

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 800381 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 800381

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D501/20

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 07.02.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 07.02.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

16.02.1979 CH 1545/79 10.01.1980 CH 174/80

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Sandoz AG**, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Hamberger, Helmut**, Österreich, ITÄVALTA, (AT)

2 • **Fliri, Hans**, TOWN UNKNOWN, ITÄVALTA, (AT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

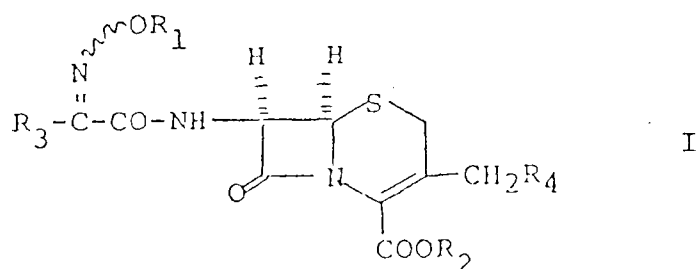
Uusia kefalosporiini johdannaisia, niiden valmistus ja käyttö mikrobin vastaisina aineina.

Nya kefalosporinderivat, deras framställning och användning som antimikrobiella ämnen.

Sandoz AG., Basel, Sveitsi.

Uusia kefalosporiinijohdannaisia, niiden valmistus ja käyttö antimikrobisina aineina - Nya kefalosporinderivat, deras framställning och användning som antimikrobiella ämnen

Tämä keksintö antaa käytettäväksi kaavan I mukaiset yhdisteet

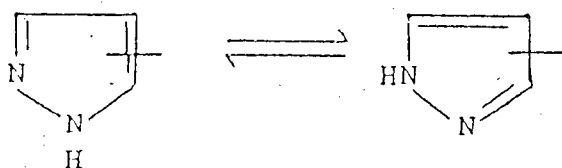


jossa R_1 on vetyatomi, alkyyli-, fenyylialkyyli-, karbalkoksi-alkyyli-, asyyli-, karboksialkyyli-, alkoksialkyyli-, hydroksi-alkyyli-, syanoalkyyli- tai karbamidoalkyyli-ryhmä,
 R_2 on vetyatomi, pivaloyyloksimetyyli-ryhmä tai jäännös helposti lohkeavasta esteriryhmästä,

R_3 on pyratsolyyliradikaali, joka on substituoimaton tai alkyyli-, fenyyl-, alkoksi-, alkyylitio-, karboksi-, karboksialkyyli-, karbamido-, karbamidoalkyyli-, alkyylisulfonyyli-, atsid-, asyyliamino-, hydratsino-, asyylihydratsino-, alkylideenihydratsino-, fenylideenihydratsino-, jossa fenyylidyn on substituoimaton tai NH_2 -, alempi alkoksi- tai alempi alkyyliryhmän substituoima, furylideenihydratsino-, karbalkoksi- tai ryhmän R_5R_6N -, jossa R_5 ja R_6 ovat samoja tai erilaisia ja ovat vetyatomeita tai alkyyliryhmiä, mono- tai disubstituoimia, edellyttäen että pyratsolilytimen typpiatomit ja 4-asema ovat joko substituoimattomia tai alkyyli-, fenyyl- tai karbalkoksi-ryhmän substituoimia, ja R_4 on vetyatomi, asetoksi-, karbamoylioksi- tai -S-Rh -ryhmä, jossa Rh on heterosylinen radikaali.

Ryhmä $-OR_1$ keksinnön mukaisissa yhdisteissä voi olla syn- tai antikfiguraatiossa. On ymmärrettävä, että keksintö sisältää molemmat isomeeriset muodot sekä niiden seokset. Syn-isomeerit tai isomeeriseokset, joissa syn-isomeeri vallitsee, esim. vähintään 75 % määrässä, erikoisemmin vähintään 90 % määrässä, ovat kuitenkin edulliset.

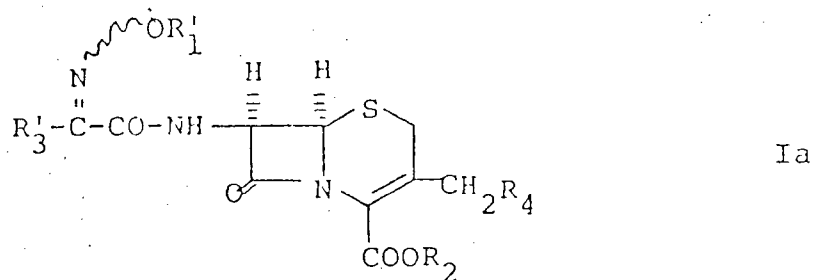
Radikaalissa R_3 pyratsolilydin voi typpiatomiansa ollessa substituoimattomia esiintyä tautomeerisissa muodoissa.



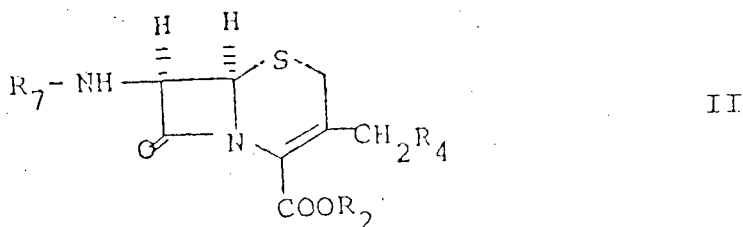
Tautomeerisen tasapainon sijainti riippuu tietenkin tunnetuista tekijöistä kuten lämpötilasta, kasaantumistilasta, liuottimesta, pH:sta ja ytimen substituentteista. Luonnollisestikaan keksintö ei ole rajoittunut mihinkään tiettyyn tautomeeriseen muotoon.

Keksintö antaa myös käytettäväksi menetelmiä kaavan I mukaisten yhdisteiden tuottamiseksi, joihin kuuluu

a) Kaavan Ia mukaisen yhdisteen tuottaminen



jossa R_2 ja R_4 ovat kuten yllä on määritelty,
 R_1' :lla on sama merkitys kuin R_1 :llä, joka on yllä määritelty,
 paitsi ettei se saa olla karboksialkyyli-ryhmä,
 ja R_3' :lla on sama merkitys kuin R_3 :lla, joka on yllä määritelty,
 paitsi ettei se saa olla karboksi-, karboksialkyyli-, amino-,
 monoalkyyliamino-, hydratsino- tai aminofenylideenihydratsino-
 substituoitu pyratsolyyliryhmä,
 saattamalla kaavan II mukainen yhdiste

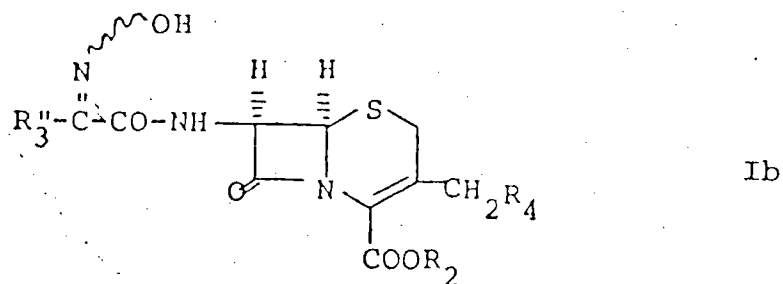


jossa R_2 ja R_4 ovat kuten yllä on määritelty, ja R_7 on vetyatomi
 tai aminosuojaryhmä,
 reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa

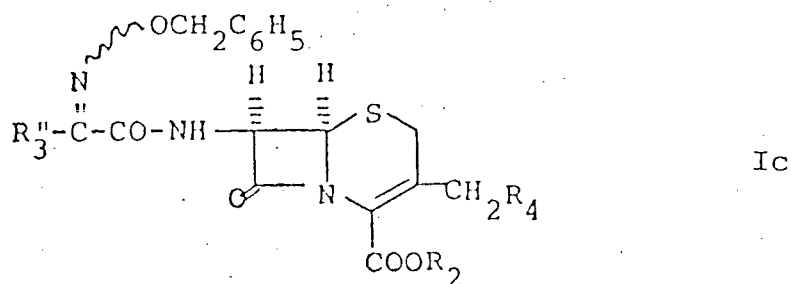


jossa R_1' ja R_3' ovat kuten yllä on määritelty,
 tai sen reaktiivisen johdannaisen kanssa,

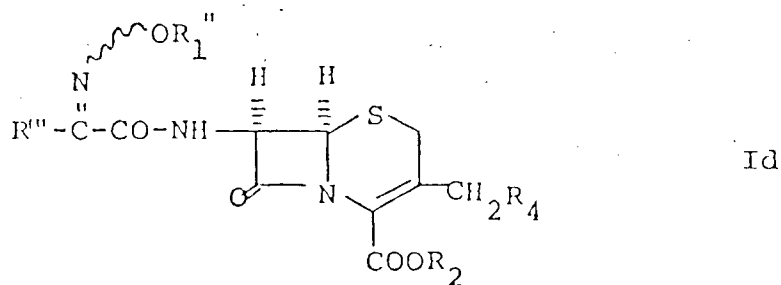
b) kaavan Ib mukaisen yhdisteen tuottaminen



jossa R_2 ja R_4 ovat kuten yllä on määritelty ja R_3'' :lla on sama merkitys kuin R_3 :lla, joka on yllä määritelty, paitsi ettei se saa olla atsido- tai asyyliamino-substituoitu pyratsolyyliryhmä, hydraamalla kaavan Ic mukainen yhdiste,



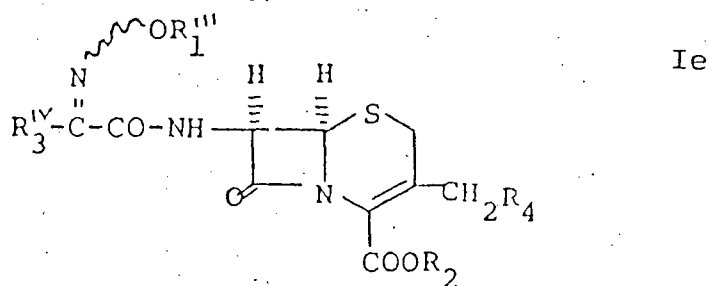
jossa R_2 , R_3'' ja R_4 ovat kuten yllä on määritelty,
c) kaavan Id mukaisen yhdisteen tuottaminen,



jossa R_2 ja R_4 ovat kuten yllä on määritelty, ja joko R_1'' on karboksialkyyli-ryhmä, ja R_3'' on sama kuin R_3 , joka on yllä määritelty, paitsi ettei se saa olla R_5R_6N- , karbamido- tai karbamidoalkyyli-substituoitu pyratsolyyliryhmä, tai R_1'' on sama kuin R_1 , joka on yllä määritelty, paitsi ettei se saa olla karbamidialkyyli-ryhmä ja

R_3''' on karboksi- tai karboksialkyyli-substituoitu pyratsolyyli-ryhmä,

hydrolysoimalla, kaavan Ie mukainen yhdiste



jossa R_2 ja R_4 ovat kuten yllä on määritelty ja

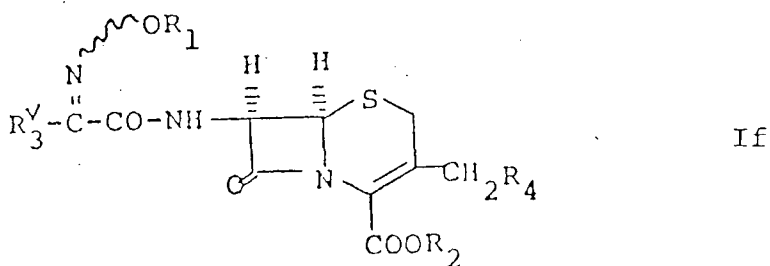
joko R_1''' on karbamidoalkyyli-ryhmä, ja

R_3^{IV} on sama kuin R_3 , joka on yllä määritelty, paitsi ettei se saa olla R_5R_6N -substituoitu pyratsolyyli-ryhmä,

tai R_1''' on sama kuin R_1 , joka on yllä määritelty, ja

R_3^{IV} on karbamido- tai karbamidoalkyyli-substituoitu pyratsolyyli-ryhmä, tai

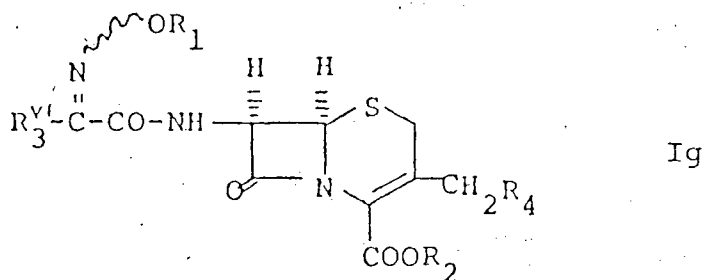
d) kaavan If mukaisen yhdisteen tuottaminen,



jossa R_1 , R_2 ja R_4 ovat kuten yllä on määritelty, ja

R_3^V on sama kuin R_3 , joka on yllä määritelty, paitsi että pyratsolyyliradikaali sisältää vähintään yhden $-NH_2$ -substituentin,

hydraamalla kaavan Ig mukainen yhdiste



jossa R_1 , R_2 ja R_4 ovat kuten yllä on määritelty ja R_3^{VI} on sama kuin R_3 , joka on yllä määritelty, paitsi että pyratsolyyliradikaali sisältää vähintään yhden atsido- tai bentsyylioksikarbonyyliaminosubstituentin.

Sopiviin kaavan III mukaisen hapon reaktiivisiin johdannaisiin käytettäväksi menetelmässä a) kuuluvat happohalogenidit tai happoanhydridit, esimerkiksi oksaali- tai pivaalihapon kanssa tai karbonihappopuoliesterit, dimetyyliformamidin/fosforioksikloridin kanssa aktivoituneet kompleksit, happoatsidit tai aktivoituneet esterit, esimerkiksi fenoleista johdetut, sykliset N-hydroksi-imidit tai heterosykliset tiolit, esim. 2-pyridiini-tioli tai 2,2'-ditiopyridiini. Prosessi saadaan sopivasti aikaan liuottamalla tai suspendoimalla yhdiste III tai sen johdannainen inerttiin liuottimeen, kuten kloorattuun hiilivetyyn, esim. dikloorimetaaniin, tai happoesteriin, esim. etyyliasetattiin. Tämä liuos tai suspensio lisätään sitten sopivasti yhdisteen II liuokseen tai suspensioon inertissä liuottimessa, esim. happoesterissä kuten etyyliasetatti tai aromaattisessa hiilivedyssä, esim. tolueeni. Prosessi saadaan mukavasti aikaan lämpötilassa esim. välillä -20°C - huoneen lämpötila. Kun kaavan III mukaista yhdistettä käytetään vapaassa happomuodossa, lisätään sopivasti kondensointiainetta, kuten disykloheksyylikarbodi-imidi tai karboksi/di-imidatsoli.

Haluttaessa kaavan Ia mukaista yhdistettä, jossa R_2 on vetyatomi, on mukava suojata karboksyylihappofunktio kaavan II mukaisessa lähtöaineessa ennen reaktiota kaavan III mukaisen yhdisteen tai sen johdannaisen kanssa. Tavanomaisia suojausmenetelmiä voidaan käyttää. Edullisiin suojaryhmiin kuuluvat trialkyylisilyyliryhmät, erikoisesti trimetyylisilyyli-, joka voidaan liittää reaktiossa esim. N,O-bis-trimetyylisilyliasetamidin kanssa.

Hydraus menetelmissä b) ja d) voidaan suorittaa tavanomaisella tavalla, esim. inertissä liuottimessa, esim. vedessä ja katalysaattorin läsnäollessa kuten Pd/aktivoitu hiili.

