

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 782351 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 782351

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07F

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 28.07.1978

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 28.07.1978

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 12.02.1979

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

11.08.1977 ES 461552

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Antibioticos S.A., Bravo Murillo 38 Madrid, Espana, ESPANJA, (ES)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Coll, Antonio Luis Palomo, Spain, ESPANJA, (ES)

2 • Meseguer, Jose Diago, Spain, ESPANJA, (ES)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

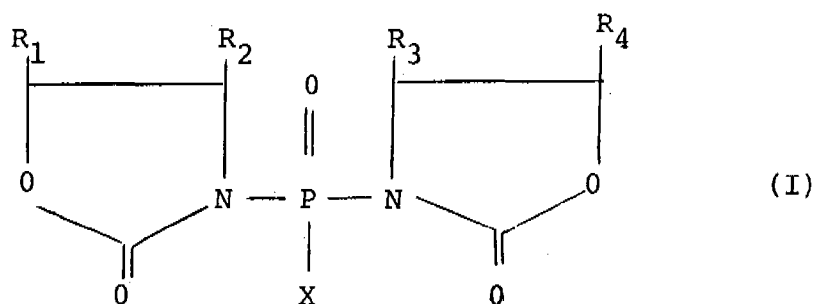
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

P-substituoituja N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)fosforiamideja ja menetelmä niiden valmistamiseksi

P-substituerade N,N'-bis-(3-oxazolidinyl-2-on)fosforamider och förfarande för deras framställning

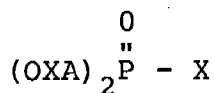
Antibioticos, S. A., Bravo Murillo 38, Madrid, Espanja

P-substituoituja N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni) fosforiamideja ja menetelmä niiden valmistamiseksi - P-substituerade N,N'-bis-(3-oxazolidinyl-2-on) fosforamider och förfarande för deras framställning



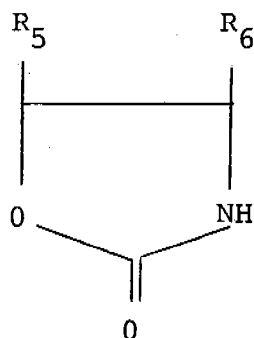
jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat ryhmiä, jotka on valittu vedyn, alkyylien, joissa on yksi - neljä hiiliatomia tai aromaattisen renkaan joukosta ja X on ryhmä, joka voi olla liitetty nukleofiilisen substituoinnin avulla. Keksintö koskee myös menetelmää mainittujen yhdisteiden valmistamiseksi.

X-ryhmä, joka voidaan liittää nukleofiilisen substituoinnin avulla, voidaan valita erityisesti halogeenien ja atsidi(N_3)-, amino-, merkapto-, karboksyyli- ja alkoksidiyryhmien joukosta. Kun kyseessä ovat halogeenit ja atsidi (N_3)-ryhmät, keksinnön mukaisista yhdisteistä käytetään nimityksiä N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)halogeeni-fosforiamidi ja N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni) fosforiatsidi ja niistä käytetään seuraavassa alkukirjainnimityksiä Cl-SPO ($X=Cl$) ja N_3 -SPO ($X=N_3$). Nämä yhdisteet muodostavat symmetristen fosforyyli-oksatsolidinonien yhdisteryhmän, josta seuraavassa käytetään lyhennettyä nimitysmuotoa SPO. Lisäksi, niin ikään yksinkertaisuuden vuoksi, oksatsolidinoni-ryhmät lyhennetään käyttämällä niistä nimitystä OXA, jolloin edellä oleva kaavan (I) mukainen yhdiste esitetään seuraavan ilmaisutavan mukaisesti, johon viitataan tarvittaessa.



Mielenkiinto näihin aineisiin perustuu siihen tosiasiaan, että nyt on keksitty, että niillä on yllättävä kyky aktivoida ryhmiä, joilla on laajoja teknillisiä käyttösovellutuksia, kuten muun muassa karboksyyli-, amino-, hydroksyyli- ja tioliryhmiä, ja vaikkakin aktivoitumisen määrä vaihtelee kunkin tällaisen ryhmän osalta, niiden laaja vaikutusalue tekee näistä kaavan (I) mukaisista yhdisteistä arvokkaita reagensseja, jotka soveltuvat käytettäviksi teollisissa synteesimenetelmissä ja niihin liittyvässä teknologiassa, kuten penisilliinien, kefalosporiinien, estereiden, joilla on terapeuttisia käyttöä ihmisten ja eläinten lääkinnässä, ym. aineiden valmistussaroilla.

Keksinnön mukaisesti menetelmä P-substituoitujen N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)fosforiamidien, jotka ovat edellä esitetyn yleiskaavan (I) mukaisia, jossa X on ryhmä, joka on liitettävissä nukleofiilisen substituoinnin avulla, valmistamiseksi on tunnettu siitä, että liuoksen, jonka muodostaa neutraali liuotin, jossa on ainakin kaksi ekvivalenttia oksatsolidinonia, jonka yleiskaava (II) on:



(II)

jossa R_5 tai R_6 tai molemmat voidaan valita ryhmien R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 joukosta, joilla on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida fosforipentakloridin kanssa ja saadun seoksen annetaan reagoida nukleofiilisen aineen kanssa neutraalissa liuottimessa, jolloin saadaan kaavan (I) mukaista yhdistettä, joka eristetään tunnetuin menetelmin.

Reaktio fosforipentakloridin kanssa voidaan suorittaa avorassa lämpötila-alueessa (-15°C - 100°C) ja seokseen voidaan lisätä, ennenkin sen annetaan reagoida nukleofiilisen aineen kanssa, vettä, alkoholia tai karboksyylihapposuolaa. Nukleofiilisena aineena voidaan käyttää muiden muassa natriumatsidia, alkalihaloidia, yhdistettä, jossa on reaktiokykyinen hydroksyyli-, amiini-, hydratsiini- tai merkaptoryhmä, tai karboksyylihapon suolaa, lähinnä trietyyliamiinisuolaa.

Keksinnön mukaisesti kaavan (II) mukaisen yhdisteen, jossa R_5 ja R_6 ovat vetyatomeja, annetaan reagoida neutraalissa liuottimessa kuten metyleenikloridissa, asetonitriilissä tai nitrometaanisssa fosforipentakloridin kanssa, jolloin saadaan kaavan (I) mukaista tuotetta, jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat vetyjä ja X:llä on edellä mainittu merkitys.

Niin ikään keksinnön mukaisesti yhden ekvivalentin kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa R_5 ja R_6 ovat vetyjä, annetaan reagoida neutraalissa liuottimessa kuten metyleenikloridissa ensin fosforipentakloridin kanssa ja saadun N-trikloori-fosfonium-2-oksa-solidinonikloridin annetaan reagoida sen jälkeen toisen ekvivalentin kanssa kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa R_5 ja R_6 ovat lähinnä vetyjä, jolloin saadaan kaavan (I) mukaista yhdistettä, jos-

sa X:llä on edellä mainittu merkitys.

Keksinnön eräänä kohteena on seuraavien yhdisteiden valmistus:

