetyl)-1H-tetrazol-5-yltio, 1-sulfometyl-1H-tetrzol-5-yltio eller 1-karboximetyl-1H-terazol-5-yltio, tiadiazolyltio, t.ex. 1,3,4-tiadiazol-5-yltio eller med lågalkyl, t.ex. metyl substituerad tiadiazolyltio, t.ex. 2-metyl-1,3,4-tiadiazol-5-yltio, med lågalkyl, t.ex. metyl substituerad 5,6-dioxo-tetrahydro-astriazinyltio, t.ex. 2-metyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-yltio eller 4-metyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-as-triazin-3-ylitio, pyridinium eller med hydroxilågalkyl, t.ex. hydroximetyl, karboxi, karboxilågalkyl, t.ex. karboxi-

metyl, halogen, t.ex. klor eller brom eller karbamoyl substituerad pyridinium, t.ex. 3- eller 4-hydroximetylpyridinium, 4-karboxipyridinium, 3- eller 4-karboximetylpyridinium, 3- eller 4-klorpyridinium, 3- eller 4-brompyridinium eller 3- eller 4-karbamoylpyridinium, R_3 betecknar väte eller metoxi och R_4 betecknar karboxyl, hydrat och farmaceutiskt användbara salt av sådana föreningar.

5. Förfarande för framställning av 3-acetoximetyl-7α-metoxi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboxietoksikarbonylamino)-acetylamino]-3-kefem-4-karboxylsyra-natriumsalt, 3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl)-7α—metoxi-7β-[2-((2R)-2-amino-2-karboxietoxikarbonylamino)—acetylamino]-3-kefem-4-karboxylsyranatriumsalt, 3-(2-metyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl)-7β-[(2R,S)-2-((4R)-4-amino-4-karboxibutyramido)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-acetamido]-3-kefem-4—karboxylsyranatriumsalt, 3-acetoximetyl-7β-[(2R,S,)2-((2R)-2-amino-2-karboxietoxikarbonylamino)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-acetamido]-3-kefem-4-karboxylsyra—natriumsalt, 3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl)-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboxietoxikarbonylamino)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-acetamido]-3-kefem-4-karboxylsyranatriumsalt, 3-acetoximetyl-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboxietoxikarbonylamino)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-acetylamino]-3-kefem-4-karboxylsyranatriumsalt, 3-acetoximetyl-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboxietoxikarbonylamino)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-acetylamino]-3-kefem-4-karboxylsyranatriumsalt, 3-[1-(2-dimetylaminoetyl)-1H-tetrazol-5-yltiometyl]-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboxietoxikarbonylamino)-2-(2-aminotiazol-4-yli)-acetylamino]-3-kefem-4-karboxylsyranatriumsalt, 3-(1-karboximetyl-1H-tetrazol-1-yltiometyl)-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboxietoxikarbonylamino)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-acetylamino]-3-kefem-4-karboxylsyranatriumsalt, 3-(1-sulfometyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl)-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboxietoxikarbonylamino)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-acetylamino]-3-kefem-4-karboxylsyranatriumsalt, 3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl)-7β-[(2R,S)-2-((3R)-3-amino-3-karboxipropionylamino)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-acetylamino]-3-kefem-4-karboxylsyranatriumsalt, 3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yltio-

metyl)-7β-[(2R)-2-((2R)-2-amino-2-karboxietoxikarbonylamino)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-acetylamino]-3-kefem-4-karboxylsyranatriumsalt, 3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-ylitiometyl)-7β-[(2S)-2-((2R)-2-amino-2-karboxietoxikarbonylamino)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-acetylamino]-3-kefem-4-karboxylsyranatriumsalt, 3-(4-karbamoylpyridiniometyl)-7β-[(2R,S)-2-((2R)-2-amino-2-karboxietoxikarbonylamino)-2-(2-aminotiazol-4-yl)-acetylamino]-3-kefem-4-karboxylat eller 3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yltiometyl)-7β-[4-((2R)-2-amino-2-karboxietoxikarbonylamino)-butyramido]-3-kefem-4-karboxylsyranatriumsalt.