Menetelmä c) saadaan sopivasti aikaan hapon avulla, edullisesti typpihapoke. Yhdiste Ie voidaan mukavasti liuottaa etikkahapon ja laimean rikkihapon liuokseen ja alkyylinitriitin liuos, esim. vedessä voidaan sitten lisätä matalassa lämpötilassa, esim. noin 0°C :ssa.

Saadut kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan eristää ja puhdistaa käyttämällä tavanomaisia menetelmiä. Tarvittaessa vapaat hapot ($R_2 = H$) voidaan muuttaa suolamuodoiksi, esim. alkalimetalli-, maa-alkalimetalli- ja ammoniumsuolamuodoksi tavanomaisella tavalla, ja päin vastoin.

On myös huomattava, että joukko kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan muuttaa sisäisesti. Esimerkiksi vapaat hapot ($R_1 = H$) voidaan esteröidä tavanomaisella tavalla, jolloin saadaan yhdisteitä, joissa R_2 on helposti lohkeavan esteriryhmän jäännös. Jälkimmäiset voidaan itse lohkaista tavanomaisella tavalla, jolloin saadaan vapaita happoja.

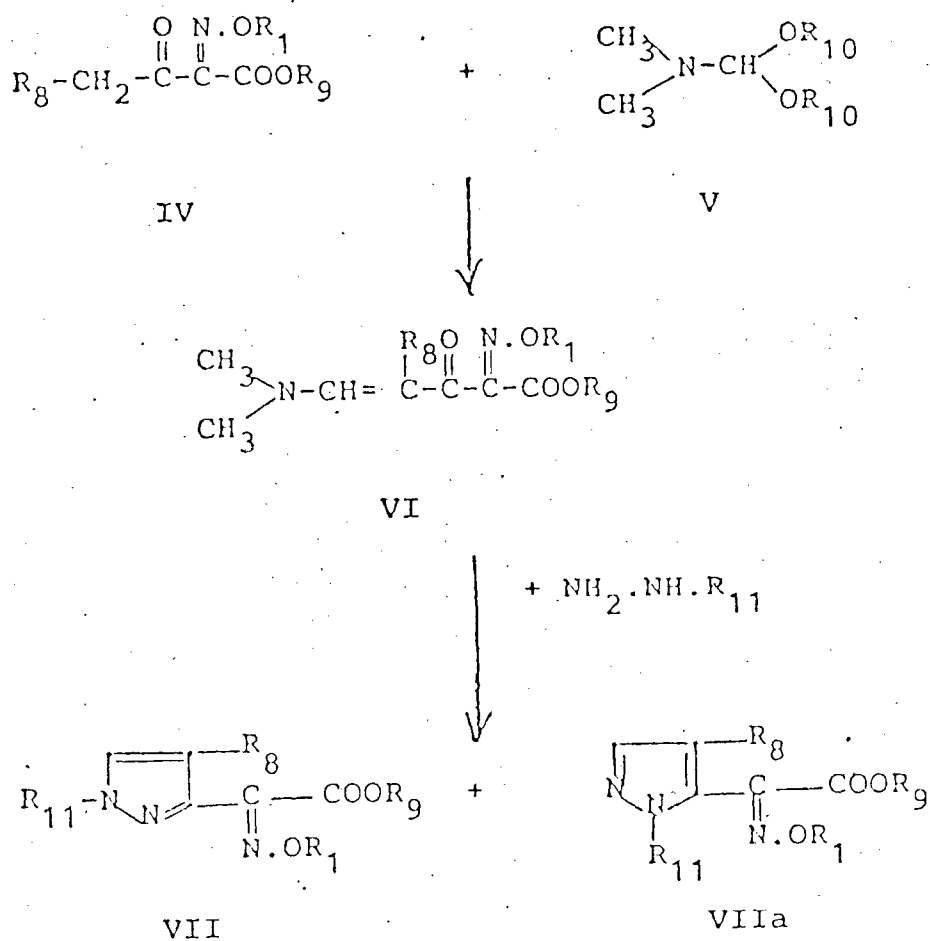
Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat edullisesti syn-isomeerimuodossa. Jos lähtöaineet käytetään syn-isomeerimuodossa, silloin tuote voi olla syn-isomeeri tai syn- ja anti-isomeerin seos riippuen substituenttityypistä ja reaktio-olosuhteista. Yksittäiset isomeerit voidaan eristää seoksista kromatografisilla tai entsyymaattisilla menetelmillä.

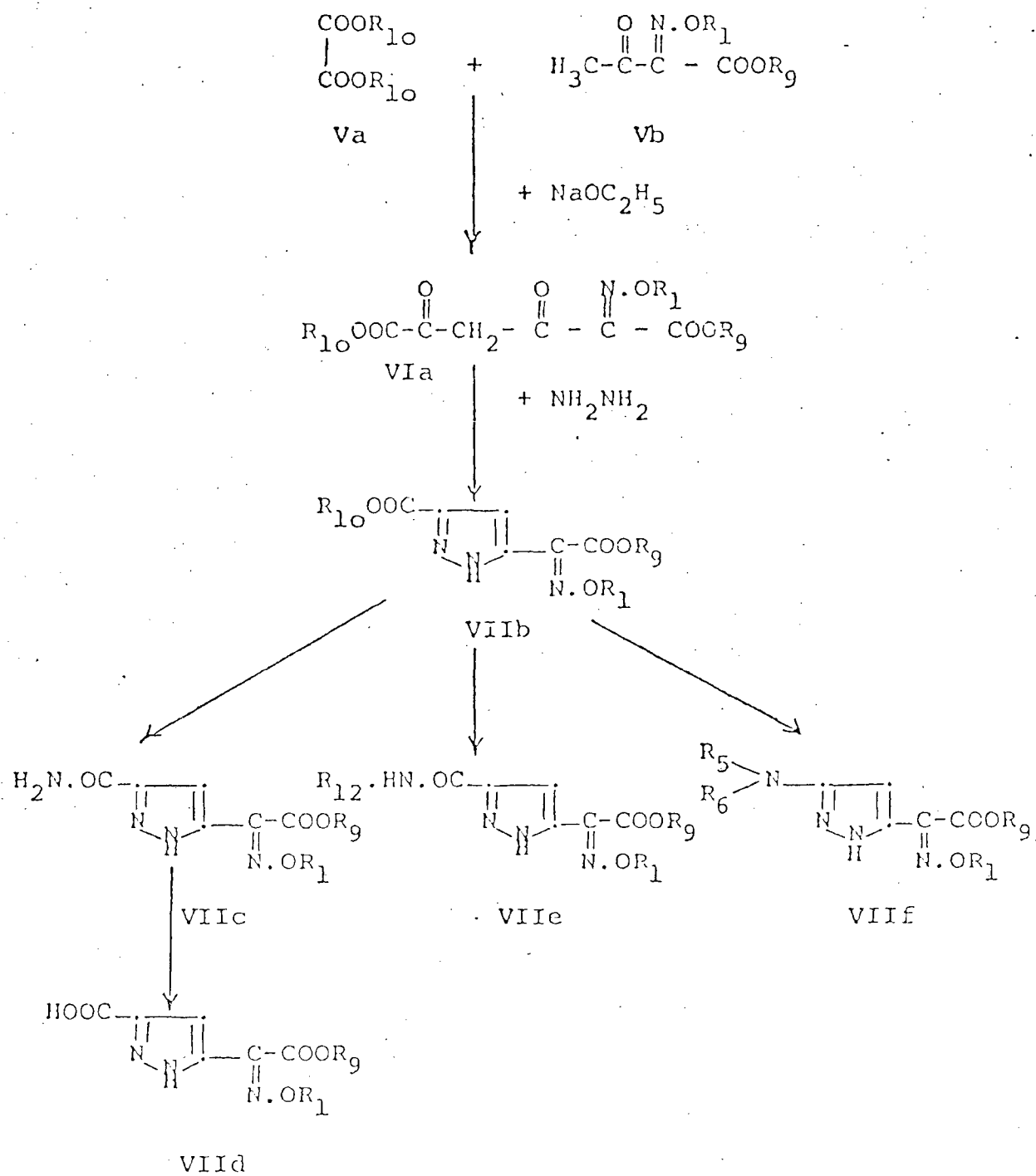
Kromatografinen erottaminen voidaan saada aikaan tavanomaisella tavalla, esim. pylväskromatografisesti sopivan eluentin avulla, esim. asetonitriili/vesi tai kloroformi/metanoli. Samanlaiset fraktiot voidaan kerätä yhteen ja puhdistaa.

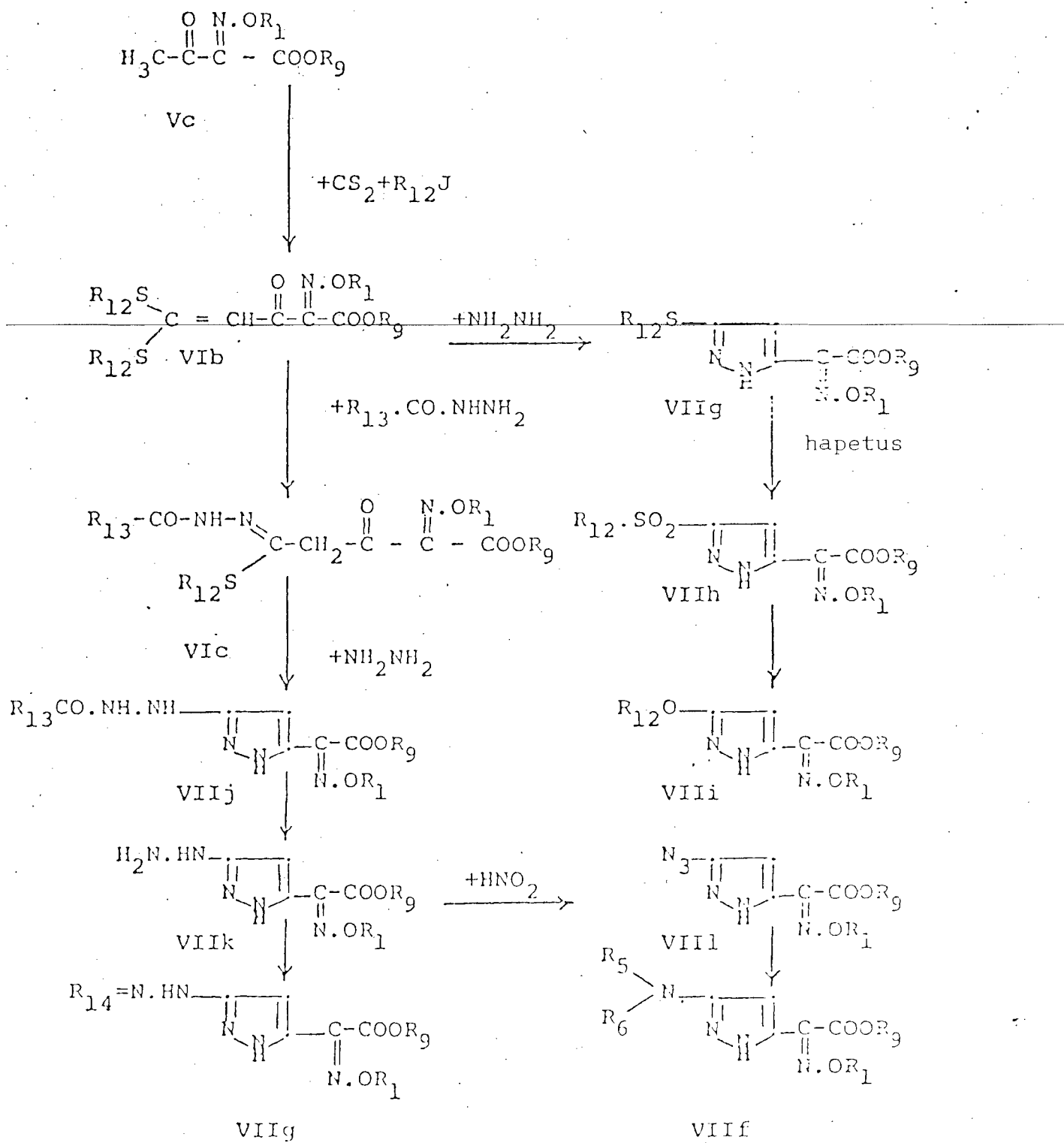
Syn-isomeerit voidaan saada entsyymaattisesti erottamalla, joka perustuu siihen tähän asti tuntemattomaan ominaisuuteen, että syn-isomeerit ovat stabiileja β -laktamaasia kohtaan, kun taas anti-isomeerit suuressa määrin hajoavat. Käsittelemällä isomeeriseosta β -laktamaasilla, esim. entsyymillä tyyppiä III, 1320 tai 0-tyyppiä, jota kohtaan anti-isomeeri ei ole stabiili, jälkimmäinen voidaan poistaa. Esimerkiksi seosta voidaan inkuboida

β -laktamaasin kanssa, esim. noin 30°C:ssa ja noin 5 tunnin ajan. Syn-isomeeri voidaan sitten eristää ja puhdistaa tavanomaisella tavalla.

Kaavan III mukaiset lähtöaineet ovat uusia ja ne voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavien reaktiokaavioitten mukaisesti:-

Kaavio I:

Kaavio II:

Kaavio III:

Näissä kaavoissa R_8 on vetyatomi, alkyyli- tai fenyyli-ryhmä, R_9 on alkyyli-, bentsyyli-, 4-nitrofenyyli-, 2,2,2-trikloorietyyli-, fenyyli- tai substituoitu fenyyli-ryhmä, R_{10} on alkyyli-ryhmä, R_{11} on vetyatomi, alkyyli- tai fenyyli-ryhmä, R_{12} on alempi alkyyli-ryhmä, R_{13} on alkyyli-, alkoksi-, fenyyli-, fenyylialkyyli- tai fenyylialkoksiryhmä ja R_{14} on alkylideeni-, furylideeni- tai fenylideeniryhmä, joka on vapaavalintaisesti $-NH_2$ tai alempi alkyyli- tai alkoksiryhmän substituoima.

Saadut kaavojen VII - VIIg mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa vastaaviksi kaavan III mukaisiksi yhdisteiksi tavanomaisella tavalla hydrolyysillä. Pyratsolirenkaan typpiatomeissa tai 4-asemassa substituoimattomat yhdisteet voidaan alkyloida tai fenyloida tavanomaisella tavalla kaikissa kuvattujen synteesien sopivissa vaiheissa, erikoisesti kohdalla, jolloin molekyylissä ei ole muita herkkiä ryhmiä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia kemoterapeuttisina aineina, erikoisesti antimikrobisina aineina, kuten osoittaa niiden inhiboiva vaikutus moniin bakteereihin, esim. *Stafylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Escheria coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Shigella dysenteria*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Alcaligenes faecalis*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Salmonella Heidelberg*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis* ja *Neisseria gonorrhoeae*, in vitro sarjalaimennuskokeessa väkevyyksissä esimerkiksi 0,01 - 50 $\mu\text{g/ml}$, ja in vivo hiiressä annoksissa, esimerkiksi noin 0,1 - 100 mg/kg eläimen ruumiin painosta. Yhdisteet ovat senvuoksi käyttökelpoisia antibakteerisesti aktiivisina antibiootteina.

Tähän käyttöön esitetty sopiva päivittäinen annos on välillä noin 1-6 g, sopivasti annettuna jaettuina annoksina välillä 250-3000 mg, 2-4 kertaa päivässä tai hidastetussa muodossa.

Yhdisteet, joissa R_2 on H, voidaan käyttää vapaassa happomuodossa tai farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen muodossa, joilla suolamuodoilla on sama aktiivisuusluokka kuin vapailla hapoilla. Sopiviin suolamuotoihin kuuluvat alkali- ja maa-alkali-metallisuola- sekä ammoniumsuolamuodot.