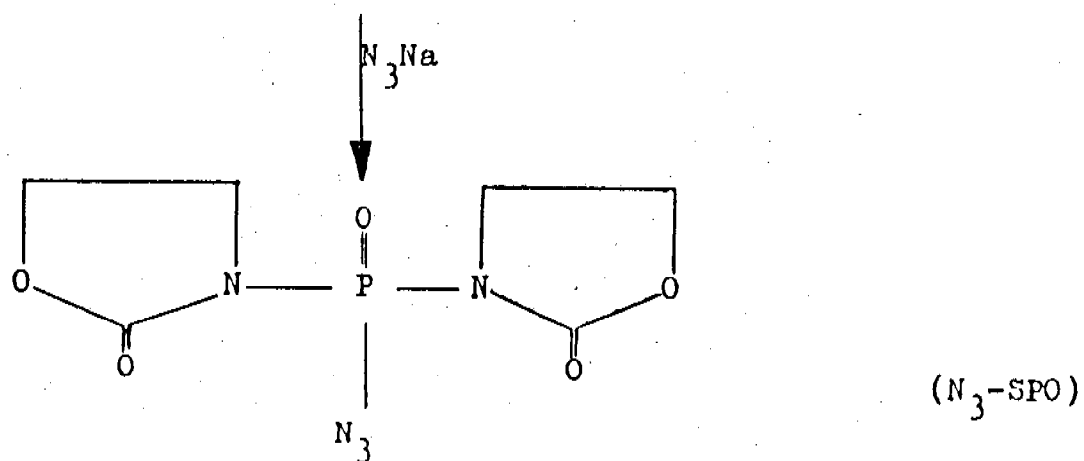
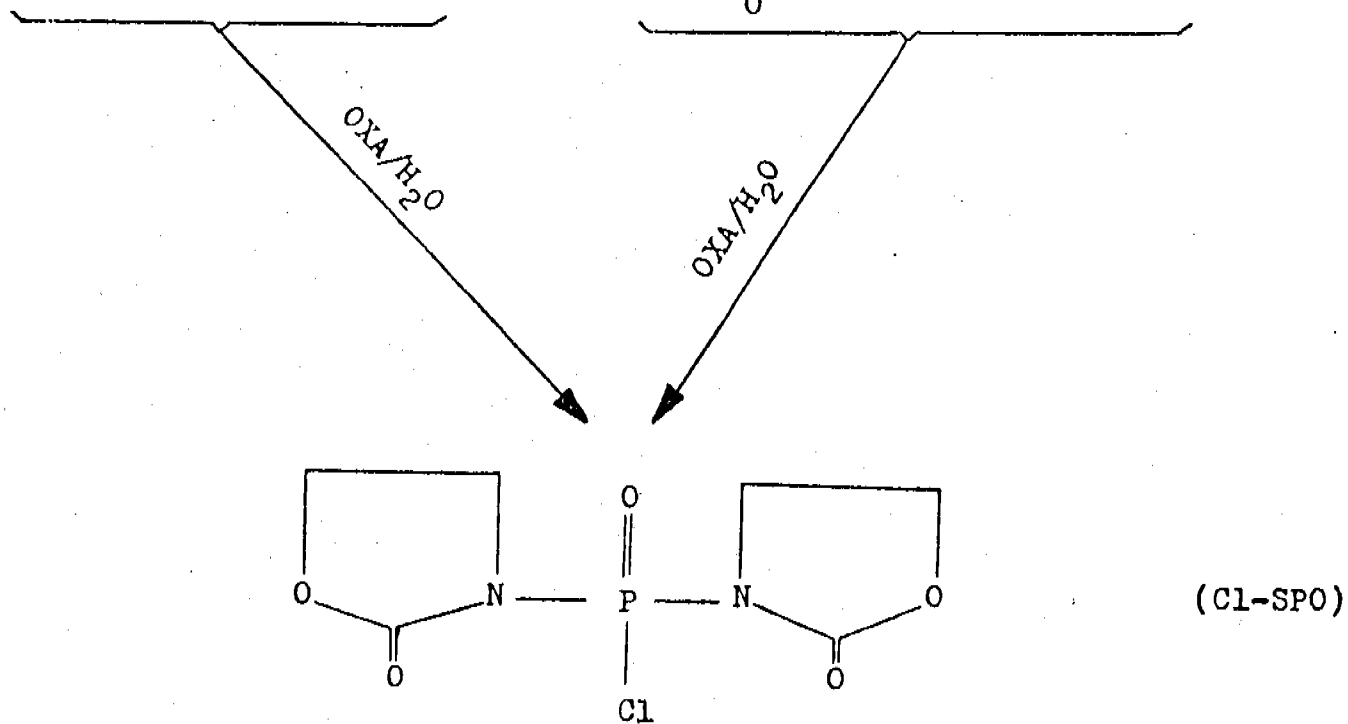
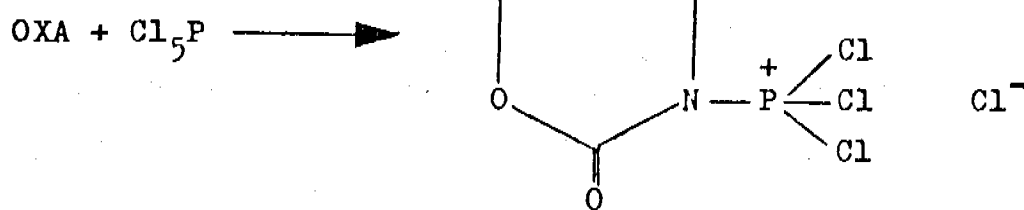
- a) N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)kloorifosforiamidit.
- b) N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)atsidofosforiamidit.
- c) N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)alkoksifosforiamidit, joissa alkoksiryhmä on alifaattisen, aromaattisen tai heterosyklisen alkoholin johdannainen.
- d) N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)aminofosforiamidit, joissa aminoryhmä on alifaattisten, aromaattisten tai heterosyklisten emästen tai 6-aminopenisillaani- tai 7-aminokefalosporaanihapon karboksiesterien johdannainen.
- e) N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)merkaptofosforiamidit, joissa merkaptoryhmä on alifaattisten, aromaattisten tai heterosyklisten tiolien johdannainen.

Keksinnön lisäkohteena on kloorifosforiamidin reaktio karboksyylihapposuolan kanssa, jolloin saadaan:

1. N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)asyylioksifosforiamidia, jossa asyylioksiryhmä on alifaattisen, aromaattisen tai heterosyklisen karboksyylihapon johdannainen.
2. N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)asyylioksifosforiamidia, jossa karboksyyliiryhmä on penisilliinin C-3-asemassa olevan karboksyylihapon johdannainen.
3. N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)asyylioksifosforiamidia, jossa karboksyyliiryhmä on kefalosporiinin C-4-asemassa olevan karboksyylihapon johdannainen.
4. N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)asyylioksifosforiamideja, joissa karboksyyliiryhmä on penisilliinin C-6-asemassa olevan sivuketjun johdannainen.
5. N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)asyylioksifosforiamidia, jossa karboksyyliiryhmä on kefalosporiinihapon C-7-asemassa olevan sivuketjun johdannainen.

Keksinnön mukainen menetelmä käsittää täten kaavan (I) mukaisen yhdisteiden valmistuksen noudattamalla reaktiosarjaa, joka on esitetty kaaviossa A käyttämällä kahta vaihtoehtoista vaihetta, jotka eroavat toisistaan sikäli, että toisessa eristetään N-trikloori-fosfonium-2-oksatsolidinonikloridi, toisessa yhdistettä

valmistetaan suoraan käyttämällä stökiometrisin määrin kaksi moolia OXA:ta moolia kohden fosforihaloidia. Kloridi vaihdetaan joka tapauksessa atsidiryhmään tai muuhun nukleofiiliseen aineeseen, jolloin saadaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä.

Kaavio A

Alan asiantuntijoille on ilmeisen selvää, että X voi vastata muitakin nukleofiilisiä aineita kuten tiosyanaattia, syanaattia, nitriilöä, fluoridia, bromidia ja jodidia, esimerkiksi, jota muodostuu seurauksena Cl-SPO:n ja halogeenin välisestä vuorovaikutuksesta.

Eräs käytännöllinen tapa valmistaa X-SPO:ta on antaa liuoksen, jossa on kaksi ekvivalenttia OXA:ta, reagoida moolin kanssa fosforipentakloridia neutraalissa liuottimessa suorittamalla reaktio huoneen lämpötilassa (20-25°C:ssa). Sopivia liuottimia ovat metyleenikloridi, 1,2-metoksietaani, nitrometaani ja asetonitriili, esimerkkeinä polaarittomista aproottisista luottimista. Sen jälkeen tämä poistetaan vakuuissa ja jäännöksen annetaan reagoida 0-5°C:ssa veden kanssa, jonka määrä on suuruusluokaltaan kaavion A esittämän reaktion stökiometristä määrää vastaava.

Mukavampi tapa on käsittely veden kanssa, jota on laimennettu neutraalilla liuottimella kuten 1,2-dimetoksietaanilla, johon kaavan (I) mukainen yhdiste ei liukene. Tähän tarkoitukseen sopivia ovat myös dioksaani, tetrahydrofuraania ja isopropanoli, joksi valitaan näistä se, jonka etuihin sisältyy saatavilla oleminen, ja tuotteen alhainen hinta.

Edelleen vaihtoehtoisena valmistusmenetelmänä, kuten samassa kaaviossa on esitetty, valmistetaan ensin 3-trihalogeenifosfonium-2-oksatsolidinonihaloideja joko kuten espanjalaisessa patentissa no. 444.470 on eritelty tai "in situ" nitrometaaniliuoksessa, minkä jälkeen lisätään OXA:ta ja käsittelyä jatketaan edellä selostetulla tavalla. Saannot vaihtelevat 37 %:sta 80 %:iin riippuen liuottimesta, lämpötilasta ja seuraavasta hydrolyyttisestä käsittelystä ja siitä, suoritetaanko konversio heterogeenisessä tai homogeenisessä faasissa.

Lisämahdollisuutena on reagenssin valmistaminen "in situ", mikä voidaan suorittaa lisäämällä säädetty määrä vettä liuokseen, jossa reaktiossa käytettävä raaka-aine on.

