

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 834413 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **834413**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D501/24

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **02.12.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.12.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.06.1984**

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

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

06.12.1982	GB	8234755	05.01.1983	GB	8300122
28.06.1983	GB	8317496	08.11.1983	GB	8329768

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd, No. 3, 4-chome, Dosho-machi, Higashi-ku Osaka-shi, Osaka-fu, Japan, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Takaya, Takao, Japan, JAPAN, (JP)

2 • Masugi, Takashi, TOWN UNKNOWN, JAPAN, (JP)

3 • Ogino, Takashi, TOWN UNKNOWN, JAPAN, (JP)

4 • Takasugi, Hisashi, Japan, JAPAN, (JP)

5 • Yamanaka, Hideaki, Japan, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

Uudet kefeemiyhdisteet ja menetelmä niiden valmistamiseksi.

Nya kefemföreningar och förfarande för deras framställning.

01.02.84

Uudet kefeemiyhdisteet ja niiden valmistusmenetelmät. -
 Nya kefemkompositioner och förfarande för deras framställning.

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat uudet kefeemiyhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat. Tarkemmin sanoen sen kohteena ovat uudet kefeemiyhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, joilla on antimikrobiaalisia aktiivisuuksia, näiden yhdisteiden valmistusmenetelmät, näitä sisältävä farmaseuttinen seos ja tämän terapeuttinen käyttömenetelmä hoidettaessa ihmisten ja eläinten infektioitauteja.

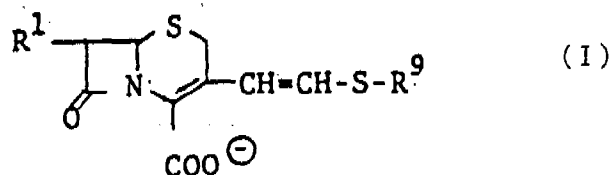
Esillä olevan keksinnön eräänä tavoitteena on siten tuoda esiin uudet kefeemiyhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jotka yhdisteet ovat erittäin aktiivisia monia patogeenisia mikro-organismeja vastaan.

Esillä olevan keksinnön tavoitteena on edelleen tuoda esiin uusien kefeemiyhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistusmenetelmiä.

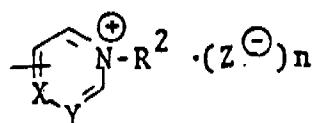
Esillä olevan keksinnön tavoitteena on edelleen tuoda esiin farmaseuttinen seos, joka aktiivisina ainesosina sisältää näitä uusia kefeemiyhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Esillä olevan keksinnön tavoitteena on edelleen tuoda esiin menetelmä, jolla hoidetaan patogeenisten bakteereiden aiheuttamia ihmisten ja eläinten infektioitauteja.

Kohteena olevat kefeemiyhdisteet ovat uusia. Ne voidaan esittää seuraavalla yleiskaavalla (I):



jossa R^1 on amino tai asyyliamino; ja
 R^9 on ryhmä, jonka kaava on:



jossa R^2 on orgaaninen ryhmä,

X on CH tai N,

Z on happotähde

Y on CH tai N ja n on 0; tai

Y on N^+-R^2 , jossa R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä
 ja n on 1,

tai ryhmä, jonka kaava on:

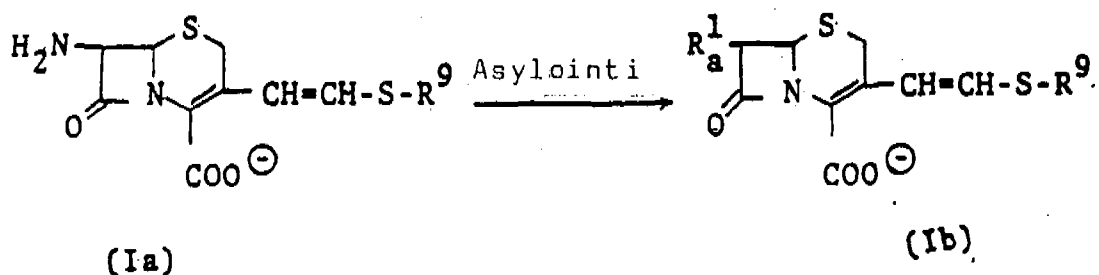


jossa R^{10} on alempi alkyyli ja

A on alempi alkyleeni.

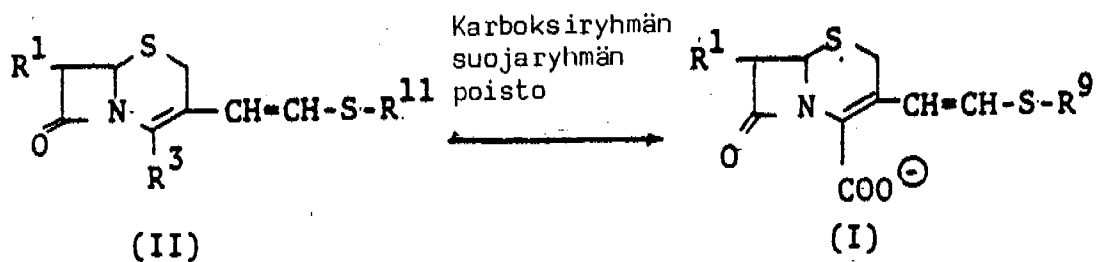
Esillä olevan keksinnön mukaisesti voidaan uudet kefeemiyhdisteet (I) valmistaa eri menetelmillä, joita on havainnollistettu seuraavissa kaavioissa:

Menetelmä 1



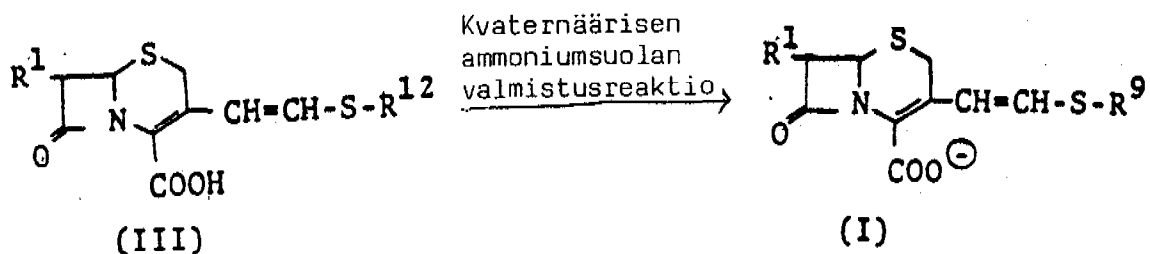
tai sen reaktiivinen
 johdos amiiniryhmässä
 tai sen suola

tai sen suola

Menetelmä 2

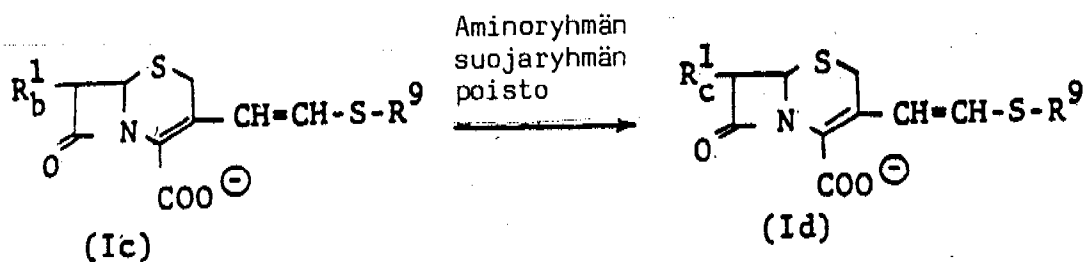
tai sen suola

tai sen suola

Menetelmä 3

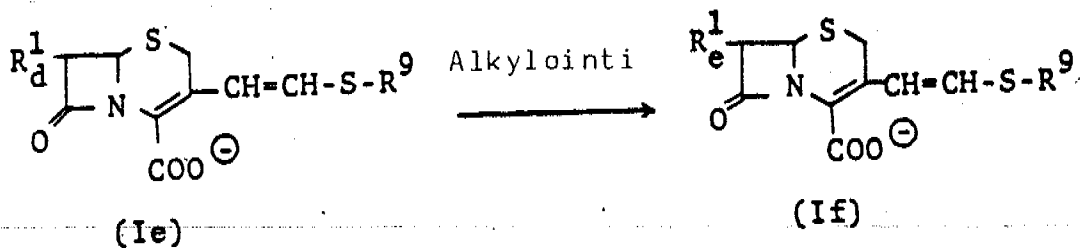
tai sen suola

tai sen suola

Menetelmä 4

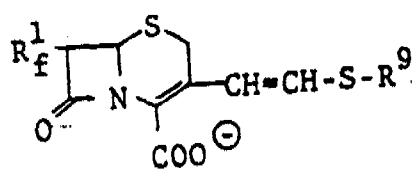
tai sen suola

tai sen suola

Menetelmä 5

tai sen suola

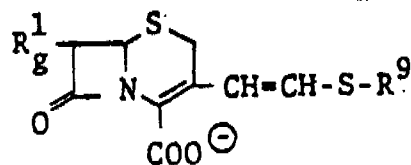
tai sen suola

Menetelmä 6

(Ig)

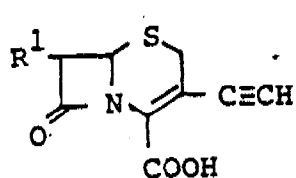
tai sen suola

Karboksiryhmän
suojaryhmän
poisto



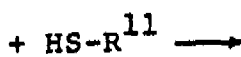
(Ih)

tai sen suola

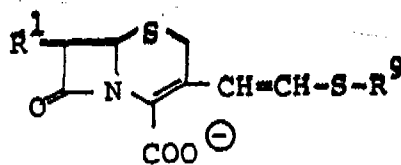
Menetelmä 7

(VIII)

tai sen suola

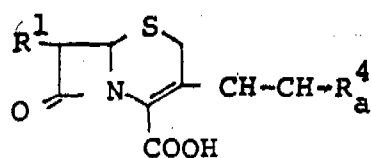


(XIVa)

tai sen
suola

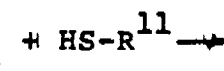
(I)

tai sen suola

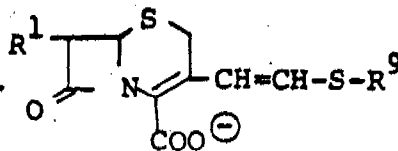
Menetelmä 8

(VIc)

tai sen suola



(XIVa)

tai sen
suola

(I)

tai sen suola

joissa R¹ ja R⁹ tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä;

R¹ on asyyliamino;

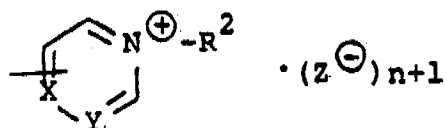
R¹ on asyyliamino, jossa on suojattu aminoryhmä;

R¹ on asyyliamino, jossa on aminoryhmä;

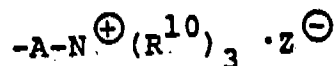
R¹ on suojattu karboksi;

R_a^4 on ryhmä, joka voidaan substituoida kaavan -S- R^9 ,
jossa R^9 tarkoittaa samaa kuin edellä, mukaisella
ryhmällä;

R^{11} on ryhmä, jonka kaava on

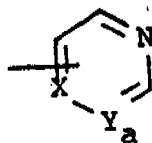


jossa R^2 , X, Z, Y ja n tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,
tai ryhmä, jonka kaava on:



jossa A, R^{10} ja Z tarkoittavat kukin samaa kuin edellä;

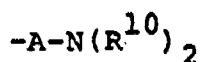
R^{12} on ryhmä, jonka kaava on



jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä, ja

Y_a on CH tai N,

tai ryhmä, jonka kaava on:



jossa A ja R^{10} tarkoittavat kukin samaa kuin edellä;

R_d^1 on asyyliamino, jossa on pyridyyli(alempi)alkoksi-iminoryhmä;

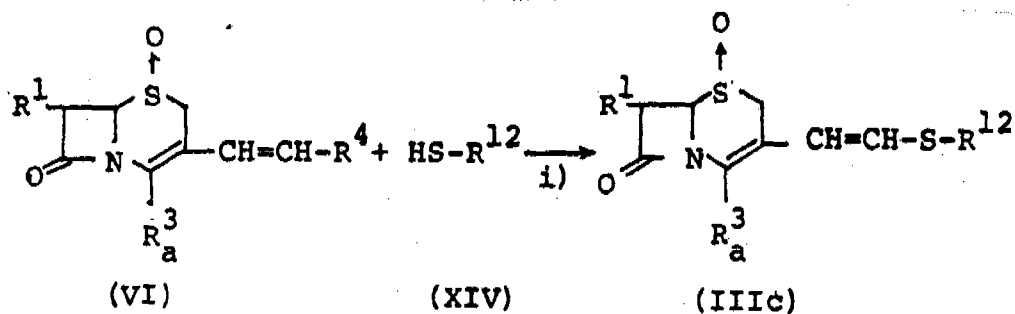
R_e^1 on asyyliamino, jossa on alempi alkyylipyridinio(alempi)-
alkoksi-iminoryhmä;

R_f^1 on asyyliamino, jossa on suojattu karboksi(alempi)alkoksi-
iminoryhmä, suojattu karboksi(alempi)alkenyyliseksi-iminoryhmä
tai suojattu karboksisyklo(alempi)alkoksi-imino; ja

R_g^1 on asyyliamino, jossa on karboksi(alempi)alkoksi-iminoryhmä, karboksi(alempi)alkenyylioksi-iminoryhmä tai karboksi-syklo(alempi)alkoksi-iminoryhmä.

Esillä olevan keksinnön lähtöyhdisteistä ovat yhdisteet (II) uusia, ja nämä voidaan valmistaa seuraavilla kaavioilla havainnollistetuilla menetelmillä.

Menetelmä A-(1)

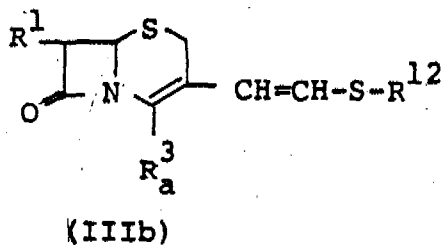


tai sen suola

tai sen
suola

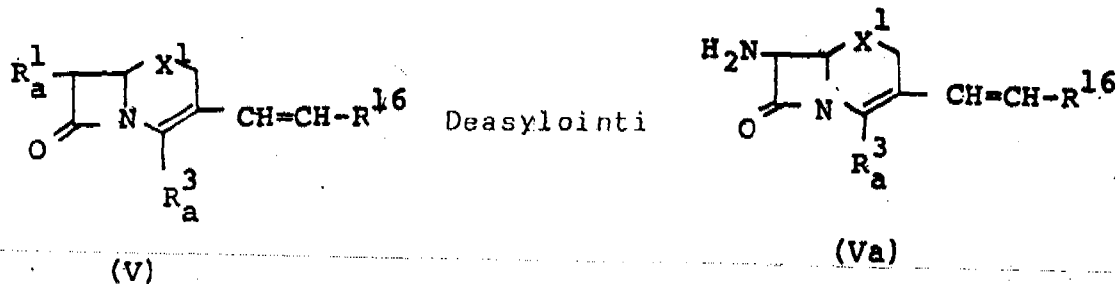
tai sen suola

Pelkistäminen
ii)



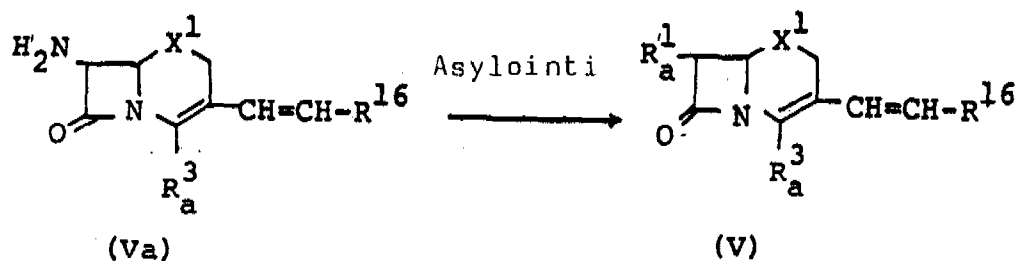
tai sen suola

Menetelmä A-(2)



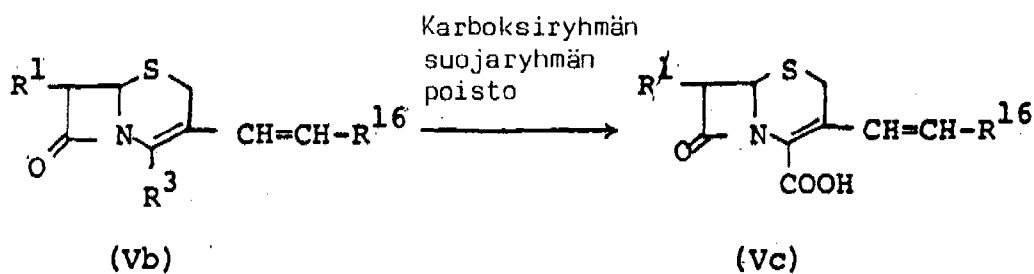
tai sen suola

tai sen suola

Menetelmä A-(3)

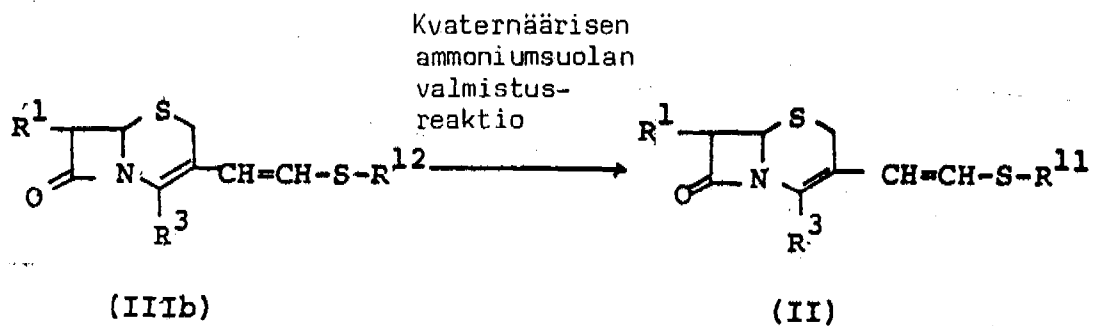
tai sen reaktiivinen
johdos aminoryhmässä
tai sen suola

tai sen suola

Menetelmä A-(4)

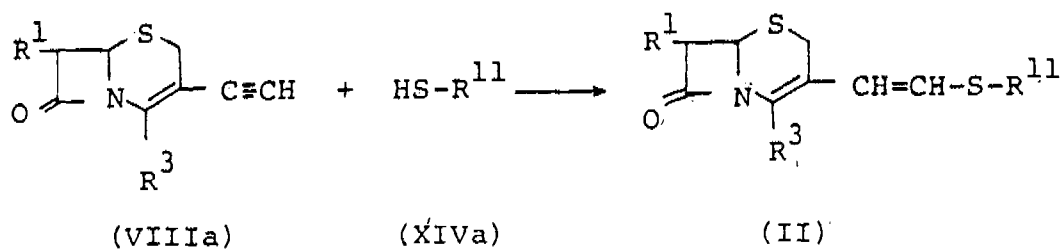
tai sen suola

tai sen suola

Menetelmä B-(1)

tai sen suola

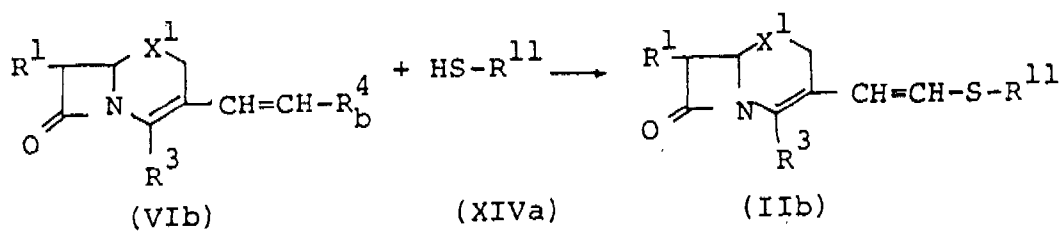
tai sen suola

Menetelmä B-(2)

tai sen suola

tai sen
suola

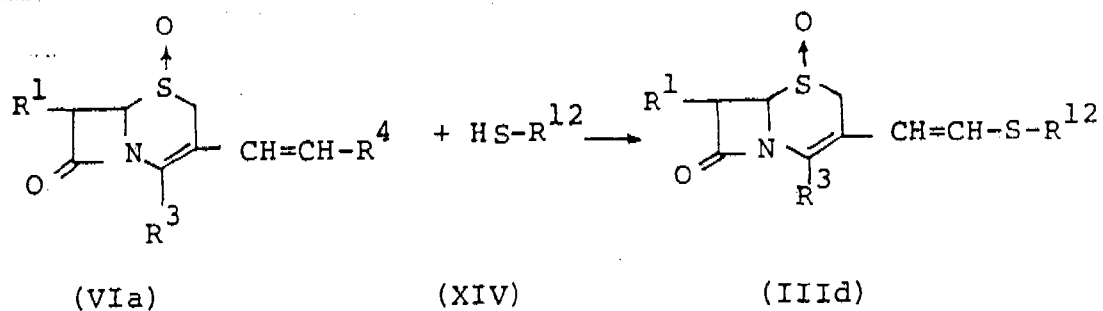
tai sen suola

Menetelmä B-(3)

tai sen suola

tai sen
suola

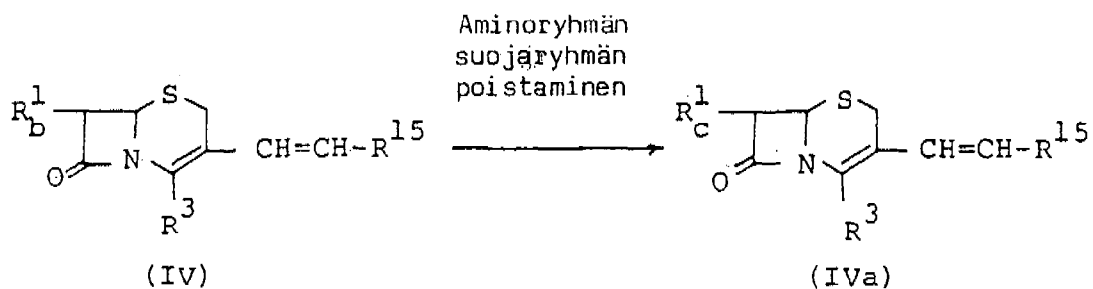
tai sen suola

Menetelmä B-(4)

tai sen suola

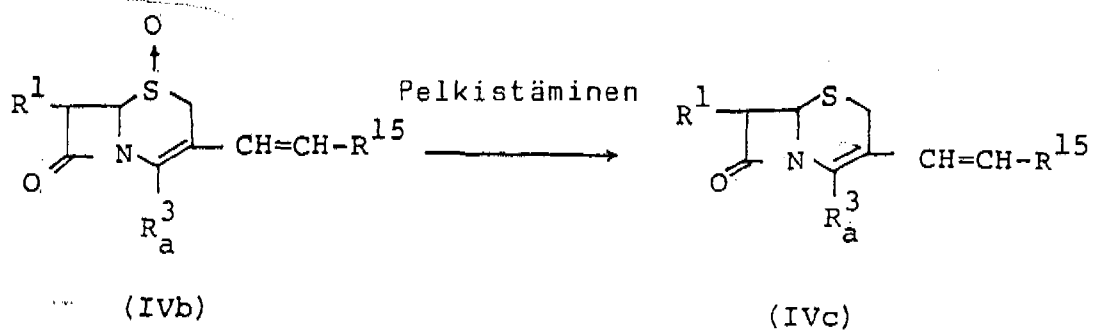
tai sen
suola

tai sen suola

Menetelmä B-(5)