Yhdisteet voidaan sekoittaa tavanomaisiin farmaseuttisesti hyväksyttäviin laimentimiin ja sideaineisiin ja antaa sellaisissa

muodoissa tabletteina tai kapseleina.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joiden valmistusta ei ole kuvattu yllä, so. yhdisteet, joissa R_1 on karboksialkyyyliryhmä ja R_3 on karbamido-, karbamidoalkyyli-, monoalkyyliamino- tai dialkyyliamino-substituoitu pyratsolyyliryhmä, ja jossa R_1 on karbamidoalkyyyliryhmä ja R_3 on karboksi- tai karboksialkyyli-substituoitu pyratsolyyliryhmä, voidaan valmistaa analogisilla tai tunnetuilla menetelmillä. Kuitenkaan nämä yhdisteet eivät ole erikoisen kiinnostavia eikä kaavan I mukaisiin edullisiin yhdisteisiin kuulu näitä yhdisteitä.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä "alkyyli" radikaalit tai alkyyli-radikaaleja sisältävät radikaalit, sisältävät edullisesti 1-4 hiiliatomia alkyyliosissaan, edullisemmin 1-2 hiiliatomia.

R_1 voi olla vetyatomi. Vaihtoehtoisesti se voi olla alkyyli- kuten metyyli- tai fenyylialkyyli- kuten bentsyyli-ryhmä. Sopiviin karbalkoksialkyyli-radikaaleihin kuuluvat karbalkoksimetyyli-radikaalit, esim. karbetoksimetyyli-. Sopiviin asyyli-radikaaleihin kuuluvat C_{2-5} alkanoyyli- tai alkoksikarbonyyli-. Karboksialkyyli-ryhmä voi olla esimerkiksi karboksimetyyli-ryhmä. Karbamidialkyyli-ryhmä voi olla esimerkiksi karbamidometyyli-ryhmä. Syaanoalkyyli-ryhmä voi olla syaanometyyli-ryhmä; hydroksialkyyli-ryhmä on sopivasti hydroksimetyyli- ja alkoksialkyyli-ryhmä on sopivasti alkoksimetyyli-, esim. metoksimetyyli-ryhmä. Edullisissa yhdisteissä R_1 on alkyyli-, karbalkoksialkyyli- ja karbamidoalkyyli-ryhmä.

R_2 voi olla vetyatomi. Vaihtoehtoisesti se voi olla pivaloyylioksimetyyli-ryhmä. Sopivat helposti lohkeavat esteriryhmät ovat hyvin tunnettuja kefalosporiinialalla ja niihin kuuluvat asetoksimetyyli-, 1-asetoksietyyli-, 1-etoksikarbonyylioksimetyyli-, 5-indanoyyli- tai edullisesti heksanoyylioksimetyyli-, ftalidyli-, karbetoksimetoksimetyyli- tai 3-karbetoksi-1-aseto-
nyyliryhmät. OR₁

Edulliset pyratsolyyliryhmät kohdalle R_3 liittyvät -C-radikaaliin ytimen 3 tai 5-asemassa. Edullisesti ydin on substituoimaton 4-asemassa.

Substituointiin käytettävissä oleva typpi-atomi voi olla substituoimaton. Vaihtoehtoisesti se voi olla alkyyli-ryhmän,

esim. metyyli-; fenyyli-ryhmän; tai karbalkoksiryhmän, esim. isobutyyliaksikarbonyyli-, substituoi-

maton. Vaihtoehtoisesti se voi olla substituoitu alkyyliryhmän; fenyyli-ryhmän; alkoksiryhmän, esim. etoksi-; alkyylitioryhmän, esim. metyyli-; karboksiryhmän; karboksialkyyliryhmän; karbamidoryhmän; karbamido-alkyyli-ryhmän; alkyylisulfonyyliryhmän, esim. metyyli-sulfonyyli-; atsidoryhmän; asyyliminoryhmän, erikoisesti C_{2-5} -alkanoyyliamino- tai C_{1-4} -alkoksi- tai bentisyyliaksikarbonyyliamino-; hydratsinoryhmän; asyylidihydratsinoryhmän; esim. C_{2-5} -alkanoyylihdydratsinoryhmän; fenylidienihdydratsinoryhmän, jossa fenyyli on substituoiaton tai NH_2 :n tai alempi alkyyli- tai alkoksiryhmän substituoi; furylidieniaminohdydratsinoryhmän; karbalkoksiryhmän, esim. karbetoksi-; tai radikaalin R_5R_6N -. Ryhmät R_5 ja R_6 ovat edullisesti vetyatomeita. Toinen tai molemmat voivat kuitenkin olla alkyyliryhmiä.

Edullinen radikaali R_3 on substituoiaton pyratsolyyli-3 (tai -5).

R_4 voi olla vetyatomi. Toisessa yhdistejoukossa se on asetoksiryhmä. Kolmannessa joukossa se on karbamoyylioksiryhmä. Edullisesti se on kuitenkin -S-Rh. Edullinen heterosyklinen radikaali Rh on 1-metyylitetratsolyyli.

Erikoisen edullisiin yhdisteisiin kuuluvat seuraavat yhdisteet:

7- $\{[(pyratsolyyli-3)-syn-metoksimino]asetyyliamino\}$ -3-desasetoksi-3-(1-metyyli-tetratsolyyli-5-tio)kefalosporaanihappo natrium-suola; 7- $\{[(pyratsolyyli-3)-syn-metoksimino]asetyyliamino\}$ -3-desasetoksi-3-(1-metyylitetratsolyyli-5-tio)kefalosporaanihappo pivaloyylioksimetyyliesteri, 7- $\{[(pyratsolyyli-3)-syn-karbetoksi-metoksimino]asetyyliamino\}$ -3-desasetoksi-3-(1-metyyli-tetratsolyyli-5-tio)kefalosporaanihappo, 7- $\{[(pyratsolyyli-3)-syn-karbetoksimetoksimino]asetyyliamino\}$ -3-desasetoksi-3-(1-metyylitetratsolyyli-5-tio)kefalosporaanihappo pivaloyylioksimetyyliesteri ja 7- $\{[(pyratsolyyli-3)-syn-karboksamidometoksimino]asetyyliamino\}$ -3-desasetoksi-3-(1-metyylitetratsolyyli-5-tio)kefalosporaanihappo.

Sikäli kun lähtöaineitten valmistusta ei ole kuvattu, nämä voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä.

Seuraavat esimerkit, joissa kaikki lämpötilat on annettu °C, kuvaavat keksintöä. Mikäli toisin ei ole ilmoitettu, saadaan kaavan I mukaiset yhdisteet syn/anti isomeeriseosten muodossa.

Esimerkki 1: 7- $\{ \text{C}(\text{l-metyylylpyratsolyyli-5})\text{metoksimino} \}$ asetyyliamino $\}$ -kefalosporaanihappo (menetelmä a)

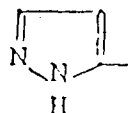
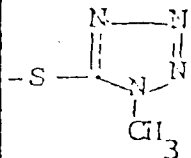
1,5 ml kuivaa dimetyyliformamidia ja 1,7 ml fosforioksi-kloridia lämmitetään 40°C:ssa 1 tunnin ajan. Kun on lisätty 50 ml kuivaa metyleenidikloridia, liuos haihdutetaan kuiviin ja jäännös otetaan 50 ml:aan etyyliasetaattia. 3,6 g (l-metyylylpyratsolyyli-5)metoksimino-etikkahappoa lisätään 0°C:ssa ja seosta sekoitetaan 0°C:ssa 1 tunnin ajan. Tämä liuos lisätään -20°C:ssa liuokseen, joka sisältää 5,4 g 7-aminokefalosporaanihappoa 100 ml:ssa etyyliasetaattia ja 15 ml N,0-bis(trimetyylisilyliasetamidia lisätään tipoittain. 3 tunnin reaktioajan jälkeen -20°C:ssa lisätään 70 ml kyllästettyä natriumkloridiliuosta, orgaaninen faasi erotetaan ja vesifaasi uutetaan kahdesti kulloinkin 100 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt etyyliasetaattifaasit uutetaan kahdesti kullakin 1N kloorivetyhapolla, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Yhdistetyt bikarbonaattifaasit vapautetaan liuotinjäännöksistä tyhjössä ja saatetaan pH:hon 2 2N kloorivetyhapolla. Saostuneet kiteet suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 110-112°C. Sen natriumsuola voidaan valmistaa liuottamalla 5 g happoa 980 mg:aan natriumbikarbonaatti/100 ml vettä, uuttamalla kahdesti etyyliasetaatilla ja lyofilisoimalla vesifaasi. Natriumsuolan sp: 157° (haj.).

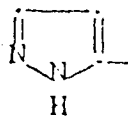
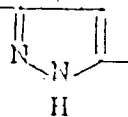
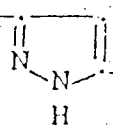
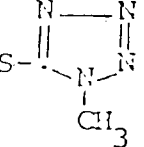
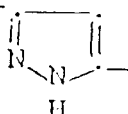
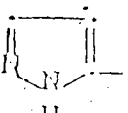
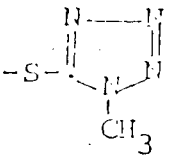
Esimerkki 2: 7- $\{ \text{C}(\text{pyratsolyyli-3})\text{metoksimino} \}$ asetyyliamino $\}$ -kefalosporaanihappo (menetelmä a)

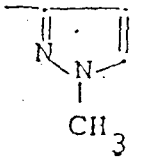
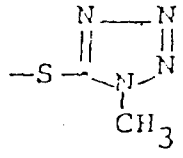
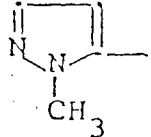
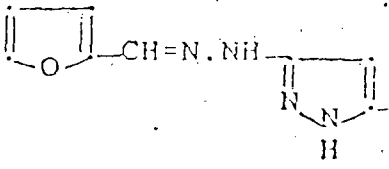
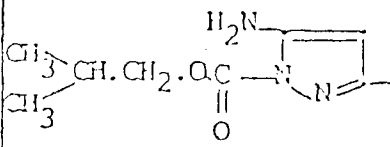
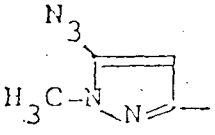
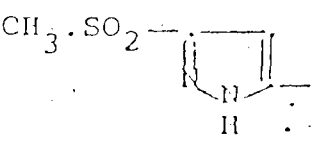
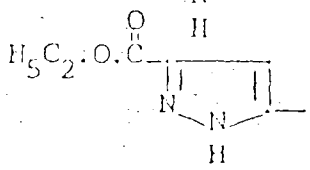
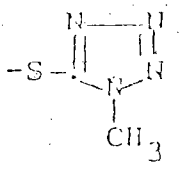
Suspensioon, joka sisältää 1,69 g (pyratsolyyli-3)-metoksi-iminoetikkahappoa ja 2,3 g 2,2'-ditiopyridiiniä 50 ml:ssa kuivaa metyleenidikloridia, lisätään huoneen lämpötilassa 2,7 g trifenyylifosfiinia ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 30 minuutin ajan. Saatu suspensio sekoitetaan huoneen lämpötilassa liuokseen, joka sisältää 2,72 g 7-aminokefalosporaanihappoa 100 ml:ssa kuivaa tolueenia ja 7 ml N,0-bis-trimetyylisilyy-

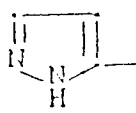
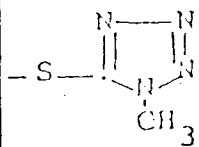
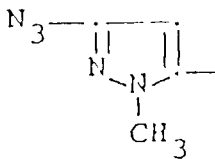
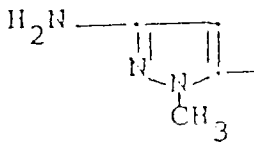
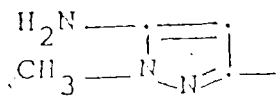
lisilyyliasetamidia, ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 50 tunnin ajan. Kuiviin haihduttamisen jälkeen jäännös otetaan 200 ml:aan etyyliasetaatia ja uutetaan peräkkäin 5 kertaa 50 ml:lla 1N kloorivetyhappoa, 5 kertaa 50 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta ja kahdesti 50 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Puhdistetut bikarbonaattifaasit uutetaan edelleen kolme kertaa etyyliasetaatilla, vapautetaan liuotinjäännöksestä kiertohaihduttimella ja saatetaan lopuksi pH:hon 2 väkevän kloorivetyhapon avulla. Otsikkoyhdiste, sp. 112°C (haj.) saadaan uuttamalla etyyliasetaatilla ja voidaan muuttaa natriumsuolaksi liuottamalla 424 mg happoa 84 mg:aan natriumbikarbonaattia/10 ml vettä, ja lyofilisoimalla, natriumsuolan sp.: 250°C (haj.).

Analogisesti esimerkeissä 1 ja 2 kuvatun tavan kanssa käyttämällä sopivia lähtöaineita suunnilleen ekvivalenttissa määrin voidaan saada seuraavassa taulukossa esitetyt yhdisteet (esimerkit 3-27):

Esim.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sp.
3	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	H			122-125°C (haj.)
4	-CH ₂ CONH ₂	H	"	-O.CO.CH ₃	135°C (haj.)
5	-CH ₂ CN	H	"	-O.COCH ₃	
6	-CH ₂ .C ₆ H ₅	H	"	-O.COCH ₃	190°C (haj.)

Esim.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sp
7	-CH ₂ OCH ₃	H		-O.COCH ₃	
8	-CH ₃	H	-"-	H	>125° (haj.)
9	-CH ₃	H	-"-	-O.CO.NH ₂	
10	-CH ₃	H	H ₂ N.CO- 	-O.CO.CH ₃	
11	-CH ₃	H		-O.CO.CH ₃	185-190° (haj.)
12	-CH ₃	H	C ₆ H ₅ CH ₂ O.CO.NH- 	-S- 	
13	-CH ₃	H	CH ₃ S- 	-O.CO.CH ₃	147-151° (haj.)
14	-CH ₃	H		-S- 	146-148° (haj.)

Esim.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sp.
15	-CH ₃	H			
16	-CH ₃	H		- " -	150-155° (haj.)
17	-CH ₃	H		- " -	
18	-CH ₃	H		- " -	
19	-CH ₃	H		- " -	er. sp.
20	-CH ₃	H		- " -	
21	-CH ₃	H		- " -	
22	-CH ₃	H		-O.CO.CH ₃	175-185° (haj.)
23	-CH ₂ CONH ₂	H			142°

Esim.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sp.
24	H	H			> 80° (haj.)
25	CH ₃	H		-O.CO.CH ₃	
26	CH ₃	H		- " -	
27	CH ₃	H		- " -	

Esimerkki 28: 7{-(3-atsidopyratsolyyli-5)-metoksi-imino}asetyyli-amino}-3-desasetoksi-3-(1-metyylitetratsolyyli-5-tio)-kefalosporaanihappo (menetelmä a)

Seosta, joka sisältää 0,154 ml kuivaa dimetyyliformamidia ja 0,175 ml oksalyylikloridia 50 ml:ssa kuivaa dikloorimetaania, sekoitetaan 0°:ssa 30 minuutin ajan. Seos haihdutetaan kuiviin kosteudelta varjellen ja jäännös otetaan 50 ml:aan kuivaa dikloorimetaania. Liuos sekoitetaan liuokseen, joka sisältää 420 mg (3-atsidopyratsolyyli-5)-metoksi-imino-etikkahappoa ja 0,298 ml 1,5-diatso-bis(yklo[3,4,0]undek-5-eeniä 50 ml:ssa kuivaa metyleenidikloridia ja seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan 0°:ssa. Liuos lisätään liuokseen, joka sisältää 544 mg 7-amino-3-desasetoksi-3-(1-metyylitetratsolyyli-5-tio)kefalosporaanihappoa 50 ml:ssa kuivaa metyleenidikloridia ja 0,5 ml N,0-bis(trimetyylisilyyliasetamidia, tipoittain 0°:ssa ja seosta sekoitetaan 20 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Otsikkoyhdiste, sp. 170° (haj.) saadaan uutta-

mallalla kaliumbikarbonaatin vesiliuoksella ja tekemällä happamaksi pH:hon 2.