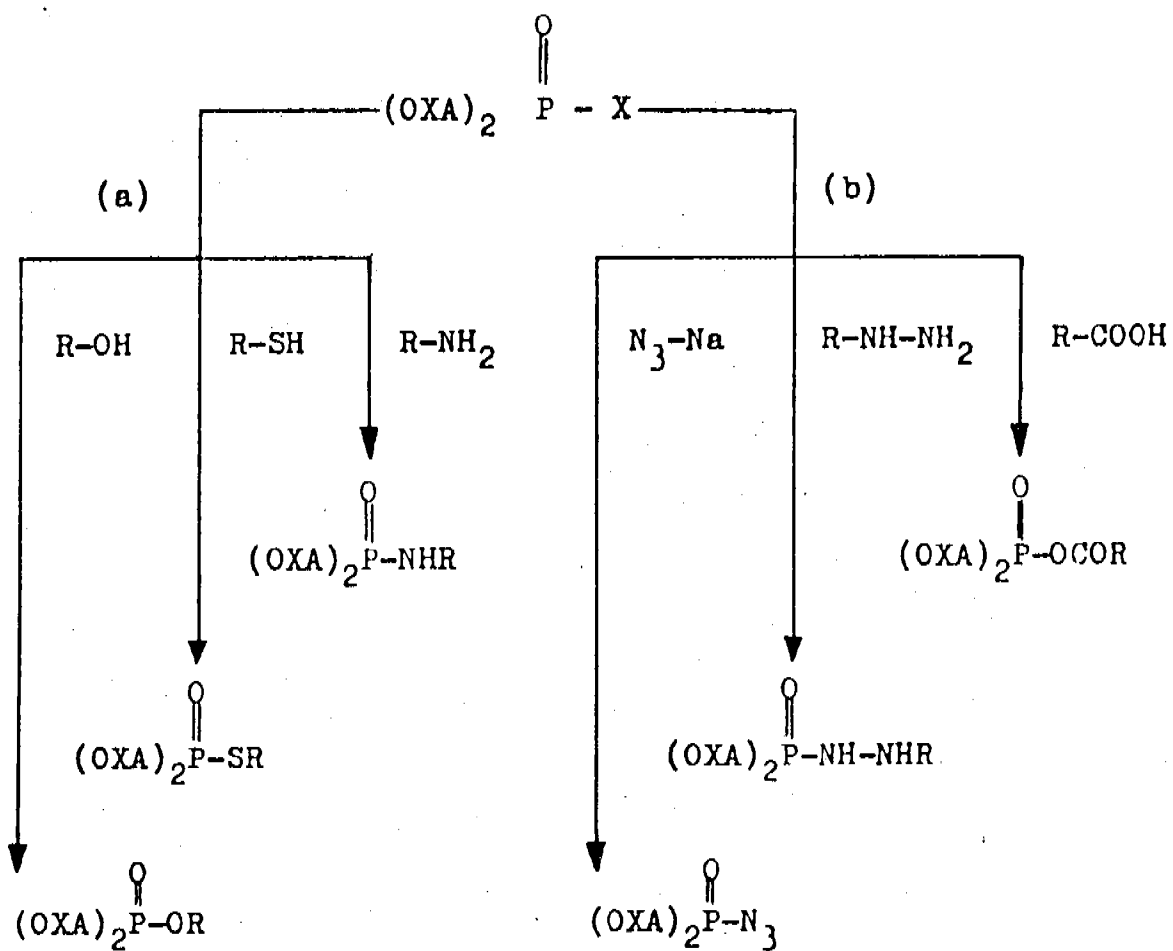
Cl-SPO on helposti muutettavissa yhdisteeksi N₃-SPO erinomaisin saannoin käsittelemällä nitrometaanin ja alkalimetalli-, lähinnä natrium- tai kaliumatsidiliuoksella, josta tuote eristetään poistamalla liuotin ja kiteyttämällä sen jälkeen uudelleen.

Mielenkiinto yhdisteeseen N₃-SPO johtuu osittain helppoudesta-

ta, jolla se reagoi karboksylaattien kanssa, jolloin saadaan vastaavia asyyliatsideja, joista muodostuu lämmitettäessä isosyanaatteja, ja näin avautuu monenlaisia syntetisointimahdollisuuksia.

Kaikki nämä yhdisteet ovat tehokkaita, erittäin merkittäviä reagensseja, joiden edut heijastuvat kaaviossa B, jossa esitetyt uudet SPO-johdannaiset paljastavat kaavan (I) mukaisten tuotteiden tärkeyden, niiden tästä väliyhdiste-reagenssisarjasta johtuvat sovellutusmahdollisuudet ja joiden ei välttämättä tarvitse olla eristettävissä käytännöllisiä tarkoituksia ja vastaavien menetelmien teknologiaa silmällä pitäen valmistettaessa amideja, atsideja, hydratsideja ja estereitä. Tähän pyrittäessä voidaan noudattaa seuraavaa kaaviota B.

Kaavio B



(+)	karboksyylihapot alkoholit, merkaptaa- nit, amiinit, hydrat- siinit, natsiumatsidi, ym.	(+)
-----	---	-----

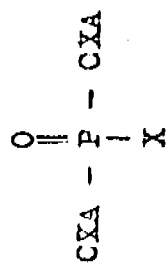
esterit
 atsidit
 amidit
 hydratsidit
 tioesterit

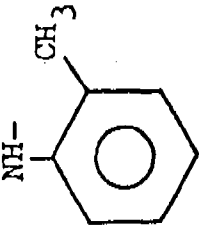
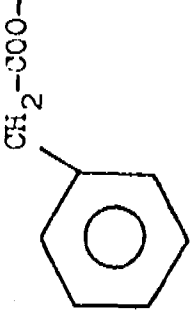
Kaavion B sarjan (a) tai sarjan (b) ensisijaisuus riippuu yhdisteiden rakenteesta ja reagoivuudesta ryhmien kanssa, joiden kesken vaihtoreaktion halutaan tapahtuvan. Haluttaessa syntetisoida amideja ja estereitä, suositellaan tietä (b) huomioimalla reaktion tavaton selektiivisyys ja nopeus.

Niin muodoin voi olla ymmärrettävää, että keksinnön piiri ei rajoitu kaavan I mukaisiin yhdisteisiin, joissa X merkitsee vain halogeenia tai atsidiryhmää, vaan että menetelmä fosforisubstituoitujen N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)fosforiamidien valmistamiseksi ulottuu kaavan (I) mukaisiin yhdisteisiin, joissa X voi olla ryhmä, joka on valittu halogeenien, atsidin, aminon, alkoksin, merkapton, karboksylaatin, nitriilon, tiösyanaatin, syanaatin, hydratsiinon muodostamasta ryhmästä, jotka ovat muodostuneet reaktioväliaineessa, josta ne voidaan jatkokäsittelyä varten eristää, tai niitä voidaan käyttää suoraan esterien, amidien ja hydratsidien valmistamiseen, jotka ovat esitettävissä alkukirjaimillaan X-SPO; tällä tavalla saadaan yhdisteitä RNH-SPO, R-S-SPO, RCOO-SPO, jne. Ensisijaisin oksaryhmä on 2-oksatsolidinoni, sillä se on hinnaltaan halpa ja kaupan oleva tuote.

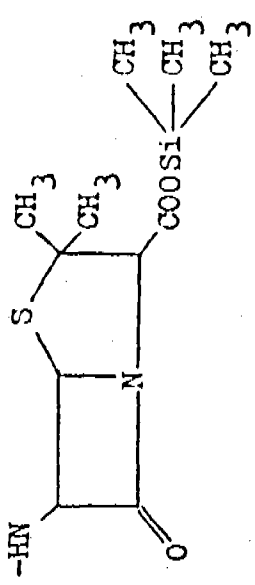
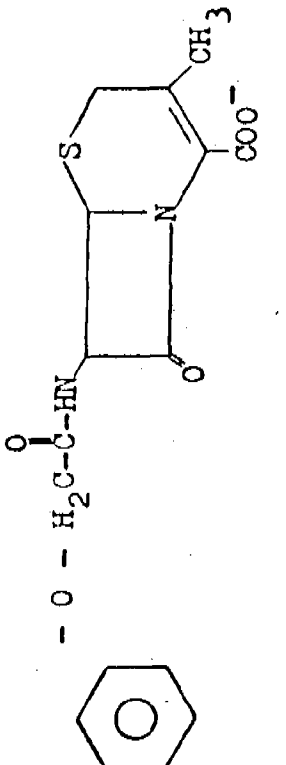
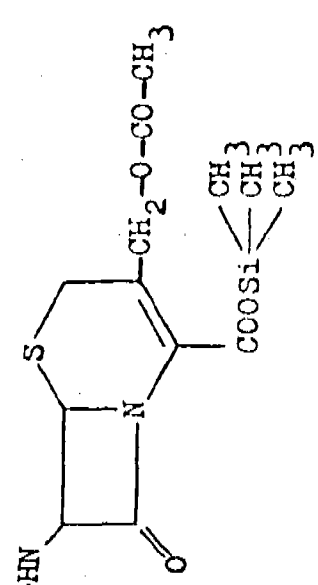
Tämän keksinnön kohteen ymmärrettävyyden selventämiseksi esitetään useita esimerkkejä X-SPO-yhdisteiden valmistuksesta ja niiden käyttämisestä esterien, amidien ja hydratsidien valmistuksessa, käyttämällä tunnettuja happoja, joista eräät aiheuttavat vaikeuksia johdannaisten muodostamisessa, joiden seurauksista muutamia on esitetty seuraavassa taulukossa:

Taulukko



X	Reagenssi	Liuoitin	Tuote	Saanto-%
- Cl	Salisyylihappo + aniliini	Cl ₂ CH ₂	Amidi	87
-N ₃	m-nitrobentsoehappo + aniliini	Cl ₂ CH ₂	Amidi	92
- Cl	m-nitrobentsoehappo + aniliini	Cl ₂ CH ₂	Amidi	93
- OCH ₃	o-nitrobentsoehappo	Cl ₂ CH ₂	Esteri	51
- N ₃	bentsoehappo + bentsyylihappo	dioksaani	Fenyylis-karba-maatti	60
	bentsoehappo	NO ₂ -CH ₃	Amidi	56
	bentsyylialkoholi	CH ₃ -CN	Esteri	93

Taulukko (jatkuu)

X	Reagenssi	Liuotin	Tuote	Saanto-%
	D(-)- α -atsidofenyylieetikahappo	Cl_2CH_2	Azidocillin	55
	metanoli	Cl_2CH_2	Esteri	82
	tienyylieetikahappo	Cl_2CH_2	Natrium Cephalidin	47

Taulukko (jatkuu)

X	Reagenssi	Liuotin	Tuote	Saanto-%
	fenoli	Cl_2CH_2	Monofenyylifenyyli-malonaatti	75
	5-indanoli	Cl_2CH_2	5-indanyylifenyyli-malonaatti	72
	α -karboksibentsaldehydihappo	$\text{NO}_2\text{-CH}_3$	Esteri	65
	Triklloorietanoli	Cl_2CH_2	Esteri	70

Erityisen merkittäviä ovat N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)asyylioksifosforiamidit, joiden kemiallinen aktiivisuus on erinomainen. Lisäksi näitä yhdisteitä on helppo valmistaa, esimerkiksi yhdistettä Cl-SPO valmistetaan antamalla veden vaikuttaa reaktioseokseen, jossa on yhdistettä OXA ja fosforipentakloridia, minkä jälkeen seuraa reaktio penisillaanihapon tai kefalosporaanihapon, desasetoksikefalosporaanihapon ja niiden johdannaisten kanssa, muodostamalla niiden kanssa ensin amiinisuola, lähinnä trietyyliamiinisuola, neutraalissa liuottimessa kuten metyleenikloridissa. Reaktiossa voi muodostua asyylioksifosforiamidin liuos tai sakka, joka voidaan kummassakin tapauksessa eristää haihduttamalla pois liuotin tai saostamalla n-heptaanilla kun kyseessä on liuos, ja lopuksi suodattamalla. Kaikilla on luonteenomaiset IR-spektrit huomioitaessa karboksyyli-ryhmän karbonyylifunktion asema, erillään β -laktaami-rengasta vastaavasta lukemasta, ja lukema, joka johtuu fosforin läsnäolosta molekyylissä.

Luonteeltaan selitettävänä seuraavassa selostettavien esimerkkien eti katsota millään tavoin vaikuttavan rajoittavasti suojattavan hakemuksen alueeseen.

Esimerkki 1

N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)kloorifosforiamidi (Cl-SPO).

Liuokseen, jossa oli 5,4 g (62,1 mmoolia) 2-oksatsolidinonia 60 ml:ssa metyleenikloridia 20°C:ssa, lisättiin kerralla 6,24 g (30 mmoolia) fosforipentakloridia, jolloin syntyi keltaiseksi värjäytynyt liuos, josta saostui 5 minuutin kuluttua runsas sakka. Sitä sekoitettiin 12 tuntia 20-25°C:ssa ja tunnin ajan kiehua, jolloin liukeneminen oli huomattavaa, ei kuitenkaan täydellistä. Sen jälkeen liuotin poistettiin vakuuissa, jolloin saatiin öljyä, joka jäähdytettiin 0°C:seen ja johon lisättiin voimakkaasti sekoittaen 20 ml hyvin kylmää vettä. Seos suodatettiin nopeasti ja pestiin 10 ml:lla 1,2-dimetoksietaania. Saanto: 2,8 g (37 %). Sulamispiste 191-3°C. Mikroanalyysi ($C_6H_8O_5N_2ClP$):

laskettu: C 28,27; H 3,14; N 10,99.

saatu: C 28,19; H 3,08; N 10,89.

Esimerkki 2N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)kloorifosforiamidi (Cl-SPO)

7 g (80,5 mmoolia) 2-oksatsolidinonia liuotettiin 80 ml:aan metyleenikloridia 20°C:ssa ja kerralla lisättiin 9 g (43 mmoolia) fosforipentakloridia, jolloin liukeneminen tapahtui täydellisesti ja sen jälkeen saostuminen. Seosta sekoitettiin 22 tuntia 20-25°C:ssa, liuotin haihdutettiin pois vakuuissa ja saatiin öljyä, johon lisättiin 10 ml 1,2-dimetoksietaania. Seos jäähdytettiin 0°C:seen. Sen jälkeen lisättiin tiputtamalla 5 minuutin kuluessa liuos, jossa oli 5 ml 1,2-dimetoksietaania ja 4 ml vettä. Lämpötila pidettiin välillä 0 - 5°C. Saatu kiinteä aine suodatettiin erilleen ja pestiin 10 ml:lla 1,2-dimetoksietaania. Saanto: 6,0 g (55 %).

Esimerkki 3N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)kloorifosforiamidi (Cl-SPO)

Liuokseen, jossa oli 34,8 g (400 mmoolia) 2-oksatsolidinonia 380 ml:ssa nitrometaania lisättiin kerralla 41,7 g (200 mmoolia) fosforipentakloridia, jolloin saatiin liuos, jota sekoitettiin 4 tuntia 20-25°C:ssa ja edelleen tunnin ajan 40-45°C:ssa. 0°C:seen jäähdyttämisen jälkeen lisättiin 5 minuutin kuluessa seos, jossa oli 15 ml vettä ja 50 ml 1,2-dimetoksietaania. Sen jälkeen liuotin haihdutettiin pois vakuuissa, jolloin saatiin valkeata jäännöstä, joka kiteytettiin lisäämällä 10 ml 1,2-dimetoksietaania. Suodatettiin, pestiin 1,2-dimetoksietaanilla, kuivatettiin vakuuissa 50°C:ssa, jolloin saatiin 40,64 g (80 %) otsikon yhdistettä mikro-analyysin ollessa oikea.

Esimerkki 4N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)kloorifosforiamidi (Cl-SPO)

Noudattamalla esimerkin 3 menetelmää ja korvaamalla nitrometaani asetonitriilillä, saannoksi saatiin 65 % (32,02 g).

Esimerkki 5N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)kloorifosforiamidi (Cl-SPO)

Noudattamalla esimerkin 3 menetelmää ja korvaamalla vesi 15 ml:lla metanolia, saannoksi saatiin 54 % (27,43 g).

Esimerkki 6N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)kloorifosforiamidi (Cl-SPO)

Noudattamalla esimerkin 2 menetelmää ja korvaamalla vesiliuos

liuoksella, jossa oli 2,4 g jääetikkahappoa ja 5,6 ml trietyyliaminiä 10 ml:ssa 1,2-dimetoksietaania, saannoksi saatiin 50 % (5,46 g).

Esimerkki 7

N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)kloorifosforiamidi (Cl-SPO)

Noudattamalla esimerkin 2 menetelmää ja korvaamalla metyleenikloridi asetoniitriilillä ja 1,2-dimetoksietaani tetrahydrofuraanilla, saannoksi saatiin 60 % (6,44 g).

Esimerkki 8

N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)kloorifosforiamidi (Cl-SPO)

Noudattamalla esimerkin 3 menetelmää ja korvaamalla 1,2-dimetoksietaani tetrahydrofuraanilla, saannoksi saatiin 78 % (39,62 g).