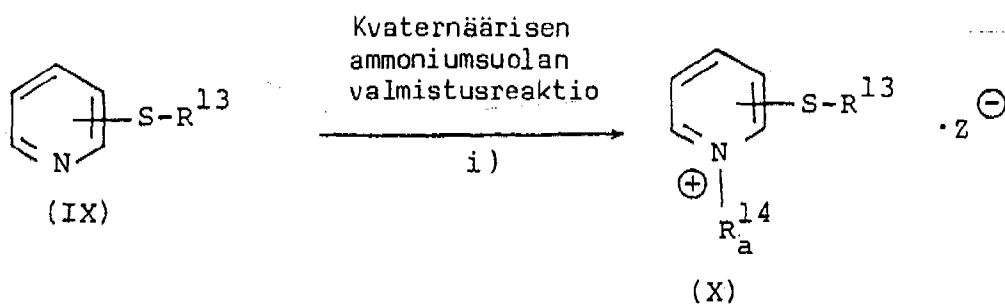
tai sen suola

tai sen suola

Menetelmä B-(6)

tai sen suola

tai sen suola

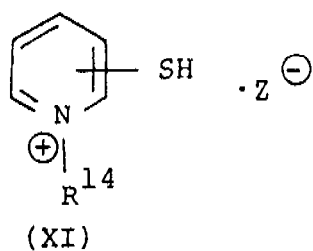
Menetelmä C-(1)

tai sen suola

tai sen suola

Suojaryhmän
poisto

ii)

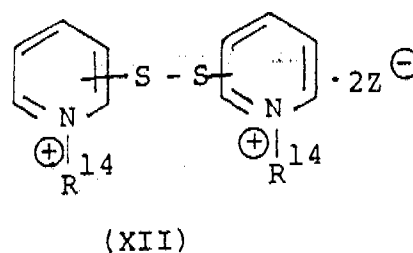
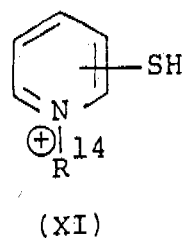


tai sen suola

Menetelmä C-(2)

Disulfidin
valmistusreaktio

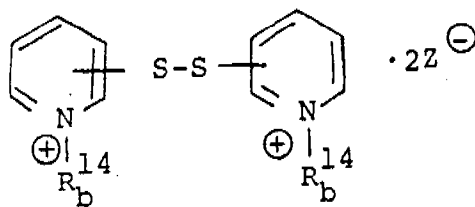
i)



tai sen suola

tai sen suola

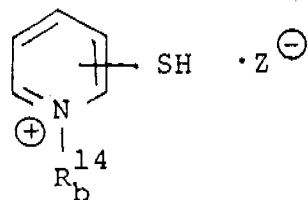
ii')



(XIIa)

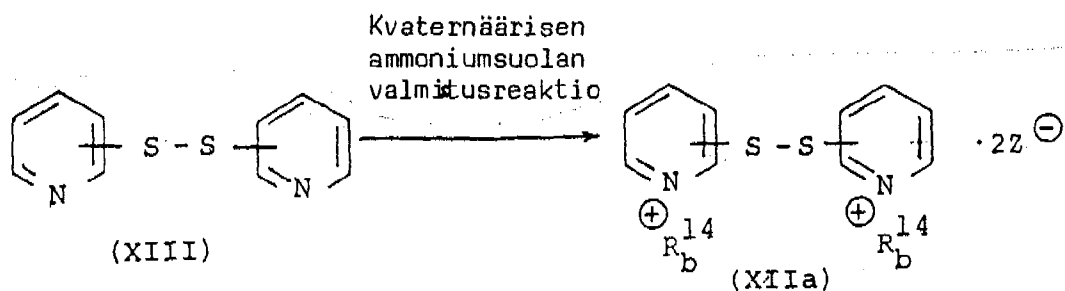
tai sen suola

iii)



(XIa)

tai sen suola

Menetelmä C-(3)

tai sen suola

tai sen suola

joissa R^1 , R_a^1 , R_b^1 , R_c^1 , R^3 , R^{11} , R^{12} ja Z tarkoittavat

kukin samaa kuin edellä;

R_a^3 on karboksi tai suojattu karboksi;

R^{13} on merkaptoryhmän suojaryhmä;

R^{14} on amino(alempi)alkyyli;

R_a^{14} on suojattu amino(alempi)alkyyli;

R_b^{14} on N,N-di(alempi)alkyyliamino(alempi)alkyyli;

R^4 on ryhmä, joka voidaan substituoida ryhmän $-S-R^{12}$, jossa R^{12} tarkoittaa samaa kuin edellä, mukaisella ryhmällä;

R_b^4 on ryhmä, joka voidaan substituoida kaavan $-S-R^{11}$, jossa R^{11} tarkoittaa samaa kuin edellä, mukaisella ryhmällä;

X^1 on $-S-$ tai $\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ -S- \end{array}$;

R^{15} on ryhmä, jonka kaava on $-R^4$ ja $-S-R^{11}$, joissa R^4 ja R^{11} tarkoittavat kukin samaa kuin edellä;

ja R^{16} on ryhmä, jonka kaava on $-R^4$ ja $S-R^{12}$, jossa R^4 ja R^{12} tarkoittavat kukin samaa kuin edellä.

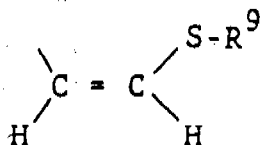
Kohdeyhdisteistä (I), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig)

ja (Ih) ja lähtöyhdisteistä (II), (IIa), (IIb), (III),

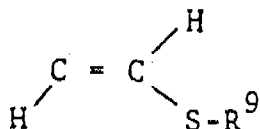
(IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IV), (IVa), (IVb), (IVc),

(V), (Va), (Vb), (Vc), (VI), (VIa), (VIb) ja (VIc) on

huomattava, että nämä kohdeyhdisteet ja lähtöyhdisteet sisältävät cis-isomeerin, trans-isomeerin ja näiden seoksen. Esimerkiksi kohdeyhdisteessä (I) cis-isomeeri tarkoittaa toista geometrista isomeeriä, jonka osittainen rakenne voidaan esittää seuraavalla kaavalla:



(jossa R^9 tarkoittaa samaa kuin edellä), ja trans-isomeeri tarkoittaa toista geometristä isomeeriä, jolla on seuraavan kaavan mukainen osarakenne:



(jossa R^9 tarkoittaa samaa kuin edellä).

Kohdeyhdisteiden (I) sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat tavanomaiset toksittomat suolat. Näihin kuuluvat epäorgaaninen happosuola, esimerkiksi asetaatti, maleaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, formaatti, tolueenisulfonaatti, trifluoriasetaatti jne.), epäorgaaninen happosuola (esimerkiksi hydrokloridi, hydrobromidi, hydrojodidi, sulfaatti, fosfaatti jne.), suola aminohapon kanssa (esimerkiksi arginiini, asparagiinihappo, glutamiinihappo jne.) ja vastaavat.

Seuraavassa on annettu yksityiskohtaisia esimerkkejä eri määritelmistä, joita esillä olevan keksinnön mukaisesti on käytetty esillä olevan patenttijulkaisun eri osissa.

Nimitys "alempi" tarkoittaa 1 - 6 hiiliatomia, ellei toisin ole mainittu.

Nimitys "korkeampi" tarkoittaa 7 - 20 hiiliatomia, ellei

toisin ole mainittu.

Sopiva "asyyli" ja "asyyliosa" edellä mainitussa nimityksessä "asyyliamino" voi olla karbamoyyli, alifaattinen asyyli-ryhmä ja asyyli-ryhmä, joka sisältää aromaattisen renkaan ja jota kutsutaan aromaattiseksi asyyliksi tai heterosyklisen renkaan ja jota kutsutaan heterosykliseksi asyyliksi.

Seuraavassa on annettu sopivia esimerkkejä tästä asyylistä:

Alifaattinen asyyli, kuten alempi tai korkeampi alkanoyyli (esimerkiksi formyyli, asetyyli, sukkinyyli, heksanoyyli, heptanoyyli, stearoyyli jne.);
alempi tai korkeampi alkoksikarbonyyli (esimerkiksi metoksi-karbonyyli, etoksikarbonyyli, t-butoksikarbonyyli, t-pentyyli-oksikarbonyyli, heptyylioksikarbonyyli jne.);
alempi tai korkeampi alkaanisulfonyyli (esimerkiksi metaani-sulfonyyli, etaanisulfonyyli jne.); tai vastaavat;

Aromaattinen asyyli, kuten aroyyli (esimerkiksi bentsoyyli, toluoyyli, naftoyyli jne.);
ar(alempi)alkanoyyli, kuten fenyyli(alempi)alkanoyyli (esimerkiksi fenyyliasetyyli, fenyylipropionyyli jne.);
aryylioksikarbonyyli (esimerkiksi fenoksikarbonyyli, naftyyli-oksikarbonyyli jne.);
aryylioksi(alempi)alkanoyyli (esimerkiksi fenoksiasetyyli, fenoksi-propionyyli jne.);
aryyliyglyoksiloyyli (esimerkiksi fenyyliyglyoksiloyyli, naftyyliyglyoksiloyyli jne.);
areenisulfonyyli (esimerkiksi bentseenisulfonyyli, p-tolu-eenisulfonyyli jne.); tai vastaavat;

Heterosyklinen asyyli, kuten heterosyklinen karbonyyli (esimerkiksi tenoyyli, furooyyli, nikotinoyyli jne.);
heterosyklinen(alempi)alkanoyyli (esimerkiksi tienyyliase-

tyyli, tiatsolyyliasetyyli, tiadiatsolyyliasetyyli, tetratsolyyliasetyyli jne.);

heterosyklinen tio(alempi)alkanoyyli (esimerkiksi tienyyli-tioasetyyli, tiatsolyylitioasetyyli, isotiatsolyylitioasetyyli, tiadiatsolyylitioasetyyli, tetratsolyylitioasetyyli jne);

heterosyklinen glyoksiloyyli (esimerkiksi tiatsolyyli-glyoksiloyyli, tienyyliglyoksiloyyli jne.); tai vastaavat; joissa sopiva heterosyklinen osa nimityksissä "heterosyklinen karbonyyli", "heterosyklinen(alempi)alkanoyyli", "heterosyklinen tio(alempi)alkanoyyli" ja "heterosyklinen glyoksiloyyli" tarkoittaa lähemmin määriteltynä tyydytettyä tai tyydyttämätöntä, monosyklistä tai polysyklistä heterosyklistä ryhmää, jossa on vähintään yksi heteroatomi, kuten happi-, rikki-, typpi- ja vastaava.

Erityisesti hyvänä pidetty heterosyklinen ryhmä voi olla tyydyttämätön 3-8-jäseninen, mieluummin 5- tai 6-jäseninen heteromonosyklinen ryhmä, jossa on 1 - 4 typpi-atomia, esimerkiksi pyrrolyyli, pyrrolinyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, pyridyyli ja sen N-oksidi, dihydropyridyyli, pyrimidyyli, pyratsinyyli, pyridatsinyyli, triatsolyyli (esimerkiksi 4H-1,2,4-triatsolyyli, 1H-1,2,3-triatsolyyli, 2H-1,2,3-triatsolyyli jne.), tetratsolyyli (esimerkiksi 1H-tetratsolyyli, 2H-tetratsolyyli jne), jne;

tyydytetty 3-8-jäseninen (mieluummin 5- tai 6-jäseninen) heteromonosyklinen ryhmä, jossa on 1 - 4 typpi-atomia, esimerkiksi pyrrolidinyyli, imidatsolidinyyli, piperidino, piperatsinyyli jne.;

tyydyttämätön kondensoitu heterosyklinen ryhmä, joka sisältää 1 - 4 typpi-atomia, esimerkiksi indolyyli, isoindolyyli, indolitsinyyli, bentsimidatsolyyli, kinolyyli, isokinolyyli, indatsolyyli, bentsotriatsolyyli jne.;

tyydyttämätön 3-8-jäseninen (mieluummin 5- tai 6-jäseninen) heteromonosyklinen ryhmä, joka sisältää 1 - 2 hiili-atomia ja 1 - 3 hiili-atomia, esimerkiksi oksatsolyyli, isoksatsolyyli, oksadiatsolyyli (esimerkiksi 1,2,4-oksadiatsolyyli,

1,3,4-oksadiatsolyyli, 1,2,5-oksadiatsolyyli jne.), jne;
 tyydyttetty 3-8-jäseninen (mieluummin 5- tai 6-jäseninen
 heteromonosyklinen ryhmä, jossa on 1 - 2 happiatomia ja
 1 - 3 typpiä, esimerkiksi morfolinyyli, sydnonyyli
 jne.);

tyydyttämätön kondensoitu heterosyklinen ryhmä, joka sisältää
 1 - 2 happiatomia ja 1 - 3 typpiä, esimerkiksi bentsoksat-
 solyyli, bentsoksadiatsolyyli jne.;

tyydyttämätön 3-8-jäseninen (mieluummin 5- tai 6-jäseninen)
 heteromonosyklinen ryhmä, jossa on 1 - 2 rikkiä ja
 1 - 3 typpiä, esimerkiksi tiatsolyyli, isotiatsolyyli,
 tiadiasolyyli (esimerkiksi 1,2,3-tiadiatsolyyli, 1,2,4-
 tiadiatsolyyli, 1,3,4-tiadiatsolyyli, 1,2,5-tiadiatsolyyli
 jne.), dihydrotiatsinyyli jne.;

tyydyttetty 3-8-jäseninen (mieluummin 5- tai 6-jäseninen)
 heteromonosyklinen ryhmä, jossa on 1 - 2 rikkiä ja
 1 - 3 typpiä, esimerkiksi tiatsolidinyyli jne.;

tyydyttetty 3-8-jäseninen (mieluummin 5- tai 6-jäseninen)
 heteromonosyklinen ryhmä, jossa on 1 - 2 rikkiä,
 esimerkiksi tienyyli, dihydroditinyyli, dihydroditionyyli
 jne.;

tyydyttämätön kondensoitu heterosyklinen ryhmä, jossa
 on 1 - 2 rikkiä ja 1 - 3 typpiä, esimerkiksi
 bentsotiatsolyyli, bentsotiadiatsolyyli jne.;

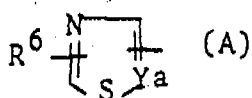
tyydyttämätön 3-8-jäseninen (mieluummin 5- tai 6-jäseninen)
 heteromonosyklinen ryhmä, jossa on happiatomi, esimerkiksi
 furyyli jne.;

tyydyttämätön 3-8-jäseninen (mieluummin 5- tai 6-jäseninen)
 heteromonosyklinen ryhmä, jossa on happiatomi ja 1 - 2
 rikkiä, esimerkiksi dihydro-oksatinyyli jne.;

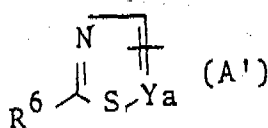
tyydyttämätön kondensoitu heterosyklinen ryhmä, jossa
 on 1 - 2 rikkiä, esimerkiksi bentsotienyyli, bentso-
 ditinyyli jne.;

tyydyttämätön kondensoitu heterosyklinen ryhmä, jossa
 on happiatomi ja 1 - 2 rikkiä, esimerkiksi bents-
 oksatinyyli jne. ja vastaavat.

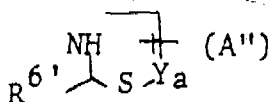
Edellä mainitusta heterosyklisestä ryhmästä on huomattava seuraavat seikat. Siinä tapauksessa, että heterosyklinen ryhmä on spesifisesti diatsolyyli- tai tiadiatsolyyliryhmä, jonka molekyylissä on substituenttina amino tai suojattu amino, tämä tiatsolyyli- tai tiadiatsolyyliryhmä käsittää tautomeeriset isomeerit, jotka aiheutuvat tiatsoli-, tiadiatsolirenkaan spesifisestä käyttäytymisestä. Ts. tämä amino- tai suojattu aminotiatsolyyli- tai tiadiatsolyyliryhmä voidaan esittää kaavalla:



(jossa R^6 on amino tai suojattu amino ja Y_a on CH tai N), ja siinä tapauksessa, että kaavan (A) mukaisella ryhmällä on kaava:

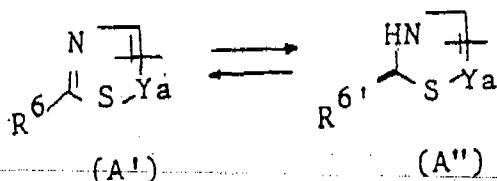


(jossa R^6 ja Y_a tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä), tämä kaavan (A') mukainen ryhmä voidaan vaihtoehtoisesti esittää myös sen tautomeerisellä kaavalla:



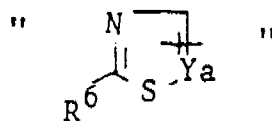
(jossa Y_a tarkoittaa samaa kuin edellä ja $\text{R}^{6'}$ on imino tai suojattu imino).

Ts. kummatkin kaavojen (A') ja (A'') mukaiset ryhmät ovat tautomeerisessä tasapainotilassa, joka voidaan esittää seuraavalla tasapainolla:



(joissa R^6 , Ya ja $R^{6'}$ tarkoittavat kukin samaa kuin edellä).

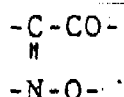
Nämä edellä mainitunlaiset tautomeriatyypit 2-aminotiatsoli- tai tiadiatsoliyhdisteiden ja 2-iminotiatsoliini- tai tiadiatsoliiniyhdisteiden välillä ovat yleisesti alalla tunnettuja. Ammattimiehelle on ilmeistä, että kummatkin tautomeeriset isomeerit ovat tasapainossa ja kumpaankin suuntaan muunnettavissa olevassa tilassa. Siten on ymmärrettävä, että tällaiset isomeerit sisältyvät samaan kategoriaan itse yhdisteen kanssa. Siten kummatkin nämä tautomeeriset muodot selvästikin sisältyvät esillä olevan keksinnön piiriin. Esillä olevassa tekstissä kohdeyhdisteet ja lähtöyhdisteet, jotka sisältävät tällaisten tautomeeristen isomeerien ryhmän, on esitetty vain tarkoituksenmukaisuuden vuoksi käyttämällä yhtä näiden ilmaisutapaa, so. 2-amino(tai suojattu amino)tiatsolyyli tai -tiadiatsolyyli ja kaavaa:



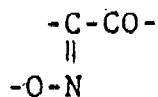
Edellä mainitussa asyyliosassa voi olla 1 - 10 samanlaista tai erilaista sopivaa substituenttia, joita ovat esimerkiksi alempi alkyyli (esimerkiksi metyyli, etyyli jne.); alempi alkoksi (esimerkiksi metoksi, etoksi, propoksi jne.); alempi alkyylitio (esimerkiksi metyylitio, etyylitio jne.); alempi alkyyliamino (esimerkiksi metyyliamino jne.); syklo(alempi)alkyyli (esimerkiksi syklopentyyli, sykloheksyyli jne.); syklo(alempi)alkenyyli (esimerkiksi sykloheksenyyli; sykloheksadienyyli jne.); halogeeni; amino; suojattu amino; hydroksi; suojattu hydroksi; syano; nitro; karboksi; suojattu karboksi; sulfo; sulfamoyyli; imino; okso; amino(alempi)alkyyli (esimerkiksi aminometyyli, aminoetyyli jne.); karbamoyylioksi; ryhmä, jonka kaava on: $=N-OR^7$, jossa R^7 on vety, alempi alkyyli (esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli jne.),

alempi alkenyyli (esimerkiksi vinyyli, allyyli, 2-butenyyli jne.), alempi alkynyyli (esimerkiksi etynyyli, 2-propynyyli jne.), syklo(alempi)alkyyli (esimerkiksi syklopropyyli, sykloheksyyli jne.), ar(alempi)alkyyli, kuten fenyyli(alempi)-alkyyli (esimerkiksi bentsyyli, fenetyyli jne.), karboksi(alempi)alkyyli (esimerkiksi karboksimeetyli, 1-karboksietyyli, karboksipropyyli, karboksibutyli jne.), suojattu karboksi(alempi)alkyyli, hydroksi(alempi)alkyyli (esimerkiksi hydroksimeetyli, hydroksietyyli jne.), karboksi(alempi)-alkenyyli (esimerkiksi karboksivinyyli, karboksiallyyli, karboksi-2-butenyyli jne.), suojattu karboksi(alempi)-alkenyyli, pyridyyli(alempi)alkyyli (esimerkiksi (2-pyridyyli)metyyli, (3-pyridyyli)metyyli jne.) ja alempi alkyyli-pyridinio(alempi)alkyyli (esimerkiksi (1-metyyli-1-pyridinio)-metyyli, (1-metyyli-3-pyridinio)metyyli jne.) tai vastaavat.

Kun asyyliosassa on substituenttina (substituentteina) kaavan =N-OR^7 mukainen ryhmä, jossa R^7 tarkoittaa samaa kuin edellä, kaksoissidoksen läsnäolosta johtuen on olemassa geometrisia isomeerejä (syn- ja anti-isomeerit). Esimerkiksi syn-isomeeri tarkoittaa toista geometrasta isomeeriä, jossa on ryhmä, jonka kaava on:



ja vastaava anti-isomeeri tarkoittaa toista geometrasta isomeeriä, jossa on ryhmä, jonka kaava on:



Sopiva "suojattu amino" voi sisältää asyyliaminon, jossa "asyyli"-osa voi olla sama kuin mitä edellä on mainittu, fosfonoamino, suojattu fosfonoamino, ar(alempi)alkyyliamino, kuten bentsyyliamino, fenetyyliamino, trityyliamino; ja vastaava.

Sopiva "suojattu fosfono" voi olla esteröity fosfono,

jossa esteri voi olla esimerkiksi alempi alkyyliesteri (esimerkiksi metyyliesteri, etyyliesteri, propyyliesteri, isopropyyliesteri, butyyliesteri, isobutyyliesteri, t-butyylie-
steri, pentyyliesteri, t-pentyyliesteri, heksyyliesteri
jne.) tai vastaava.

Sopiva "suojattu hydroksi" voi olla asyylioksi, jossa
"asyyli"-osa voi olla sama kuin mitä edellä on mainittu.

Sopiva "suojattu karboksi" ja "suojattu karboksiosa" nimityk-
sissä "suojattu karboksi(alempi)alkyyli" ja "suojattu
karboksi(alempi)alkenyli" voi olla esteröity karboksi,
jossa "esteröity karboksi" voi olla sama kuin mitä edellä
on mainittu.

Esteröidyn karboksin esteriosasta sopivia esimerkkejä
voivat olla esimerkiksi alempi alkyyliesteri (esimerkiksi
metyyliesteri, etyyliesteri, propyyliesteri, isopropyyli-
esteri, butyyliesteri, isobutyyliesteri, tert-butyylie-
steri, pentyyliesteri, heksyyliesteri, 1-syklopropyylietyyliesteri
jne.), joissa voi olla vähintään yksi sopiva substituentti,
esimerkiksi alempi alkanoyylioksi(alempi)alkyyliesteri
/esimerkiksi asetoksimetyyliesteri, propionyylioksime-
tyyliestesri, butyryylioksimetyyliesteri, valeryylioksi-
metyyliesteri, pivaloyylioksimetyyliesteri, heksanoyyli-
oksimetyyliesteri, 1(tai 2)-asetoksietyyliesteri, 1(tai
2 tai 3)-asetoksi-propyyliesteri, 1(tai 2 tai 3 tai 4)-ase-
toksibutyliesteri, 1(tai 2)-propionyylioksietyyliesteri,
1(tai 2 tai 3)-propionyylioksi-propyyliesteri, 1-(tai 2)-
butyryylioksietyyliesteri, 1(tai 2)-isobutyryylioksi-
etyyliesteri, 1(tai 2)-pivaloyylioksietyyliesteri, 1(tai
2)-heksanoyylioksietyyliesteri, isobutyryylioksimetyyliesteri,
2-etyyli-butyryylioksimetyyliesteri, 3,3-dimetyyli-buty-
ryylioksimetyyliesteri (1(tai 2)-pentanoyylioksietyyliesteri
jne./ alempi alkaanisulfonyyli(alempi)alkyyliesteri (esimer-
kiksi 2-mesylylietyyliesteri jne.), mono(tai di tai tri)-halo-

geeni(alempi)alkyyliesteri (esimerkiksi 2-jodietyyliesteri, 2,2,2-trikloorietyyliesteri jne.), alempi alkoksikarbonyylioksi(alempi)alkyyliesteri (esimerkiksi metoksikarbonyylioksimetyyliesteri, etoksikarbonyylioksimetyyliesteri, 2-metoksikarbonyylioksietyyliesteri, 1-etoksikarbonyylioksietyyliesteri, 1-isopropoksikarbonyylioksietyyliesteri jne.), ftalidylideeni(alempi)alkyyliesteri, tai 5-(alempi alkyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)(alempi)alkyyliesteri /esimerkiksi (5-metyyli-2-okso-1,3-diokso-4-yyli)metyyliesteri, (5-etyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)metyyliesteri, (5-propyyli-2-okso-1,3-dioksol-4-yyli)etyyliesteri jne./; alempi alkenyyliesteri (esimerkiksi vinyyliesteri, allyyliesteri jne.); alempi alkynyyliesteri (esimerkiksi etynyyliesteri, propynyyliesteri jne.); ar(alempi)alkyyliesteri, jossa voi olla vähintään yksi sopiva substituentti (esimerkiksi bentsyyliesteri, 4-metoksibentsyyliesteri, 4-nitrobentsyyliesteri, fenetyyliesteri, trityyliesteri, benshydriyliesteri, bis(metoksifenyyli)metyyliesteri, 3,4-dimetoksibentsyyliesteri, 4-hydroksi-3,5-di-tert-butyylibentsyyliesteri jne.); aryyliesteri, jossa voi olla vähintään yksi sopiva substituentti (esimerkiksi fenyyliesteri, 4-kloorifenyyliesteri, tolyyliesteri, tert-butyylifenyyliesteri, ksylyyliesteri, mesityyliesteri, kumenyyliesteri jne.); ftalidyyliesteri; ja vastaavat.