Esimerkki 29: 7- $\sqrt{\text{L}}$ (3-atsidopyratsolyyli-5)metoksi-imino $\sqrt{\text{O}}$ asetyyliamino $\sqrt{\text{O}}$ -kefalosporaanihappo (menetelmä (a))

Otsikkoyhdiste, sp. 170° (haj.), saadaan esimerkissä 28 kuvatus kanassa analogisella tavalla 420 mg:sta (3-atsidopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappoa ja 500 mg:sta 7-aminokefalosporaanihappoa.

Esimerkki 30: 7- $\sqrt{\text{L}}$ (pyratsolyyli-3)hydroksi-imino $\sqrt{\text{O}}$ asetyyliamino $\sqrt{\text{O}}$ -kefalosporaanihappo (menetelmä (b))

1 g 7- $\sqrt{\text{L}}$ (pyratsolyyli-3)bentsyylioksi-imino $\sqrt{\text{O}}$ asetyyliamino $\sqrt{\text{O}}$ kefalosporaanihappoa suspendoidaan 20 ml:aan vettä ja titraataan pH:hon 7 0.1 N NaOH:lla. Saatua liuosta sekoitetaan 200 mg:lla 10 % Pd/C vetyilmakehässä 30 tunnin ajan. Katalysaattorin suodatus ja suodoksen pakastekuivaus tuottaa otsikkoyhdisteen, sp. > 80°C (haj.).

Esimerkki 31: 7- $\sqrt{\text{L}}$ (pyratsolyyli-3)karboksimetoksi-imino $\sqrt{\text{O}}$ asetyyliamino $\sqrt{\text{O}}$ kefalosporaanihappo (menetelmä (c))

100 mg 7- $\sqrt{\text{L}}$ (pyratsolyyli-3)karbamidometoksi-imino $\sqrt{\text{O}}$ asetyyliamino $\sqrt{\text{O}}$ -kefalosporaanihappoa liuotetaan 2 ml:aan etikkahappoa ja 2 ml:aan 1N rikkihappoa ja sekoitetaan 0°:ssa liuokseen, joka sisältää 50 mg NaNO₂ 2 ml:ssa vettä. 1 tunnin kuluttua huoneen lämpötilassa seos jaetaan 10 ml:aan vettä ja 50 ml:aan 1:1 seosta n-butanolia ja etyyliasetaatia. Vesifaasi uutetaan 5 kertaa samalla liuotinseoksella ja puhdistetut orgaaniset uutteen pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja haihdutetaan kuiviin. Jäännöksen hierominen eetterillä tuottaa otsikkoyhdisteen.

Esimerkki 32: 7- $\sqrt{\text{L}}$ (3-karboksipyratsolyyli-5)metoksi-imino $\sqrt{\text{O}}$ asetyyliamino $\sqrt{\text{O}}$ -kefalosporaanihappo (menetelmä c)

100 mg 7- $\sqrt{\text{L}}$ (3-karboksiamidopyratsolyyli-5)metoksi-imino $\sqrt{\text{O}}$ asetyyliamino $\sqrt{\text{O}}$ kefalosporaanihappoa liuotetaan 2 ml:aan etikkahappoa ja 2 ml:aan 1N rikkihappoa ja liuos sekoitetaan liuokseen, joka sisältää 50 mg NaNO₂ 2 ml:ssa vettä 0°:ssa. 1 tunnin kuluttua 0°:ssa seos jaetaan 10 ml:aan vettä ja 50 ml:aan 1:1 seosta etyyliasetaatia ja n-butanolia. Orgaaninen faasi pestään useita kertoja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin.

Esimerkki 33: 7-{{(3-aminopyratsolyyli-5)metoksi-imino}asetyyli-amino}-3-desasetoksi-3-(1-metyylitetratsolyyli-5-tio)-kefalosporaanihappo (menetelmä d)

300 mg 7-{{(3-atsidopyratsolyyli-5)metoksi-imino}asetyyli-amino}-3-desasetoksi-3-(1-metyylitetratsolyyli-5-tio)kefalosporaanihappoa suspendoidaan 55 ml:aan vettä ja titrataan pH:hon 7 0.1N NaOH:lla. Kun on lisätty hiukan palladiumoksidia, seosta sekoitetaan vetyilmakehässä huoneen lämpötilassa 1 tunnin ajan. Kun katalysaattori on suodatettu pois ja suodos pakastekuivattu, saadaan otsikkoyhdisteen natriumsuolamuoto, sp. 110° (haj.).

Esimerkki 34: 7-{{(3-aminopyratsolyyli-5)metoksi-imino}asetyyli-amino}-kefalosporaanihappo (menetelmä d)

Otsikkoyhdisteen natriumsuola, sp. 105-120° (haj.) saadaan esimerkissä 33 kuvatun kanssa analogisella tavalla käyttämällä 7-{{(3-atsidopyratsolyyli-5)metoksi-imino}asetyyliamino}-kefalosporaanihappoa.

Esimerkki 35: 7-{{(3-aminopyratsolyyli-5)metoksi-imino}asetyyli-amino}-3-desasetoksi-3-(1-metyylitetratsolyyli-5-tio)kefalosporaanihappo (menetelmä d)

300 mg 7-{{(3-bentsyylioksikarbonyyliaminopyratsolyyli-5)metoksi-imino}asetyyliamino}-3-desasetoksi-3-(1-metyylitetratsolyyli-5-tio)kefalosporaanihappoa suspendoidaan 20 ml:aan vettä ja titrataan pH:hon 7 0.1N NaOH:lla. Liuosta sekoitetaan 100 mg:lla 10 % Pd/C vetyilmakehässä. Katalysaattorin suodatus, suodoksen pakastekuivaus tuottaa otsikkoyhdisteen natriumsuolamuodossa, sp. 110° (haj.).

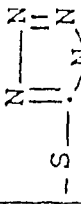
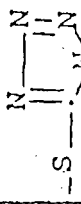
Esimerkki 36: 7-{{(pyratsolyyli-3)metoksi-imino}asetyyliamino}-3-desasetoksi-3-(1-metyylitetratsolyyli-5-tio)-kefalosporaanihappo trimetyyliasetoksimetyyliesteri

5 g 7-{{(pyratsolyyli-3)metoksi-imino}asetyyliamino}-3-desasetoksi-3-(1-metyylitetratsolyyli-5-tio)kefalosporaanihapon natriumsuolaa suspendoidaan 30 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia ja lisäävät tipoitain 0°:ssa liuokseen, joka sisältää 2,5 g pivaalihapon jodimetyyliesteriä 5 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia. 20 minuutin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa reaktioseos jaetaan 200 ml:aan vettä ja 150 ml:aan etyyliasetaatia, orgaaninen

faasi pestään kahdesti vedellä ja kerran kyllästetyllä natrium-
kloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan.
Kromatografia silikageelillä (eluentti: kloroformi/metanoli 9:1)
tuottaa otsikkoyhdisteen.

NMR (CDCl_3): 1,2 (s, 9H); 3,45 (ABq, 2H); 3,9 (s, 3H);
4,1 (s, 3H); 4,4 (ABq, 2H); 5,05 (d, 1H); 6,65 (d, 1H);
7,55 (d, 1H).

Esimerkissä 36 kuvatun kanssa analogisella tavalla käyttä-
mällä sopivia lähtöaineita suunnilleen ekvivalenteissa määrin
voidaan saada seuraavassa taulukossa esitetyt kaavan I mukaiset
yhdisteet.

Esim.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sp.
37	-CH ₃	-CH ₂ COCH ₂ COOC ₂ H ₅			
38	-CH ₂ CONH ₂	-CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	- "	-O.CO.CH ₃	> 90° (haj.)
39	- "	- "	- "		> 100° (haj.)
40	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	- "	- "	- "	95-110° (haj.)

Esimerkki 41: 7- $\{ \text{L}(\text{pyratsolyyli-3})\text{-metoksi-imino} \}$ asetyyliamino}-
3-desasetoksi-3-(1-metyylitetratsolyyli-5-tio)-
kefalosporaanihappo, syn- ja antimuodot

250 g Lichroprep^R RP8 40-63 μm (Merck) kiteytetään kuivana keskipainelasipylvääseen (kirj.: H. Loibner ja G. Seidl, Chromatographia, s. 600 (1979)). Pylväs pestään asetonitriilillä ja käsitellään lopuksi asetonitriili/vedellä (25:75). 2 g 7- $\{ \text{L}(\text{pyratsolyyli-3})\text{-metoksi-imino} \}$ asetyyliamino}-3-desasetoksi-3-(1-metyylitetratsolyyli-5-tio)kefalosporaanihapon raakaa isomeeriseosta, joka muodostuu 47 %:sta syn- ja 23 %:sta anti-isomeeriä sekä tunnistamattomista epäpuhtauksista, liuotetaan 35 ml:aan asetonitriili/vettä (1:1) ja lisätään pylvääseen. Pylväs eluoidaan asetonitriili/vedellä (25:75) (virtausnopeus noin 40 ml/minuutti 500 kPa:ssa) ja noin 20 ml:n fraktiot otetaan talteen. Fraktiot tarkistetaan ohutkerroskromatografisesti RP12 levyillä käyttäen asetonitriili/vettä (25/75) eluenttina. Tasa-ainoiset fraktiot puhdistetaan ja lyofilisoidaan, jolloin saadaan 0,7 g syn-isomeeriä ja 0,55 g anti-isomeeriä.

Syn-isomeeri: sp. 146-148^o (haj.); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (Na-suola) = -23^o (c = 1,14 g/100 ml H₂O)

Rf = 0,60 (RP12-levyt, CH₃CN:H₂O = 25:75)

¹H-NMR (90 MHz, Na-suola D₂O:sta): 7,80 (1H,d,J = 1Hz); 6,72 (1H,d,J = 1Hz); 5,80 (1H,d,J = 2,5Hz); 2,5Hz); 5,19 (1H,d,J = 2,5Hz); 4,33 (1H,d,J = 6Hz); 4,09 (1H,d,J = 6Hz); 4,02 (6H,s); 3,80 (1H,d,J = 9Hz); 3,43 (1H,d,J = 9Hz).

Anti-isomeeri: sp. 146-148^o (haj.). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (Na-suola) = 4^o (c = 1,19 g/100 ml H₂O)

Rf = 0,48 (RP12-levyt, CH₃CN:H₂O = 25:75)

¹H-NMR (90 MHz, Na-suola D₂O:ssa): 7,80 (1H,d,J = 1Hz); 6,95 (1H,d,J = 1Hz); 5,73 (1H,d,J = 2,5Hz); 5,17 (1H,d,J = 2,5Hz); 4,35 (1H,d,J = 6Hz); 4,13 (3H,s); 4,02 (3H,s); 3,80 (1H,d,J = 9Hz); 3,43 (1H,d,J = 9Hz).

Esimerkki 42: 7- $\{ \text{L}(\text{pyratsolyyli-3})\text{-metoksi-imino} \}$ asetyyliamino}-
kefalosporaanihappo, syn- ja anti-muodot

Analogisella tavalla esimerkin 41 kanssa voidaan saada seuraavat isomeerit:

Syn-isomeeri: sp. 110-115^o (haj.)

¹H-NMR (vapaa happo DMSO-d₆:ssa):

9,4 (1H,d,J = 4Hz); 7,71 (1H,d,J = 1,5Hz); 6,5 (1H,d,J = 1,5Hz); 5,82 (1H,dd,J₁ = 4Hz, J₂ = 3Hz); 5,15 (1H,d,J = 3Hz); 5,02 (1H,d,J = 6 Hz); 4,72 (1H,d,J = 6Hz); 3,89 (3H,2); 2,03 (3H,s).

Anti-isomeeri: sp. 110-115^o (haj.)

¹H-NMR (vapaa happo DMSO-d₆):

9,22 (1H,d,J = 4Hz); 7,71 (1H,d,J = 1,5Hz); 6,82 (1H,d,J = 1,5 Hz); 5,80 (1H,dd,J₁ = 4Hz, J₂ = 3Hz); 5,20 (1H,d,J = 3Hz); 5,02 (1H,d,J = 6Hz); 4,72 (1H,d,J = 6Hz); 4,03 (3H,s); 2,03 (3H,s).

Esimerkki 43: 7- $\{ \text{pyratsolyyli-3} \}$ -syn-metoksi-imino $\}$ asetyyliamino $\}$ -3-desasetoksi-3-(1-metyylitetratsolyyli-5-tio)-kefalosporaanihappo

1250 mg 7- $\{ \text{pyratsolyyli-3} \}$ -metoksi-imino $\}$ asetyyliamino $\}$ -3-desasetoksi-3-(1-metyylitetratsolyyli-5-tio)kefalosporaanin syn/antiseosta (joka sisältää 76 % syn- ja 20 % anti-isomeeriä) liuotetaan 100 ml:aan fosfaattipuskuria ja inkuboidaan 1 ml:n kanssa β -laktamaasientsyymiliuosta 30^o:ssa. Tunneittain inkuboinnin aikana otetaan 25 μ l näytteet ja tutkitaan HPLC:llä korkeapainenestekromatografisesti. 5 tunnin kuluttua seos jäädytetään ja lyofilisoidaan. Lyofilisaatti otetaan 50 ml:aan vettä, jaetaan kerrokseen 200 ml:n kanssa etyyliasetaattia ja tehdään happamaksi pH:hon 1 väkevällä kloorivetyhapolla. Kun etyyliasettaattifaasi on erotettu, vesifaasi uutetaan 5 kertaa kulloinkin 100 ml:lla etyyliasetaattia. Puhdistetut etyyliasettaattiuutteen pestään vedellä ja natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Jäännös hierotaan 20 ml:n kanssa di-isopropyylieetteriä. Suodatus tuottaa otsikkoyhdisteen vapaana happona, joka HPLC-analyysin mukaan sisältää 89 % syn-isomeeriä, 1,5 % anti-isomeeriä ja tunnistamattoman luonteisia polaarisia epäpuhtauksia.

β -laktamaasientsyymi-liuos voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti:

100 ml yli yön kasvanutta E. coli 640 -viljelmää lisätään 2 litraan TSB ja kasvatetaan 37^o:ssa ravistellen optiseen tiheyteen 0,8 600 nm:ssä. Viljelelmä sentrifugoidaan 20^o:ssa (Sorvall GS3-roottori, 9000 kierr/min, 20 minuuttia), pestään kahdesti, kulloinkin 200 ml:lla liuosta, johon käytetään 10 mM Tris-HCl ja 30 mM NaCl (pH 7,3) ja sentrifugoidaan jälleen (kuten yllä). Kun seos on suspendoitu 1000 ml:aan liuosta, joka sisältää 20 % sakkaroosia, 3 mM EDTA, 33 mM Tris.HCl (pH 7,3), sitä sekoitetaan 10 minuutin ajan 20^o:ssa ja sentrifugoidaan jälleen. (Sorvall SS 34 roottori, 11,500 kierr/min. 5 minuuttia). Seuraava menettely toimitetaan 4^o:ssa: solut suspendoidaan 20 ml:aan 0,5 M MgCl₂-liuosta ja niitä sekoitetaan 10 minuutin ajan. Sentrifugoinnin jälkeen (Sorvall SS 34 roottori, 14,700 kierr/min, 10 minuuttia) nestekerros jäädytetään kulloinkin 1 ml annoksina.