Esimerkki 9

N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)kloorifosforiamidi (Cl-SPO)

Noudattamalla esimerkin 2 menetelmää ja korvaamalla 1,2-dimetoksietaani isopropanolilla, saannoksi saatiin 35 % (2,67 g).

Esimerkki 10

N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)kloorifosforiamidi (Cl-SPO)

0,87 g (10 mmoolia) 2-oksatsolidinonia liuotettiin 10 ml:ssa metyleenikloridia 20°C:ssa ja kerralla lisättiin 2,08 g (10 mmoolia) fosforipentakloridia. 5 minuutin sekoittamisen jälkeen muodostui runsas sakka. Sen jälkeen lisättiin vielä 10 mmoolia 2-oksatsolidinonia (0,87 g) ja sitten noudatettiin esimerkin 2 mukaista menettelyä, jolloin otsikon yhdistettä saatiin eristetyksi samoin saannoin.

Esimerkki 11

N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)kloorifosforiamidi (Cl-SPO)

1,74 g (20 mmoolia) 2-oksatsolidinonia liuotettiin 10 ml:aan asetoniitriiliä ja kerralla lisättiin 2,08 g fosforipentakloridia, jolloin muodostui keltaiseksi värjäytynyt täydellinen liuos. Liuosta sekoitettiin 12 tuntia 20-25°C:ssa ja tunnin ajan kiehua. Sen jälkeen se jäähdytettiin 0°C:seen ja tiputtamalla lisättiin 0,2 ml vettä (noin 10 mmoolia), jolloin saatiin 10 mmoolia yhdistettä Cl-SPO (2,54 g).

Esimerkki 12N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)atsidofosforiamidi (N₃-SPO)

5,08 g yhdistettä Cl-SPO (20 mmoolia) liuotettiin 50 ml:aan nitrometaania 40°C:ssa. Lisättiin 1,95 g (30 mmoolia) natriumatsidia. Seosta sekoitettiin 3 tuntia 70°C:ssa. Se suodatettiin, liuotin haihdutettiin pois vakuuissa 50°C:ssa, jolloin saatiin valkeata kiinteätä ainetta; paino 5,6 g. Saanto 97 %. Tämä kiteytettiin uudelleen etanolista tai 1,2-dimetoksietaanista. Sulamispiste: 97-99°C. IR: N₃-juova kohdalla 2,190 cm⁻¹ ja karbonyylijuova kohdalla 1,770 cm⁻¹.

Mikroanalyysi: (C₆H₈O₅N₅P): laskettu: C 27,58 %; H 3,06 %; N 26,81 %;
saatu: C 27,41 %; H 2,97 %; N 26,43 %.

Esimerkki 13N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)atsidofosforiamidi (N₃-SPO)

Noudattamalla esimerkin 12 menetelmää ja korvaamalla nitrometaani 75 ml:lla asetonitriiliä saatiin 4,75 g yhdistettä N₃-SPO, saannon ollessa 91 %. 1,3 gramman erä yhdistettä N₃-SPO pantiin 0,61 gramman kanssa bentsoehappoa ja 0,7 ml:n kanssa trietyyliamiinia (TEA) 16 ml:aan tert.-butanolia. Seosta sekoitettiin kiehua 6 tuntia; näin saadun liuoksen IR osoitti N₃-juovan puuttuvan. Liuokseen lisättiin vettä, sitä sekoitettiin ja lisättiin 25 ml bentseeniä. Liuos pestiin vedellä, kyllästetyllä vetykarbonaattiliuoksella ja lopuksi vedellä. Bentseenikerros kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Saatu kiinteä aine kiteytettiin uudelleen n-heksaanista, jolloin saatiin tert.-butyyli-fenyylikarbamaattia, sulamispiste 134-136°C. Saanto 70 %. IR: karbonyylijuova kohdalla 1690 cm⁻¹ ja NH-juova kohdalla 3320 cm⁻¹.

Noudattamalla edellä esitettyä menettelyä ja korvaamalla bentsoehappo 0,84 grammalla paranitrobentsoehappoa, saatiin tert.-butyyli paranitri-fenyylikarbamaattia. Sulamispiste 112-114°C: Saanto 65 %. IR: NH-juova kohdalla 3280 cm⁻¹ ja karbonyyli-juova kohdalla 1690 cm⁻¹.

Esimerkki 14N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)asetyylioksifosforiamidi

1,27 g yhdistettä Cl-SPO (5 mmoolia) suspendoitiin 10 ml:aan metyleenikloridia ja siihen lisättiin liuos, jossa oli 0,30 ml jääetikkahappoa ja 0,7 ml trietyyliamiinia 5 ml:ssa metyleenikloridia. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia 20-25°C:ssa liuke-

nemisen tapahtumatta täydellisesti. Liukoisen fraktion IR-spektristä (suoritettu liuoksesta) puuttui SPO:n karbonyylijuova kohdalta 1770 cm^{-1} , kun taas kohdilla 1760 ja 1735 cm^{-1} oli juovat, vastaten otsikon yhdistettä. Liukenematon osa suodatettiin pois. jolloin saatiin $0,7\text{ g}$ edellä mainittua tuotetta, jonka IT-spektri (metyleenikloridiliuoksessa) peitti edellä mainitun spektrin. Sulamispiste: $240-2^{\circ}\text{C}$.

Asetanilidin saamiseksi suspensioon lisättiin (suodattamatta, sen vuoksi) liuos, jossa oli $0,5\text{ ml}$ aniliinia (noin 5 mmoolia) 5 ml:ssa metyleenikloridia, seosta sekoitettiin 2 tuntia vesi-jää-hauteessa ja vähitellen lisättiin liuos, jossa oli $0,7\text{ ml}$ TEA:ta (5 mmoolia) 2 ml:ssa metyleenikloridia. Lopullinen pH-arvo oli $4,5$. Seoksen happamuus säädettiin pH-arvoon $1,5$. Orgaaninen faasi imettiin pois, kuivattiin natriumsulfaatilla ja suodatettiin, jolloin saatiin asetanilidia saannon ollessa 94% . Sulamispiste: 114°C .

Esimerkki 15

N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)pivalyylioksifosforiamidi

Noudattamalla esimerkin 14 menetelmää, ja korvaamalla etikkahappo $0,51\text{ grammalla}$ pivaliinihappoa saatiin täydellinen liuos, jonka IR-spektristä puuttui karbonyylijuova kohdalta 1770 cm^{-1} ja jossa näkyivät juovat kohdilla 1760 ja 1730 cm^{-1} .

Sen jälkeen lisättiin liuos, jossa oli $0,5\text{ ml}$ aniliinia (noin 5 mmoolia) 5 ml:ssa metyleenikloridia ja käsittelyä jatkettiin esimerkin 14 selostuksen mukaisesti. Suodattamisen ja kuivauksen jälkeen anilidia saatiin 78% :n saannoin. Sulamispiste 129°C .

Esimerkki 16

N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)3,5-dinitrobentsoyylioksifosforiamidi

$1,27\text{ g}$ (5 mmoolia) yhdistettä Cl-SPO suspendoitiin 10 ml:aan nitrometaania ja siihen lisättiin liuos, jossa oli $1,06\text{ g}$ (5 mmoolia) $3,5$ -dinitrobentsoehappoa ja $0,7\text{ ml}$ trietyyliamiinia 5 ml:ssa nitrometaania. Seosta sekoitettiin 15 minuuttia $20-25^{\circ}\text{C:ssa}$, jolloin saatiin täydellinen liuos.

Liuoksen IR-spektristä puuttui karbonyylijuova kohdalta 1770 cm^{-1} ja siinä oli juovat kohdilla 1755 ja 1735 cm^{-1} . Sen jälkeen siihen lisättiin liuos, jossa oli $0,5\text{ ml}$ aniliinia (noin 5 mmoolia) 5 ml:ssa nitrometaania ja käsittelyä jatkettiin kuten

esimerkissä 14. Anilidia saatiin 90 %:n saannoin ja sen sulamispiste oli 234°C.

Esimerkki 17

N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)bentsyylioksifosforiamidi

Noudattamalla esimerkkiä 14 ja korvaamalla etikkahappo 0,62 grammalla bentsoehappoa (5 mmoolia), saatiin täydellinen liuos, jonka IR-spektristä puuttui karbonyylijuova kohdalta 1770 cm⁻¹ ja siinä oli juovat kohdilla 1730 ja 1755 cm⁻¹.

Sen jälkeen lisättiin liuos, jossa oli 0,5 ml aniliinia (noin 5 mmoolia) 5 ml:ssa metyleenikloridia ja käsittelyä jatkettiin kuten esimerkissä 14. Suodattamisen ja kuivauksen jälkeen saatiin anilidia saannon ollessa 85 %. Sulamispiste: 162-164°C.