Suositteluja esimerkkejä edellä mainitusta esteröidystä karboksista ovat alempi alkoksikarbonyyli (esimerkiksi metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli, butoksikarbonyyli, isobutoksikarbonyyli, tert-butoksikarbonyyli, pentyylioksikarbonyyli, tert-pentyylioksikarbonyyli, heksyylioksikarbonyyli, 1-syklopropyylietoksikarbonyyli jne.), ja fenyyli(alempi)alkoksikarbonyyli (esimerkiksi bentsyylioksikarbonyyli, bentshydriylioksikarbonyyli jne.), jossa voi olla nitror ryhmä.

Sopiva "orgaaninen ryhmä" voi olla alempi alkyyli, jossa voi olla sopiva substituentti (substituentteja).

Sopiva "alempi alkyyli" voi olla suora tai haarautunut, 1-6-hiiliatominen, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, t-butyli, pentyyli, heksyyli tai vastaava.

Edellä mainitussa "alemassa alkyyliissä" voi olla 1 - 3 sopivaa substituenttia, kuten amino, hydroksi- di(alempi)alkyyliamino (esimerkiksi dimetyyliamino, dietyyliamino jne.), morfolino, piperatsinyyli, joka on substituoitu alemmalla alkyyllillä (esimerkiksi metyylipiperatsinyyli jne.), piperatsinyylikarbonyyli, joka on substituoitu alemmalla alkyyllillä (esimerkiksi metyylipiperatsinyylikarbonyyli jne.), formimidoyyliamino tai vastaava.

Sopiva "merkptoryhmän suojaryhmä" voi olla aromaattinen asyyli, kuten aroyyli (esmerkiksi bentsoyyli, toluoyyli jne.) tai vastaava.

Sopiva "amino(alempi)alkyyli" voi olla aminometyyli, aminoetyyli, aminopropyyli ja vastaava.

Sopiva "suojaattu amino(alempi)alkyyli" voi olla ftalimidoetyyli, ftalimidopropyyli ja vastaava.

Sopiva "N,N-di(alempi)alkyyliamino(alempi)alkyyli" voi olla N,N-dimetyyliaminoetyyli, n-N-dimetyyliaminopropyyli ja vastaava.

Sopiva "halogeeni" voi olla kloori, bromi, fluori ja jodi.

Sopiva "happotähde" voi olla asyylioksi, atsido, halogeeni ja vastaava, jolloin nimityksen "asyylioksi" asyylioson ja halogeenin suhteen voidaan viitata edellisiin esimerkkeihin.

Sopiva "alempi alkyleeni" voi olla suoraketjuinen tai haarau-

tunut ja 1-6-hiiliatominen, kuten metyleeni, etyleeni, trimetyleeni, propyleeni, butyleeni tai vastaava.

Sopiva R^4 , R_a^4 ja R_b^4 voi olla edellä mainittu happotähde jne.

Sopiva "karboksi(alempi)alkyyli", "pyridyyli(alempi)alkoksi-imino", alempi alkyyli-pyridinio(alempi)alkoksi-imino", "suojattu karboksi(alempi)alkoksi-imino", "suojattu karboksi(alempi)alkenylylioksi-imino", "karboksi(alempi)alkoksi-imino" ja "karboksi(alempi)alkenylylioksi-imino" voi olla ryhmä, johon on edellä viitattu.

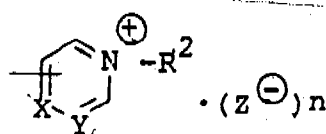
Kohdeyhdisteiden (I) parhaina pidetyt suoritusmuodot ovat seuraavat.

R^1 on parhaiten amino;
 aminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on alempi alkoksi-iminoryhmä;
 aminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on alempi alkenylylioksi-iminoryhmä;
 aminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on alempi alkynylylioksi-iminoryhmä;
 aminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on karboksi(alempi)alkoksi-iminoryhmä;
 aminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on suojattu karboksi(alempi)alkoksi-iminoryhmä, mieluummin alempi alkoksi-karbonyyli(alempi)alkoksi-imino-2-aminotiatsolyyliasetamido ja ar(alempi)alkoksikarbonyyli(alempi)alkoksi-imino-2-aminotiatsolyliasetamido;
 aminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on hydroksi(alempi)alkoksi-iminoryhmä;
 aminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on karboksi(alempi)alkenylylioksi-iminoryhmä;
 aminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on suojattu karboksi(alempi)alkenylylioksi-iminoryhmä, mieluummin aminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on ar(alempi)-

alkoksikarbonyyli(alempi)alkenyylioksi-iminoryhmä;
 aminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on pyridyyli-
 (alempi)alkoksi-iminoryhmä;
 aminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on 1-(alempi
 alkyyli)pyridinio(alempi)alkoksi-iminoryhmä;
 suojattu aminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa
 on alempi alkoksi-iminoryhmä, mieluummin asyyliaminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on alempi alkoksi-
 iminoryhmä, tai ar(alempi)alkyyliaminotiatsolyyli(alempi)-
 alkanoyyliamino, jossa on alempi alkoksi-iminoryhmä;
 suojattu aminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa
 on alempi alkynyylioksi-iminoryhmä, mieluummin ar(alempi)-
 alkyliaminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on
 alempi alkynyylioksi-iminoryhmä;
 suojattu aminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa
 on suojattu karboksi(alempi)alkoksi-iminoryhmä, mieluummin
 asyyliaminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on
 alempi alkoksikarbonyyli(alempi)alkoksi-iminoryhmä, tai
 ar(alempi)alkyyliaminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino,
 jossa on ar(alempi)alkoksikarbonyyli(alempi)alkoksi-
 iminoryhmä;
 suojattu aminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa
 on suojattu karboksi(alempi)alkenyylioksi-iminoryhmä, mie-
 lummin ar(alempi)alkyyliaminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyli-
 amino, jossa on ar(alempi)alkoksikarbonyyli(alempi)alkenyy-
 lioksi-iminoryhmä;
 suojattu aminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa
 on pyridyyli(alempi)alkoksi-iminoryhmä, mieluummin alempi
 alkanoyyliaminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa
 on pyridyyli(alempi)alkoksi-iminoryhmä;
 aminotiadiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on alempi
 alkoksi-iminoryhmä;
 aminotiadiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on alempi
 alkenyylioksi-iminoryhmä;
 aminotiadiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on alempi
 alkynyylioksi-iminoryhmä;
 aminotiadiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on hyd-

roksi(alempi)alkoksi-iminoryhmä;
 aminotiadiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on karboksi-
 (alempi)alkoksi-iminoryhmä;
 suojattu aminotiadiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa
 on alempi alkoksi-iminoryhmä, mieluummin fosfonoaminotia-
 diatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on alempi alkoksi-
 iminoryhmä;
 tiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on karboksi(alempi)-
 alkoksi-iminoryhmä;
 tiadiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on alempi
 alkoksi-iminoryhmä;
 isotiatsolyylitio(alempi)alkanoyyliamino, joka on substituoitu
 vedyllä ja karboksilla;
 aminotiatsolyylihydroksi-substituoitu (alempi)alkanoyyli-
 aminoryhmä;
 dihydro-oksatsinyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on alempi
 alkoksi-iminoryhmä;
 hydroksi ar(alempi)alkanoyyliamino, jossa on alempi alkoksi-
 iminoryhmä;
 aminopyrimidinyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on alempi
 alkenyylioksi-iminoryhmä;
 aminopyridyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on alempi
 alkoksi-iminoryhmä;
 suojattu aminopyridyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on
 alempi alkoksi-iminoryhmä, mieluummin alempi alkanoyyli-
 aminopyridyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on alempi
 alkoksi-iminoryhmä;
 aminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa on karboksi-
 syklo(alempi)alkoksi-iminoryhmä;
 suojattu aminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino, jossa
 on suojattu karboksisyklo(alempi)alkoksi-iminoryhmä, mieluummin
 ar(alempi)alkyyliaminotiatsolyyli(alempi)alkanoyyliamino,
 jossa on alempi alkoksikarbonyylisyklo(alempi)alkoksi-
 iminoryhmä; ja

R⁹ on ryhmä, jonka kaava on:



jossa R^2 on alempi alkyyli, amino(alempi)alkyyli, hydroksi-(alempi)alkyyli, karboksi(alempi)alkyyli, di(alempi)-alkyyliamino(alempi)alkyyli, morfolino(alempi)alkyyli, alempi alkyyliiperatsinyyli(alempi)alkyyli, alempi alkyyliiperatsinyylikarbonyyli(alempi)alkyyli tai formmidoyyliamino(alempi)alkyyli;

X on CH tai N;

Z on halogeeni; ja

Y on CH tai N ja n on 0; tai

Y on N^+-R^2 ja n on 1, tai ryhmä, jonka kaava on
 $-\text{A}-\text{N}^+(\text{R}^{10})_3$

jossa R^{10} on alempi alkyyli ja A on alempi alkyleeni.

Seuraavassa on annettu yksityiskohtaisesti menetelmiä, joilla voidaan valmistaa esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä.

Menetelmä 1:

Kohdeyhdiste (Ib) tai sen suola voidaan valmistaa asyloimalla yhdiste (Ia) tai sen aminoryhmässä sijaitseva johdos tai sen suola.

Yhdisteen (Ia) sopiva reaktiivinen johdos aminoryhmässä voi olla Schiff'in emäs tyyppinen imino tai sen tautomeerinen enamiinityyppinen isomeeri, joka on muodostettu saattamalla yhdiste (Ia) reagoimaan karbonyyliyhdisteen, kuten aldehydin, ketonin tai vastaavan kanssa; silyylijohdos, joka on muodostettu saattamalla yhdiste (Ia) reagoimaan silyyliyhdisteen, kuten bis(trimetyylisilyyli)asetamidin, mono(trimetyylisilyyli)-asetamidin tai vastaavan kanssa; johdos, joka on muodostettu

saattamalla yhdiste (Ia) reagoimaan fosforitrikloridin tai fosgeenin kanssa tai vastaava.

Asylointiaine, jota voidaan käyttää tässä asylointireaktiossa, voi olla tavanomainen, ja se voidaan esittää kaavalla R^5OH (VII) (jossa R^5 on asyyli) tai sen reaktiivinen johdos tai sen suola.

Yhdisteiden (Ia) ja (VII) sopiva suola voi olla happoadditio-suola, kuten orgaanisen hapon suola (esimerkiksi asetaatti, maleaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti jne.) tai epäorgaanisen hapon suola (esimerkiksi hydrokloridi, hydrobromidi, sulfaatti, fosfaatti jne.); metallisuola (esimerkiksi natriumsuola, kaliumsuola, kalsiumsuola, magnesiumsuola jne.; ammoniumsuola; orgaaninen amiinisuola (esimerkiksi trietyyliamiinisuola, disykloheksyyliamiinisuola jne.) ja vastaava.

Yhdisteen (VII) sopiva reaktiivinen johdos voi olla happohalogenidi, happoanhydridi, aktivoitu amidi, aktivoitu esteri ja vastaava. Sopiva esimerkki voi olla happokloridi, happoatsidi; sekahappoanhydridi esimerkiksi seuraavien happojen kanssa: Substituoitu fosforihappo (esimerkiksi dialkyyli-fosforihappo, fenyylifosforihappo, difenyylifosforihappo, dibentsyylifosforihappo, halogenoitu fosforihappo jne.), dialkyylifosforihapoke, rikkihapoke, tiorikkihappo, rikkihappo, alkyylihiilihappo, alifaattinen karboksyylihappo (esimerkiksi pivaliniinihappo, pentaanihappo, isopentaa-nihappo, 2-etyyliyohihappo tai trikloorietikkahappo jne.) tai aromaattinen karboksyylihappo (esimerkiksi bentsoehappo jne.); symmetrinen happoanhydridi; aktivoitu amidi imidatsolin, 4-substituoidun imidatsolin, dimetyylipyratsolin, triatsolin tai tetratsolin kanssa; tai aktivoitu esteri (esimerkiksi syanometyyliesteri, metoksimetyyliesteri, dimetyyli-imino-metyyli $/(CH_3)_2N=CH-/$ esteri, vinyyliesteri, propargyyli-esteri, p-nitrofenyyliesteri, 2,4-dinitrofenyyliesteri,

trikloorifenyyliesteri, pentakloorifenyyliesteri, mesyyli-fenyyliesteri, fenyyliatsofenyyliesteri, fenyyylitioesteri, p-nitrofenyyylitioesteri, p-kresyyylitioesteri, karboksimeyy-litioesteri, pyranyyliesteri, pyridyyliesteri, piperidyyli-esteri, 8-kinolyylitioesteri jne.) tai esteri N-hydroksi-yhdisteen kanssa (esimerkiksi N,N-dimetyylihydroksyyliamiini, 1-hydroksi-2-(1H)-pyridoni, N-hydroksisukkinimidi, N-hydroksi-ftalimidi, 1-hydroksi-6-kloori-1H-bentsotriatsoli jne.) ja vastaava. Nämä reaktiiviset johdokset voidaan harkinnan mukaan valita edellisistä yhdisteistä yhdisteen (VII) laadun perusteella.

Reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, kuten vedessä, asetonissa, dioksaanissa, asetonitriilissä, kloroformissa, metyleenikloridissa, etyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa, etyyliasetaatissa N,N-dimetyyli-formamidissa, pyridiinissä tai missä tahansa muussa orgaanisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon. Näitä tavanomaisia liuottimia voidaan käyttää myös seoksena veden kanssa.

Kun yhdistettä (VII) käytetään reaktiossa vapaassa happomuodossa tai suolamuodossa, reaktio suoritetaan parhaiten tavanomaisen kodensointiaineen läsnäollessa, joita ovat esimerkiksi N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidi; N-sykloheksyyli-N'-morfolinoetyylikarbodi-imidi; N-sykloheksyyli-N'-(4-dietyyliaminosykloheksyyli)karbodi-imidi; N,N'-dietyyli-karbodi-imidi, N,N'-di-isopropylikarbodi-imidi; N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyli)karbodi-imidi; N,N-karbonyyli-bis-(2-metyyli-imidatsoli); pentametyleeniketeeni-N-sykloheksyyli-imiini; difenyyliketeeni-N-sykloheksyyli-imiini; etoksiasetyyleeni; 1-alkoksi-1-kloorietyleeni; trialkyyli-fosfiitti; etyyli-polyfosfaatti; isopropyli-polyfosfaatti; fosforioksikloridi (fosforyylikloridi); fosforitrikloridi; tionyylikloridi; oksalyylikloridi; trifenyylifosfiini; 2-etyyli-7-hydroksibentsisoksaatsoliumsuola; 2-etyyli-6-(m-

sulfofnyyli)isoksatsoliumhydroksidi-molekyylin sisäinen suola; 1-(p-klooribentseenisulfonyylioksi)-6-kloori-1H-bentsotriatsoli; nk. Vilsmeier'in reagenssi, joka on valmistettu saattamalla dimetyyliformamidi reagoimaan tionyylikloridin, fosgeenin, fosforioksikloridin jne. kanssa; tai vastaava.

Reaktio voidaan suorittaa myös epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen läsnäollessa, joita ovat esimerkiksi alkalimetallibikarbonaatti, tri(alempi)alkyyliamiini, pyridiini, N-(alempi)-alkyyli-morforiini, N,N-di(alempi)alkyylibentsyyliamiini tai vastaava. Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäädyttämällä tai ympäristön lämpötilassa.

Tässä reaktiossa voidaan kohdeyhdisteen (Ib) syn-isomeeri saada parhaiten suorittamalla yhdisteen (Ia) reaktio lähtöyhdisteen (VII) vastaavan syn-isomeerin kanssa.

Menetelmä 2:

Kohdeyhdiste (I) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla karboksiryhmän suojaryhmä yhdisteestä (II) tai sen suolasta.

Yhdisteen (II) sopivan suolan suhteen viitataan yhdisteen (I) yhteydessä esitettyihin esimerkkeihin.

Tässä eliminointireaktiossa voidaan käyttää kaikkia tavallisia menetelmiä, joita käytetään karboksiryhmän suojaryhmän eliminointireaktiossa, esimerkiksi hydrolyysiä, pelkistämistä, eliminointia Lewis-hapolla jne. Kun karboksiryhmän suojaryhmä on esteri, se voidaan poistaa hydrolysoimalla tai eliminoida Lewis-hapon avulla. Hydrolyysi suoritetaan parhaiten emäksen tai hapon läsnäollessa. Sopiva emäs voi olla tavallinen epäorgaaninen emäs tai orgaaninen emäs.

Sopiva happo voi olla orgaaninen happo (esimerkiksi muura-

haishappo, etikkahappo, propionihappo jne.) ja orgaaninen happo (esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo jne.).

Tämä hydrolyysi suoritetaan tavallisesti orgaanisessa liuottimessa, vedessä tai niiden sekaliuottimessa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Tarkoituksenmukaisesti se valitaan karboksiryhmän suojaryhmän ja eliminointimenetelmän perusteella.

Eliminointi Lewis-hapolla suoritetaan parhaiten substituoidun tai substituomattoman ar(alempi)alkyyliesterin poistamiseksi ja saattamalla yhdiste (II) tai sen suola reagoimaan Lewis-hapon kanssa, joita ovat esimerkiksi booritrihalogenidi (esimerkiksi booritrikloridi, booritrifluoridi jne.), titaanitetrahalogenidi (esimerkiksi titaanitetrakloridi, titaanitetrabromidi jne.), tinatetrahalogenidi (esimerkiksi tinatetrakloridi, tinatetrabromidi jne.), alumiinihalogenidi (esimerkiksi alumiinikloridi, alumiinibromidi jne.), trihalogeenietikkahappo (esimerkiksi trikloorietikkahappo, trifluoretikkahappo jne.) tai vastaavat. Tämä eliminointireaktio suoritetaan parhaiten kationisiepparin läsnäollessa (esimerkiksi anisoli, fenoli jne.) ja tavallisesti liuottimessa, kuten nitroalkaanissa (esimerkiksi nitrometaani, nitroetaani jne.), alkyleenihalogenidissa (esimerkiksi metyleenikloridi, etyleenikloridi jne.), dietyylieetterissä, rikkihiilessä tai missä tahansa muussa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon. Näitä liuottimia voidaan käyttää seoksena.

Pelkistävää eliminointia voidaan soveltaa mieluummin sellaisten suojaryhmien poistamiseen kuin halogeeni(alempi)alkyyli (esimerkiksi 2-jodietyyli, 2,2,2-trikloorietyyli jne.)-esteri, ar(alempi)alkyyli (esimerkiksi bentsyyli jne.)-esteri tai vastaava. Eliminointireaktiossa sovellettava pelkistysmenetelmä voi olla esimerkiksi pelkistäminen käyttämällä metallin

(esimerkiksi sinkki, sinkkiamalgaama jne.) tai kromiyhdisteen suolan (esimerkiksi kromi(II)kloridi, kromi(II)asettaatti jne.) ja orgaanisen tai epäorgaanisen hapon (esimerkiksi etikkahappo, propionihappo, suolahappo jne.) yhdistelmää; ja tavanomainen katalyyttinen pelkistäminen tavanomaisen metallikatalyytin (esimerkiksi palladium/hiili, Raney-nikkeli jne.) läsnäollessa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen, ympäristön lämpötilassa tai lämmittäen.

Käsillä oleva karboksiryhmän suojaryhmän eliminointireaktio käsittää tapaukset, joissa jokin muu suojattu karboksi-, asyyliamino- ja/tai suojattu aminoryhmä muuntuu vastaavaksi karboksi- ja/tai aminoryhmäksi reaktion aikana tai tämän menetelmän jälkikäsittelyvaiheen aikana.

Menetelmä 3:

Kohdeyhdiste (I) tai sen suola voidaan valmistaa suorittamalla yhdisteen (III) tai sen suolan kanssa kvaternäärisen ammonium-suolan valmistusreaktio.

Yhdisteen (III) sopivan suolan suhteen voidaan viitata yhdisteen (I) yhteydessä esitettyihin esimerkkeihin.

Aine, jota käytetään tässä kvaternäärisen ammoniumsuolan valmistusreaktiossa, voi olla tavanomainen aine, kuten esimerkiksi mono (tai di)alempi alkyylisulfaatti (esimerkiksi dimetyylisulfaatti jne.), alempi alkyyli alempi alkaanisulfonaatti (esimerkiksi metyyli metaanisulfonaatti, jne.), halogeeni (alempi) alkaani (esimerkiksi bromimetaani, jodimetaani, jodietaani jne.), suojattu karboksi (alempi) alkyylihalogenidi (esimerkiksi bentshydrylibromiasetaatti jne.), amino (alempi) alkyylihalogenidi (esimerkiksi aminoetylibromidi, aminoetylijodidi, aminopropylibromidi, aminopropy-

lijodidi jne.), hydroksi(alempi)alkyylihalogenidi (esimerkiksi 2-hydroksietyylibiromidi, 2-hydroksietyylijodidi jne.), di(alempi)alkyyliamino(alempi)alkyylihalogenidi (esimerkiksi 2-N,N-dimetyyliaminoetyylibromidi, 2-N,N-dimetyyliaminoetyylijodidi, 2-N,N-dimetyyliaminopropyylibromidi, 2-N,N-dimetyyliaminopropyylijodidi jne.), morfolino(alempi)-alkyylihalogenidi (esimerkiksi 2-morfolinoetyylibromidi, 2-morfolinoetyylijodidi jne.), alempi alkyyli-piperatsinyyli-(alempi)alkyylihalogenidi (esimerkiksi 3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)propyylibromidi, 3-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)propyylijodidi, jne.), alempi alkyyli-piperatsinyylikarbo-nyyli(alempi)alkyylihalogenidi (esimerkiksi 1-metyyli-4-piperatsinyylikarbonyylimetyylibromidi, 1-metyyli-4-piperatsinyylikarbonyylimetyylijodidi jne.), (2,2-dietyyli-1,3-dioksolan-4-yyli)metyylitrifluorimetaanin sulfonaatti, tai vastaavat.

Kun tänä aineena käytetään hapon alempaa alkyyliesteriä, reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, kuten vedessä, asetonissa, tetrahydrofuraanissa, etanolissa, eetterissä, dimetyyliformamidissa tai missä tahansa muussa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon.

Tämä reaktio suoritetaan parhaiten tavanomaisen emäksen, kuten epäorgaanisen emäksen tai orgaanisen emäksen läsnäollessa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäädyttämällä - kuumentamalla lähellä liuottimen kiehumispistettä.

Menetelmä 4:

Kohdeyhdiste (Id) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla aminoryhmän suojarahma yhdisteestä (Ic) tai sen suolasta.

Yhdisteen (Ic) sopivan suolan suhteen voidaan viitata

yhdisteen (I) yhteydessä esitettyihin esimerkkeihin.

Eliminointireaktio suoritetaan tavanomaisella menetelmällä, kuten hydrolysoimalla; pelkistämällä; menetelmällä, jossa yhdiste (Ic), jossa suojattu amino-osa on asyyliamino, käsitellään iminohalogenointiaineella, iminoetteröintiaineella ja sen jälkeen tarvittaessa saatu tuote hydrolysoidaan; tai vastaavalla. Hydrolyysi voi olla menetelmä, jossa käytetään happoa tai emästä tai hydratsiinia ja vastaavaa. Nämä menetelmät valitaan poistettavien suojaryhmien laadun perusteella.