Entsyymiaktiivisuuden määrittäminen:

0,25 ml yllä saatua nestekerrosta lisätään 0,025 mM NITROCEFİN - liuokseen 1 ml:ssa fosfaattipuskuria (pH 7,0). Tästä on tuloksena 0,049 minuutin lähtömuutos optisessa tiheydessä kohdalla 486 nm.

Edellä esitetyissä esimerkeissä käytetyt lähtöaineet voidaan saada seuraavasti:

A) (pyratsolyyli-3)metoksi-iminoetikkahappo (esimerkkeihin 2, 8, 9, 14, 23, 24, 35 - 42):

a) (β -dimetyyliaminoakryloyyli)metoksi-iminoetikkahappo metyyliesteri

212,4 g α -metoksi-iminoetikkahapon metyyliesteriä ja 390 ml N,N-dimetyyliformamino-dimetyyliasetaalaa keitetään palautusjäähdyttämällä 300 ml:ssa bentseeniä 10 tunnin ajan. Kun seos on jäähdytetty, se haihdutetaan kuiviin ja tumma jäännös kiteytetään uudelleen etanolista, jolloin saadaan keltaisia kiteitä otsikkoyhdistettä, sp. 63-64^o.

b) (pyratsolyyli-3)metoksi-iminoetikkahappo metyyliesteri

21,4 g (β -dimetyyliaminoakryloyyli)metoksi-iminoetikkahapon metyyliesteriä suspendoidaan huoneen lämpötilassa 200 ml:aan vettä ja, kun on lisätty 20 g hydratsiinimonohydrokloridia ja 20 ml 2-propanolia, keitetään 30 minuutin ajan. Otsikkoyhdiste

kiteytyy jäähtyessään, sp. 70° .

c) (pyratsolyyli-3)metoksi-iminoetikkahappo

38,8 g (pyratsolyyli-3)metoksi-iminoetikkahapon metyyli-esteriä lämmitetään 100 ml etanoli/50 ml 4N NaOH:ssa 3 tunnin ajan 90° :ssa. 0° :seen jäähtyneenä seos tehdään happamaksi pH:hon 1 väkevällä kloorivetyhapolla ja väkevöidään noin 20 ml:ksi. Saatu sakka kiteytetään uudelleen 100 ml:sta vettä, jolloin saadaan otsikkoyhdiste syn/anti-seoksen (4:1) muodossa, sp. 150° .

B) (1-metyylipyratsolyyli-3)metoksi-iminoetikkahappo

(esimerkkiin 15)

a) (Pyratsolyyli-3)metoksi-iminoetikkahappo etyyliesteri

Otsikkoyhdiste voidaan saada värittömänä öljynä kohdalla

A) yllä kuvatulla tavalla.

b) (1-metyylipyratsolyyli-3)metoksi-iminoetikkahappo etyyliesteri

Suspensioon, joka sisältää 1,65 g NaH 20 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania, lisätään 0° :ssa liuos, joka sisältää (pyratsolyyli-3)-metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteriä 200 ml:ssa tetrahydrofuraania. Kun vedyn kehittyminen lakkaa, lisätään 9,5 ml metyylijodidia tipoittain ja seosta sekoitetaan 20 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Seos haihdutetaan ja jäännös jaetaan 200 ml:aan etyyliasetaattia ja vettä, jolloin orgaanisen faasin haihdutuksen jälkeen saadaan otsikkoyhdiste värittömänä öljynä.

NMR (CDCl_3); 1,3 (t, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 6,45 (d, 1H); 7,65 (d, 1H).

c) (1-metyylipyratsolyyli-3)metoksi-iminoetikkahappo

3,2 g (1-metyylipyratsolyyli-3)-metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteriä ja 720 mg litiumhydroksidia sekoitetaan 30 ml:ssa vettä 18 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Seos tehdään happamaksi pH:hon 1 väkevällä kloorivetyhapolla ja tuote suodatetaan pois, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. $160-162^{\circ}$.

C) ((pyratsolyyli-3)karbetoksimetoksi-imino)etikkahappo
(esimerkkiin 3)

a) 2-hydroksi-iminoetikkahappo tert.-butyyliesteri

Seokseen, joka sisältää 158 g etikkahapon tert.-butyyliesteriä ja 1000 ml jääetikkaa, lisätään tipoittain pitäen lämpötilan 5° :ssa liuos, joka sisältää 86,4 g NaNO_2 500 ml:ssa vettä. 4 tunnin sekoittamisen jälkeen 5° :ssa seos uutetaan 5 ker-

taa eetterillä, puhdistetut eetteriuutteet pestään 5 kertaa vedellä ja kahdesti kyllästetyllä natriumkloridilla ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 55-63⁰.

b) 2-metoksi-iminoetikkahappo tert.-butyyliesteri

Liuokseen, joka sisältää 215 g Na₂CO₃ 2200 ml:ssa vettä, lisätään huoneen lämpötilassa liuos, joka sisältää 128 g 2-hydroksi-iminoetikkahapon tert.butyyliesteriä 475 ml:ssa metanolia. 255 g dimetyylisulfaattia lisätään tiipoittain 8-10⁰:ssa ja 3 tunnin kuluttua 8-10⁰:ssa ja 15 tunnin kuluttua huoneen lämpötilassa seos suodatetaan. Suodos uutetaan 3 kertaa etyyliasetaatilla, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

NMR (CDCl₃): 1,55 (s, 9H); 2,3 (s, 3H); 4,0 (s, 3H).

c) 2-(1-metyyli-1-metoksi)etoksi-iminoetikkahappo tert. butyyliesteri

Liuokseen, joka sisältää 187 g 2-metoksi-iminoetikkahapon tert.butyyliesteriä 200 ml:ssa dikloorimetaania, lisätään 2 g väkevää hapanta ioninvaihdinta. 200 ml isopropanyylimetyylieetteriä lisätään jäillä jäähdyttäen tiipoittain. 18 tunnin kuluttua huoneen lämpötilassa ioninvaihdin suodatetaan pois ja seos haihdutetaan kuiviin. Saatua öljy käytetään seuraavalla askeleella enempää puhdistamalla.

NMR (CDCl₃): 1,55 (s, 15H); 2,4 (s, 3H); 3,3 (s, 3H).

d) 4-dimetyyliaminometyyleeni-2-(1-metyyli-1-metoksi)etoksi-iminoetikkahappo tert.-butyyliesteri

255 g 2-(1-metyyli-1-metoksi)etoksi-iminoetikkahapon tert.-butyyliesteriä ja 280 ml N,N-dimetyyliformamidi-dimetyyliasettaalia kuumennetaan kiehuvaaksi 300 ml:ssa tolueenia 3 tunniksi. Seos jäähdytetään 0⁰:seen ja sakka suodatetaan pois, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 85-89⁰C.

e) (Pyratsolyyli-3) (1-metyyli-1-metoksi)etoksi-iminoetikkahappo tert.-butyyliesteri

Liuokseen, joka sisältää 215 g 4-dimetyyliaminometyyleeni-2-(1-metyyli-1-metoksi)etoksi-iminoetikkahapon tert.-butyyliesteriä 1500 ml:ssa metanolia, lisätään seos, joka sisältää 70 g etikkahappoa ja 35 g hydratsiinihydraattia. 50 tunnin kuluttua huoneen lämpötilassa seos haihdutetaan kuiviin, jäännös otetaan 1500 ml:aan etyyliasetaattia. Seos pestään kyllästetyllä

natriumbikarbonaattiliuoksella ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 102-106°.

f) (pyratsolyyli-3)-hydroksi-iminoetikkahappo tert.butyyli-
esteri

173 g (pyratsolyyli-3) (1-metyyli-1-metoksi)etoksi-iminoetikkahapon tert.-butyyliesteriä sekoitetaan 1500 ml:ssa metanolia 2 g:n kanssa väkevää ioninvaihtohartsia 8 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Suodatuksen ja kuiviin haihdutuksen jälkeen jäännös hierotaan petrolieetterin kanssa, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 152-159°.

g) (pyratsolyyli-3)karbetoksimetoksi-iminoetikkahappo tert.butyyliesteri

Liuokseen, joka sisältää 24 g (pyratsolyyli-3)hydroksi-iminoetikkahapon tert.-butyyliesteriä ja 17 g bromietikkahapon etyyliesteriä 100 ml:ssa dikloorimetaania, lisätään tipoittain huoneen lämpötilassa hitaasti liuos, joka sisältää 15 g 1,5-diatsobisyklo(5,4,0)undek-5-eeniä 50 ml:ssa dikloorimetaania. 24 tunnin kuluttua huoneen lämpötilassa seos haihdutetaan kuiviin, jäännös jaetaan etyyliasetaatin ja 1N HCl:n välille ja väkevöity etyyliasetaattijäännös kromatografoidaan silikageelillä, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 84-85°.

h) (pyratsolyyli-3)karbetoksimetoksi-iminoetikkahappo

2,4 g (pyratsolyyli-3)karbetoksimetoksi-iminoetikkahapon tert.-butyyliesteriä sekoitetaan 20 ml:ssa trifluorietikkahappoa 30 minuutin ajan huoneen lämpötilassa. Seos haihdutetaan kuiviin tyhjöissä, jäännös otetaan tolueeniin ja seos haihdutetaan kuiviin. Jäännös hierotaan eetterin kanssa, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 124-129°.

D) (pyratsolyyli-3)karbamidometoksi-iminoetikkahappo
(esimerkkiin 4)

a) (pyratsolyyli-3)karbamidometoksi-iminoetikkahappo tert.butyyliesteri

a) 5 g (pyratsolyyli-3)karbetoksimetoksi-iminoetikkahapon tert.butyyliesteriä sekoitetaan 200 ml:aan liuosta, joka sisältää ammoniakkaa metanolissa, 24 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Kuiviin haihdutuksen jälkeen otsikkoyhdiste saadaan

hieromalla eetterin kanssa, sp. 112-118°.

b) [(pyratsolyyli-3)karbamidometoksi-imino]etikkahappo

2 g [(pyratsolyyli-3)karbamidometoksi-imino]etikkahapon tert.butyyliesteri saatetaan reagoimaan analogisella tavalla yllä kohdalla C/h kuvatun kanssa, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, 155-159°.

E) [(pyratsolyyli-3)syaanometoksi-imino]etikkahappo

(esimerkkiin 5)

a) [(pyratsolyyli-3)syaanometoksi-imino]etikkahappo tert.-butyyliesteri

Liuokseen, joka sisältää 2 g [(pyratsolyyli-3)karbamidometoksi-imino]etikkahapon tert.butyyliesteriä 100 ml:ssa absoluuttista tolueenia ja 5 ml trietyyliamiinia, lisätään huoneen lämpötilassa sekoittaen pieninä annoksina 2 g fosforipentoksidia. Seosta kuumennetaan 3 tunnin ajan 80°:ssa, se jäähdytetään 0°:seen ja jaetaan 100 ml:n etyyliasetaatia ja 50 ml:n jäävettä välille. Orgaaninen faasi haihdutetaan ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä. Otsikkoyhdiste saadaan värittömänä öljynä. NMR (CDCl₃): 1,5 (s, 9H); 6,6 (d, 1H); 7,5 (d, 1H).

b) [(pyratsolyyli-3)syaanometoksi-imino]etikkahappo

550 mg [(pyratsolyyli-3)syaanometoksi-imino]etikkahapon tert.butyyliesteriä saatetaan reagoimaan analogisella tavalla kuin on kuvattu kohdalla C/h, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 182-186°.

F) (pyratsolyyli-3)bentsyylioksi-iminoetikkahappo

(esimerkkiin 6)

a) (pyratsolyyli-3)bentsyylioksi-iminoetikkahappo tert.butyyliesteri

2,11 g (pyratsolyyli-3)hydroksi-iminoetikkahapon tert.-butyyliesteriä ja 1,71 g bentsyylibromidia sekoitetaan 16 tunnin ajan huoneen lämpötilassa seoksessa, joka sisältää 1,38 g K₂CO₃ 10 ml:ssa vettä ja 100 ml:ssa asetonia. Kuiviin haihduttaminen ja jäännöksen jakaminen 100 ml:n eetteriä ja vettä välille tuottaa otsikkoyhdisteen. NMR (CDCl₃): 1,6 (s, 9H); 5,25 (s, 2H); 6,55 (d, 1H); 7,3 (s, 5H); 7,5 (d, 1H).

b) (pyratsolyyli-3)-bentsylylioksi-iminoetikkahappo

2 g (pyratsolyyli-3)bentsylylioksi-iminoetikkahapon tert-butyyliesteriä saatetaan reagoimaan analogisella tavalla kohdalla C/h yllä kuvatun kanssa, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 126-128°.

G) [(pyratsolyyli-3)metoksimetoksi-imino]etikkahappo
(esimerkkiin 7)a) 2-(metoksimetoksi-imino)etikkahapon metyyliesteri

Suspensioon, joka sisältää 4,13 g 80 % NaH 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisätään peräkkäin 0°:ssa 18,14 g 2-hydroksi-iminoetikkahapon esterä ja 9 g kloorimetyyli-metyylietteriä. 30 minuutin kuluttua huoneen lämpötilassa seos jaetaan 200 ml:aan etyyliasetaattia ja puskurivesiliuosta (pH 5,5). Etyyliasetaattifaasin sisältö tislataan jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 115-120°/13,3 Pa.

b) 4-dimetyyliaminometyyleeni-2-(metoksimetoksi-imino)-etikkahappo metyyliesteri

6,4 g 2-(metoksimetoksi-imino)etikkahapon metyyliesteriä 30 ml:ssa toluenia kuumennetaan 9 ml:n kanssa N,N-dimetyyliformamididimetyyliasetyyliä 5 tunnin ajan kiehumispisteessä. Jäähdytyksenä puolikiteinen jäännös liuotetaan kuumentaen di-isopropylietteriin, seos suodatetaan. Jäähdytyksen jälkeen saatu sakka suodatetaan ja kuivataan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 99-100°.

c) [(pyratsolyyli-3)metoksimetoksi-imino]etikkahappo metyyliesteri

Seokseen, joka sisältää 0,6 ml hydratsiinihydraattia (100 %) ja 1,2 ml jääetikkaa 50 ml:ssa metanolia, lisätään huoneen lämpötilassa sekoittaen 2,5 g 4-dimetyyliaminometyyleeni-2-(metoksimetoksi-imino)etikkahapon metyyliesteriä. 3 päivän kuluttua huoneen lämpötilassa seos haihdutetaan tyhjöissä ja jäännös jaetaan etyyliasetaattiin ja natriumbikarbonaatin vesiliuokseen. Orgaaninen faasi haihdutetaan kuiviin ja jäännös hierotaan maaöljy-bentseenin kanssa, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 87-89°.

d) L((pyratsolyyli-3)metoksimetoksi-imino)etikkahappo

20 g L((pyratsolyyli-3)metoksimetoksi-imino)etikkahapon metyyliesteriä ja 4,6 g LiOH sekoitetaan 60 ml:ssa vettä 30 minuutin ajan 80^o:ssa. Jäähdyneenä pH säädetään 1,5:ksi lisäämällä voimakkaasti hapanta ioninvaihtohartsia. Seos suodatetaan ja suodos pakastekuivataan. Otsikkoyhdiste saadaan amorfisena, värittömänä jauheena.

NMR (DMSO_{d6}/CDCl₃): 3,3 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 6,5 (d, 1H); 7,6 (d, 1H).