Esimerkki 18

N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)klooriasetyyliaminodesasetoksikefalosporanoyylioksifosforiamidi

Noudattamalla esimerkkiä 14 ja korvaamalla etikkahappo 1,46 grammalla klooriasetyyliamino-desasetoksikefalosporaanihappoa, saatiin liuos, jonka IR-spektrissä oli juovat kohdilla 1780 cm⁻¹ (β -laktaami), 1755 ja 1735 cm⁻¹.

Esimerkki 19

N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)klooriasetamidipenisillanoyylioksifosforiamidi

Noudattamalla esimerkkiä 14 ja korvaamalla etikkahappo 1,45 grammalla 6-klooriasetyyliamido-penisillaanihappoa, saatiin liuos, jonka IR-spektrissä oli juovat kohdilla 1780 cm⁻¹ (β -laktaami), 1760 ja 1740 cm⁻¹.

Esimerkki 20

N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)tienyyliasetamidikefalosporanoyylioksifosforiamidi

Noudattamalla esimerkkiä 14 ja korvaamalla etikkahappo 1,98 grammalla tienyyliasetamido-kefalosporaanihappoa, saatiin liuos, jonka IR-spektrissä oli juovat kohdilla 1780 cm⁻¹ (β -laktaami), 1760 ja 1740 cm⁻¹.

Esimerkki 21

N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)-N-fenyyliaminofosforiamidi

Suspensioon, jossa oli 1,27 g yhdistettä Cl-SPO (5 mmoolia)

10 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin liuos, jossa oli 1 ml aniliinia ja 0,7 ml trietyyliamiinia 10 ml:ssa 20°C:n lämpöistä metyleenikloridia. Kun seosta oli sekoitettu viisi minuuttia 20-25°C:ssa, liukeneminen oli tapahtunut täydellisesti. Orgaaninen faasi uutettiin happamalla vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja konsentroitiiin vakuumissa. Jäännöksestä saatiin 0,9 g otsikon yhdistettä. Saanto 56 %. Sulamispiste: 195-198°C. IR: N-H-juova kohdalla 3190 cm⁻¹ ja karbonyylijuova kohdalla 1770 cm⁻¹. N-fenyyliminofosforiamidi-liuokseen lisättiin vielä liuos, jossa oli 0,62 g bentsoehappoa ja 0,7 ml trietyyliamiinia 5 ml:ssa metyleenikloridia; sekoitettiin 48 tuntia 20-25°C:ssa. Happamalla vedellä 0-5°C:ssa suoritettua uuttamisen jälkeen vastavaa anilidia saatiin 51 %:n saannoin. Sulamispiste: 162-4°C.

Esimerkki 22

N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)fenyylihydratsiinofosforiamidi

Suspensioon, jossa oli 2,54 g (10 mmoolia) yhdistettä Cl-SPO 10 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin vähitellen liuos, jossa oli 1,08 g (10 moolia) fenyylihydratsiinia 5 ml:ssa metyleenikloridia, sen jälkeen astiaan kaadettiin 1,4 ml trietyyliamiinia ja seosta sekoitettiin 60 minuuttia huoneen lämpötilassa. Saatiin otsikon yhdisteen liuosta.

Edellä saatuun liuokseen lisättiin 10 mmoolia trietyyliaminibentsoaattia 10 ml:ssa metyleenikloridia. Sekoittamista jatkettiin 3 tuntia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen fenyylihydratsidi (59 %) eristettiin. Sulamispiste: 108°C.

Esimerkki 23

N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)metoksifosforiamidi

1,27 g yhdistettä Cl-SPO suspendoitiin 10 ml:aan metyleenikloridia ja siihen lisättiin liuos, jossa oli 6 ml metanolia ja 0,7 ml trietyyliamiinia. Sekoittamista jatkettiin 90 minuuttia 20-25°C:ssa, jolloin 0-5°C:ssa saatiin syntymään hapan liuos. Orgaaninen faasi kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, liuotin haihdutettiin pois vakuumissa, jolloin saatiin 0,8 g metyyliesteriä. Saanto: 64 %. Sulamispiste: 83-84°C. IR: karbonyyli-juova kohdalla 1760 cm⁻¹.

Yhdisteen Cl-SPO liuottamisen jälkeen lisättiin seuraava liuos: 1,06 g 3,5-dinitrobensoehappoa ja 0,7 ml trietyyliamiinia 5 ml:ssa metyleenikloridia. Sekoittamista jatkettiin 72 tuntia 20-25°C:ssa ja orgaaninen faasi uutettiin happamalla vedellä. Se kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja liuotin haihdutettiin pois vakuumissa, jolloin saatiin 0,52 g esterää. Saanto 52 %. Sulamispiste: 105-106°C. IR: karbonyylijuova kohdalla 1725 cm⁻¹.

Esimerkki 24

N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)etyylitiofosforiamidi

2,54 g (10 mmoolia) yhdistettä Cl-SPO liuotettiin 10 ml:aan nitrometaania 40°C:ssa. Lisättiin 1,26 g (15 mmoolia) natriumtioetylaattia. Sekoittamista jatkettiin 3 tuntia 70°C:ssa. Seos suodatettiin, jolloin saatiin etyylitiofosforiamidi-liuosta, johon lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 10 mmoolia trietyyliamiini-asetaattia 5 ml:ssa nitrometaania. Sekoittamista jatkettiin 2 tuntia 20-25°C:ssa, jolloin saatiin esterää 62 %:n saannoin. Kiehumispiste: 116-7°C. Tiheys: 0,9755.

Esimerkki 25

N,N'-bis-(4-metyyli-3-oksatsolidinyl-2-oni)kloorifosforiamidi

Noudattamalla esimerkkiä 1 ja korvaamalla 2-oksatsolidinoni 4-metyyli-2-oksatsolidinonilla, otsikon yhdistettä eristettiin samoin saannoin. Sitä luonnehti IR-spektri, jossa oli spesifiset karbonyylistä ja fosforin läsnäolosta johtuvat lukemat.

Esimerkki 26

N,N'-bis-(5-etyyli-3-oksatsolidinyl-2-oni)kloorifosforiamidi

Noudattamalla esimerkkiä 3 ja korvaamalla 2-oksatsolidinoni 5-etyyli-2-oksatsolidinonilla, otsikon yhdistettä eristettiin samoin saannoin. Sitä luonnehti IR-spektri, jossa oli spesifiset karboksyylistä ja fosforin läsnäolosta johtuvat lukemat.

Esimerkki 27

N,N'-bis-(5-metyyli-4-etyyli-3-oksatsolidinyl-2-oni)kloorifosforiamidi

Noudattamalla esimerkin 3 menettelyä ja korvaamalla 2-oksatsolidinoni 5-metyyli-4-etyyli-2-oksatsolidinonilla, otsikon yhdistettä eristettiin samoin saannoin. Sitä luonnehti IR-spektri, jossa oli karbonyylistä ja fosforista johtuvat lukemat.

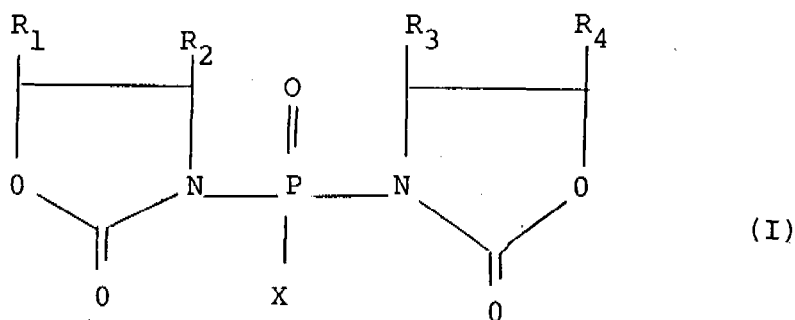
Esimerkki 28

N,N'-bis-(5-fenyyli-3-oksatsolidinyl-2-oni)kloorifosfori-
amidi

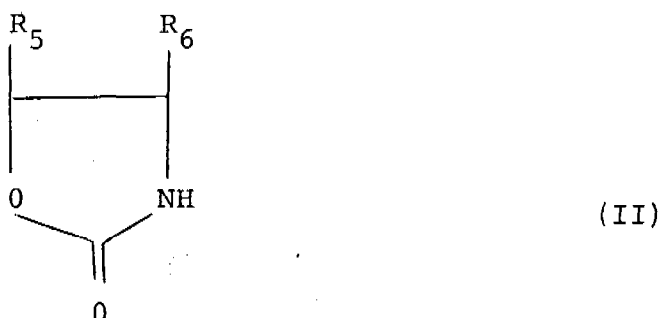
Noudattamalla esimerkkiä 3 ja korvaamalla 2-oksatsolidinoni 5-fenyyli-2-oksatsolidinonilla, otsikon yhdistettä eristettiin samoin saannoin. Sitä luonnehtivat karbonyylistä ja fosforista johtuvat IR-lukemat.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä P-substituoitujen N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)-fosforiamidien valmistamiseksi, joiden yleiskaava on:



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 vastaavat ryhmää, joka on valittu vedyn, alkyyliden, joissa on yksi - neljä hiiliatomia, tai aromaattisen renkaan joukosta ja X on ryhmä, joka voidaan liittää nukleofiilisen substituoinnin avulla, t u n n e t t u siitä, että neutraalin liuottimen liuoksen, jossa on ainakin kaksi ekvivalenttia oksatsolidinonia, jonka yleiskaava (II) on:



jossa R_5 tai R_6 tai molemmat voivat olla valitut ryhmien R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 joukosta, joilla on edellä mainittu merkitys, annetaan reagoida fosforipentakloridin kanssa ja saadun seoksen annetaan reagoida nukleofiilisen aineen kanssa neutraalissa liuottimessa,

jolloin saadaan kaavan (I) mukaista yhdistettä, joka eristetään tunnetuin menetelmin.