Näistä menetelmistä happoa käyttävä hydrolyysi on eräs yleisimmistä ja suositelluimmista menetelmistä poistettaessa sellaisia suojaryhmiä kuin substituoitu tai substituoimaton alkoksikarbonyyli, esimerkiksi tert-pentyylioksikarbonyyli, alempi alkanoyyli (esimerkiksi formyyli, asetyyli jne.), sykloalkoksikarbonyyli, substituoitu tai substituoimaton aralkoksikarbonyyli, aralkyyli (esimerkiksi trityyli), substituoitu fenyyli-, substituoitu aralkylenideeni, substituoitu alkylideeni, substituoitu sykloalkylideeni tai vastaava. Sopiva happo voi olla orgaaninen tai epäorgaaninen happo, kuten muurahaishappo, trifluorietikkahappo, bentseenisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo, suolahappo ja vastaava, ja kaikkein sopivin happo on happo, joka voidaan poistaa reaktioseoksesta tavalliseen tapaan, kuten tislamalla alipaineessa, esimerkiksi muurahaishappo, trifluorietikkahappo, suolahappo jne. Hapot voidaan valita poistettavan suojaryhmän laadun perusteella. Kun eliminointireaktio suoritetaan hapolla, se voidaan suorittaa liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä. Sopivia liuottimia ovat vesi, tavanomainen orgaaninen liuotin tai niiden seos.

Eliminointireaktio, jossa käytetään trifluorietikkahappoa, voidaan suorittaa anisolin läsnäollessa. Hydratsiinia käyttävää hydrolyysiä sovelletaan yleisesti ftaloyyli-, sukkinyyli-tyyppisen aminoryhmän suojaryhmän poistamiseen.

Eliminointia, jossa käytetään emästä, käytetään asyyyliryhmän, kuten trifluoriasetyyliryhmän poistamiseen. Sopiva emäs voi olla epäorgaaninen emäs ja orgaaninen emäs.

Pelkistävää eliminointia sovelletaan yleensä esimerkiksi seuraavien suojaryhmien poistamiseen: halogeenialkoksi-karbonyyli (esimerkiksi trikloorietoksikarbonyyli jne.), substituoitu tai substituoimaton aralkoksikarbonyyli (esimerkiksi bentsyylioksikarbonyyli jne.), 2-pyridyylimetoksi-karbonyyli jne. Sopiva pelkistämistapa voi olla esimerkiksi pelkistäminen alkalimetalliboorihydridillä (esimerkiksi natriumboorihydridi jne.), pelkistäminen metallin (esimerkiksi tina, sinkki, rauta jne.) tai tämän metallin sekä metalli-suolayhdisteen (esimerkiksi kromi(II)kloridi, kromi(II)ase-taatti jne.) ja orgaanisen tai epäorgaanisen hapon (esimerkiksi etikkahappo, propionihappo, suolahappo jne.) yhdistelmällä; ja katalyyttinen pelkistäminen. Sopiva katalyytti on tavanomainen katalyytti, esimerkiksi Raney-nikkeli, platinaoksidi, palladium/hiili ja vastaava.

Suojaryhmistä voidaan asyyyliryhmä yleensä poistaa hydro-lysoimalla. Erityisesti halogeenisubstituoitu - alkoksikar-bonyyli- ja 8-kinolyylioksikarbonyyliryhmät poistetaan tavallisesti käsittelemällä raskasmetallilla, kuten kuparilla, sinkillä tai vastaavalla.

Suojaryhmistä voidaan asyyyliryhmä poistaa myös käsittelemällä iminohalogenointiaineella (esimerkiksi fosforioksikloridi jne.) ja iminoetteröintiaineella, kuten alemmalla alkanolilla (esimerkiksi metanoli, etanoli jne.), ja tarvittaessa sen jälkeen hydrolysoimalla.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Se voidaan valita aminoryhmän suojaryhmän laadun ja edellä mainitun eliminoin-timenetelmän perusteella. Reaktio suoritetaan parhaiten lievissä olosuhteissa, kuten jäähdyttäen tai hieman korote-tussa lämpötilassa.

Esillä oleva keksintö kattaa tapaukset, joissa jokin muu suojattu amino-, suojattu hydroksi- ja/tai suojattu karboksiryhmä muuntuu vastaavaksi aminoryhmäksi, vapaaksi hydroksiryhmäksi ja/tai vapaaksi karboksiryhmäksi reaktion aikana tai menetelmän jälkikäsittelyvaiheen aikana.

Menetelmä 5:

Kohdeyhdiste (If) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (Ie) tai sen suola reagoimaan alemman alkylointiaineen kanssa.

Yhdisteen (Ie) sopivan suolan suuteen voidaan viitata yhdisteen (I) yhteydessä esitettyihin esimerkkeihin.

Tässä alkylointireaktiossa käytettävä alempi alkylointiaine voi olla tavanomainen aine, kuten mono (tai di)alempi alkyylisulfaatti (esimerkiksi dimetyylisulfaatti jne.), alempi alkyyli(alempi)alkeenisulfonaatti (esimerkiksi metyylietaanisulfonaatti jne.), halogeeni(alempi)alkaani (esimerkiksi bromimetaani, jodimetaani, jodietaani jne.) tai vastaava.

Kun alkylointiaineena käytetään hapon alempaa alkyyliesteriä, reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, kuten vedessä, asetonissa, tetrahydrofuraanissa, etanolissa, eetterissä, dimetyyliformamidissa tai missä tahansa muussa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon.

Tämä reaktio suoritetaan parhaiten tavanomaisen emäksen, kuten epäorgaanisen emäksen tai orgaanisen emäksen läsnäollessa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen - kuumentaan lähellä liuottimen kiehumispistettä.

Menetelmä 6:

Yhdiste (Ih) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla yhdisteestä (Ig) tai sen suolasta karboksiryhmän suojaryhmä.

Tämä reaktio voidaan suorittaa samalla tavoin kuin edellä menetelmän 2 yhteydessä mainittu menetelmä.

Tämä karboksiryhmän suojaryhmän poistamisreaktio kattaa tapaukset, joissa asyyliamino- ja/tai suojattu amino-ryhmät muuntuvat vastaavaksi aminoryhmäksi reaktion aikana tai tämän menetelmän jälkikäsittelyvaiheen aikana.

Menetelmä 7:

Kohdeyhdiste (I) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (VIII) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (XIVa) tai sen suolan kanssa.

Yhdisteen (VIII) sopivan suolan suhteen voidaan viitata yhdisteen (I) yhteydessä esitettyihin esimerkkeihin.

Tämä reaktio voidaan suorittaa samalla tavoin kuin jäljempänä mainittu menetelmä A-(1)-i).

Menetelmä 8:

Kohdeyhdiste (I) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (VIc) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (XIVa) tai sen suolan kanssa.

Yhdisteen (VIc) sopivan suolan suhteen voidaan viitata yhdisteen (I) yhteydessä esitettyihin esimerkkeihin.

Tämä reaktio voidaan suorittaa samalla tavoin kuin jäljempänä mainittu menetelmä A-(1)-i).

Tämä reaktio kattaa tapauksen, jossa saatu ryhmää R^2 tarkoittava amino(alempi)alkyyli-ryhmä muunnetaan tavalliseen tapaan formimidoyyliamino(alempi)alkyyli-ryhmäksi.

Tämä keksintö kattaa tapaukset, joissa jokin tautomeerinen isomeeri muuntuu toisen tyyppiseksi isomeeriksi reaktion aikana ja/tai kunkin menetelmän jälkikäsittelyvaiheen aikana.

Kohdeyhdiste (I) voidaan muuntaa tavalliseen tapaan edellä mainituksi farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Seruaavassa on selitetty yksityiskohtaisesti tämän keksinnön mukaisten lähtöyhdisteiden valmistusmenetelmiä.

Menetelmä A - (1)

i) : (VI) + (XIV) $\rightarrow$ (IIIc)

Kohdeyhdiste (IIIc) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (VI) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (XIV) tai sen suolan kanssa.

Yhdisteen (VI) sopivan suolan suhteen voidaan viitata yhdisteen (I) yhteydessä esitettyihin esimerkkeihin.

Yhdisteen (XIV) sopiva suola voi olla alkalimetallisuola (esimerkiksi natriumsuola, kaliumsuola jne.).

Tämä reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, kuten vedessä, fosfaattipuskurissa, asetonissa, kloroformissa, asetonitriilissä, nitrobenseenissä, metyleenikloridissa, etyleenikloridissa, formamidissa, dimetyyliformamidissa, metanolissa, etanolissa, eetterissä, tetrahydrofuraanissa, dimetyyli-sulfoksidissa tai missä tahansa muussa orgaanisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, mieluummin liuottimissa, jotka ovat vahvasti polaarisia. Näistä liuottimista voidaan hydrofiilisiä liuottimia käyttää seoksena

veden kanssa. Reaktio suoritetaan parhaiten suurin piirtein neutraalissa mediumissa. Kun yhdistettä (VI) käytetään vapaassa muodossa, reaktio suoritetaan parhaiten emäksen, esimerkiksi epäorgaanisen emäksen, kuten alkalimetallihydroksidin, alkali-metallikarbonaatin, alkalimetallibikarbonaatin, orgaanisen emäksen, kuten trialkyyliamiinin ja vastaavan läsnäollessa. Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti ympäristön lämpötilassa, lämmittäen tai kuumenteen. Reaktio suoritetaan parhaiten alkalimetallihalogenidin (esimerkiksi natriumjodidi, kaliumjodidi jne.), alkalimetallitiosyanaatin (esimerkiksi natriumtiosyanaatti, kaliumtiosyanaatti jne.) jne. läsnäollessa.

ii) : (IIIc) → (IIIb)

Yhdiste (IIIb) tai sen suola voidaan valmistaa pelkistämällä yhdiste (IIIc) tai sen suola.

Tämä pelkistäminen voidaan suorittaa sellaiseen tavanomaiseen tapaan, jolla $\overset{\uparrow}{-S-}$ muunnetaan -S-ryhmäksi, esimerkiksi käyttämällä fosforitrikloridia, stannokloridin ja asetyylikloridin yhdistelmää, alkalimetallijodidin (esimerkiksi natriumjodidi) ja trihalogeenietikkahappoanhydridin (esimerkiksi trifluorietikkahappoanhydridi jne.) yhdistelmää ja vastaavaa.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, kuten asetonissa, dioksaanissa, asetonitriilissä, dimetyyli-formamidissa, bentseenissä, hekseenissä, kloroformissa, metyleenikloridissa, etyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa, etyyliasetaatissa tai missä tahansa muussa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttämällä tai ympäristön lämpötilassa.

Menetelmä A - (2)

(V) → (Va)

Yhdiste (Va) tai sen suola voidaan valmistaa deasyloimalla yhdiste (V) tai sen suola.

Tämä deasylointireaktio poistetaan tavanomaiseen tapaan, kuten hydrolysoimalla; pelkistämällä; deasyloimalla Lewis-hapolla; deasyloimalla menetelmällä, jossa yhdiste (V) saatetaan reagoimaan iminohalogenointiaineen kanssa ja sen jälkeen iminoetteröintiaineen kanssa, minkä jälkeen tarvittaessa saatu yhdiste hydrolysoidaan; tai vastaavasti.

Näistä menetelmistä parhaana pidetään "deasylointimenetelmää", jossa yhdiste (V) saatetaan reagoimaan iminohalogenointiaineen ja sen jälkeen iminoetteröintiaineen kanssa, minkä jälkeen tarvittaessa saatu yhdiste hydrolysoidaan".

Sopiva iminohalogenointiaine voi olla fosforihalogenidi (esimerkiksi fosforitrikloridi, fosforipentakloridi, fosfortribromidi, fosforipentabromidi jne.), fosforioksikloridi, tionyylikloridi, fosgeeni ja vastaava.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen tai ympäristön lämpötilassa.

Siinä tapauksessa, että yhdisteessä (V) on vapaa karboksiryhmä 4-aemassa, tämä reaktio suoritetaan parhaiten suojaamalla vapaa karboksiryhmä silylointiaineella (esimerkiksi trimetyyllisilylikloridi, trimetyyllisilyliasetamidi, bis(trimetyyllisilyyli)asetamidi jne.) ennen tätä reaktiota.

Sopiva iminoetteröintiaine, joka saatetaan reagoimaan näin saadun reaktiotuotteen kanssa, voi olla alkoholi, metallialkoksidi ja vastaava. Sopiva alkoholi voi olla alkanoli (esimerkiksi metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli, butanoli, t-butanoli, 1,3-butaanidioli jne.), joka voi olla substituoitu alkoksilla (esimerkiksi metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi jne.). Sopiva metallialkoksidi voi olla alkalimetallialkoksidi (esimerkiksi natriumalkoksidi,

kaliumalkoksidi jne.), maa-alkalimetallialkoksidi (esimerkiksi kalsiumalkoksidi, bariumalkoksidi jne.) ja vastaava. Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen tai ympäristön lämpötilassa.

Näin saatu tuote hydrolysoidaan tarvittaessa. Hydrolyysi voidaan suorittaa kaatamalla edellä saatu reaktioseos veteen, mutta veteen voi olla jo etukäteen lisätty hydrofiilistä liuotinta (esimerkiksi metanoli, etanoli jne.) ja emästä (esimerkiksi alkalimetallibikarbonaatti, trialkyyliamiini jne.) tai happoa (esimerkiksi laimea suolahappo, etikkahappo jne.).

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Se voidaan tarkoituksenmukaisesti valita aminoryhmän suojaryhmän laadun ja edellä mainitun eliminointimenetelmän perusteella. Tämä reaktio suoritetaan parhaiten lievissä olosuhteissa, kuten jäähdyttäen, ympäristön lämpötilassa tai hieman korotetussa lämpötilassa.

Tämä keksintö kattaa tapauksen, jossa suojattu karboksi muuntuu reaktion kuluessa tai jälkikäsittelyn aikana vapaaksi karboksiryhmäksi reaktio-olosuhteiden ja suojaryhmien laadun mukaisesti. Hydrolyysi voi olla menetelmä, jossa käytetään happoa tai emästä tai vastaavaa. Nämä menetelmät voidaan valita poistettavien asyyliryhmien perusteella.

Sopiva happo voi olla orgaaninen tai epäorgaaninen happo, esimerkiksi muurahaishappo, trifluorietikkahappo, bentseeni-sulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo, suolahappo ja vastaava. Reaktioon sopiva happo voidaan valita poistettavan asyyliryhmän perusteella. Kun deasylointireaktio suoritetaan hapolla, se voidaan suorittaa liuottimen läsnäollessa tai ilman sitä. Sopivia liuottimia voivat olla orgaaninen liuotin, vesi tai näiden sekaliuotin. Kun käytetään trifluorietikkahappoa, deasylointireaktio suoritetaan parhaiten anisolin läsnäollessa.

Sopiva emäs voi olla esimerkiksi epäorgaaninen emäs, kuten

alkalimetallihydroksidi (esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi jne.), maa-alkalimetallihydroksidi (esimerkiksi magnesiumhydroksidi, kalsiumhydroksidi jne.), alkalimetallikarbonaatti (esimerkiksi natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti jne.), maa-alkalimetallikarbonaatti (esimerkiksi magnesiumkarbonaatti, kalsiumkarbonaatti jne.), alkalimetallibikarbonaatti (esimerkiksi natriumbikarbonaatti, kaliumbikarbonaatti jne.), alkalimetalliasetaatti (esimerkiksi natriumasetaatti, kaliumasettaatti jne.), maa-alkalimetallifosfaatti (esimerkiksi magnesiumfosfaatti, kalsiumfosfaatti jne.), alkalimetallivetyfosfaatti (esimerkiksi dinatriumvetyfosfaatti, dikaliumvetyfosfaatti jne.) tai vastaava, ja orgaaninen emäs, kuten trialkyyliamiini (esimerkiksi trimetyyliamiini, trietyyliamiini jne.), pikoliini, N-metyylipyrrolidiini, N-metyylimorfoliini, 1,5-diatsabisyklo/4,3,0/non-5-eeni, 1,4-diatsabisyklo/2,2,2/oktaani, 1,5-diatsabisyklo/5,4,0/undekeeni-5- tai vastaava. Emästä käytävä hydrolyysi suoritetaan usein vedessä tai hydrofiilisessa orgaanisessa liuottimessa tai näiden sekaliuottimessa.

Pelkistämistapa voi olla esimerkiksi pelkistäminen alkalimetalliboorihydridillä (esimerkiksi natriumboorihydridi jne.), katalyyttinen pelkistäminen ja vastaava.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen - lämmittäen.

Menetelmä A -(3)

(Va) → (Vb)

Yhdiste (Vb) tai sen suola voidaan valmistaa asyloimalla yhdiste (Va) tai sen aminoryhmässä sijaitseva reaktiivinen johdos tai sen suola.

Tämä reaktio voidaan suorittaa samalla tavoin kuin edellä mainittu menetelmä 1.

Menetelmä A - (4)(Vb) → (Vc)

Yhdiste (Vc) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla yhdisteestä (Vb) tai sen suolasta karboksiryhmän suojaryhmä.

Tämä reaktio voidaan suorittaa samalla tavoin kuin edellä mainittu menetelmä 2.

Menetelmä B- (1)(II Ib) - (II)

Kohdeyhdiste (II) tai sen suola voidaan valmistaa suorittamalla yhdisteen (II Ib) tai sen suolan kanssa kvaternäärisen ammonium-suolan valmistusreaktio.

Yhdisteen (II) tai (II Ib) sopivan suolan suhteen voidaan viitata yhdisteen (I) yhteydessä esitettyihin esimerkkeihin.

Tämä reaktio voidaan suorittaa samalla tavoin kuin edellä mainittu menetelmä 3.

Menetelmä B-(2)

Kohdeyhdiste (II) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (VII Ia) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (XIV a) tai sen suolan kanssa.

Yhdisteen (VII Ia) sopivan suolan suhteen voidaan viitata yhdisteen (I) yhteydessä esitettyihin esimerkkeihin.

Tämä reaktio voidaan suorittaa samalla tavoin kuin edellä mainittu menetelmä A-(1)-i).

Menetelmä B-(3)

Kohdeyhdiste (II b) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla

yhdiste (VIb) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (XIVa) tai sen suolan kanssa.

Yhdisteen (VIb) sopivan suolan suhteen voidaan viitata yhdisteen (I) yhteydessä esitettyihin esimerkkeihin.

Tämä reaktio voidaan suorittaa samalla tavoin kuin edellä mainittu menetelmä A-(1)-i).

Menetelmä B-(4):

Kohddehydiste (IIId) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (VIa) tai sen suola reagoimaan yhdisteen (XIV) tai sen suolan kanssa.

Yhdisteen (VIa) sopivan suolan suhteen voidaan viitata yhdisteen (I) yhteydessä esitettyihin esimerkkeihin.

Tämä reaktio voidaan suorittaa samalla tavoin kuin edellä mainittu menetelmä A-(1)-i).

Menetelmä B-(5):

Kohdehydiste (IVa) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla yhdisteestä (IV) tai sen suolasta aminoryhmän suojaryhmä.

Tämä reaktio voidaan suorittaa samalla tavoin kuin edellä mainittu menetelmä 4.

Menetelmä B-(6):

Kohdehydiste (IVc) tai sen suola voidaan valmistaa pelkistämällä yhdiste (IVb) tai sen suola.

Tämä reaktio voidaan suorittaa samalla tavoin kuin edellä mainittu menetelmä A-(1)-ii).

Menetelmä C-(1)-i):

Kohdeyhdiste (X) tai sen suola voidaan valmistaa suorittamalla yhdisteen (IX) tai sen suolan kanssa kvaternäärisen ammonium-suolan valmistusreaktio.

Aine, jota tässä reaktiossa käytetään kvaternäärisen ammonium-suolan valmistamiseen, voi olla tavanomainen aine, kuten N-/2-halogeeni(alempi)alkyyli/ftalimidi (esimerkiksi N-(2-bromietyyli)ftalimidi, N-(2-bromipropyli)ftalimidi jne.) tai vastaava.

Tämä reaktio voidaan suorittaa samalla tavoin kuin edellä mainittu menetelmä 3.

Menetelmä C-(1)-ii):

Kohdeyhdiste (XI) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla yhdisteestä (X) tai sen suolasta suojarahma.

Tämä reaktio voidaan suorittaa samalla tavoin kuin edellä mainittu menetelmä 4.

Menetelmä C-(2)-ii):

Kohdeyhdiste (XII) tai sen suola voidaan valmistaa suorittamalla yhdisteen (XI) tai sen suolan kanssa disulfidin valmistusreaktio.

Tämä reaktio voidaan suorittaa tavanomaiseen tapaan.

Menetelmä C-(2)-iii):

Kohdeyhdiste (XIIa) tai sen suola voidaan valmistaa alkyloimalla yhdisteen (XII) tai sen suolan amino-osa.

Tässä reaktiossa käytettävä aine voi olla tavanomainen,

kuten formaldehydin ja muurahaishapon yhdistelmä tai vastaava.

Menetelmä C-(2)-iii):

Kohdeyhdiste (XIa) tai sen suola voidaan valmistaa suorittamalla yhdisteen (XIIfa) tai sen suolan kanssa tiolin valmistusreaktio.

Tässä reaktiossa käytettävä aine voi olla tavanomainen, kuten trifenyylifosfiini.

Menetelmä C-(3):

Kohdeyhdiste (XIIfa) tai sen suola voidaan valmistaa suorittamalla yhdisteen (XIII) tai sen suolan kanssa kvaternäärisen ammoniumsuolan valmistusreaktio.

Tämä reaktio voidaan suorittaa samalla tavoin kuin edellä mainittu menetelmä 3.

Tämän keksinnön mukaiset kohdeyhdisteet (I) ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat uusia yhdisteitä, joilla on voimakas antibakteerinen aktiivisuus ja jotka estävät hyvin erilaisten patogeenisten mikro-organismien, mukaanlukien gram-positiivisten ja gram-negatiivisten bakteerien kasvua. Ne ovat siten hyödyllisiä antimikrobisina aineina. Terapeuttista käyttöä varten voidaan esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä käyttää tavanomaisena farmaseuttisena valmisteena, joka sisältää aktiivisena ainesosana mainittuja yhdisteitä seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan, kuten orgaanisen tai epäorgaanisen kiinteän tai nestemäisen, oraaliseen, parenteraaliseen tai ulkoiseen antamiseen sopivan apuaineen kanssa.

Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteässä muodossa, kuten kapselina, tablettina, lääkerakeena, voiteena tai lääkepuikkona, tai nestemäisessä muodossa, kuten liuoksena, suspensiona tai emulsiona. Näihin valmisteisiin voidaan

haluttaessa laittaa apuaineita, stabilointiaineita, kostutusaineita tai emulgointiaineita, puskureita ja muita yleisesti käytettyjä lisäaineita, kuten laktoosia, fumaarihappoa, sitruunahappoa, viinihappoa, steariinihappoa, maleiinihappoa, meripihkahappoa, omenahappoa, magnesiumstearaattia, terra-albaa, sakkaroosia, maissitärkkelystä, talkkia, gelatiinia, agaria, pektiiniä, maapähkinäöljyä, oliiviöljyä, kaakaovoita, etyleeniglykolia ja vastaavaa.

Vaikkakin yhdisteiden annostus riippuu potilaan iästä ja tilasta, esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden keskimääräinen yksittäisannos noin 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg ja 1000 mg ovat osoittautuneet tehokkaiksi hoidettaessa patogeenisten bakteereiden aiheuttamia infektioitauteja. Yleisesti sanoen voidaan päivää kohti antaa yhdisteitä välillä 1 mg/painokilo - noin 6000 mg/painokilo tai enemmän.

Kohdeyhdisteen hyödyllisyyden osoittamiseksi seuraavassa on esitetty tyypillisten tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden antimikrobiaalisia aktiivisuuksia.

Pienin estokonsentraatio

(A) Koemenetelmä

Antibakteriaalinen aktiivisuus in vitro määritettiin seuraavassa kuvatulla kaksinkertaisella agarmaljojen laimennusmenetelmällä.

Kunkin koekannan yön yli ikäistä viljelmää tryptikaasi-soijaliemessä (10^8 elävää solua/ml) siveltiin yksi silmukallinen HI-agarille (heart infusion agar), joka sisälsi eri konsentraatioita tyypillistä testattavaa yhdistettä. Pienin estokonsentraatio (MIC) ilmoitettiin ug/ml:na sen jälkeen, kun oli inkuboitu 20 tuntia 37°C :ssa.