H) (3-karboksiamidopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappo
(esimerkki 10)

a) 4-karbetoksikarbonyyli-2-(metoksi-iminoetikkahappo tert.-butyyliesteri

Liuokseen, joka sisältää 5,75 g natriumia 500 ml:ssa absoluuttista etanolia, lisätään kosteudelta suojattuna tipoit-
tain sekoittaen 0^o:ssa liuos, joka sisältää 50,4 g 2-(metoksi-
imino)etikkahapon tert.butyyliesteriä ja 33,8 g oksaalihapon
dietyyliesteriä 50 ml:ssa kuivaa eetteriä. 50 tunnin kuluttua
huoneen lämpötilassa seos haihdutetaan kuiviin, jäännös ote-
taan 100 ml:aan vettä ja seos tehdään happamaksi pH:hon 5 1N
HCl:llä. Etyyliasetaatilla uuttaminen ja saadun raakatuotteen
silikageelikromatografia tuottaa otsikkoyhdisteen kelläisena
öljynä.

b) (3-karbetoksipyrratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappo
tert.butyyliesteri

Liuokseen, joka sisältää 10 g 4-karbetoksikarbonyyli-2-
(metoksi-imino)etikkahapon tert.-butyyliesteriä 70 ml:ssa meta-
nolia ja 4 ml etikkahappoa, lisätään tipoit-
tain huoneen lämpöti-
lassa sekoittaen 3,4 ml 100 % hydratsiinihydraattia. Seoksen
annetaan seistä 30 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja haihdute-
taan kuiviin. Jäännös jaetaan 100 ml:aan etyyliasetaatia
ja 50 ml:aan 1N HCl. Orgaanisen faasin sisältö kromatografoidaan
silikageelillä, jolloin saadaan otsikkoyhdiste värittömänä öljynä.
NMR (CDCl₃): 1,3 (t, 8Hz, 3H); 1,6 (s, 9H); 3,95 (s,
3H); 4,3 (q, 8Hz, 2H); 6,9 (s, 1H).

(3-karbetoksipyratsolyyli-5)-metoksi-iminoetikkahappo voi-
daan saada lohkaisemalla trifluorietikkahappo, sp. 146-148^o).

c) (3-karboksi-imidopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappo
tert.butyyliesteri

10 g (3-karbetoksipyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahapon tert.butyyliesteriä sekoitetaan 100 ml:ssa ammoniakkin metanoli-liuosta 6 päivän ajan. Kuiviin haihdutuksen jälkeen öljymäinen jäännös kiteytetään hieromalla sykloheksaanin di-isopropyyliet-teriseoksessa, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 104-107^o.

d) (3-karboksiamidopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappo

1 g (3-karboksiamidopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahapon tert.butyyliesteriä saatetaan reagoimaan analogisella tavalla kohdan C/h yllä kuvaaman kanssa, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 217^o (haj.).

I) (1-fenyylipyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappo
 (esimerkkiin 11)

22,7 g (3-dimetyyliaminoakryloyyli)metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteriä ja 14,5 g fenyylihydratsiini HCl kuumennetaan kie-huvaksi 200 ml:ssa metanolia 3 tunniksi. Seos haihdutetaan kui-viin tyhjössä ja jäännös jaetaan veteen ja kloroformiin. Kloro-formikerroksen kuiviin haihduttaminen tuottaa keltaisen öljyn. Tämä tuote kuumennetaan kiehuvaaksi 4 g:n kanssa litiumhydroksi-dia 200 ml:ssa vettä. Jäähtyneenä seos tehdään happamaksi pH:hon 1 väkevällä HCl:llä. Sakka suodatetaan pois, pestään vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 124-128^o.

J) (3-bentsyylioksikarbonyyliaminopyratsolyyli-5)metoksi-
iminoetikkahappo (esimerkkiin 12)

a) (3-hydratsinokarbonyylipyratsolyyli-5)metoksi-imino-
etikkahapon tert.-butyyliesteri

4,11 g (3-karbetoksipyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahapon tert.butyyliesteriä ja 1 ml hydratsiinihydraattia kuumenne-taan 20 ml:ssa etanolia 20 tunnin ajan kiehumispisteessä. Kuiviin haihdutuksen jälkeen jäännös kromatografoidaan silikageelillä, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 180^o (haj.).

b) (3-bentsyylioksikarbonyyliaminopyratsolyyli-5)metoksi-
iminoetikkahapon tert.butyyliesteri

1 g (3-hydratsinokarbonyylipyratsolyyli-5)metoksi-imino-etikkahapon tert. butyyliesteriä liuotetaan 10 ml:aan 1N HCl to-

lukeenin avulla; 250 mg NaNO_2 2 ml:ssa vettä sisältävä liuos lisätään tipoittain 0° :ssa, ja seosta sekoitetaan 30 minuutin ajan. Faasit erotetaan ja tolueenifaasi kuivataan hyvin K_2CO_3 :lla. Kun on lisätty 1 ml bentsyylialkoholia, seos kuumennetaan 90° :seen ja 1 tunnin kuluttua haihdutetaan kuiviin. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä, jolloin saadaan otsikkoyhdiste värittömänä öljynä.

NMR (CDCl_3): 1,6 (s, 9H); 3,9 (s, 3H); 5,1 (s, 2H); 6,5 (s, 1H); 7,2 (s, 5H).

c) (3-bentsyylioksikarbonyyliaminopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappo

520 g (3-bentsyylioksikarbonyyliaminopyratsolyyli-5)-metoksi-iminoetikkahapon tert. butyyliesteriä saatetaan reagoimaan analogisella tavalla kohdalla C/h yllä kuvatun kanssa, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 157-160 $^\circ$.

K) (3-metyylimerkaptopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappo (esimerkkiin 13)

a) (3-metyylimerkaptopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappo etyyliesteri

13,85 g 2-metoksi-imino-3-okso-5,5-bis-metyylimerkaptopent-4-eeni-karboksyylihapon etyyliesteriä 150 ml:ssa N-butanolia keitetään 30 minuutin ajan 5,7 ml:n kanssa jäätikkoa ja 4,9 ml:n kanssa hydratsiinihydraattia. Jäähdyneenä seos jaetaan 200 ml:aan etyyliasetaattia ja kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja orgaanisen faasin sisältö kromatografoidaan neutraalilla alumiinioksidilla, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 77-80 $^\circ$.

b) (3-metyylimerkaptopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappo

7 g (3-metyylimerkaptopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteriä lämmitetään 20 ml:ssa etanolia ja 50 ml:ssa 10 % natriumhydroksidia 3 tunnin ajan 80 $^\circ$:ssa. Jäähdytettynä seos uutetaan etyyliasetaatilla ja vesifaasi tehdään happamaksi pH:hon 1,5 lisäämällä voimakkaasti hapanta ioninvaihdinta. Ioninvaihtohartsin pois suodatuksen jälkeen suodos pakastekuivataan ja jäännös hierotaan eetterin kanssa, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 146-153 $^\circ$.

L) (3-atsidopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappo
(esimerkkeihin 28 ja 29)

a) 2-metoksi-imino-3-okso-5,5-bis-metyylimerkapto-4-penteenikarboksyylimahppo etyyliesteri

11,9 g NaH suspendoidaan 500 ml:aan kuivaa tetrahydrofuuraania ja seos kuumennetaan kiehuvaaksi sekoittaen. Kiehuvaan suspensioon lisätään kolmasosa liuoksesta, joka sisältää 25,1 ml metyylijodidia ja 34,6 g 2-metoksi-iminoasetoetikkahapon etyyliesteriä 13 ml:ssa rikkihiiltä. Reaktion alettua (1-3 tuntia), loput liuoksesta lisätään hitaasti tipoittain. Seosta sekoitetaan yli yön huoneen lämpötilassa ja se haihdutetaan kuiviin. Jäännös jaetaan 500 ml:aan eetteriä ja seokseen, joka sisältää 250 ml vettä ja 250 g jäitä. Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan ja väkevöidään liuottimen poistamiseksi, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, 80-83°.

b) 2-metoksi-imino-3-okso-5-(N-(tert.butoksikarbonyyli-amino)-imino)-5-metyylimerkaptopentaanikarboksyylimahppo etyyliesteri

Seosta, joka sisältää 1,38 g 2-metoksi-imino-3-okso-5,5-bis-merkaptometyyli-4-penteenikarboksyylimahpon etyyliesteriä, 6,6 g tert.butyylikarbatsaattia, 1,5 g etikkahappoa ja 100 ml n-butanolia, kuumennetaan palautusjäähdyttään 90 minuutin ajan. Seos väkevöidään tyhjössä (1,33 Pa) 50-60° haudelämpötilassa. Saatu öljymäinen jäännös jaetaan 3 kertaa seokseen etyyliasetaatti/0,1 N HCl ja sitten NaHCO₃:een. Jäljelle jäänyt orgaaninen faasi kuivataan MgSO₄:llä ja väkevöidään kiertohaihduttimessa. Jäännös kromatografoidaan piihapolla dikloorimetaanilla eluoiden, jolloin saadaan otsikkoyhdiste öljyn muodossa.

NMR (CDCl₃): 1,27 (t, 3H); 1,5 (s, 9H); 2,5 (s, 3H); 3,35 (q, 2H); 3,9, (s, 3H); 4,2 (q, 2H).

c) 3-(2-N-tert. butoksikarbonyyli)hydratsinopyratsolyyli-5)-metoksi-iminoetikkahappo etyyliesteri (syn)

Seosta, joka sisältää 360 mg 2-metoksi-imino-3-okso-5-(N-tert. butoksikarbonyyli)imino)-5-metyylimerkaptopentaanikarboksyylimahpon etyyliesteriä, 120 mg etikkahappoa, 100 mg hydratsiinihydraattia ja 10 ml n-butanolia, palautusjäähdytetään 60 minuutin ajan. Reaktioseos väkevöidään 1,33 Pa:ssa ja noin 40-50° haudelämpötilassa. Jäännös otetaan etyyliasetaattiin ja jaetaan

3-4 kertaa 0,1 N HCl:ään ja sitten NaHCO_3 vesiliuokseen (noin 10 %). Saatu orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan kiteinen jäännös, joka pestään lasinsiruilla dikloorimetaanin kanssa kerrasta kahteen, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, 150-151°.

d) (3-hydratsinopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteri (syn)

220 mg 3-(2-N-tert. butoksikarbonyyli)hydratsinopyratsolyyli-5-metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteriä lisätään 0°:ssa 5 ml:aan trifluorietikkahappoa ja seosta pidetään huoneen lämpötilassa 30 minuutin ajan. Seos haihdutetaan tyhjöissä (1,60 kPa/20° haudelämpötila) ja jäännös otetaan etyyliasetaattiin ja jaetaan kahdesti natriumbikarbonaatin vesiliuokseen. Orgaaninen faasi kuivataan MgSO_4 :llä ja haihdutetaan sitten tyhjöissä (1,60 kPa/20° haudelämpötila), jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

NMR (CDCl_3): 1,37 (t, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,35 (q, 2H); 5,46 (sb, 4H); 5,78 (s, 1H).

Emäksisen hydrolyysin avulla voidaan saada (3-hydratsinopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappo (esimerkkiin 21).

e) (3-atsidopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteri (syn)

347 mg (3-hydratsinopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteriä liuotetaan 20 ml:aan 1N HCl ja sekoitetaan 0°:ssa 130 mg:aan NaNO_2 30 ml:ssa vettä. 30 minuutin reaktioajan kuluttua seos laimennetaan 100 ml:lla vettä, uutetaan kolme kertaa etyyliasetaatilla ja orgaaninen faasi pestään natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja kuivataan MgSO_4 :llä. Kun on haihdutettu tyhjöissä (1,60 kPa/20° haudelämpötila), jää jäljelle kiteinen otsikkoyhdiste, sp. 61-63°.

f) (3-atsidopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappo (syn)

5 g (3-atsidopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteriä ja 1,7 g litiumhydroksidia sekoitetaan 150 ml:ssa vettä 20 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Kun pieni määrä liukenematonta ainetta on suodatettu pois, säädetään pH 1:ksi väkevällä HCl:llä ja saatu sakka pestään vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 155-157°C.

M) (1-metyylipyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappo
(esimerkkeihin 1, 16)

15 g monometyylihydratsiinia, 29,5 g oksaalihappoa ja 35 g (β -dimetyyliaminoakryloyyli)metoksi-iminoetikkahapon metyyliesteriä keitetään 30 minuutin ajan 500 ml:ssa metanolia. Jäähdytyksen ja kuiviin haihduuttamisen jälkeen jäännös jaetaan eetteriin ja kyllästettyyn natriumkloridiliuokseen ja eetterifaasi haihduutetaan. Jäljelle jäänyt öljy kromatografoidaan 2,5 mg:lla silikageeliä, jolloin saadaan (1-metyylipyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahapon metyyliesteri (väritön öljy).

NMR (CDCl_3 , ppm δ): 7,42 (d, 1,8Hz); 6,32 (d, 1,8Hz, 1H); 4,08 (s, 3H, NCH_3); 4,02 (s, 3H, NOCH_3); 3,91 (s, 3H, COOCH_3). Saadaan myös (1-metyylipyratsolyyli-3)etikkahapon metyyliesteri, sp. 160-165°.

NMR (CDCl_3 , ppm δ): 7,33 (d, 2,5Hz, 1H); 6,57 (d, 2,5Hz, 1H); 3,99 (s, 3H, NOCH_3); 3,94 (s, 3H, COOCH_3); 3,88 (s, 3H, NCH_3). Tämä emäksinen hydrolyysi tuottaa (1-metyylipyratsolyyli-5)-metoksi-iminoetikkahappoa, sp. 155-158°.

N) (3-furylideenihydratsinopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappo (esimerkkiin 17)

Liuos, joka sisältää 2,27 g (3-hydratsinopyratsolyyli-5)-metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteriä ja 15 g natriumasetattia 100 ml:ssa 50 % etanolia, sekoitetaan 960 mg:aan furfuraalia. 20 minuutin kuluttua seos haihduutetaan tyhjöissä ja jäännös sekoitetaan ja saadut kiteet suodatetaan pois, jolloin saadaan otsiköyhdiste.

NMR (CDCl_3): 1,30 (t, 3H); 3,9 (s, 3H); 4,3 (q, 2H); 6,0 (s, 1H); 6,4 (m, 3H); 7,2 (d, 1H); 7,55 (s, 1H); 9,10 (sb, 1H).

Vapaa happo voidaan saada emäksisellä hydrolyysillä.

O) 3-amino-2-(N-isobutylioksikarbonyyli)pyratsolyyli-5)-metoksi-iminoetikkahappo (esimerkkiin 18)

a) (3-aminopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteri

Liuokseen, joka sisältää 100 mg (3-atsidopyratsolyyli-5)-metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteriä ja 200 mg trietyyliaminiä 20 ml:ssa metanolia, lisätään tipoittain sekoittaen 250 mg

propaani-1,3-ditiolia. 5 minuutin reaktioajan kuluttua seos haihdutetaan tyhjössä ja jäännös sekoitetaan di-isopropyylieetteriin ja suodatetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$): 3,93 (s, 3H); 4,9 (sb, 4H); 5,7 (s, 1H).

b) (3-amino-2-(N-isobutyrylioksikarbonyyli)pyratsolyyli-5)-metoksi-iminoetikkahappo

Seosta, joka sisältää 1 g (3-aminopyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteriä, 40 ml vettä, 5 ml metanolia ja 225 ml litiumhydroksidia, sekoitetaan 90 minuutin ajan huoneen lämpötilassa, tehdään sitten happamaksi pH:hon 2,0 lisäämällä IR 120 ioninvaihdinta ja suodatetaan. Suodos lyofilisoidaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$): 3,93 (s, 3H); 4,9 (sb, 4H); 5,7 (s, 1H).

c) 3-amino-2-(N-isobutyrylioksikarbonyyli)pyratsolyyli-5-metoksi-iminoetikkahappo

Seokseen, joka sisältää 1,34 g (3-aminopyratsolyyli-5)-metoksi-iminoetikkahappoa, 2,36 g trietyyliamiinia ja 60 ml metyleenidikloridia, lisätään tiipoittain 4° :ssa liuos, joka sisältää 2,19 g kloorimuuraishaishapon isobutyryliesteriä 10 ml:ssa dikloorimetaania. 3 tunnin kuluttua 4° :ssa seos uutetaan vedellä ja vesifaasi tehdään happameksi pH:hon 2,5 HCl:llä. Saadut kiteet erotetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$): 0,90 (s, 3H); 1,0 (s, 3H); 1,0 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 4,15 (d, 2H); 5,55 (s, 1H); 6,05 (sb, 3H).