2. Menetelmä yleiskaavan (I) mukaisten P-substituoitujen N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)fosforiamidien valmistamiseksi, patenttivaatimuksen 1 mukaisesti, jossa kaavassa X on ryhmä, joka on valittu halogeenien ja atsiidi-, amino-, merkaptto-, karboksyyli- ja alkoksidi-ryhmien joukosta, t u n n e t t u siitä, että neutraalin liuottimen liuoksen, jossa on ainakin kaksi ekvivalenttia yleiskaavan (II) mukaista oksatsolidinonia, annetaan reagoida fosforipentakloridin kanssa lämpötilojen ollessa välillä -15°C - $+100^{\circ}\text{C}$ ja saadun seoksen, sen jälkeen kun on lisätty vettä, alkoholia tai karboksyylihapposuolaa, annetaan reagoida nukleofiilisen aineen kuten natriumatsidin, alkalihaloidin tai yhdisteen kanssa, jossa on reaktiokykyinen hydroksyyli-, amiini-, hydratsiini- tai merkaptoryhmä, karboksyylihapon suolan, lähinnä trimetyyliamiini-suolan kanssa neutraalissa liuottimessa, jolloin saadaan kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa X:llä on edellä mainittu merkitys ja joka eristetään tunnetuin menetelmin.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa kaavan (II) mukaisen yhdisteen, jossa R_5 ja R_6 ovat vetyjä, annetaan reagoida neutraalissa liuottimessa kuten metyleenikloridissa, asetonitriilissä tai nitrometaanissa fosforipentakloridin kanssa, jolloin saadaan kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat vetyjä ja X:llä on edellä mainittu merkitys.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa yhden ekvivalentin kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa R_5 ja R_6 ovat vetyjä, annetaan reagoida, neutraalissa liuottimessa kuten metyleenikloridissa, ensin fosforipentakloridin kanssa ja saadun N-trikloorifosfonium-2-oksatsolidinoni-kloridin annetaan sitten reagoida edelleen vielä yhden ekvivalentin kanssa kaavan (II) mukaista yhdistettä, jossa R_5 ja R_6 ovat lähinnä vetyjä, jolloin saadaan kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa X:llä on edellä mainittu merkitys.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa kloori-fosforiamidin annetaan reagoida karboksyylihapposuolan kanssa, jolloin saadaan N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)asyylioksifosforiamidia, jossa asyylioksi-ryhmä on alifaattisen, aromaattisen tai heterosyklisen karboksyylihapon johdannainen.

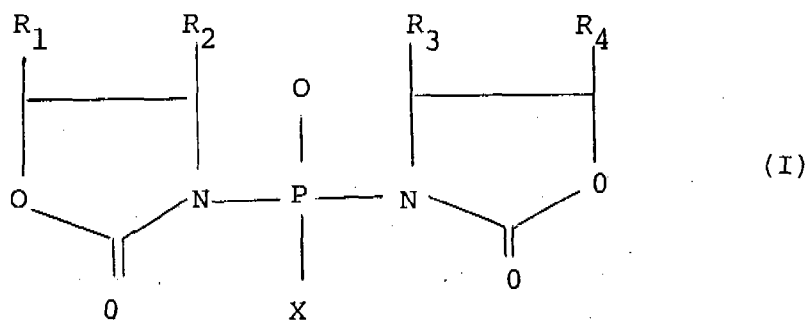
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa kloori-fosforiamidin annetaan reagoida karboksyylihapposuolan kanssa, jolloin saadaan N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)asyylioksifosforiamidia, jossa karboksyyli-ryhmä on penisilliinin C-3-karboksyyli-hapon johdannainen.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa kloori-fosforiamidin annetaan reagoida karboksyylihapposuolan kanssa, jolloin saadaan N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)asyylioksifosfori-amidia, jossa karboksyyli-ryhmä on kefalosporiinin C-4-karboksyyli-hapon johdannainen.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa kloori-fosforiamidin annetaan reagoida karboksyylihapposuolan kanssa, jol-loin saadaan N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)asyylioksifosfori-amideja, joissa karboksyyli-ryhmä on penisilliinin C-6-sivuketjun johdannainen.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jossa kloori-fosforiamidin annetaan reagoida karboksyylihapposuolan kanssa, jolloin saadaan N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)asyylioksifosfori-amidia, jossa karboksyyli-ryhmä on kefalosporiinin C-7-sivuketjun johdannainen.

10. P-substituoidut N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni) fos-riamidit, joiden yleiskaava (I) on:



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät ryhmää, joka on valittu vedyn, alkyyliden, joissa on yksi - neljä hiilitomia tai aromaattisen renkaan joukosta ja X on ryhmä, joka voidaan liittää nukleofiilisen substituoinnin avulla.

11. Patenttivaatimuksen 10 mukaiset P-substituoidut N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)fosforiamidit, joissa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 merkitsevät ryhmää, joka on valittu vedyn, alkyyliden, joissa on yksi - neljä hiiliatomia tai aromaattisen renkaan joukosta ja X on ryhmä, joka on valittu halogeenien ja atsiidi-, amino-, merkaptto-, karboksyyli- ja alkoksidi-ryhmien joukosta.

12. Patenttivaatimuksen 10 mukaiset yleiskaavan (I) mukaiset P-substituoidut N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)fosforiamidit, joissa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat vetyjä ja X on ryhmä, joka on valittu kloorin ja atsiidi-, amino-, merkaptto-, karboksyyli- tai alkoksidi-ryhmien joukosta.

13. Patenttivaatimuksen 10 mukainen N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)-kloorifosforiamidi.

14. Patenttivaatimuksen 10 mukainen N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)-atsidifosforiamidi.

15. Patenttivaatimuksen 10 mukainen N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)-aminofosforiamidi, jossa aminoryhmä on alifaattisten, aromaattisten, heterosyklisten emästen tai 6-aminopenisillaanin hapon tai 7-aminokefalosporaanihapon karboksylesterien johdannainen.

16. Patenttivaatimuksen 10 mukaiset N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)-merkaptofosforiamidit, joissa merkaptoryhmä on alifaattisten, aromaattisten tai heterosyklisten tiolien johdannainen.

17. Patenttivaatimuksen 10 mukaiset N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)-asyylioksifosforiamidit, joissa asyylioksiryhmä on alifaattisten, aromaattisen tai heterosyklisen karboksyylihapon johdannainen.

18. Patenttivaatimuksen 10 mukainen N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)-asyylioksifosforiamidi, jossa asyylioksiryhmä on penisilliinin C-3-karboksyylihapon johdannainen.

19. Patenttivaatimuksen 10 mukaiset N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)-asyylioksifosforiamidit, joissa asyylioksiryhmä on kefalosporiinin C-4-karboksyylihapon johdannainen.

20. Patenttivaatimuksen 10 mukainen N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)-asyylioksifosforiamidi, jossa asyylioksiryhmä on penisilliinin C-6-sivuketjun johdannainen.

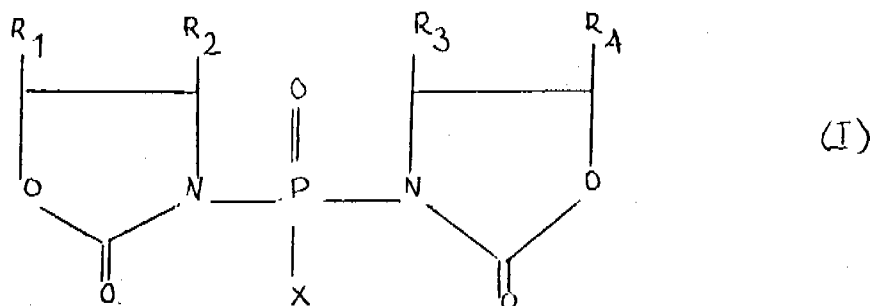
21. Patenttivaatimuksen 10 mukainen N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)-asyylioksifosforiamidi, jossa asyylioksiryhmä on

kefalosporiinin C-7-sivuketjun johdannainen.