(B) Testattavat yhdisteet

(1) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

(2) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(3-aminopropyli)-3-pyridinio/-tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

(3) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyli)-3-pyridinio/-tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

(4) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

(C) Koetulokset

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Koekanta	Testattu yhdiste			
	(1)	(2)	(3)	(4)
Escherichia coli 31	0,025	0,050	0,025	0,100
Klebsiella pneumoniae 20	0,050	0,200	0,100	0,100
Staphylococcus aureus 209P JC-1	0,390	0,200	0,200	0,200

Seuraavien valmistusesimerkkien ja esimerkkien tarkoituksena on havainnollistaa keksintöä yksityiskohtaisemmin.

Keksinnön mukaisten lähtöyhdisteiden valmistaminen

Valmistusesimerkki 1

1) Bentshydryyli 7-tert-butoksikarbonyyliamino-3-(2-tosyyli-oksivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidin (trans-isomeeri) (7 g) ja 3-merkaptopyridiinin (1,33 g) seosta di-isopropyylietyyliamiinia (4,5 g) sisältävässä dimetyyli-formamidissa (50 ml) sekoitettiin ymäraston lämpötilassa 2 tuntia. Saatu liuos kaadettiin jäissä jäähdytetyn veden (200 ml) ja etyyliasetaatin (200 ml) seokseen. Erotettu orgaaninen kerros pestiin peräkkäin vedellä, 10-prosenttisella vesipitoisella suolahapolla ja natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella ja suolaliuoksella. Liuotin haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin bentshydryyli 7-tert-butoksikarbonyyliamino-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidia (trans-isomeeri) (5,2 g).

IR (Nujol): 3400-3200 (leveä), 1780, 1710, 1490 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,42 (9H, s), 3,65 ja 4,57

(2H, ABq, $J=20\text{Hz}$), 5,05 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),

5,78 (1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$), 6,33 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),

6,93 (1H, s), 7,0-8,8 (14H, m)

2) Seuraava yhdiste saatiin valmistusesimerkin 1-1) mukaisella tavalla.

(1) Bentshydryyli 7-tert-butoksikarbonyyliamino-3-/2-(2-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidin (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3400-3200, 1780, 1710, 1700 1550 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 1,50 (9H, s), 3,30, 4,23 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4,50 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,7-5,87 (2H, m), 6,97 (1H, s), 7,0-7,67 (16H, m), 8,43 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

(2) Bentshydriyylä 7-tert-butoksykarbonyyliamino-3-/2-(2-pyrimidinyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksiidi (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3400-3300, 1785, 1710, 1550, 1500 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 1,50 (9H, s), 3,28 ja 4,23 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 5,53 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,7-5,85 (2H, m), 7,03 (1H, s), 7,1-7,67 (14H, m), 8,57 (2H, d, $J=5\text{Hz}$)

(3) Bentshydriyylä 7-tert-butoksykarbonyyliamino-3-/2-(2-pyridinyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksiidi (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3400, 1788, 1710, 1500 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,50 (9H, s), 3,78 ja 4,65 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,85 (1H, dd, $J=5, 10\text{Hz}$), 6,43 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7,03 (1H, s), 7,0-7,8 (12H, m), 8,53 (2H, m), 8,77 (1H, m).

(4) Bentshydriyylä 7-tert-butoksykarbonyyliamino-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksiidi (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3400-3200 (leveä), 1780, 1700, 1490 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 3,72 (2H, d-d, $J=18\text{Hz}$), 4,50 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,67-6,00 (2H, m), 6,27 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6,88 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7,1-7,83 (12H, m), 8,45-8,73 (2H, m).

(5) Bentshydriyylä 7-tert-butoksykarbonyyliamino-3-/2-(2-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksiidi (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1780, 1710, 1570 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 1,55 (9H, s), 3,50 ja 4,35 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 5,83 (2H, m), 6,50 (1H, lev. s), 7,00 (1H, s), 7,05-8,50 (15H, m)

(6) Bentshydriyli 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiat-sol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(5-nitro-2-pyridyyli)-tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri)

Valmistusesimerkki 2

1) Bentshydriyli 7-tert-butoksykarbonyyliamino-3-/2-(3-pyridyyli)-tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidin (trans-isomeeri) (12,3 g) liuokseen dimetyyliformamidissa (70 ml) lisättiin -40°C:ssa fosforitrikloridia (5,5 g). Reaktioseosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen se kaadettiin etyyliasetaatin (200 ml) ja veden (100 ml) seokseen. Erotettu orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 5-prosenttisella vesipitoisella natriumbikarbonaatilla, vedellä ja suolaliuoksella. Liuotin haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin bentshydriyli 7-tert-butoksykarbonyyliamino-3-/2-(3-pyridyyli)-tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaattia (trans-isomeeri) (11,1 g).
IR (Nujol): 3200, 1775, 1710, 1700, 1510 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6) δ : 1,45 (9H, s), 3,64 ja 4,08 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 3,18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 3,50 (1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$), 6,95 (1H, s), 7,0-8,8 (14H, m)

2) Seuraava yhdiste saatiin valmistusesimerkin 2-1) mukaisella tavalla.

(1) Bentshydriyli 7-tert-butoksykarbonyyliamino-3-/2-(2-pyridyyli)-tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1700, 1670 cm^{-1}
NMR (CDCl_3) δ : 1,53 (9H, s), 3,65, 4,1 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$), 5,07 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,50 (1H, dd, $J=5\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 7,00 (1H, s), 7,1-8,0 (15H, m), 8,50 (1H, d, $J=4\text{Hz}$)

(2) Bentshydriyylä 7-tert-butoksikarbonyyliamino-3-/2-(2-pyratsinyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (trans-isomeeri)

IR (Nujol): 3280, 1772, 1703, 1500 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,43 (9H, s), 3,67 ja 4,07 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 5,18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,57 (1H, d, $J=5,8\text{Hz}$), 7,00 (1H, s), 7,0-7,7 (12H, m), 8,02 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,50 (2H, m), 8,70 (1H, m).

(3) Bentshydriyylä 7-tert-butoksikarbonyyliamino-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (cis-isomeeri)

IR (Nujol): 3300, 3200, 1785, 1710, 1525 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 3,82 (2H, b-s), 5,04 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,32-5,72 (2H, m), 6,25 ja 6,78 (1H, dx2, $J=10\text{Hz}$), 7,11-7,83 (2H, m), 8,33-8,78 (2H, m).

(4) Bentshydriyylä 7-tert-butoksikarbonyyliamino-3-/2-(2-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1795, 1715, 1670 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 3,78 (2H, lev. s), 5,00 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,50 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,93 (1H, s), 6,83 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7,10-8,50 (15H, m)

(5) Bentshydriyylä 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(2-dimetyyliaminoetyyli)-tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeri) (trans-isomeeri).

(6) Bentshydriyylä 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(5-nitro-2-pyridyyli)-tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1780, 1680, 1620, 1595, 1570, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,32 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,92 (2H, lev. s),
 4,25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,34 (1H, d, $J=4\text{Hz}$),
 6,00 (1H, d-d, $J=4, 8\text{Hz}$), 7,01 (1H, s),
 7,20-7,91 (12H, m), 8,42 (1H, d, $J=3\text{Hz}$),
 8,57 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 9,26 (1H, d, $J=3\text{Hz}$),
 9,68 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Valmistusesimerkki 3

1) Bentshydriyli 7-tert-butoksykarbonyyliamino-3-/2-(3-pyridiyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatin (trans-isomeeri) (4,7 g) jäädytettyyn liuokseen asetonitriilissä (100 ml) lisättiin p-tolueenisulfonihappoa (5,3 g). Reaktio-seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tuntia. Liuottimen poistamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja 5-prosenttiseen vesipitoiseen natriumbikarbonaattiin. Erotettu orgaaninen kerros pestiin peräkkäin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihdutettiin tyhjiössä. Näin saatiin bentshydriyli 7-amino-3-/2-(3-pyridiyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaattia (trans-isomeeri) (3,2 g).

IR (Nujol): 3200 (leveä), 1770, 1710, 1650 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,60 ja 4,10 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$),
 4,85 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5,08 (1H, d, $J=4\text{Hz}$),
 6,83 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,10 (1H, s), 7,1-8,8
 (16H, m)

2) Seuraava yhdiste saatiin valmistusesimerkin 3-1) mukaisella tavalla.

Bentshydriyli 7-amino-3-/2-(2-pyridiyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 1760-1770, 1710, 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 3,43-3,80 (2H, m), 4,73 (1H, d, $J=4\text{Hz}$),
 5,00 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7,00 (1H, s), 7,1-7,75
 (15H, m), 8,45 (1H, d, $J=4\text{Hz}$)

Valmistusesimerkki 4

Bentshydriyylä 7-tert-butoksykarbonyyliamino-3-/2-(2-pyrimidinyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyalaatti-1-oksidin (trans-isomeeri) (4,8 g) liuokseen N,N-dimetyyliformamidissa (25 ml) lisättiin fosforitrikloridia (0,8 ml) -30°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti -30°C:ssa, minkä jälkeen se kaadettiin etyyliasetaatin (300 ml) ja veden (300 ml) seokseen. Erotettu orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 5-prosenttisellä vesipitoisella natriumbikarbonaatilla, vedellä ja suolaliuoksella. Liuotin haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin bentshydriyylä 7-tert-butoksykarbonyyliamino-3-/2-(2-pyrimidinyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyalaattia (trans-isomeeri), johon lisättiin asetonitriiliä (100 ml) ja p-tolueenisulfonihappoa (3,5 g). Seosta sekoitettiin 2 tuntia 35°C:ssa. Liuottimen poistamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja 5-prosenttiseen vesipitoiseen natriumbikarbonaattiin. Erotettu orgaaninen kerros pestiin peräkkäin vedellä ja suolaliuoksella, ja kuivattiin magnesiumsulfaattilla. Liuotin haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin bentshydriyylä 7-amino-3-/2-(2-pyrimidinyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyalaattia (trans-isomeeri) (2,5 g).
 IR (Nujol): 3300-3400, 1770, 1720, 1560, 1550 cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆) δ : 3,65, 4,04 (2H, ABq, J=18Hz),
 4,8-5,2 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=18Hz), 7,00 (1H, s), 7,17-7,67 (13H, m), 8,68 (2H, d, J=5Hz).

Valmistusesimerkki 5

1) Bentshydriyylä 7-amino-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyalaatin (trans-isomeeri) (3 g) liuokseen tetrahydrofuraanissa (30 ml), joka sisälsi monotrimetyylisilyliasetamidia (5 g), lisättiin sekoittaen -10 - 0°C:ssa 2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetyylikloridi-hydrokloridia (syn-isomeeri) (1,8 g). Reaktioseosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Lisättiin etyyliasetaatia (150 ml) ja pieni määrä vettä, minkä jälkeen

erotettu orgaaninen kerros pestiin peräkkäin kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaatilla ja suolaliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaattilla. Liuotin haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin bentshydriyli 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (3,1 g).

IR (Nujol): 3300, 3150, 1780, 1720, 1680, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,27 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,6-4,2 (2H, m), 4,20 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,85 (1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$), 6,82 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,90 (1H, s), 7,0-7,7 (11H, m), 7,5-8,8 (6H, m), 9,61 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

2) Seuraavat yhdisteet saatiin valmistusesimerkin 5-1 mukaisella tavalla.

(1) Bentshydriyli 7-/2-metoksi-imino-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri (trans-isomeeri)).

IR (Nujol): 3300, 1780, 1700, 1650, 1550 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,92 (3H, s), 3,70 ja 4,15 (2H, ABq, $J=17\text{Hz}$), 5,27 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5,88 (1H, d, $J=4, 8\text{Hz}$), 6,86 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,92 (1H, s), 7,2-8,8 (16H, m), 9,7 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 11,6 (1H, s)

(2) Bentshydriyli 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(2-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol), 3390, 3250, 1760, 1715, 1660, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 9,62 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,48 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 8,12 (2H, lev.s), 7,17-7,78 (14H, m), 7,00 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,97 (1H, s), 5,93 (1H, dd, $J=8\text{Hz}, 5\text{Hz}$), 5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 4,22 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3,93 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$),

1,32 (3H, t, J=7Hz)

(3) Bentshydriyylä 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(2-pyrimidinyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp. 164-167°C (haj.)

IR (Nujol): 330, 3150, 1770, 1720, 1670, 1620 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆) δ : 1,27 (3H, t, J=5Hz), 3,87 (2H, ABq, J=18Hz), 4,20 (2H, q, J=7Hz), 5,28 (1H, d, J=16Hz), 6,93 (1H, s), 7,2-7,6 (11H, m), 8,07 (2H, lev.s), 8,65 (2H, d, J=5Hz), 9,58 (1H, d, J=8Hz)

(4) Bentshydriyylä 7-/2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-glyoksyyliamido/-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 1780, 1710, 1660 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆) δ : 3,67-4,02 (2H, m), 5,27 (1H, d, J=5Hz), 5,68 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,93 (1H, s), 7,06-7,7 (27H, m), 7,87 (1H, s), 7,85-8,83 (4H, m), 9,75 (1H, d, J=8Hz)

(5) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyylihappo (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1600, 1400, 1160, 1060 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆) δ : 3,40-3,70 (2H, m), 4,37 (2H, s), 5,03 (1H, d, J=5Hz), 5,67 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,50 (1H, d, J=16Hz), 7,37 (1H, d, J=16Hz), 7,30-8,57 (4H, m), 11,17 (1H, d, J=8Hz)

(6) Bentshydriyylä 7-/2-(3-bentshydriylikarbonyyli-propoksi-imino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

(7) Bentshydriyylä 7-/2-(1-metyyli 1-bentshydriylioksi-kar-

bonyylietoksi-imino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Valmistusesimerkki 6

1) Bentshydryyli 7-(2-metoksi-imino-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatin (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (2 g) liuokseen metanolissa (20 ml) lisättiin ympäristön lämpötilassa väkevää suolahappoa (0,85 ml) ja saatua seosta sekoitettiin 2 tuntia 25 - 30°C:ssa. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja etyyliasettaattia ja saatu seos säädettiin pH-arvoon 7,0 kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaatilla. Erotettu orgaaninen kerros haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin kellertävä jäännös. Tämän jäännöksen ja trifluorietikkahapon (5 ml), joka sisälsi anisolia (1 ml) seosta dikloorimetaanissa (10 ml) sekoitettiin 1 tunti 5 - 10°C:ssa. Seos kaadettiin diisopropyylietteriin (100 ml). Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja liuotettiin 5-prosenttiseen vesipitoiseen natriumbikarbonaattiin pH-arvossa 5,5. Saatu liuos kromatografoitiin makrohuokoisella ei-ionillisella "Diaion-HP-20"-hartsilla ja eluoitiin isopropyylialkoholin 20-prosenttisella vesiliuoksella. Kohdeyhdistettä sisältävät jakeet väkevöitiin ja tehtiin väkevällä suolahapolla happameksi pH-arvoon 2,2, jolloin saatiin 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylihappoa (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (0,07 g).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1670, 1540 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,60 ja 4,00 (2H, ABq, J=18Hz),
 3,82 (3H, s), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,68
 (1H, dd, J=5, 8Hz), 6,73 (1H, s), 6,90, 7,17
 (2H, 2xd, J=16Hz), 7,0-8,8 (4H, m),
 9,58 (1H, d, J=8Hz)

2) Seuraavat yhdisteet saatin valmistusesimerkin 6-1 mukaisella menetelmällä.

(1) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyylihappo (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1670, 1620, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,80 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4,20 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,73 (1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$), 6,88 ja 7,14 (2H, 2xd, $J=16\text{Hz}$), 7,3-8,8 (4H, + 2H m), 9,52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(2) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(2-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyylihappo (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp. 180 - 184 $^{\circ}\text{C}$ (haj.).

IR (Nujol): 3450, 3300, 3200, 2400-2600, 1775, 1680, 1655, 1615 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,23 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,83 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4,17 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,77 (1H, dd, $J=8\text{Hz}, 5\text{Hz}$), 7,03 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,1-7,83 (4H, m), 8,07 (2H, lev.s), 8,48 (1H, ds, $J=4\text{Hz}$), 9,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(3) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(2-pyrimidinyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyylihappo (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp.: 194 - 196 $^{\circ}\text{C}$ (haj.)

IR (Nujol): 3250, 3150, 2450-2550, 1760, 1670, 1655, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,32 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,72 (2H, ABq, 18Hz), 4,17 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,28 (1H, ds, $J=5\text{Hz}$), 5,85 (1H, dd, $J=8\text{Hz}, 5\text{Hz}$), 7,13 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,48 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,33 (1H, m), 8,15 (2H, lev.s), 8,70 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 9,62 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(4) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(5-nitro-2-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyylihappo (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 1780, 1690, 1600, 1580, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,35 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,7-4,45 (4H, m), 5,30 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5,90 (1H, dd, $J=4, 8\text{Hz}$), 7,3-9,3 (3H, m), 9,71 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(5) 7-/2-(3-karboksi-propoksi-imino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyylihappo (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1670, 1620, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,6-2,7 (4H, m), 3,8-4,3 (4H, m), 5,23 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5,82 (1H, dd, $J=4, 8\text{Hz}$), 7,06 (2H, s), 7,2-8,8 (4H, m), 9,62 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(6) 7-/2-(1-metyyli-1-karboksietoksi-imino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyylihappo (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1670, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,48 (6H, s), 3,5-4,2 (2H, m), 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,85 (1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$), 7,0 (2H, s), 7,2-8,8 (4H, m), 9,43 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Valmistusesimerkki 7

1) Bentshydriyli 7-tert-butoksykarbonyyliamino-3-/2-(2-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatin (trans-isomeeri) (5,0 g), N,N-dimetyyli-formamidin (25 ml) ja metyylijodidin (5 ml) seoksen annettiin seistä 9 päivää ympäristön lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin di-isopropyylieetteriin ja saatu öljymäinen jäännös hierrettiin etyyliasetaatin kanssa ja otettiin talteen suodattamalla. Näin saatiin bentshydriyli 7-tert-butoksykarbonyyliamino-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-jodidia

(trans-isomeeri) (5,2 g).

IR (Nujol): 3400, 1775, 1705-1695, 1650, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,38 (9H, lev.s), 4,00 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4,23 (3H, s), 5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,65 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 7,00 (1H, s), 7,17-7,55 (11H, m), 7,8-8,5 (4H, m), 9,2 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

2) Seuraavat yhdisteet saatiin valmistusesimerkin 7-1) mukaisella tavalla.

(1) Bentshydriyli 7-tert-butoksykarbonyyliamino-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaattijodidi (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350-3450, 1775, 1710, 1660, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,4 (9H, s), 3,5-4,1 (2H, m), 4,35 (3H, s), 5,22 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,58 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,97 (1H, s), 7,1-7,6 (12H, m), 8,0-8,9 (11H, m), 9,1 (1H, leveä s)

(2) Bentshydriyli 7-tert-butoksykarbonyyliamino-3-/2-(4-metyyli-2-pyratsinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaattijodidi (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1785, 1717 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,47 (9H, s), 3,70 ja 4,17 (2H, ABq, $J=17\text{Hz}$), 4,33 (3H, s), 5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,60 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 7,00 (1H, s), 7,2-7,6 (12H, m), 8,05 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,87 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 9,30 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 9,33 (1H, s)

(3) Bentshydriyli 7-tert-butoksykarbonyyliamino-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaattijodidi (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3400-3200 (leveä), 1770, 1710, 1660, 1620, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,40 (9H, s), 3,65 ja 3,95 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4,3 (3H, s), 5,18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,56 (1H, d-d, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,85 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,88 (1H, s), 7,03-7,73 (10H, m), 7,75-9,15 (4H, m)

(4) Bentshydriyylä 7-tert-butoksikarbonyyliamino-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-jodidi (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1780, 1720, 1680, 1615, 1565 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,47 (9H, s), 3,5-4,20 (2H, m), 4,15 (3H, s), 5,25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,67 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,73 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7,03 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6,93 (1H, s), 7,3-9,10 (15H, m)

(5) Bentshydriyylä 7-/2-hydroksi-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido/3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-jodidi (trans-isomeeri).

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,5-4,1 (2H, m), 4,33 (3H, s), 4,9 (1H, s), 5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,77 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 6,53 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,02-7,67 (27H, m), 7,68-9,3 (4H, m)

(6) Bentshydriyylä 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-bentshydriyyläoksi-karbonyylimetyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-bromidi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250-3400, 1780, 1750, 1720, 1660, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,13 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,45 (2H, m), 4,2 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,33 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,75-6,10 (3H, m), 6,95 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,00 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,2-7,7 (21H, m), 8,0-9,33 (3H, m)

Valmistusesimerkki 8

Bentshydriyli 7-/2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)glyoksyyliamido/-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatin (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (3,1 g) liuokseen metanolin (16 ml) ja tetrahydrofuraanin (16 ml) seoksessa lisättiin jäissä jäähdyttäen natriumboorihydridiä (0,033 g) ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia. Reaktioseos säädettiin pH-arvoon 7,0 10-prosenttisella suolahapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Erotettu orgaaninen kerros pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin tyhjiössä, jolloin saatiin bentshydriyli 7-/2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-hydroksiasetamido/-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaattia (trans-isomeeri) (2,84 g).

IR (Nujol): 3300, 1780, 1720, 1680 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,56-4,02 (2H, m), 4,9 (1H, s),
 5,22 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,77 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz),
 6,45 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7-7,67 (27H, m),
 7,6-8,7 (4H, m)

Valmistusesimerkki 9-1)

7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(5-nitro-2-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyylihapon (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (1,35 g) jäissä jäähdytettynä liuokseen natriumbikarbonaatin vesiliuoksessa (30 ml) lisättiin sekoittaen natriumvetysulfiittia (4,05 g). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa ja jäähdytettiin jäähauteessa ja tehtiin happameksi pH-arvoon 3,5 10-prosenttisella suolahapolla. Sakka otettiin talteen, pestiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,05 g 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(5-amino-2-pyridyyli)tiovinyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappoa (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1670, 1620, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,27 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,85 (2H, lev. s),
 4,20 (2H, q, $J=6\text{Hz}$), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 5,77 (1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$), 7,0-7,5 (4H, m),
 8,10 (1H, s), 9,52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Valmistusesimerkki 9-2)

Fosforipentakloridin suspensioon toluteenissa lisättiin jäähdyttäen 0°C :ssa ja sekoittaen 2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)etikkahappoa (syn-isomeeri) ja sekoittamista jatkettiin 45 minuuttia $4 - 8^\circ\text{C}$:ssa. Reaktioseos kaadettiin sekoittaen jääkylmään veteen. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin kylmällä vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös hierrettiin di-isopropyylieetterissä ja seosta sekoitettiin 10 minuuttia 3°C :ssa. Saatu sakka suodatettiin, pestiin kylmällä di-isopropyylieetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 2-etoksi-imino-2-(5-dikloorifosforyyliamino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetyylikloridia (syn-isomeeri). Sp. 115°C .
 IR (Nujol): 1780, 1590, 1530, 1220, 1050, 960,
 910 cm^{-1}

NMR (asetoni- d_6) δ : 1,37 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,45
 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)

Analyysi: $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{PSCl}_3$

	C	H	N	Cl	P
Lask.:	20,48	1,71	15,93	30,33	8,82
Saatu:	20,79	1,78	16,22	30,63	8,98

Valmistusesimerkki 10

Seuraava yhdiste saatiin valmistusesimerkin 1-1) mukaisella tavalla.

Bentshydriyylä 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(3,4-tetrametyleenipyridatsin-6-yyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidi

(syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 1780, 1710, 1660, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,76 (4H, m), 2,90 (4H, m),
3,84 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4,68 (2H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,28 (2H, m), 5,96 (1H dd,
 $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,05 (1H, m), 6,96 (1H, s),
7,1-7,7 (13H, m), 8,06 (2H, leveä s), 9,08 (1H,
d, $J=8\text{Hz}$)

Valmistusesimerkki 11

Seuraavat yhdisteet saatiin valmistusesimerkin 2-1) mukaisella tavalla.

1) Bentshydriyli 2-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1790, 1740, 1690, 1640 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,40 (2H, s), 4,57-4,90 (2H, m),
4,93-5,67 (4H, m), 5,67-6,13 (2H, m), 6,13-6,90
(2H, m), 6,97 (1H: s), 7,0-7,57 (10H, m),
9,60 (1H, s)

2) Bentshydriyli 7-tert-butoksikarbonyyliamino-3-{2-/1-(2-N,N-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yyli/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 3350, 1780, 1710, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ : 1,50 (9H, m), 2,50 (6H, s), 3,05 (2H,
m), 3,67 (2H, m), 4,50 (2H, m), 5,03 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 5,60 (1H, m), 6,95 (1H, ms), 7,33 (10H, m)

3) Bentshydriyli 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(3,4-tetrametyleenipyridatsin-6-yyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 1770, 1710, 1670, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,80 (4H, m), 2,80 (4H, m), 3,86 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4,66 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,30 (1H, m), 5,88 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 5,90 (1H, m), 6,96 (1H, s), 6,8-7,7 (13H, m), 9,64 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

4) Bentshydriyylä 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaattikloridi-hydrokloridi (syn-isomeeri (cis-isomeeri)).