P) (5-atsido-1-metyylipyratsolyyli-3)metoksi-iminoetikkahappo (esimerkkiin 19)

a) (3-atsido-1-metyylipyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteri ja (5-atsido-1-metyylipyratsolyyli-3)-metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteri

Liukokseen, joka sisältää 1,2 g (3-atsidopyratsolyyli-5)-metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteriä 100 ml:ssa tetrahydrofuraa, lisätään huoneen lämpötilassa 250 mg 50 % natriumhydridiä ja 10 minuutin reaktioajan kuluttua 5 ml metyylijodidia. Edelleen 20 minuutin kuluttua seos haihdutetaan tyhjössä ja jäännös otetaan etyyliasetaattiin. Seos ravistellaan 0,5N HCl:n kanssa ja kerran 10 % NaHCO_3 :n kanssa ja sitten natriumkloridiliuoksen kanssa. Orgaaninen faasi kuivataan MgSO_4 :llä ja haihdutetaan

tyhjössä. Öljyinen kiteinen jäännös kromatografoidaandikloorime-
taanilla eluoiden piihapolla, jolloin saadaan otsikkoyhdisteet.
(3-atsido-1-metyylipyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahapon etyyli-
esteri sp. 45°:

NMR (CDCl₃): 1,34 (t, 3H); 3,95 (s, 3H); 4,00 (s, 3H);
4,32 (q, 2H); 5,86 (s, 1H).

(5-atsido-1-metyylipyratsolyyli-3)metoksi-iminoetikkahappo
etyyliesteri, sp. 106-107°:

NMR (CDCl₃): 1,4 (t, 3H); 3,6 (s, 3H); 3,95 (s, 3H);
4,35 (a, 2H); 6,25 (s, 1H).

b) (5-atsido-1-metyylipyratsolyyli-3)metoksi-iminoetikka-
happo

Liuokseen, joka sisältää 4 g (5-atsido-1-metyylipyratso-
lyyli-3)-metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteriä 17 ml:ssa metano-
lia, lisätään liuos, joka sisältää 950 mg litiumhydroksidia liuo-
tettuna 130 ml:aan vettä. 4 tunnin reaktioajan kuluttua seos se-
koitetaan riittävään määrään ioninvaihdinta pH:n saattamiseksi
2,3:ksi. Seos erotetaan lasinsiruilla ja suodos haihdutetaan
tyhjössä, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 145-150°.

NMR (CDCl₃/DMSO): 3,55 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 6,26 (s, 1H);
7,22 (sb, 2H).

Q) (3-sulfonyylimetyylipyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikka-
happo (esimerkkiin 20)

Liuokseen, joka sisältää 1,21 g (3-merkaptometyylipyratso-
lyyli-5)metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteriä 40 ml:ssa etikka-
happoa, lisätään tipoittain sekoittaen huoneen lämpötilassa liuos,
joka sisältää 2,6 g KMnO₄ 40 ml:ssa vettä. 40 minuutin kuluttua
rikkidioksidia lisätään muodostuneen manganidioksidin pelkistämi-
seksi ja seos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös sekoitetaan veteen ja
natriumbikarbonaattiin ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen
faasi kuivataan MgSO₄:llä ja haihdutetaan tyhjössä, jolloin saa-
daan otsikkoyhdisteen etyyliesteri öljynä.

NMR (CDCl₃): 1,4 (t, 3H); 3,24 (s, 3H); 4,03 (s, 3H);
4,45 (a, 2H); 7,0 (s, 1H).

Vapaa karboksyylihappo voidaan saada tämän emäksisellä hydro-
lyysillä.

R) (3-atsido-1-metyylipyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappo (esimerkkiin 25)

Liuokseen, joka sisältää 4 g (3-atsido-1-metyylipyratsolyyli-5)-metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteriä, lisätään 950 mg litiumhydroksidia liuotettuna 130 ml:aan vettä. 4 tunnin kuluttua seos sekoitetaan riittävään määrään ioninvaihdinta pH:n saattamiseksi 2,3:ksi. Seos suodatetaan lasinsirujen läpi ja haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 153-157°.

S) (3-amino-1-metyylipyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappo (esimerkkiin 26)

a) (3-amino-1-metyyli-pyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappo etyyliesteri

Liuokseen, joka sisältää 4 g (3-atsido-1-metyylipyratsolyyli-5)-metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteriä 50 ml:ssa metanolia, lisätään tipoittain 10°:ssa sekoittaen 1,76 g trietyyliamiinia ja sitten 1,89 g 1,3-propaaniditiolia. 2 tunnin kuluttua kiteinen aine erotetaan lasinsiruilla. Emäneste haihdutetaan tyhjössä. Jäljelle jäänyt kiteinen aine käsitellään lasinsiruilla pienen etanolimäärän kanssa ja suodos haihdutetaan ja jäännös kuivataan tyhjössä, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 81-83°.

b) (3-amino-1-metyylipyratsolyyli-5)metoksi-iminoetikkahappo

Liuokseen, joka sisältää 3 g (3-amino-1-metyylipyratsolyyli-5)-metoksi-iminoetikkahapon etyyliesteriä 50 ml:ssa metanolia, lisätään 940 mg litiumhydroksidia liuotettuna 50 ml:aan vettä. 2 tunnin reaktioajan kuluttua liuokseen sekoitetaan ioninvaihdinta, kunnes pH on 2,5. Ioninvaihdin suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

T) (5-amino-1-metyylipyratsolyyli-3)metoksi-iminoetikkahappo (esimerkkiin 27)

Otsikkoyhdiste saadaan analogisella tavalla yllä kohdalla s) kuvatun kanssa.

a) (5-amino-1-metyylipyratsolyyli-3)metoksi-iminoetikkahappo, sp. 85°

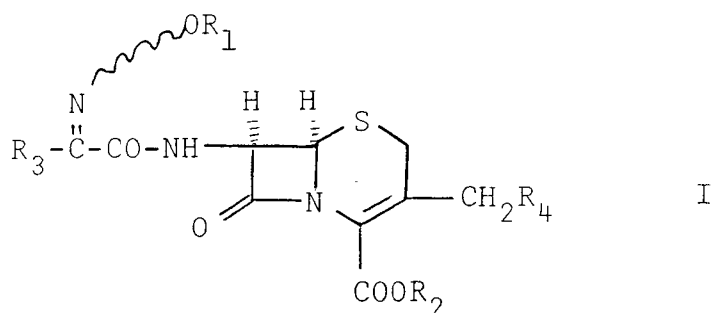
b) (5-amino-1-metyylipyratsolyyli-3)metoksi-iminoetikkahappo

Esimerkki 44:

Esimerkin 41 tai 43 kuvaaman kanssa analogisella tavalla voidaan esimerkkien 36, 3, 40 ja 23 yhdisteet saada oleellisesti syn -isomeerisessä muodossa.

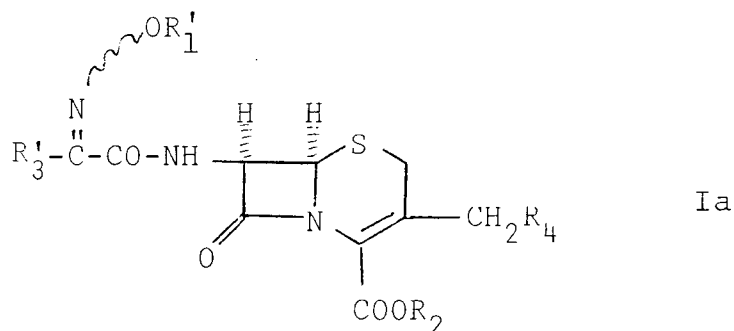
Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kefalosporaa-nihappojohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on I

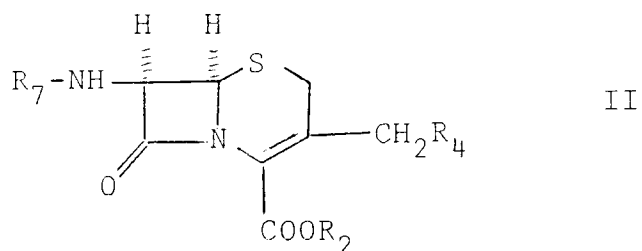


jossa R_1 on vetyatomi, C_{1-4} -alkyyli-, fenyyli- C_{1-4} -alkyyli-, karb- C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyyli-, C_{2-5} -alkanoyyli-, C_{1-4} -alkoksikarbonyyli-, C_{1-4} -alkoksi- C_{1-4} -alkyyli-, hydroksi- C_{1-4} -alkyyli-, syano- C_{1-4} -alkyyli- tai karbamoyyli- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, R_2 on vetyatomi, pivaloyylioksimetyyli- tai helposti lohkeavan, farmaseuttisesti hyväksyttävän esteriryhmän jäännös, R_3 on pyratsolyyliradikaali, substituoimaton tai mono- tai di-substituoitu C_{1-4} -alkyyli-, fenyyli-, C_{1-4} -alkoksi-, C_{1-4} -alkyyli-
 lilio-, karboksi-, karboksi- C_{1-4} -alkyyli-, karbamoyyli-, karba-
 moyyli- C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkyyli-sulfonyyli-, atsid-, C_{2-6} -
 alkanoyyliamino-, C_{1-4} -alkoksikarbonyyliamino-, bentsyylikarbonyyliamino-,
 hydratsino, C_{2-5} -alkanoyylihydratsin-, tai C_{1-4} -alkylideeni-
 hydratsinoryhmällä tai fenylideenihydratsinoryhmällä, jossa fe-
 nyyliydin on substituoimaton tai substituoitu NH_2 -, C_{1-4} -alkoksi-
 tai C_{1-4} -alkyyli-, furylideenihydratsino-, karb- C_{1-4} -alkoksi-
 ryhmällä tai ryhmällä R_5R_6N -, jossa R_5 ja R_6 , jotka voivat olla
 samoja tai erilaisia, tarkoittavat vetyatomia tai C_{1-4} -alkyyli-
 ryhmää, sillä edellytyksellä, että pyratsolirenkaan typpi-
 atomit ja 4-asema ovat joko substituoimattomat tai substituoituneet C_{1-4} -
 alkyyli-, fenyyli- tai karb- C_{1-4} -alkoksiryhmällä, ja R_4 on
 vetyatomi, asetoksi-, karbamoyylioksi- tai ryhmä -S-Rh, jossa
 Rh on heterosyklinen radikaali,
 ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistami-
 seksi, t u n n e t t u siitä, että

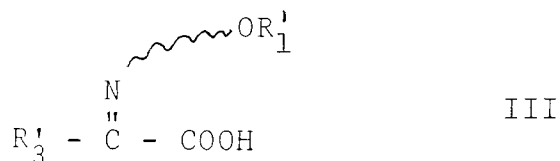
a) sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on Ia



jossa R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, R_1' tarkoittaa samaa kuin R_1 , paitsi ettei se saa olla karboksi- C_{1-4} -alkyyli-ryhmä, ja R_3' tarkoittaa samaa kuin R_3 , paitsi ettei se saa olla karboksi-, karboksi- C_{1-4} -alkyyli-, amino-, mono- C_{1-4} -alkyyliamino-, hydratsino- tai aminofenylideenihydratsino-substituoitu pyratsolyyli-ryhmä, yhdiste, jonka kaava on II

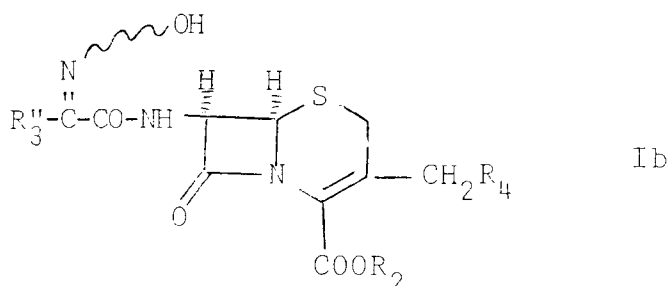


jossa R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja R_7 on vetyatomi tai aminon suojaryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on III

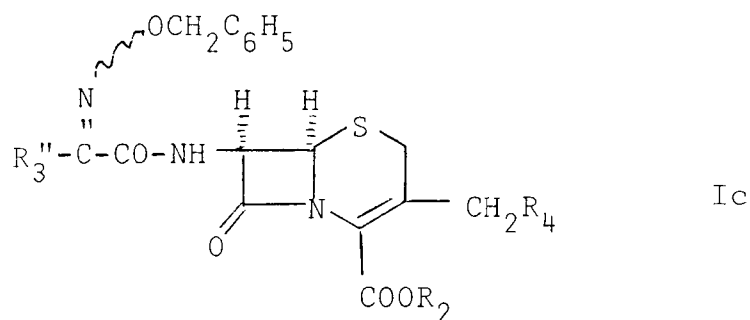


jossa R_1' ja R_3' tarkoittavat samaa kuin R_1 ja R_3 tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa,

b) sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on Ib

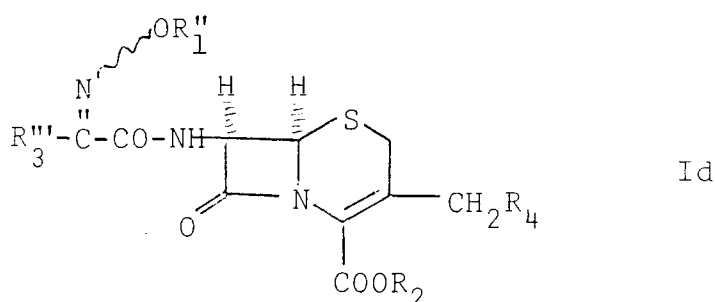


jossa R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja R_3'' tarkoittaa samaa kuin R_3 , paitsi ettei se saa olla atsid- tai asyyli-amino-substituoitu pyratsolyyliryhmä, yhdiste, jonka kaava on Ic



jossa R_2 , R_3'' ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, hydrataan,
c) sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on

Id



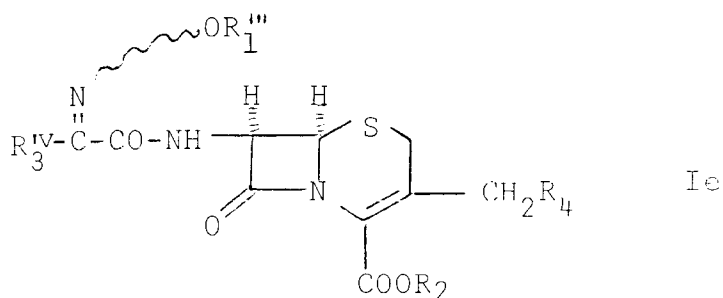
jossa R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä,

ja joko R_1'' on karboksi- C_{1-4} -alkyyli ja

R_3''' tarkoittaa samaa kuin R_3 , paitsi ettei se saa olla R_5R_6N -karbamoyyli- tai karbamoyyli- C_{1-4} -alkyyli-substituoitu pyratsolyyliryhmä,

tai R_1'' on sama kuin R_1 , joka on määritelty patenttivaatimuksessa 1, paitsi ettei se saa olla karbamoyyli- C_{1-4} -alkyyli-

ja R_3''' on karboksi- tai karboksi- C_{1-4} -alkyyli-substituoitu pyratsolyyliryhmä, yhdiste, jonka kaava on Ie



jossa R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja joko

R_1''' on karbamoyyli- C_{1-4} -alkyyyliryhmä ja

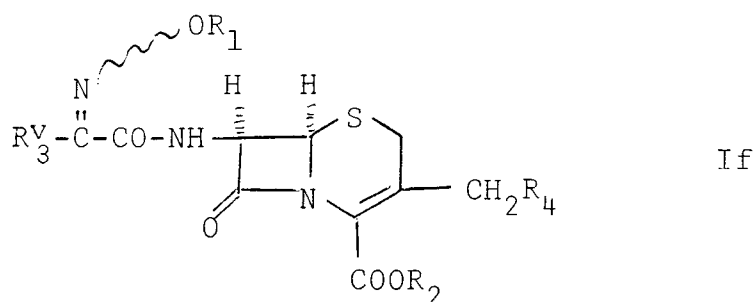
R_3^V tarkoittaa samaa kuin R_3 , paitsi ettei se saa olla R_5R_6N -substituoitu pyratsolyyliryhmä,

tai R_1''' tarkoittaa samaa kuin R_1 ja

R_3^V on karbamoyyli- tai karbamoyyli- C_{1-4} -alkyyli-substituoitu pyratsolyyliryhmä, hydrolysoidaan,