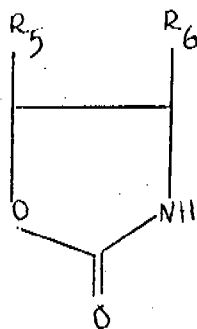
22. Patenttivaatimuksen 10 mukaiset N,N'-bis-(3-oksatsolidinyl-2-oni)-alkoksifosforiamidit, joissa alkoksiryhmä on alifaattisen, aromaattisen tai heterosyklisen alkoholin johdannainen.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av P-substituerade N,N' -bis-(3-oxazolidinyl-2-on)-fosforamider med den allmänna formeln



vari R_1 , R_2 , R_3 och R_4 betecknar en grupp vald bland väte, alkyler med 1-4 kolatomer eller en aromatisk kärna och X är en grupp som kan införas genom nukleofilisk substitution, k ä n n e t e c k n a t därav, att en lösning av ett inert lösningsmedel som innehåller åtminstone två ekvivalenter av ett oxazolidinon med den allmänna formeln (II)



vari R_5 och R_6 antingen enskilt eller vardera kan vara valda bland grupperna R_1 , R_2 , R_3 och R_4 med ovan angivna betydelse, reageras med fosforpentaklorid och den resulterande blandningen reageras med ett nukleofiliskt medel i ett inert lösningsmedel för erhållande av en förening med formeln (I), vilken isoleras medelst känd teknik.

2. Förfarande för framställning av P-substituerade N,N' -bis-(3-oxazolidinyl-2-on) fosforamider med den allmänna formeln (I) enligt patent-

kravet 1, varvid X är en grupp vald bland halogener och azid-, amino-, merkapto-, karboxyl- och alkoxidgrupper, k ä n n e t e c k n a t därav, att en lösning av ett inert lösningsmedel som innehåller åtminstone två ekvivalenter av ett oxazolidinon med den allmänna formeln (II), reageras med fosforpentaklorid vid temperaturer liggande mellan -15° och $+100^{\circ}\text{C}$, och den resulterande blandningen, efter tillsats av vatten, alkohol eller ett karbonsyrasalt reageras med ett nukleofiliskt medel, såsom en natriumazid, alkalisk halogenid eller en förening med en hydroxyl-, amin-, hydrazin- eller merkaptofunktion, ett salt, företrädesvis ett trietylamin-salt av en karbonsyra i ett inert lösningsmedel, för erhållande av en förening med formeln (I), vari X har ovan angivna betydelse och vilken isoleras genom känd teknik.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln (II), vari R_5 och R_6 är väte, reageras i ett inert lösningsmedel, såsom metylenklorid, acetonitril eller nitrometan, med fosforpentaklorid för erhållande av en förening med formeln (I) vari R_1 , R_2 , R_3 och R_4 är väte och X har ovan angivna betydelse.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en ekvivalent av en förening med formeln (II), vari R_5 och R_6 är väte, reageras i ett inert lösningsmedel, såsom metylenklorid, först med fosforpentaklorid och den resulterande N-triklorfosfonium-2-oxazolidinonkloriden reageras sedan med en ytterligare ekvivalent av en förening med formeln (II), vari R_5 och R_6 företrädesvis är väte, för erhållande av en förening med formeln (I), vari X har ovan angivna betydelse.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en klorfosforamid reageras med ett karbonsyrasalt för avgivande av N,N'-bis-(3-oxazolidinyl-2-on) acyloxifosforamid, vari acyloxigruppen utgår från en alifatisk, aromatisk eller heterocyklisk karbonsyra.

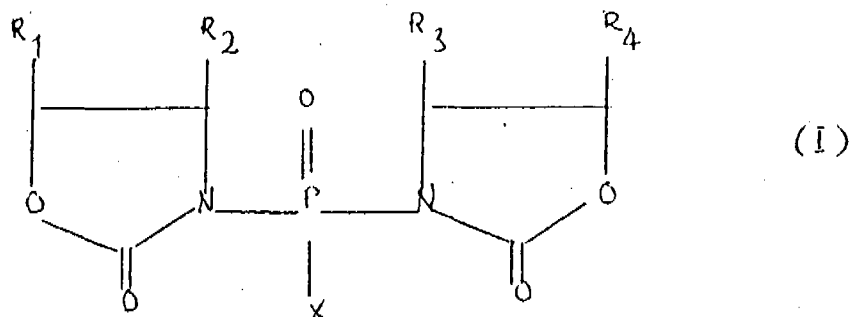
6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en klorfosforamid reageras med ett karbonsyrasalt för avgivande av N,N'-bis-(3-oxazolidinyl-2-on) acyloxifosforamid, varvid karboxylgruppen utgår från en karbonsyra i C-3 av ett penicillin.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en klorfosforamid reageras med ett karbonsyrasalt för avgivande av N,N'-bis-(3-oxazolidinyl-2-on) acyloxifosforamid, varvid karboxylgruppen utgår från en karbonsyra i C-4 av ett kefalosporin.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en klorfosforamid reageras med ett karbonsyrasalt för avgivande av N,N'-bis-(3-oxazolidinyl-2-on)acyloxifosforamider, vari karboxylgruppen utgår från en sidokedja i C-6 av ett penicillin.

9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en klorfosforamid reageras med ett karbonsyrasalt för avgivande av N,N'-bis-(3-oxazolidinyl-2-on)acyloxifosforamid, varvid karboxylgruppen utgår från en sidokedja i C-7 av ett kefalosporin.

10. P-substituerade N,N'-bis(3-oxazolidinyl-2-on)fosforamider med den allmänna formeln (I)



vari R_1 , R_2 , R_3 och R_4 betecknar en grupp vald bland väte, alkyler med 1-4 kolatomer eller en aromatisk kärna och X är en grupp som kan införas genom nukleofilisk substitution.

11. P-substituerade N,N'-bis-(3-oxazolidinyl-2-on)fosforamider enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 , R_2 , R_3 och R_4 betecknar en grupp vald bland väte, alkyler med 1-4 kolatomer eller en aromatisk kärna och X är en grupp vald bland halogener och azid-, amino-, merkpto-, karboxyl- och alkoxidgrupper.

12. P-substituerade N,N'-bis-(3-oxazolidinyl-2-on)fosforamider med den allmänna formeln (I) enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a d e därav, att R_1 , R_2 , R_3 och R_4 är väte och X är en grupp vald bland klor och azid-, amino-, merkpto-, karboxyl- eller alkoxidgrupperna.

13. N,N'-bis(3-oxazolidinyl-2-on)klorfosforamid enligt patentkravet 10.

14. N,N'-bis-(3-oxazolidinyl-2-on)azidofosforamid enligt patentkravet 10.

15. N,N'-bis-(3-oxazolidinyl-2-on)aminofosforamid enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att aminogruppen utgår från alifatiska, aromatiska, heterocykliska baser eller karboxiestrar av 6-aminopenicillan- eller 7-aminokefalosporansyra.

16. N,N'-bis-(3-oxazolidinyl-2-on)merkaptofosforamider enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a d e därav, att merkaptogruppen utgår från alifatiska, aromatiska eller heterocykliska tioler.

17. N,N'-bis-(3-oxazolidinyl-2-on)acyloxifosforamider enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a d e därav, att acyloxigruppen utgår från en alifatisk, aromatisk eller heterocyklisk karbonsyra.

18. N,N'-bis-(3-oxazolidinyl-2-on)acyloxifosforamid enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a d därav, att acyloxigruppen utgår från en karbonsyra i C-3 av penicillin.

19. N,N'-bis-(3-oxazolidinyl-2-on)acyloxifosforamider enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a d e därav, att acyloxigruppen utgår från en karbonsyra i C-4 av ett kefalosporin.

20. N,N'-bis-(3-oxazolidinyl-2-on)acyloxifosforamid enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a d därav, att acyloxigruppen utgår från en sidokedja i C-6 av ett penicillin.

21. N,N'-bis-(3-oxazolidinyl-2-on)acyloxifosforamid enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a d därav, att acyloxigruppen utgår från en sidokedja i C-7 av ett kefalosporin.

22. N,N'-bis-(3-oxazolidinyl-2-on)alkoxifosforamider enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a d e därav, att alkoxigruppen utgår från en alifatisk, aromatisk eller heterocyklisk alkohol.