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,5 (2H, m), 3,45 (2H, m), 3,8 (2H, m), 4,6-4,7 (4H, m), 5,28 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,3 (2H, m), 5,95 (2H, m), 6,50 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6,90 (1H, s), 7,2-7,6 (14H, m), 8,5 (1H, s), 8,2-9,8 (5H, m)

5) Bentshydriyylä 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(2-tosyylioksinivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1720, 1670, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,43 (3H, s), 3,60 (2H, m), 4,23 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,91 (1H, m), 6,00 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6,62 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6,84 (1H, s), 7,33 (12H, m), 7,84 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,12 (2H, lev. s), 9,58 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

6) Bentshydriyylä 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(2-tosyylioksinivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1780, 1720, 1670, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,26 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,40 (3H, s), 3,70 (2H, m), 4,20 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,21 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,90 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 9Hz), 6,50 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6,88 (1H, s), 7,32 (13H, m), 7,80 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,10 (2H, lev. s), 9,57 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

7) Bentshydriyili 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(2-tosyylioksivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 3200, 1770, 1720, 1680, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,38 (3H, s), 3,53 (2H, m),

4,65 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,04-5,57 (2H, m),

5,18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,67-6,10 (2H, m),

5,95 (1H d, $J=7\text{Hz}$), 6,60 (1H, d, $J=7\text{Hz}$),

6,80 (1H, s), 7,32 (12H, m), 7,80 (2H, d,

$J=8\text{Hz}$), 8,09 (2H, lev. s), 9,59 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

8) Bentshydriyili 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(2-tosyylioksivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 1770, 1715, 1670, 1620, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,40 (3H, s), 3,55 ja 3,93 (2H,

ABq, $J=17\text{Hz}$), 4,70 (2H, $J=4, 5\text{Hz}$), 5,1-5,6 (2H,

m), 5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,7-6,2 (1H, m),

5,95 (1H, dd, $J=5\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 6,53 (1H, d, $J=11\text{Hz}$),

6,90 (1H, s), 7,1-7,6 (11H, m), 7,47 (2H, d,

$J=9\text{Hz}$), 7,86 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 9,67 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

9) Bentshydriyili 7-/2-tert-butoksikarbonyylimetoksi-imino-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-(2-tosyylioksivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1780, 1720, 1672 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,43 (9H, s), 2,36 (3H, s), 3,8

(2H, m), 4,6 (2H, lev. s), 5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),

6,0 (1H, m), 6,0 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6,60 (1H, d,

$J=7\text{Hz}$), 6,83 (1H, s), 7,3-8,0 (15H, m),

8,52 (1H, s), 9,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

10) Bentshydriyili 7-/2-metoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(2-tosyylioksivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp. 115-120 $^{\circ}\text{C}$ (haj.)

IR (Nujol): 3300, 3200, 1770, 1720, 1680, 1630,

1595, 1525, 1495 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,40 (3H, s), 3,35 (2H, lev. s),
 3,93 (3H, s), 5,22 (1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H,
 dd, J=5Hz, 8Hz), 6,52 (1H, d, J=12Hz),
 6,88 (1H, s), 7,23 (1H, d, J=12Hz), 7,33 (10H,
 lev. s), 7,47 (2H, d, J=8Hz), 7,82 (2H, d, J=8Hz),
 8,10 (2H, lev. s), 9,60 (1H, d, J=8Hz)

Valmistusesimerkki 12

Seuraavat yhdisteet saatiin valmistusesimerkin 3-1) mukaisella tavalla.

1) Bentshydriyili-7-amino-3-/2-(3-pyridiyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (cis-isomeeri).

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,80 (2H, s), 4,87 (1H, d, J=4Hz),
 5,12 (1H, d, J=4Hz), 6,60 (2H, dd, J=10Hz, 16Hz),
 6,92 (1H, s), 7,04-7,84 (11H, m), 8,12-8,72
 (3H, leveä)

2) Bentshydriyili 7-amino-3-(2-tosyylioksivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidi (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3400, 1765, 1715, 1620, 1580 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,45 ja 4,28 (2H, ABq, J=18Hz),
 4,82 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,63 ja 7,20 (2H,
 dd, J=12Hz), 6,87 (1H, s), 7,10-7,57 (10H, m)

3) Bentshydriyili 7-amino-3-{2-/1-(2-N,N-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yyli/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti (trans-isomeeri).

Valmistusesimerkki 13

Seuraavat yhdisteet saatiin valmistusesimerkin 5-1) mukaisella tavalla.

1) Bentshydriyili 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(2-tosyylioksivinyyli)-3-

kefeemi-4-karboksylaatti-1-okside (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,43 (3H, s), 3,60 ja 4,15 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4,71 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,07 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,10-5,60 (2H, m), 5,98 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 5,80-6,3 (1H, m), 6,76 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6,95 (1H, s), 7,1-7,7 (13H, m), 7,91 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 9,10 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

2) Bentshydriyli 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,85 (2H, leveä), 4,70 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,10-5,57 (2H, m), 5,80-6,13 (2H, m), 6,63 (2H, s), 6,93 (1H, s), 7,17-7,67 (10H, m), 7,67-8,67 (4H, m), 9,70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

3) Bentshydriyli 7-/3-hydroksi-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)propioniamido/-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (trans-isomeeri)

IR (Nujol), 3350, 1770, 1710, 1670, 1650, 1620, 1570, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,30-4,05 (5H, m), 4,95 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,85 (1H, m), 6,20 (1H, s), 6,53 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,00 (1H, s), 7,15-7,50 (26H, m), 7,70-8,65 (5H, m)

4) Bentshydriyli 7-/2-metoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 3150, 1780, 1730, 1680, 1620, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,83 (2H, m), 3,92 (3H, s),
 5,28 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,95 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz),
 6,32 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6,68 (1H, d, $J=10\text{Hz}$),
 6,90 (1H, s), 7,15-7,60 (10H, m), 7,65-8,70
 (6H, m), 9,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

5) Bentshydryyli 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,95, 4,19 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$),
 4,66 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,1-5,6 (2H, m), 5,23
 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,91 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz),
 6,8-7,7 (13H, m), 6,92 (1H, s), 7,87 (1H, dd,
 $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 8,11 (2H, lev. s), 8,55 (2H, m), 9,65
 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

6) Bentshydryyli 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(2-tosyylioksivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-okside (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3320, 3150, 1800, 1720, 1660, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,39 (3H, s),
 3,83 (2H, m), 4,23 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,05 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 6,06 (1H, m), 6,16 (1H, d, $J=7\text{Hz}$),
 6,67 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6,86 (1H, s), 7,33 (12H, m),
 7,85 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,95 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

7) Bentshydryyli 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(2-tosyylioksivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-okside (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,67 (2H, m),
 4,26 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 6,07 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 9Hz), 6,77 (1H, d, $J=12\text{Hz}$),
 6,95 (1H, s), 7,38 (13H, m), 7,88 (2H, d, $J=7\text{Hz}$),
 9,05 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

8) Bentshydryyli 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-

tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(2-tosyylioksisivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,36 (3H, s), 3,80 (2H, m),
4,68 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 4,95-5,53 (3H, m),
5,70-6,30 (2H, m), 6,15 (1H, d, $J=7\text{Hz}$),
6,65 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6,84 (1H, s), 7,34 (12H, m),
7,83 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 9,02 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

9) Bentshydriyylä 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(2-tosyylioksisivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,43 (3H, s), 3,60 ja 4,15 (2H, ABq, $J=19\text{Hz}$), 4,71 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,07 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,1-5,6 (2H, m), 5,99 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 5,8-6,3 (1H, m), 6,76 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6,95 (1H, s), 7,1-7,7 (13H, m), 7,91 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 9,10 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

10) Bentshydriyylä 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(2,N,N-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yyli/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol), 3250, 1770, 1715, 1640, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,20 (6H, s), 3,30-4,00 (4H, m),
4,67 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,15-5,50 (3H, m), 5,70-6,15 (1H, m), 6,70-7,10 (3H, m), 7,33 (10H, m),
9,67 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

11) Bentshydriyylä 7-/2-metoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-(2-tosyylioksisivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp. 135-140°C (haj.).

IR (Nujol): 3300, 3150, 3050, 1790, 1720, 1675,
1625, 1595, 1520, 1495 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,40 (3H, s), 3,72 ja 4,35 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$), 3,93 (3H, s), 5,07 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,05 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,80 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6,93 (1H, s), 7,27 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 7,20-7,60 (10H + 2H), 7,50 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,85 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 9,10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

12) Bentshydriyili 7-/2-tert-butoksikarbonyylimetoksi-imino-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-(2-tosyylioksivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidi (syn-isomeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1790, 1720, 1675 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,43 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,8 (2H, m), 4,67 (2H, lev. s), 5,12 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,1 (1H, m), 6,1-6,8 (2H, m), 6,90 (1H, s), 7,6-8,0 (15H, m), 8,55 (1H, s), 8,9 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

12) Bentshydriyili 7-/2-tert-butoksikarbonyylimetoksi-imino-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-(2-tosyylioksivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1790, 1720, 1675 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,43 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,8 (2H, m), 4,67 (2H, lev. s), 5,12 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,1 (1H, m), 6,1-6,8 (2H, m), 6,90 (1H, s), 7,6-8,0 (15H, m), 8,55 (1H, s), 8,9 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Valmistusesimerkki 14

Seuraavat yhdisteet saatiin valmistusesimerkin 6-1) mukaisella tavalla.

1) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)tiovinyyli/-

3-kefeemi-4-karboksyyliahappo (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1620, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 2,0 (1H, s), 3,6-4,16 (2H, m),
4,72 (2H, s), 5,22 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 4,84-5,56
(3H, m), 5,84 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 7,22 (2H, s),
9,6 (1H, s)

2) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-
yyli)asetamido/-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-
4-karboksyyliahappo (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1670, 1610, 1525 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,92 (2H, s), 4,73 (2H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,10-5,60 (2H, m), 5,77-
6,07 (2H, m), 6,75 (2H, ABq, $J=10\text{Hz}$, 14Hz),
7,30-8,73 (4H, m), 9,65 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

4) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-
yyli)asetamido/-3-{2-/1-(2-N,N-dimetyyliaminoetyyli)-1H-
tetratsol-5-yyli/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksyyliahappo
(syn-isomeeri) (trans-isomeeri)

IR (Nujol): 3300, 3150, 2650, 2400, 1765, 1695,
1670, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{Dcl-D}_2\text{O}$) δ : 3,05 (6H, m), 3,50-4,20 (4H, m),
4,70-5,05 (4H, m), 5,20-5,70 (2H, m), 6,15
(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,23 (1H, d, $J=16\text{Hz}$)

5) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-
yyli)asetamido/-3-/2-(3,4-tetrametyleenipyridatsin-6-yyli)-
tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyyliahappo (syn-isomeeri)
(trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200, 1770, 1670, 1620, 1560, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,78 (4H, m), 2,50-3,20 (4H, m),
3,83 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4,67 (2H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,28 (2H, m),
5,80 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 5,87 (1H, m),
7,25 (1H, dd, $J=15\text{Hz}$), 7,48 (1H, s), 8,10 (2H,
leveä s), 9,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

6) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyylihappo (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3150, 1765, 1670, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,85 (2H, m), 4,70 (2H, d, J=5Hz),
5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,2-5,6 (2H, m), 5,83
(1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 5,8-6,3 (1H, m), 7,43
(1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,93 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz),
8,13 (2H, lev. s), 8,60 (2H, m), 9,61 (1H, d, J=8Hz)

7) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(2-tosyylioksivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappo (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 3200, 1770, 1760, 1620, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,27 (3H, t, J=7Hz), 2,43 (3H, s),
3,59 (2H, m), 4,18 (2H, q, J=7Hz), 5,13 (1H, d,
J=7Hz), 6,67 (1H, d, J=7Hz), 7,48 (2H, d, J=9Hz),
7,87 (2H, d, J=9Hz), 8,06 (2H, lev. s),
9,48 (1H, d, J=8Hz)

8) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(2-tosyylioksivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappo (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 3200, 1770, 1670, 1620, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,22 (3H, t, J=7Hz), 2,40 (3H, s),
J=5Hz), 5,77 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,60 (1H, d,
J=12Hz), 7,15 (1H, d, J=12Hz), 7,45 (2H, d,
J=8Hz), 7,82 (2H, d, J=8Hz), 8,04 (2H, lev. s),
9,49 (1H, d, J=9Hz)

9) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-(2-tosyylioksivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappo (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 3200, 1770, 1670, 1620, 1590,
1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) : 2,41 (3H, s), 3,66 (2H, m),
 4,67 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 5,2-5,6 (2H, m), 5,80 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz),
 6,60 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 7,20 (1H, d, $J=11\text{Hz}$),
 7,47 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,87 (2H, d, $J=8\text{Hz}$),
 8,10 (2H, lev. s), 9,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

10) 7-/3-hydroksi-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)propioniamido-
 3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyylihappo
 (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 3150, 1770, 1660, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) : 3,30-4,00 (5H, m), 5,03 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 5,60 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,30 (1H,
 lev. s), 6,33 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,90 (2H, s),
 7,20-8,85 (6H, m)

11) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-
 asetamido/-3-(2-tosyylioksivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksyyli-
 happo (syn-isomeeri) (cis-isomeeri)

IR (Nujol): 3300, 1775, 1705, 1650 (lev.)

NMR (DMSO- d_6) : 2,46 (3H, s), 3,70 (2H, m),
 4,66 (2H, lev. s), 5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,85
 (1H, m), 6,15 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6,70 (1H, d, $J=7\text{Hz}$),
 7,56, 7,93 (2H, ABq, $J=8\text{Hz}$), 9,52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

12) 7-/2-metoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
 asetamido/-3-(2-tosyylioksivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksyyli-
 happo (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp.: 145-150 $^{\circ}\text{C}$ (haj.)

IR (Nujol): 3400, 3300, 3190, 2550, 1770, 1670,
 1625, 1595, 1525 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) : 2,43 (3H, s), 3,60 ja 3,80 (2H,
 ABq, $J=18\text{Hz}$), 3,93 (3H, s), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 5,83 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,65 (1H, d, $J=12\text{Hz}$),
 7,18 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 7,52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
 7,88 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,12 (2H, lev. s),
 9,58 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Valmistusesimerkki 15

Seuraavat yhdisteet saatiin valmistusesimerkin 7-1) mukaisella tavalla.

1) Bentshydriyylä 7-/3-hydroksi-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)propioniamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-jodidi (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 3150, 1770, 1710, 1670, 1620,
1570, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,30-3,90 (5H, m), 4,30 (3H, s),
5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,80 (1H, m), 6,33 (1H, s),
6,62 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,10-7,67 (27H, m),
8,00-9,00 (3H, m), 9,17 (1H, lev. s).

2) Bentshydriyylä 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(4-metyylipiperatsin-1-yylikarbonyylimetyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-jodidi (syn-isomeeri (trans-isomeeri)).

IR (Nujol): 3350 (leveä), 1780, 1710, 1670, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,70-2,87 (8H, m), 3,23-3,63
(7H, m), 4,67 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,07-5,53 (4H, m),
5,70-6,20 (3H, m), 6,97 (1H, s), 7,07-7,57
(10H, m), 7,90-9,43 (4H, m), 9,67 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

3) Bentshydriyylä 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-{1-/3-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)propyyli/-3-pyridinio}tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-jodidi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Valmistusesimerkki 16

Bentshydriyylä 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-etynyli-3-kefeemi-4-karboksylaatin (syn-isomeeri) (294 mg) liuokseen asetonitriilin (2 ml) ja veden (1 ml) seoksessa lisättiin huoneen lämpötilassa 3-merkaptio-1-metyylipyridiniumkloridia (97 mg). Reaktioseosta

sekoitettiin 1 tunti samassa lämpötilassa ja sen jälkeen haihdutettiin tyhjiössä kuiviin, jolloin saatiin bentshydriyli 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaattikloridia (syn-isomeri) (cis-isomeeri) (360 mg).

Sp.: 140-145⁰C (haj.)

IR (Nujol), 3350, 1780, 1720, 1675, 1525 cm⁻¹

Valmistusesimerkki 17

1) 1-(3-aminopropyyli)-3-merkaptopyridiniumkloridi-hydrokloridin (2,8 g) ja di-isopropyylietyyliamiinin (0,5 ml) seokseen N,N-dimetyyliformamidissa (30 ml) lisättiin bentshydriyli 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-(2-tosyylioksvinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (3,0 g). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 4 tuntia ja kaadettiin etyyliasettaattiin (250 ml). Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin etyyliasetaatilla ja kuivatettiin alipaineessa, jolloin saatiin bentshydriyli 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(3-aminopropyyli-3-pyridinio)tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaattikloridi-hydrokloridia (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (3,5 g).

IR (Nujol): 1770, 1705, 1660, 1610 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆) δ : 2,50 (2H, m), 3,0 (2H, m), 3,98 (2H, lev. s), 4,80 (2H, m), 5,33 (1H, d, J=5Hz), 5,30 (2H, m), 5,95 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,0 (1H, s), 7,2-7,7 (13H, m), 8,5 (1H, s), 8,9-9,6 (5H, m)

2) Seuraava yhdiste saatiin valmistusesimerkin 17-1) mukaisella tavalla.

Bentshydriyli 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyyli)-3-pyridinio)tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidi

kloridi-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 1780, 1710, 1660, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 2,7 (2H, m), 2,90 (6H, s), 3,1 (2H, m), 4,2 (2H, m), 4,8 (4H, m), 5,2 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,3 (2H, m), 6,0 (2H, m), 6,95 (1H, s), 7,0-7,6 (13H, m), 8,0-9,4 (5H, m)

Valmistusesimerkki 18

1) Bentshydriyli 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(3-aminopropyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaattikloridi-hydrokloridin (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (3,5 g) liuokseen metanolissa (70 ml) lisättiin väkevää suolahappoa (1,90 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 3,5 tuntia ja kaadettiin etyyliasetattiin. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin etyyliasetatilla, jolloin saatiin bentshydriyli 7-(2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(3-aminopropyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaattikloridi-dihydrokloridia, (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (1,4 g).

NMR (DMSO-d_6) δ : 2,50 (2H, m), 2,9 (2H, m), 3,45 (2H, m), 4,85 (2H, m), 5,26 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,2 (2H, m), 5,9 (2H, m), 6,95 (1H, s), 7,4 (12H, m), 7,6 (1H, s), 8,1-8,7 (3H, m), 8,9-9,6 (3H, m)

2) Seuraava yhdiste saatiin valmistusesimerkin 18-1) mukaisella tavalla.

Bentshydriyli 7-/2-tert-butoksykarbonyylimetoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-(2-tosyylioksinvinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1780, 1718, 1672, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,43 (9H, s), 2,40 (3H, s),
 3,65 (2H, m), 4,60 (2H, leveä s), 5,23 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 6,0 (1H, m), 6,04 (1H, d, $J=7\text{Hz}$),
 6,67 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6,85 (1H, s), 7,3-8,0
 (15H, m), 9,52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Valmistusesimerkki 19

7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-
 3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksy-
 laatin (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (5,5 g) suspensio
 vedessä (300 ml) säädettiin natriumbikarbonaatin kyllästetyllä
 vesiliuoksella pH-arvoon 6,5 jäädyttäen 0 - 5°C:ssa ja
 sen jälkeen lisättiin erittäin natriumboorihydridiä (800
 mg) samalla koko ajan säätäen pH-arvoon 7,0 1N suolahapolla.
 Reaktioseosta sekoitettiin yksi tunti 0 - 5°C:ssa ja sen
 jälkeen säädettiin pH-arvoon 3,0 6N suolahapolla. Pieni
 määrä liukenematonta ainesta erotettiin suodattamalla. Suodos
 pylväskromatografoitiin ei-ionillisella adsorptionhartsilla
 Diaion HP-20 (1 l). Pylväs pestiin peräkkäin vedellä ja
 30-prosenttisella vesipitoisella metanolilla, minkä jälkeen
 50-prosenttisella vesipitoisella metanolilla eluoidut jakeet
 haihdutettiin ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin 7-/2-etoksi-
 imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-
 (1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyrid-3-yyli)tiovinyyli/-3-
 kefeemi-4-karboksylihappoa (syn-isomeeri) (trans-isomeeri)
 (30 g).

Sp.: 160 - 165°C (haj.)

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,60 (3H, s),
 3,1-2,8 (2H, m), 3,47 (4H, lev. s), 3,77 (2H, lev. s),
 4,27 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 5,80 (1H, 2d, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$), 6,13 (1H, leveä s),
 6,57 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7,10 (1H, d, $J=15\text{Hz}$),
 8,17 (2H, lev. s), 9,56 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Valmistusesimerkki 20

1)

(1) 3-bentsoyyliitiopyridiinin (8,6 g) ja N-(2-bromietyyli)-ftalimidin (12,2 g) seosta kuumennettiin 8 tuntia 95 - 100°C:ssa ja hierrettiin kloroformissa (100 ml) 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin kloroformilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 1-(2-ftalimidoetyyli)-3-bentsoyyliitiopyridiniumbromidia (8,3 g). IR (Nujol): 177, 1710, 1690, 1620, 1590, 1580 cm^{-1}

(2) Seuraava yhdiste saatiin valmistusesimerkin 20-1) - (1) mukaisella tavalla.

1-(3-ftalimidopropyyli)-3-bentsoyyliitiopyridiniumbromidi.
IR (Nujol): 1760, 1695, 1610, 1440, 1390 cm^{-1}

2)

(1) 1-(2-ftalimidoetyyli)-3-bentsoyyliitiopyridiniumbromidin (40 g) suspensiota 6N suolahapossa (510 ml) kuumennettiin refluksoiden 10 tuntia ja jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Saatu sakka suodatettiin ja pestiin vedellä. Suodos ja pesuliuokset yhdistettiin ja pestiin kloroformilla. Erotettu vesikerros haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Jäännös hierrettiin asetonissa ja saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin 1-(2-aminoetyyli)-3-merkaptopyridiniumkloridi-hydrokloridia (18,1 g).

Sp.: 180 - 182°C

IR (Nujol): 2300-2200, 1610, 1560, 1450, 1315 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 3,73 (2H, t, J=7Hz), 4,93 (2H, t, J=7Hz), 7,91 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 8,51 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 8,67 (1H, dd, J=2Hz, 5Hz), 8,87 (1H, s)

(2) Seuraava yhdiste saatiin valmistusesimerkin 20-2) - (1) mukaisella tavalla.

1-(3-aminopropyyli)-3-merkaptopyridiniumkloridi-hydrokloridi.

NMR (D_2O) δ : 2,47 (2H, m), 3,23 (2H, t, $J=7\text{Hz}$),
4,71 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 8,00 (1H, m), 8,50 (1H, dd,
 $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 8,70 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 5Hz),
8,91 (1H, s)

3) 1-(2-aminoetyyli)-3-merkaptopyridiniumkloridi-hydrokloridin (9,0 g) liuokseen vedessä (45 ml) lisättiin huoneen lämpötilassa jodin (4,1 g) liuos etanolissa (90 ml). Reaktioseos haihdutettiin kuiviin alipaineessa ja jäännös hierrettiin etanolissa. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, pestiin etanolilla ja kuivattiin tyhjiössä, jolloin saatiin 3,3'-/1,1'-di(2-aminoetyyli)pyridiniumkloridi/disulfidi-dihydrokloridia (10,0 g).