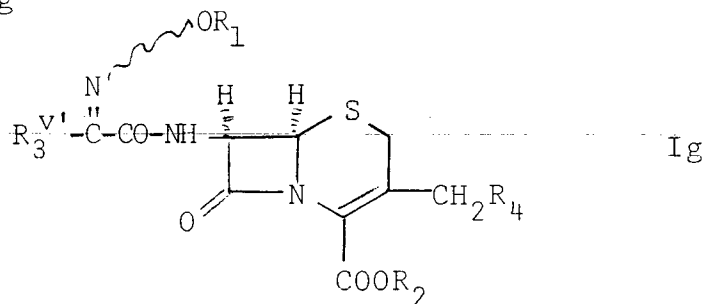
d) sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on

If



jossa R_1 , R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja

R_3^V tarkoittaa samaa kuin R_3 , paitsi että pyratsolyyliradikaali sisältää vähintään yhden $-NH_2$ substituentin, hydrataan yhdiste, jonka kaava on Ig

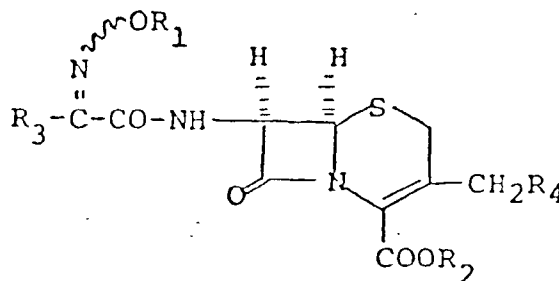


jossa R_1 , R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä ja $R_3^{V'}$ tarkoittaa samaa kuin R_3 , paitsi että pyratsolyyliradikaali sisältää vähintään yhden atsido- tai bentsyylioksikarbonyyliamino-substituentin,

ja että saatu syn/anti-isomeeriseos haluttaessa erotetaan kromatografisesti tai käsitellään β -laktamaasilla, jota seuraa syn-isomeerin eristäminen.

PATENTKRAV

1. Föreningar med formeln I,



där R_1 är väte, alkyl, fenylalkyl, karbalkoxialkyl, acyl, karboxialkyl, alkoxialkyl, hydroxialkyl, cyanoalkyl eller karbamidoalkyl,

R_2 är väte, pivaloyloximetyl eller resten av en lätt spjälkbar estergrupp,

R_3 är en pyrazolylgrupp, som är osubstituerad eller mono- eller disubstituerad med alkyl, fenyl, alkoxi, alkyltio, karboxi, karboxialkyl, karbamido, karbamidoalkyl, alkylsulfonyl, azido, acylamino, hydrazino, acylhydrazino, alkylidenhydrazino, fenyldenhydrazino, vari fenylnärnan är osubstituerad eller substituerad med NH_2 , lägre alkoxi eller lägre alkyl, furylidenhydrazino, karbalkoxi eller en grupp R_5R_6N- , vari R_5 och R_6 är lika eller olika och är väte eller alkyl, förutsatt att kväveatomerna och 4-ställningen i pyrazolkärnan antingen är osubstituerade eller substituerade med alkyl, fenyl eller karbalkoxi,

och R_4 är väte, acetoxi, karbamoyloxi eller $-S-Rh$, vari Rh är en heterocyklisk grupp,

och farmaceutiskt godtagbara salter därav.

2. Föreningar enligt patentkravet 1 i syn-isomer form eller i form av syn/anti-isomera blandningar, i vilka syn-isomeren dominerar.

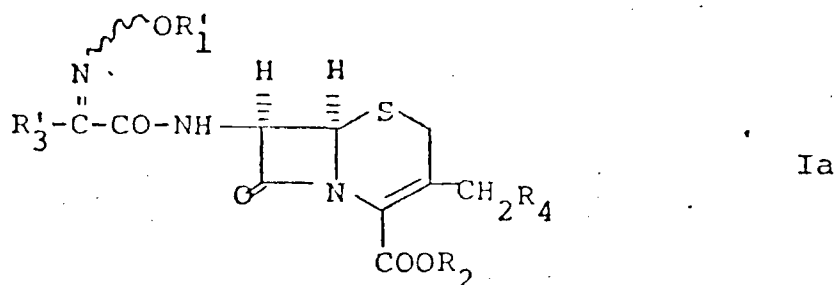
3. Förening enligt patentkravet 1,

k ä n n e t e c k n a d av att den är 7- $\{((\text{pyrazolyl-3})\text{-syn-metoxiimino})\text{acetyl-amino}\}$ -3-desacetoxi-3-(1-metyl-tetrazolyl-5-tio)cefalosporansyra-natriumsalt.

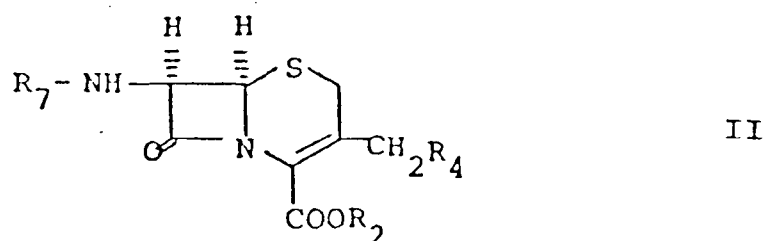
4. Förening enligt patentkravet 1,

k ä n n e t e c k n a d av att den är 7- $\{((\text{pyrazolyl-3})\text{-syn-metoxiimino})\text{acetyl-amino}\}$ -3-desacetoxi-3-(1-metyltetrazolyl-5-tio)cefalosporansyra-pivaloyloxi-metylester.

5. Förening enligt patentkravet 1,
k ä n n e t e c k n a d av att den är 7- { ((pyrazolyl-3)-syn-karbetoximetoxi-
imino)acetylamino } -3-desacetoxi-3-(1-metyl-tetrazolyl-5-tio)cefalosporansyra.
6. Förening enligt patentkravet 1,
k ä n n e t e c k n a d av att den är 7- { ((pyrazolyl-3)-syn-karbetoximetoxi-
imino)acetylamino } -3-desacetoxi-3-(1-metyltetrazolyl-5-tio)cefalosporansyra-
pivaloyloxi- metylester.
7. Förening enligt patentkravet 1,
k ä n n e t e c k n a d av att den är 7- { ((pyrazolyl-3)-syn-karboxamidometoxi-
imino)acetylamino } -3-desacetoxi-3-(1-metyl-tetrazolyl-5-tio)cefalosporansyra.
8. Kemoterapeutisk komposition,
k ä n n e t e c k n a d av att den innehåller en verksam mängd av en förening
enligt patentkravet 1 i förening med ett kemoterapeutiskt godtagbart spädnings-
medel eller bärare.
9. Sätt att framställa föreningar enligt patentkravet 1,
k ä n n e t e c k n a t av att man
a) framställer en förening med formeln Ia,



där R_2 och R_4 har den i patentkravet 1 angivna innebörden,
 R_1 har samma betydelse som R_1 , definierad i patentkravet 1, med undantag av
 att den inte kan vara karboxialkyl, och R_3 har samma betydelse som R_3 ,
 definierad i patentkravet 1, med undantag av att den inte kan vara karboxi-,
 karboxialkyl-, amino-, monoalkylamino-, hydrazino- eller aminofenyliden-
 hydrazino-substituerad pyrazolyl,
 genom att låta en förening med formeln II,



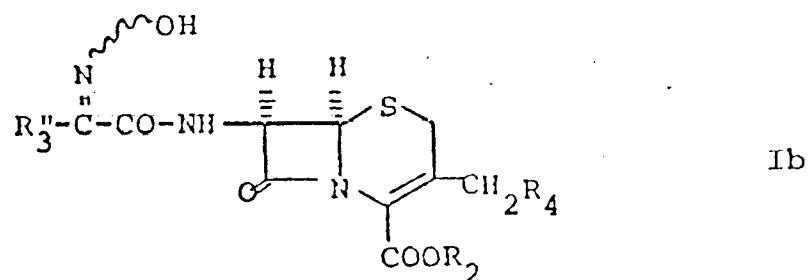
där R_2 och R_4 har den i patentkravet 1 angivna innebörden, och R_7 är väte eller en aminoskyddsgrupp,

reagera med en förening med formeln III,

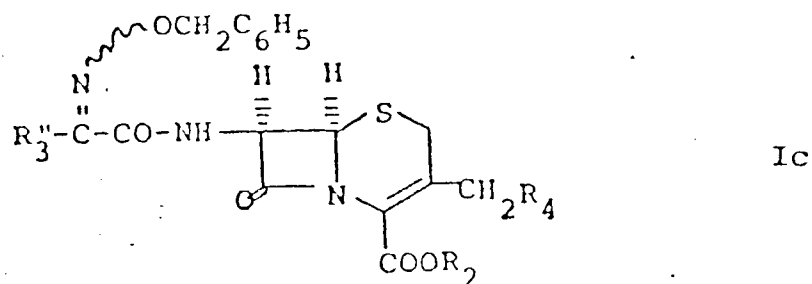


där R_1 och R_3 har den i patentkravet 1 angivna innebörden, eller ett reaktivt derivat därav,

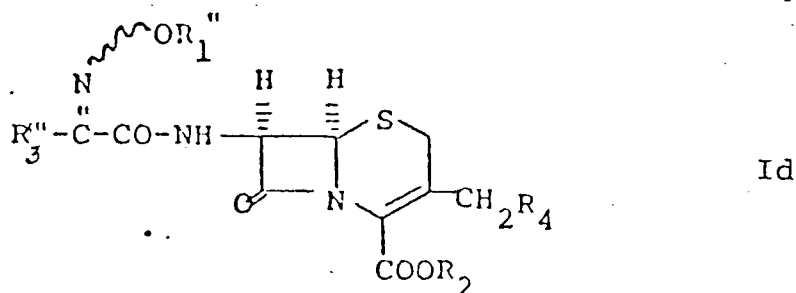
b) framställer en förening med formeln Ib,



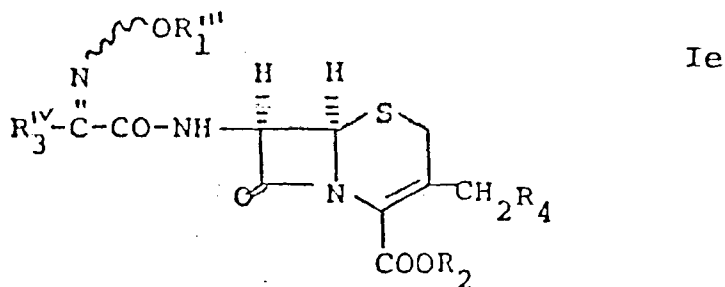
där R_2 och R_4 har den i patentkravet 1 angivna innebörden och R_3'' har samma betydelse som R_3 , definierad i patentkravet 1, med undantag av att den inte kan vara azido- eller acylamino-substituerad pyrazolyl, genom att hydrera en förening med formeln Ic,



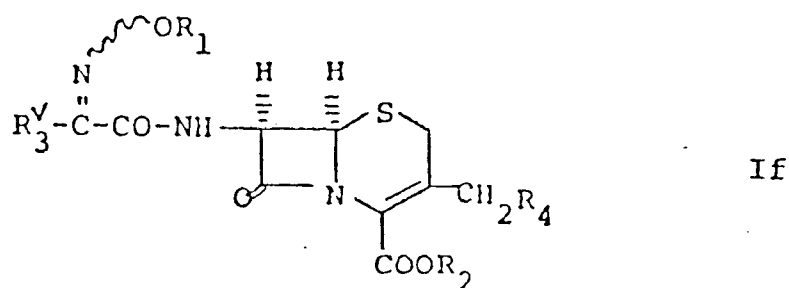
där R_2 , R_3'' och R_4 har den i patentkravet 1 angivna innebörden,
c) framställer en förening med formeln Id,



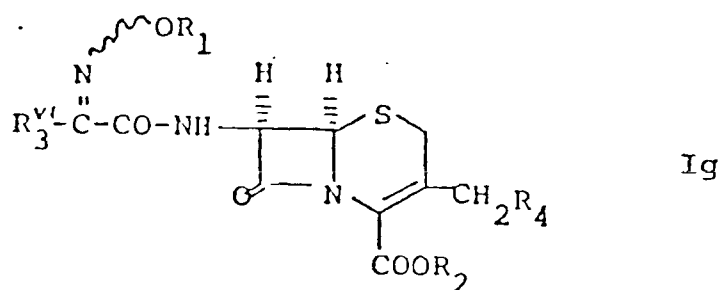
där R_2 och R_4 har den i patentkravet 1 angivna innebörden,
och antingen R_1'' är karboxialkyl, och R_3''' är samma som R_3 , definierad i patentkravet 1, med undantag av att den inte kan vara R_5R_6N -, karbamido- eller karbamidoalkyl-substituerad pyrazolyl,
eller R_1'' är samma som R_1 , definierad i patentkravet 1, med undantag av att den inte kan vara karbamidoalkyl, och
 R_3''' är karboxi- eller karboxialkyl-substituerad pyrazolyl,
genom att hydrolysera en förening med formeln Ie,



där R_2 och R_4 har den i patentkravet 1 angivna innebörden, och
antingen R_1''' är karbamidoalkyl, och R_3'''' är samma som R_3 , definierad i patentkravet 1, med undantag av att den inte kan vara R_5R_6N -substituerad pyrazolyl,
eller R_1''' är samma som R_1 , definierad i patentkravet 1, och R_3'''' är karbamido- eller karbamidoalkyl-substituerad pyrazolyl,
eller
d) framställer en förening med formeln If,



där R_1 , R_2 och R_4 har den i patentkravet 1 angivna innebörden, och R_3^V är samma som R_3 , definierad i patentkravet 1, med undantag av att pyrazolylgruppen innehåller minst en $-NH_2$ -substituent, genom att hydrera en förening med formeln Ig,



där R_1 , R_2 och R_4 har den i patentkravet 1 angivna innebörden, och R_3^{VI} är samma som R_3 , definierad i patentkravet 1, med undantag av att pyrazolylgruppen innehåller minst en azido- eller bensyloxikarbonylamino-substituent.

10. Sätt att framställa föreningar enligt patentkravet 1 i väsentligen syn-isomerisering,

k ä n n e t e c k n a t av att man underkastar en syn/anti-isomer blandning av en förening enligt patentkravet 1 för kromatografisk separation eller för behandling med ett β -laktamas, följt av isolering av syn-isomeren.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US P 4007174 (30=D 5011/80)

P 4076936 (CC=D 581/80)

Merkitse hakemusjulkaisu (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

17.9-86 Anna-Ch. Kallsten-Sjöström
Allekirjoitus