NMR (D_2O) δ : 3,77 (4H, t, $J=7\text{Hz}$), 5,03 (4H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 8,17 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 8,75-9,05
(4H, m), 9,27 (2H, lev. s)

4) 3,3'-/1,1'-di(2-aminoetyyli)pyridiniumkloridi/disulfidi-dihydrokloridin (9,75 g), natriumbikarbonaatin (3,62 g), muurahaishapon (9,91 g), 35-prosenttisen vesipitoisen formaldehydin (8,13 g) ja veden (4,3 ml) seosta kuumennettiin 1,5 tuntia 100°C :ssa ja jäädytettiin. Seokseen lisättiin 6N suolahappoa (7,0 ml) ja muurahaishappo ja mahdollinen formaldehydin ylimäärä haihdutettiin. Jäännös laimennettiin vedellä (50 ml) ja pylväskromatografoitiin ei-ionillisella "HP-20" adsorptiohartsilla (320 ml). Eluointi suoritettiin vedellä. Haluttua yhdistettä sisältävät jakeet yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 3,3'-/1,1'-di(2-N,N-dimetyyliaminoetyyli)pyridiniumkloridi/disulfidi-dihydrokloridia (8,7 g) öljynä.

NMR (D_2O) δ : 3,03 (12H, s), 3,95 (4H, t, $J=7\text{Hz}$),
5,15 (4H, t, $J=7\text{Hz}$), 8,13 (2H, m), 8,70-8,93
(4H, m), 9,27 (2H, lev. s).

5)

(1) 3,3'-/1,1'-di(3-N,N-dimetyyliaminopropyyli)pyridiniumkloridi/disulfidi-dihydrokloridin (16,0 g) liuokseen vedessä

(80 ml) ja metanolissa (160 ml) lisättiin ympäristön lämpötilassa trifenyylifosfiinia (7,84 g). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa yksi tunti ja väkevöitiin alipaineessa metanolin poistamiseksi. Jäljelle jäänyt vesiliuos pestiin kaksi kertaa kloroformilla ja haihdutettiin tyhjiössä.

Jäännökseen lisättiin etanolia ja etanoliliuos väkevöitiin, jolloin saatiin 1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyyli)-3-merkaptopyridiniumkloridi-hydrokloridia (16,0 g).

NMR (D_2O) δ : 2,60 (2H, m), 3,0 (6H, s), 3,35 (2H, m),
3,70 (2H, m), 7,86 (1H, m), 8,60 (2H, m),
8,93 (1H, lev. s)

(2) Seuraava yhdiste saatiin valmistusesimerkin 20-5) -
(1) mukaisella tavalla.

1-(2-N,N-dimetyyliaminoetyyli)-3-merkaptopyridiniumkloridi-hydrokloridi.

IR (Nujol): 2680-2550, 1620, 1555, 1440, 1405 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 3,07 (6H, s), 3,93 (2H, t, $J=7Hz$),
5,13 (2H, t, $J=7Hz$), 8,08 (1H, dd, $J=5Hz$, 8Hz),
8,72 (1H, dd, $J=2Hz$, 8Hz), 8,90 (1H, dd, $J=2Hz$,
5Hz), 9,07 (1H, lev. s).

6) 3,3'-dipyridyylidisulfidia (7,0 g) ja 3-N,N-dimetyyliaminopropyylikloridi-hydrokloridia (10,05 g) sekoitettiin 130 - 140°C:ssa, jolloin saatiin 3,3'-/1,1'-di(3-N,N,-dimetyyliaminopropyyli)pyridiumkloridi/disulfidi-dihydrokloridia (17,0 g).

NMR (D_2O) δ : 2,6 (4H, m), 2,93 (12H, s), 3,33 (4H, m),
4,76 (4H, t, $J=7Hz$), 8,08 (2H, m), 8,80 (4H, m),
9,20 (2H, lev. s)

Valmistusesimerkki 21

1) Trifenyylifosfiinin (40,7 g) ja sinkkijauheen (18,5 g) sekoitettuun seokseen metyleenikloridissa (250 ml) lisättiin

20 - 30°C:ssa hiilitetrabromidia (45 g). Edelliseen reaktio-seokseen lisättiin erittäin bentshydriyli 7-fenyyliasetamido-3-formyyli-2-kefeemi-4-karboksylaattia (10 g) ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Trifenyyli-fosfiinioksidi tehtiin kiinteäksi lisäämällä reaktioseokseen etyyliasettaattia ja poistettiin suodattamalla. Liuottimien poistamisen jälkeen jäänyt jäännös kromatografoitiin silikaageelillä. Eluoimalla kloroformilla, joka sisälsi etyyliasettaattia (10 %), saatiin bentshydriyli 7-fenyyliasetamido-3-(2,2-dibromivinyyli)-2-kefeemi-4-karboksylaattia (4,4 g).

IR (Nujol): 3200, 1790, 1730, 1650, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,55 (2H, s), 5,13 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,45 (1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$), 5,65 (1H, s), 6,90
(1H, s), 7,1 (1H, s), 7,2-7,7 (16H), 9,2 (1H,
d, $J=8\text{Hz}$)

2) Fosforipentakloridin (13,74 g) suspensioon dikloorimetanissa (150 ml) lisättiin tipottain pyridiiniä (5,34 ml) -15 - -10°C:ssa sekoittaen ja sekoittamista jatkettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Edellä saatuun seokseen lisättiin -5°C:ssa bentshydriyli 7-fenyyliasetamido-3-(2,2-dibromivinyyli)-2-kefeemi-4-karboksylaattia (29,4 g). Reaktioseosta sekoitettiin -5°C:ssa 1,5 tuntia, minkä jälkeen reaktioseokseen lisättiin tipottain metanolia (26,62 ml) jäädyttäen -20°C:ssa ja seosta sekoitettiin 1,5 tuntia -20 - -5°C:ssa. Sen jälkeen reaktioseokseen lisättiin jäissä jäädyttäen vettä (30 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti samassa lämpötilassa ja sen jälkeen reaktioseokseen lisättiin 0°C:ssa di-isopropyylieetteriä (100 ml). Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin peräkkäin vedellä ja di-isopropyylieetterillä, jolloin saatiin bentshydriyli 7-amino-3-(2,2-dibromivinyyli)-2-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridia (25,23 g).

IR (Nujol): 1775, 1730, 1580 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 5,03 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5,20 (1H,
d, $J=4\text{Hz}$), 5,70 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,08
(1H, s), 7,13-7,63 (10H, m)

3) Veden (100 ml), etyyliasetaatin (100 ml) ja tetrahydrofuraanin (100 ml) seokseen lisättiin bentshydriyli 7-amino-3-(2,2-dibromivinyyli)-2-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridia (5 g) ja seos säädettiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaatilla pH-arvoon 7,0. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaattilla. Liuotin haihdutettiin tyhjiössä ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (15 ml). Erikseen sekoitettiin 30 minuuttia etikkahappoanhydridiä (3,2 ml) ja muurahais happoa (1,29 ml) 40 - 45°C:ssa.

Tämä liuos lisättiin jäissä jäähdyttäen edellä saatuun dikloorimetaaniliuokseen ja saatua seosta sekoitettiin yksi tunti samassa lämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja etyyliasetaattia, minkä jälkeen orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaatilla ja suolaliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaattilla. Liuos haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin bentshydriyli 7-formamido-3-(2,2-dibromivinyyli)-2-kefeemi-4-karboksylaattia (4,20 g).

IR (Nujol): 1780, 1725, 1655 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 5,20 (1H, d, J=4Hz), 5,70 (1H, dd, J=8Hz, 4Hz), 7,70 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,12 (1H, s), 7,23-7,73 (10H, m), 8,20 (1H, s), 9,17 (1H, d, J=8Hz)

4) Bentshydriyli 7-formamido-3-(2,2-dibromivinyyli)-2-kefeemi-4-karboksylaatin (4,2 g) liuokseen etyyliasetaatissa (42 ml) lisättiin m-klooriperbentsohapon (1,72 g) liuos etyyliasetaatissa -20 - -10°C:ssa ja saatua seosta sekoitettiin 45 minuuttia -10°C:ssa. Sakka otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin bentshydriyli 7-formamido-3-(2,2-dibromivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidia (1,9 g).

IR (Nujol): 3270, 1790, 1710, 1655 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,67-4,17(2H, m), 5,05 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,12 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 6,98 (1H, s), 7,2-7,77 (10H, m), 8,20 (1H, s), 8,47 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

5) Bentshydriyli 7-formamido-3-(2,2-dibromivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidin (1,8 g) liuokseen lisättiin typpikaasun alla *n*-butyylilitiumia (7,27 ml 1,65 M liuosta heksaanissa) -65 - -60°C :ssa. Saatua seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen reaktioseokseen lisättiin etyyliasetaattia (50 ml). Reaktioseos lämmitettiin -20°C :een ja hydrolysoitiin 10-prosenttisella suolahapolla. Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin vedellä ja suolaliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuos haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin bentshydriyli 7-formamido-3-etyynyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidia (1,30 g).

IR (Nujol): 1790, 1720, 1660 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,67-4,08 (2H, m), 4,72 (1H, s), 5,02 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,03 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 6,97 (1H, s), 7,12-7,78 (10H, m), 8,15 (1H, s), 8,48 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

6) Bentshydriyli 7-formamido-3-etyynyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti-1-oksidin (12 g) liuokseen *N,N*-dimetyyliformamidissa (96 ml) lisättiin -20°C :ssa fosforitrikloridia (0,48 ml) ja saatua seosta sekoitettiin 10 minuuttia -20 - -10°C :ssa. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja etyyliasetaattia, minkä jälkeen erotettu orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolaliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuos haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin bentshydriyli 7-formamido-3-etyynyli-3-kefeemi-4-karboksylaattia (1,15 g).

IR (Nujol): 1780, 1720, 1670 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,58-4,12 (2H, m), 4,73 (1H, s), 5,25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,92 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 6,97 (1H, s), 7,08-7,75 (10H, m), 8,17 (1H, s), 9,13 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

7) Bentshydriyili 7-formamido-3-etynylyli-3-kefeemi-4-karboksy-
laatin (3 g) liuokseen metanolin (30 ml) ja tetrahydrofuraanin
(15 ml) seoksessa lisättiin jäissä jäähdyttäen fosforioksi-
kloridia (2,75 g). Saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpö-
tilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen reaktioseos lisättiin
di-isopropyylieetteriin (300 ml) ja sakka otettiin talteen
suodattamalla. Sakka lisättiin veden (50 ml) ja etyyliasetaatin
(50 ml) seokseen sekoittaen ja seos säädettiin kyllästetyllä
vesipitoisella natriumbikarbonaatilla pH-arvoon 7,0. Erotettuun
vesikerrokseen lisättiin etyyliasetaattia (50 ml) ja seos
säädettiin happameksi 10-prosenttisella suolahapolla pH-arvoon
3,0 ja saatu sakka otettiin talteen suodattamalla. Näin
saatiin bentshydriyili 7-amino-3-etynylyli-3-kefeemi-4-kar-
boksylaattia (2,03 g).

IR (Nujol): 1775, 1720 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,5-3,9 (2H, m), 4,60 (1H, s),
4,88 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,08 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
6,92 (1H, s), 7,08-7,73 (10H, m)

8) Bentshydriyili 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tia-
diatsol-3-yyli)asetamido/-3-etynylyli-3-kefeemi-4-kar-
boksylaatti (syn-isomeeri) (2,0 g) saatiin saattamalla
bentshydriyili 7-amino-3-etynylyli-3-kefeemi-4-karboksylaatti
(1,50 g) reagoimaan tavalliseen tapaan 2-/2-etoksi-imino-
2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)/asetyylikloridi-
hydrokloridin (syn-isomeeri) (1,25 g) kanssa.

IR (Nujol): 1780, 1720, 1650 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,33-3,95
(2H, m), 4,18 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,65 (1H, s),
5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,97 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz),
6,93 (1H, s), 7,07-7,70 (10H, m), 9,60 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$)

9) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
asetamido/-3-etynylyli-3-kefeemi-4-karboksyylihappo (syn-
isomeeri) (0,35 g) saatiin poistamalla tavalliseen tapaan

karboksiryhmän suojaryhmä bentshydryyli 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-etyynyli-3-kefeemi-4-karboksyylaattisa (1,9 g).

IR (Nujol): 3260, 1775, 1670

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,25 (3H, t, J=7Hz), 3,38-3,88 (2H, m), 4,18 (2H, q, J=7Hz), 4,45 (1H, s), 4,85 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 5,18 (1H, d, J=5Hz), 8,10 (2H, leveä s), 9,55 (1H, d, J=8Hz)

Esillä olevan keksinnön mukaisten kohdeyhdisteiden valmistaminen

Esimerkki 1

7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(3-pyridyyli)tiovinyyli-3-kefeemi-4-karboksyylisä- hapon (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (1,2 g) liuokseen veden (5 ml), tetrahydrofuraanin (70 ml) ja dimetyyliformamidin (10 ml) seoksessa lisättiin metyylijodidia (0,7 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 15 - 20 tuntia, minkä jälkeen se väkevöitiin ja kaadettiin etyyliasetattiin (300 ml). Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin di-isopropyylietterillä. Tämä sakka kromatografoitiin makrohuuko- isella ei-ionillisella "Diaion HP 20"-hartsilla ja eluoitiin isopropyylialkoholin 20-prosenttisellä vesiliuoksella. Kohdeyhdistettä sisältävät jakeet väkevöitiin ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyylaattia (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (0,45 g).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1760, 1660, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,30 (2H, t, J=7Hz), 3,1-3,8 (2H, m), 4,28 (3H, q, J=7Hz), 4,40 (3H, s), 5,12 (1H, d, J=4Hz), 5,71 (1H, dd, J=4, 8Hz), 6,53 ja 7,50 (2H, 2xd, J=16Hz), 7,8-9,20 (5H, m), 9,50 (1H, d, J=8Hz)

Esimerkki 2

1) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(2-pyridyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylihapon (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (1,5 g), dime-tyyliformamidin (15 ml) ja metyylijodidin (1,5 ml) seosta ravisteltiin 6 päivää ympäristön lämpötilassa ruostumattomasta teräksestä tehdyssä pommissa. Reaktioseos kaadettiin etyyliasetaatettiin. Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin etyyliasetaatilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrojodidia (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (2,0 g).

IR (Nujol): 3400, 3250, 1780, 1650-1680, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,38 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,87 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4,23 (3H, s), 4,3 (2H, m), 5,3 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,88 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 7,07 (1H, $J=16\text{Hz}$), 7,48 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,8-8,7 (3H, m), 9,0 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 9,67 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

2) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-1-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrojodidia (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (2,0 g) liuotettiin natriumbikarbonaatin kyllästettyyn vesiliuokseen. Liuos säädettiin pH-arvoon 5,5 10-prosenttisella vesipitoisella suolahapolla ja sen jälkeen liukenematon yhdiste erotettiin suodattamalla. Suodos puhdistettiin pylväs-kromatograafisesti makrohuokoisella ei-ionillisella "Diaion HP-20"-adsorptiohartsilla ja eluointiin isopropyylialkoholin 30-prosenttisella vesiliuoksella. Haluttua yhdistettä sisältävät jakeet yhdistettiin, väkevöitiin tyhjiössä ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (0,8 g).

IR (Nujol): 3300, 3200, 1760, 1650, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,28 (3H, m), 3,55 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4,20 (3H, s), 4,15 (2H, m), 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,70 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 6,65 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,80 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8,00-8,50 (5H, m), 8,90 (1H, lev. s), 9,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Esimerkki 3

Seuraavat yhdisteet saatiin esimerin 1 tai esimerkin 2 mukaisella tavalla.

1) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3400-3100 (leveä), 1760, 1660, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{D}_2\text{O-DCI}$) δ : 3,90 (2H, d), 4,12 (3H, s), 4,50 (3H, s), 5,32 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5,80 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7,05 ja 7,40 (2h, 2xd, $J=16\text{Hz}$), 7,18 (1H, s), 7,8-9,0 (4H, m)

2) 7-amino-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrojodidin trifluorietikkahapposuola (trans-isomeeri) (3,9 g).

IR (Nujol): 2550-2450, 1760, 1660, 1640, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,75-4,3 (2H, m), 4,21 (3H, s), 5,0-5,47 (2H, m), 7,13 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,3-8,5 6H, m), 9,0 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

3) 7-amino-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrojodidin trifluorietikkahapposuola (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 2500-2600, 1780, 1670, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,95 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4,30 (3H, s), 5,1-5,3 (2H, m), 6,5-7,3 (2H, m), 8,0-8,9 (5H, m), 9,13 (1H, leveä s)

4) 7-amino-3-/2-(4-metyyli-2-pyratsinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrojodidin trifluorietikkahapposuola (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1800, 1670 cm^{-1}

5) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol), 3300, 1765, 1670, 1611, 1562, 1533 cm^{-1}

6) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(4-metyyli-2-pyratsinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765 (lev.), 1660, 1600 cm^{-1}

7) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-1-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1780, 1672, 1595 cm^{-1}

8) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-tert-pentyylioksikarbonyyliamino-tiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(4-metyyli-2-pyratsinio)-tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1762, 1700, 1660, 1530 cm^{-1}

9) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1,3-dimetyyli-2-pyrimidinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaattijodidi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri)

IR (Nujol): 3350, 1770, 1663, 1605 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 1,40 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,80 (2H, lev. s),

3,91 (3H, s), 4,14 (3H, s), 4,50 (2H,

q, $J=7\text{Hz}$), 5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),

5,80 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,73, 7,27 (2H,

ABq, $J=16\text{Hz}$), 7,77 (1H, m), 9,03 (2H, m)

10) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(4-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1760 (lev.), 1665, 1607 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,20 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,90 (2H, lev.s), 4,13 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,26 (3H, s), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,77 (1H, d, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 7,22 (2H, lev.s), 8,03 (2H, lev. s), 8,80 (1H, lev. s), 9,20 (2H, lev.s), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

11) 7-/2-metoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250-3350, 1770, 1660, 1620, 1560, 1530 cm^{-1}

12) 7-amino-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrojodidin trifluorietikkahappo (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3400 (leveä), 2350 (leveä), 1800, 1670, 1620, 1540-1520 cm^{-1}

13) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-etyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1770, 1675, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,05-1,80 (4H, m, $J=7\text{Hz}$), 3,13-3,8 (2H, m), 4,23 (3H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,68 (3H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,12 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,68 (1H, d-d, $J=5$, 8Hz), 6,64 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,49 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,80-9,30 (6H, m), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

14) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1760, 1665, 1600, 1520 cm^{-1}

15) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1765, 1670, 1615, 1560, 1525 cm^{-1}

16) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1620, 1600, 1530 cm^{-1}

17) 7-/2-(tert-butoksikarbonyylimetoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200-3300, 2400-2600, 1770, 1715, 1680, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,50 (9H, s), 3,20-4,10 (2H, m), 4,43 (3H, s), 4,70 (2H, s), 5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,83 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 7,00 (1H, s), 7,30 (2H, leveä s), 8-9,00 (6H, m), 9,27 (1H, leveä s), 9,77 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

18) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1670, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,50-4,10 (2H, m), 4,30 (3H, s), 4,63 (2H, leveä s), 5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,90 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,87 (2H, s), 6,95 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7,15 (2H, leveä s), 7,47 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7,90-8,90 (3H, m), 9,13 (1H, leveä s), 9,80 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

19) 7-/2-(3-karboksi-2-propenylyloksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1535 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 3,57-4,20 (2H, m), 4,37 (3H, s),
4,57-4,93 (2H, m), 5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,60
(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 5,98 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
6,51 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,48 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
6,78 (1H, s), 7,76-9,17 (4H, m),
9,67 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

20) 7-/2-(1-metyyli-2-pyridinimetoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-jodidi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1760, 1665, 1615 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 7,9-9,00 (8H, m), 7,17 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
7,10 (1H, s), 6,67 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 5,90 (1H,
d, $J=5\text{Hz}$), 5,75 (2H, s), 5,34 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
4,45 (6H, s), 3,5-4,25 (2H, m)

21) 7-/2-(2-pyridyylimetoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 330, 1760, 1660, 1620, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,7-4,20 (2H, m), 4,47 (3H, s),
5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,25 (2H, s), 5,72 (1H,
dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,48 (1H, d, $J=14\text{Hz}$),
6,80 (1H, s), 7,1-9,0 (11H, m), 9,90 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$)

22) 7-/2-(3-karboksipropoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1535 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 1,5-2,73 (4H, m), 3,3-4,27 (4H, m), 4,37 (3H, s), 5,08 (1H, d, J=5Hz), 5,63 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,50 (1H, d, J=16Hz), 7,48 (1H, d, J=16Hz), 6,74 (1H, s), 7,76-9,13 (4H, m), 9,55 (1H, d, J=8Hz)

23) 7-/2-(1-karboksipropoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri (trans-isomeeri)).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,08 (3H, t, J=7Hz), 1,62-2,24 (2H, m), 3,2-3,9 (2H, m), 4,42 (3H, s), 4,47 (1H, t, J=6Hz), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,77 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,47 (1H, d, J=16Hz), 6,87 (1H, s), 7,0 (1H, d, J=16Hz), 7,02-9,3 (4H, m)

24) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,33-3,87 (4H, m), 4,37 (3H, s), 4,62 (2H, d, J=5Hz), 6,50 (1H, d, J=16Hz), 7,47 (1H, d, J=16Hz), 6,73 (1H, s), 7,83-9,03 (4H, m), 9,57 (1H, d, J=8Hz)

25) 7-/2-(2-hydroksietoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1535, 1500 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,20-3,83 (2H, m), 4,35 (3H, s)

26) 7-/2-etoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1665, 1600, 1535 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 1,25 (3H, t, J=7Hz),
 4,13 (2H, ABq, J=7Hz), 4,37 (3H, s), 5,08 (1H,
 d, J=5Hz), 5,65 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,48
 (1H, d, J=16Hz), 7,48 (1H, d, J=16Hz),
 7,73-7,93 (4H, m), 9,52 (1H, d, J=8Hz),
 6,73 (1H, s)

27) 7-/2-(2-propynylioksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-
 asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-
 4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1760, 1660, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,3-3,8 (3H, m), 4,37 (3H, s),
 4,7 (2H, s), 5,09 (1H, d, J=5Hz), 5,63 (1H,
 dd, J=5Hz, 8Hz), 6,53 (1H, d, J=16Hz),
 6,78 (1H, s), 7,50 (1H, d, J=16Hz), 7,73-7,93
 (4H, m), 9,05 (1H, s), 9,52 (1H, d, J=8Hz)

28) 7-/2-tert-butoksikarbonyylimetoksi-imino)-2-(2-form-
 amidotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyri-
 dinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri)
 (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200-3400, 1760, 1720-1730, 1690,
 1670 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,50 (9H, s), 3,50-4,20 (2H, m),
 4,37 (3H, s), 4,63 (2H, s), 5,27 (1H, d,
 J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,00 (1H,
 d, J=16Hz), 7,40 (1H, d, J=16Hz), 7,45 (1H, s),
 7,95-9,10 (4H, m), 8,53 (1H, s), 9,67 (1H, d,
 J=8Hz), 12,70 (1H, leveä s)

29) 7-{2-(1-tert-butoksikarbonyyli)propoksi-imino/-2-(2-
 formamidotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-
 pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri)
 (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1760, 1720, 1680 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,98 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,45 (9H, s),
 1,52-2,06 (2H, m), 3,67-4,17 (2H, m), 4,37
 (3H, s), 4,5 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 5,28 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 5,93 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 6,43 (1H, d,
 $J=16\text{Hz}$), 7,22 (1H, s), 7,63 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
 7,83-9,33 (4H, m), 8,52 (1H, s), 9,6 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$)

30) 7-/2-(2-pyridyyli-metoksi-imino)-2-(2-formamidotiatsol-
 4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)-tiovinyyli/-
 3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,3-4,00 (2H, m), 4,33 (3H, s),
 5,13 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,30 (2H, leveä s),
 5,83 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,50 (1H, d, $J=15\text{Hz}$),
 7,20-9,00 (9H, m), 7,43 (1H, s), 8,50 (1H, s),
 9,95 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

31) 7-/2-(3-bentshydriyloksikarboonyyli-2-propenylyloksi-
 imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3/2-(1-
 metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti
 (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1780, 1720, 1680, 1600, 1530,
 1500 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,7-4,35 (2H, m), 4,40 (3H, s),
 4,67-5,00 (2H, m), 5,27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,83
 (1H, m), 6,25 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,67-7,00 (3H, m),
 7,33 (26H, m), 8,00-9,20 (5H, m), 9,80 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$)

32) 7-/2-etoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-
 asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-ke-
 feemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 1,20 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,6-4,0
 (2H, m), 4,06 (2H, ABq, $J=7\text{Hz}$), 4,37 (3H, s),
 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,67 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz),
 6,72 (1H, s), 7,17-7,50 (15H, m), 8,43-9,17
 (4H, m), 9,51 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

33) 7-/2-(2-propynylioksi-imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido/3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,4-3,7 (3H, m), 4,37 (3H, s),
5,21 (1H, d, J=5Hz), 5,73 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),
6,78 (1H, s), 7,13-7,50 (15H, m),
9,65 (1H, d, J=8Hz)

34) 7-/2-(3-bentshydryylioksikarbonylipropoksi-imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri)

IR (Nujol): 3350, 1770, 1665, 1590, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 1,53-2,10 (4H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 3,83-4,27 (2H, m), 4,35 (3H, s),
5,17 (1H, d, J=8Hz), 5,63 (1H, m), 6,78 (1H, s),
6,87 (1H, d, J=15Hz), 6,90 (1H, s), 7,10-7,50 (26H, m), 7,80-9,17 (4H, m), 9,60 (1H, d, J=8Hz)

35) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(tiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1760, 1660, 1600 cm^{-1}

NMR (D $_2$ O-NaHCO $_3$) δ : 3,73 (2H, s), 4,35 (3H, s),
4,50-4,87 (2H, m), 5,32 (1H, d, J=5Hz),
5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,63 (1H, d, J=16Hz),
7,17 (1H, d, J=16Hz), 7,80-8,80 (6H, m)

36) 7-/2-hydroksi-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,42-4,04 (2H, m), 4,43 (3H, s),
5,00 (1H, s), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,70 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,54 (1H, s), 6,6 (1H, d, J=16Hz), 7,02 (2H, leveä s), 7,53 (1H, d, J=16 Hz), 7,73-9,17 (4H, m).

37) 7-/2-(1-karboksi)etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1665, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,51 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 3,80 (2H, leveä s), 4,31 (3H, s), 4,75 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 5,25 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5,85 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 6,83 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,6-9,4 (4H, m)

38) 7-/2-(1-metyyli-1-karboksietoksi-imino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1670, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{D}_2\text{O-NaHCO}_3$) δ : 1,60 (6H, s), 3,82 (2H, s), 4,42 (3H, s), 5,35 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5,90 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 6,70 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,20 (1H d, $J=16\text{Hz}$), 7,5-8,9 (3H, m)

39) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-karboksimetyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1640-1680, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,30 (3H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,33-3,90 (2H, m), 4,25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,95-5,20 (3H, m), 5,75 (1H, m), 6,60 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8,00-9,00 (4H, m), 9,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

40) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(2-trimetyyliammonioetyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,25 (3H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,10-4,00 (6H, m), 4,20 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,05 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,60 (1H, m), 6,60 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,03 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8,06 (2H, leveä s), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

41) 7-/(4-karboksi-3-hydroksi-isotiatsol-5-yyli)-tioaset-amido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,93 (2H, s), 3,83-4,00 (2H, m), 4,47 (3H, s), 5,27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,70 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 7,30 (6H, m), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

42) 7-/2-metoksi-imino-2-(5,6-dihydro-1,4-oksatin-2-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1500 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 3,0-3,23 (2H, m), 3,73 (2H, s), 4,33 (3H, s), 5,22 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,71 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,97 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,12 (1H, d, $J=16\text{Hz}$)

43) 7-/2-metoksi-imino-2-(1,2,3-tiadiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200-3350, 1760, 1660, 1600, 1555 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 / D_2O) δ : 3,67 (2H, s), 4,02 (3H, s), 4,37 (3H, s), 5,13 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,80 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,83-9,10 (4H, m), 9,40 (1H, s), 9,78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

44) 7-/2-metoksi-imino-2-(3-hydroksifenyyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-kar-

boksy-laatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 1770, 1650, 1600, 1570, 1500 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , D_2O) δ : 3,50-4,17 (5H, m), 4,17-4,67 (3H, m), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,77 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,60 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,53 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,83-7,40 (4H, m), 7,73-8,93 (4H, m)

45) 7-amino-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylihappo-jodidin trifluorietikkahapposuola (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 2300-2500, 1780, 1670, 1610, 1560 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,85 (2H, ABq, $J=17\text{Hz}$), 4,20 (3H, s), 5,35 (2H, m), 6,67 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6,95-8,50 (4H, m), 9,10 (1H, leveä s), 9,67 (2H, leveä s)

46) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli)-3-kefeemi-4-karboksy-laatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3400-3100, 1765, 1660, 1610, 1560, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,67 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$), 3,83 (3H, s), 4,17 (3H, s), 5,12 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,63 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,42 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 6,73 (1H, s), 7,25 (2H, leveä s), 7,63 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,9-9,00 (4H, m), 9,57 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

47) 7-/(2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli-3-kefeemi-4-karboksy-laatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,72 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$), 3,82 (3H, s), 4,33 (3H, s), 5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,65 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,38 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6,73 (1H, s), 7,22 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7,18 (2H, leveä s), 7,85-8,90 (3H, m), 9,17 (1H, leveä s), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

48) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300-3400, 1770, 1675, 1620, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,77 (3H, s), 3,80 (2H, m), 4,32 (3H, s), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,67 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,70 (1H, s), 6,85-7,67 (17H, m), 8,00-9,03 (4H, m), 9,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

49) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300-3200, 1775, 1680, 1660, 1615, 1600, 1570 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,67-3,95 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,20 (3H, s), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,70 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,70 (1H, s), 6,75 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7,00-7,50 (15H, m), 7,67-9,05 (4H, m), 9,52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

50) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3350-3250, 1770, 1670, 1620, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,70-4,00 (5H, m), 3,80 (3H, s), 4,30 (3H, s), 5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,70 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,70 (1H, s), 6,73 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 7,00 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 7,15-7,50 (15H, m), 8,00-9,10 (5H, m), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

51) 7-/2-(3-karboksipropoksi-imino)-2-(5-amino-1,2,4-tiodiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1665, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,6-2,7 (4H, m), 3,75 (2H, leveä s),
 4,0-4,4 (2H, m), 4,40 (3H, s), 5,10 (1H, d,
 $J=4\text{Hz}$), 5,72 (1H, dd, $J=4, 8\text{Hz}$), 6,75 (1H, d,
 $J=16\text{Hz}$), 7,44 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,7-9,1 (4H, m),
 9,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

52) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
 asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-
 kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1670, 1610, 1560 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,27 (3H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,65-4,35
 (4H, m), 5,10 (1H, $J=5\text{Hz}$), 5,68 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$,
 8Hz), 6,42 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,67 (1H, d,
 $J=14\text{Hz}$), 6,95-9,00 (6H, m), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

53) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-fosfonoamino-1,2,4-tiadiatsol-3-
 yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-
 3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200-3400 (leveä), 1760, 1672; 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{NaHCO}_3\text{-D}_2\text{O}$) δ : 1,33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,77 (2H,
 leveä s), 4,35 (3H, s), 4,33 (2H, q, $J=7\text{Hz}$),
 5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,82 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 6,60 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7,17 (1H, d, $J=15\text{Hz}$),
 7,85-8,80 (4H, m)

54) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-fosfonoamino-1,2,4-tiadiatsol-3-
 yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-
 3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200, 1768, 1673, 1610, 1560, 1508,
 1269, 1230 cm^{-1}

NMR ($\text{NaHCO}_3\text{-D}_2\text{O}$) δ : 1,33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,83
 (2H, leveä s), 4,23 (3H, s), 4,38 (2H, q,
 $J=7\text{Hz}$), 5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,80 (1H, dd,
 $J=5\text{Hz}$), 6,60 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,38 (1H, d,
 $J=14\text{Hz}$), 7,4-8,8 (4H, m)

Esimerkki 4

Bentshydriyli 7-tert-butoksikarbonyyliamino-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-jodidin (trans-isomeeri) (5,0 g) jäissä jäähdytettyn liuokseen metyleenikloridissa (15 ml) ja anisolissa (20 ml) lisättiin tipottain trifluorietikkahappoa (40 ml). Seosta sekoitettiin samoissa olosuhteissa 2 tuntia. Reaktioseos kaadettiin di-isopropyylieetteriin ja saatu sakka otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 7-amino-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrojodidin trifluorietikkahapposuolaa (trans-isomeeri) (3,9 g).

IR (Nujol): 2550-2450, 1760, 1660, 1640, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,75-4,3 (2H, m), 4,21 (3H, s),
5,0-5,47 (2H, m), 7,13 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
7,3-8,3 (6H, m), 9,0 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

Esimerkki 5

Seuraavat yhdisteet saatiin esimerkin 4 mukaisella tavalla.

1) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1760, 1660, 1600, 1520 cm^{-1}

2) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3400-3100 (leveä), 1760, 1660, 1600
1520 cm^{-1}

3) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrojodidi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3400, 3250, 1780, 1650-1680, 1620 cm^{-1}

4) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 3200, 1760, 1650, 1600 cm^{-1}

5) 7-amino-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrojodidin trifluorietikkahapposuola (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 2500-2600, 1780, 1670, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,95 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4,30 (3H, s), 5,1-5,3 (2H, m), 6,5-7,3 (2H, m), 8,0-8,9 (5H, m), 9,13 (1H, leveä s)

6) 7-amino-3-/2-(4-metyyli-2-pyratsinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrojodidin trifluorietikkahapposuola (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1800, 1670 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 3,93 (2H, lev. s), 4,43 (3H, s), 5,18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,40 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,42 (2H, s), 8,59 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 9,0 (1H, lev. s), 9,13 (1H, lev. s)

7) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri)

IR (Nujol): 3300, 1765, 1670, 1611, 1562, 1533 cm^{-1}

8) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(4-metyyli-2-pyratsino)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765 (lev.), 1660, 1600 cm^{-1}

9) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1780, 1672, 1595 cm^{-1}

10) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-tert-pentyylioksikarbonyyli-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(4-metyyli-2-pyratsinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1762, 1700, 1660, 1530 cm^{-1}

11) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1,3-dimetyyli-2-pyrimidinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-jodidi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1770, 1663, 1605 cm^{-1}

12) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(4-metyyli-2-pyratsinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1760 (lev), 1665, 1607 cm^{-1}

13) 7-/2-metoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250-3350, 1770, 1660, 1620, 1560, 1530 cm^{-1}

14) 7-amino-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrojodidin trifluorietikkahapposuola (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3400 (leveä), 2350 (leveä), 1800, 1670, 1620, 1540-1520 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,94 (2H, lev), 4,38 (3H, s), 5,15-5,48 (2H, m), 6,97 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,90-9,23 (4H, m).

15) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-etyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1770, 1675, 1600, 1520 cm^{-1}

16) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1760, 1665, 1600,
1520 cm^{-1}

17) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1765, 1670, 1615,
1560, 1525 cm^{-1}

18) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1620, 1600, 1530 cm^{-1}

19) 7-/2-(tert-butoksikarbonyylimetoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200-3300, 2400-2600, 1770, 1715,
1680, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,50 (9H, s), 3,20-4,10 (2H, m),
4,43 (3H, s), 4,70 (2H, s), 5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,83 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 7,00 (1H, s),
7,30 (2H, leveä s), 8-9,00 (6H, m), 9,27 (1H,
leveä s), 9,77 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

20) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1670, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,50-4,10 (2H, m), 4,30 (3H, s),
 4,63 (2H, leveä s), 5,23 (1H, d, J=5Hz),
 5,90 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,87 (1H, s),
 6,95 (1H, d, J=15Hz), 7,15 (2H, leveä s),
 7,47 (1H, d, J=15Hz), 7,90-8,90 (3H, m),
 9,13 (1H, leveä s), 9,80 81H, d, J=8Hz)

21) 7-/2-(3-karboksi-2-propenylioksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)-tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1535 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,57-4,20 (2H, m), 4,37 (3H, s),
 4,57-4,93 (2H, m), 5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,60
 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 5,98 (1H, d, J=16Hz),
 6,51 (1H, d, J=16Hz), 7,48 (1H, d, J=16Hz),
 6,78 (1H, s), 7,76-9,17 (4H, m),
 9,67 (1H, d, J=8Hz)

22) 7-/2-(1-metyyli-2-pyridiniometoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-jodidi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1760, 1665, 1615 cm^{-1}

NMR (D $_2$ O) δ : 7,9-9,00 (8H, m), 7,17 (1H, d, J=16Hz),
 7,10 (1H, s), 6,67 (1H, d, J=16Hz), 5,90 (1H,
 d, J=5Hz), 5,75 (2H, s), 5,34 (1H, d, J=5Hz),
 4,45 (6H, s), 3,5-4,25 (2H, m)

23) 7-/2-(2-pyridyylimetoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1620, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,7-4,20 (2H, m), 4,47 (3H, s),
 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,25 (2H, s), 5,72 (1H,
 dd, J=5Hz, 8Hz), 6,48 (1H, d, J=14Hz),
 6,80 (1H, s), 7,1-9,0 (11H, m), 9,90 (1H, d,
 J=8Hz)

24) 7-/2-(3-karboksipropoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1535 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 1,5-2,73 (4H, m), 3,3-4,27 (4H, m), 4,37 (3H, s), 5,08 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,63 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,48 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,74 (1H, s), 7,76-9,13 (4H, m), 9,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

25) 7-/2-(1-karboksipropoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,08 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,62-2,24 (2H, m), 3,2-3,9 (2H, m), 4,42 (3H, s), 4,4,7 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,77 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 6,47 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,87 (1H, s), 7,0 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,02-9,3 (4H, m)

26) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 3,33-3,87 (4H, m), 4,37 (3H, s), 4,62 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,47 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,73 (1H, s), 7,83-9,03 (4H, m), 9,57 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

27) 7-/2-(2-hydroksietoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1535, 1500 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 3,20-3,83 (2H, m), 4,35 (3H, s)

28) 7-/2-etoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1665, 1600, 1535 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 1,25 (3H, t, J=7Hz), 4,13 (2H, ABq, J=7Hz), 4,37 (3H, s), 5,08 (1H, d, J=5Hz), 5,65 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,48 (1H, d, J=16Hz), 7,48 (1H, d, J=16Hz), 7,73-7,93 (4H, m), 9,52 (1H, d, J=8Hz), 6,73 (1H, s)

29) 7-/2-(2-propynylioksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1760, 1660, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,3-3,8 (3H, m), 4,37 (3H, s), 4,7 (2H, s), 5,09 (1H, d, J=5Hz), 5,63 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,53 (1H, d, J=16Hz), 6,78 (1H, s), 7,50 (1H, d, J=16Hz), 7,73-7,93 (4H, m), 9,05 (1H, s), 9,52 (1H, d, J=8Hz)

30) 7-/2-(tert-butoksikarbonyylimetoksi-imino)-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200-3400, 1760, 1720-1730, 1690, 1670 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,50 (9H, s), 3,50-4,20 (2H, m), 4,37 (3H, s), 4,63 (2H, s), 5,27 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,00 (1H, d, J=16Hz), 7,40 (1H, d, J=16Hz), 7,45 (1H, s), 7,95-9,10 (4H, m), 8,53 (1H, s), 9,67 (1H, d, J=8Hz), 12,70 (1H, leveä s)

31) 7-{2-(1-tert-butoksikarbonyyli)propoksi-imino/-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)asetamido/}-3-/2-(1-metyyli-3-

pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1760, 1720, 1680 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,98 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,45 (9H, s),
1,52-2,06 (2H, m), 3,67-4,17 (2H, m), 4,37
(3H, s), 4,5 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 5,28 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 5,93 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 6,43 (1H, d,
 $J=16\text{Hz}$), 7,22 (1H, s), 7,63 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
7,83-9,33 (4H, m), 8,52 (1H, s), 9,6 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$)

32) 7-/2-(2-pyridyylimetoksi-imino)-2-(2-formamidotiatsol-4-
yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)-tiovinyyli/-
3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,3-4,00 (2H, m), 4,33 (3H, s),
5,13 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,30 (2H, leveä s),
5,83 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,50 (1H, d, $J=15\text{Hz}$),
7,20-9,00 (9H, m), 7,43 (1H, s), 8,50 (1H, s),
9,95 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

33) 7-/2-(3-bentshydryylioksidikarbonyyli-2-propenylioksimino-2-
(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-
3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-
isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1780, 1720, 1680, 1600, 1530,
1500 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,7-4,35 (2H, m), 4,40 (3H, s),
4,67-5,00 (2H, m): 5,27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,83
(1H, m), 6,25 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,67-7,00 (3H, m),
7,33 (26H, m), 8,00-9,20 (5H, m), 9,80 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$)

34) 7-/2-etoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-
asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-
4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 1,20 (3H, t, J=7Hz), 3,6-4,0 (2H, m), 4,06 (2H, ABq, J=7Hz), 4,37 (3H, s), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,67 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,72 (1H, s), 7,17-7,50 (15H, m), 8,43-9,17 (4H, m), 9,51 (1H, d, J=5Hz)

35) 7-/2-(2-propynylioksi-imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,4-3,7 (3H, m), 4,37 (3H, s), 5,21 (1H, d, J=5Hz), 5,73 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,78 (1H, s), 7,13-7,50 (15H, m), 9,65 (1H, d, J=8Hz)

36) 7-/2-(3-bentshydryylioksikarbonyylipropoksi-imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1770, 1720, 1665, 1590, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 1,53-2,10 (4H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 3,83-4,27 (2H, m), 4,35 (3H, s), 5,17 (1H, d, J=8Hz), 5,63 (1H, m), 6,78 (1H, s), 6,87 (1H, d, J=15Hz), 6,90 (1H, s), 7,10-7,50 (26H, m), 7,80-9,17 (4H, m), 9,60 (1H, d, J=8Hz)

37) 7-/2-karobksimetoksi-imino-2-(tiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol), 3350, 1760, 1660, 1600 cm^{-1}

NMR (D $_2$ O-NaHCO $_3$) δ : 3,73 (2H, s), 4,35 (3H, s), 4,50-4,87 (2H, m), 5,32 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,63 (1H, d, J=16Hz), 7,17 (1H, d, J=16Hz), 7,80-8,80 (6H, m)

38) 7-/2-hydroksi-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,42-4,04 (2H, m), 4,43 (3H, s),
5,00 (1H, s), 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,70 (1H,
dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 6,54 (1H, s), 6,6 (1H, d,
 $J=16\text{Hz}$), 7,02 (2H, leveä s), 7,53 (1H, d,
 $J=16\text{Hz}$), 7,73-9,17 (4H, m)

39) 7-/2-(1-karboksi)etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1665, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 1,51 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 3,80
(2H, leveä s), 4,31 (3H, s), 4,75 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
5,25 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5,85 (1H, d, $J=4\text{Hz}$),
6,83 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
7,6-9,4 (4H, m)

40) 7-/2-(1-metyyli-1-karboksietoksi-imino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)-tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1670, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{D}_2\text{O-NaHCO}_3$) δ : 1,60 (6H, s), 3,82 (2H, s),
4,42 (3H, s), 5,35 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5,90 (1H,
d, $J=4\text{Hz}$), 6,70 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,20 (1H, d,
 $J=16\text{Hz}$), 7,5-8,9 (3H, m)

41) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-karboksimetyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1640-1680, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,30 (3H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,33-3,90
(2H, m), 4,25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,95-5,20 (3H, m),
5,75 (1H, m), 6,60 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,50 (1H,
d, $J=16\text{Hz}$), 8,00-9,00 (4H, m), 9,55 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$)

42) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(2-trimetyylimammonioetyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,25 (3H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,10-4,00 (6H, m), 4,20 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,05 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,60 (1H, m), 6,60 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,03 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8,06 (2H, leveä s), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

43) 7-/(4-karboksi-3-hydroksi-isotiatsol-5-yyli)tioasetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,93 (2H, s), 3,83-4,00 (2H, m), 4,47 (3H, s), 5,27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,70 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 7,30 (6H, m), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

44) 7-/2-metoksi-imino-2-(5,6-dihydro-1,4-oksatsin-2-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1500 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 3,0-3,23 (2H, m), 3,73 (2H, s), 4,33 (3H, s), 5,22 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,71 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,97 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,12 (1H, d, $J=16\text{Hz}$)

45) 7-/2-metoksi-imino-2-(1,2,3-tiadiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200-3350, 1760, 1660, 1600, 1555 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 3,67 (2H, s), 4,02 (3H, s), 4,37 (3H, s), 5,13 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,80 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,83-9,10 (4H, m), 9,40 (1H, s), 9,78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

46) 7-/2-metoksi-imino-2-(3-hydroksifenyyli)asetamido/-
3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksy-
laatti (syn-isomeeri (trans-isomeeri)).

IR (Nujol): 1770, 1650, 1600, 1570, 1500 cm^{-1}

NMR (DMSO- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 3,50-4,17 (5H, m), 4,17-4,67
(3H, m), 5,17 (1H d, $J=5\text{Hz}$), 5,77 (1H, dd,
 $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,60 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,53 (1H, d,
 $J=16\text{Hz}$), 6,83-7,40 (4H, m), 7,73-8,93 (4H, m)

47) 7-amino-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-
kefeemi-4-karboksylihappo-jodidin trifluorietikkahapposuola
(cis-isomeeri).

IR (Nujol), 2300-2500, 1780, 1670, 1610, 1560 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,85 (2H, ABq, $J=17\text{Hz}$), 4,20 (3H,
s), 5,35 (2H, m), 6,67 (1H, d, $J=10\text{Hz}$),
6,95-8,50 (4H, m), 9,10 (1H, leveä s),
9,67 (2H, leveä s)

48) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli)-3-kefeemi-4-kar-
boksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3400-3100, 1765, 1660, 1610, 1560,
1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,67 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$), 3,83 (3H,
s), 4,17 (3H, s), 5,12 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,63
(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,42 (1H, d, $J=14\text{Hz}$),
6,73 (1H, s), 7,25 (2H, leveä s), 7,63 (1H, d,
 $J=14\text{Hz}$), 7,9-9,00 (4H, m), 9,57 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

49) 7-/(2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli-3-kefeemi-4-karboksy-
laatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,72 (2H, Abq, $J=16\text{Hz}$), 3,82 (3H, s), 4,33 (3H, s), 5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,65 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,38 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6,73 (1H, s), 7,22 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7,18 (3H, leveä s), 7,85-8,90 (3H, m), 9,17 (1H, leveä s), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

50) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300-3400, 1770, 1675, 1620, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,77 (3H, s), 3,80 (2H, m), 4,32 (3H, s), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,67 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,70 (1H, s), 6,85-7,67 (17H, m), 8,00-9,03 (4H, m), 9,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

51) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300-3200, 1775, 1680, 1660, 1615, 1600, 1570 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,67-3,95 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,20 (3H, s), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,70 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,70 (1H, s), 6,75 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7,00-7,50 (15H, m), 7,67-9,05 (4H, m), 9,52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

52) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido/3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3350-3250, 1770, 1670, 1620, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,70-4,00 (5H, m), 3,80 (3H, s), 4,30 (3H, s), 5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,70 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,70 (1H, s), 6,73 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 7,00 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 7,15-7,50 (15H, m), 8,00-9,10 (5H, m), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

53) 7-/2-(3-karboksi-propoksi-imino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyalaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1665, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,6-2,7 (4H, m), 3,75 (2H, leveä s),
4,0-4,4 (2H, m), 4,40 (3H, s), 5,10 (1H, d,
J=4Hz), 5,72 (1H, dd, J=4, 8Hz), 6,75 (1H, d,
J=16Hz), 7,44 (1H, d, J=16Hz), 7,7-9,1 (4H, m),
9,60 (1H, d, J=8Hz)

54) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyalaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1670, 1610, 1560 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,27 (3H, t, J=5Hz), 3,65-4,35
(4H, m), 5,10 (1H, J=5Hz), 5,68 (1H, dd, J=5Hz,
8Hz), 6,42 (1H, d, J=14Hz), 7,67 (1H, d,
J=14Hz), 6,95-9,00 (6H, m), 9,50 (1H, d, J=8Hz)

55) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-fosfonoamino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyalaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200-3400 (leveä), 1760, 1672, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{NaHCO}_3\text{-D}_2\text{O}$) δ : 1,33 (3H, t, J=7Hz), 3,77 (2H,
leveä s), 4,35 (3H, s), 4,33 (2H, q, J=7Hz),
5,30 (1H, d, J=5Hz), 5,82 (1H, d, J=5Hz),
6,60 (1H, d, J=15Hz), 7,17 (1H, d, J=15Hz),
7,85-8,80 (4H, m)

56) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-fosfonoamino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksyalaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200, 1768, 1673, 1610, 1560, 1508,
1269, 1230 cm^{-1}

NMR ($\text{NaHCO}_3\text{-D}_2\text{O}$) δ : 1,33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,83 (2H, leveä s), 4,23 (3H, s), 4,38 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,80 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,60 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,38 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,4-8,8 (4H, m)

Esimerkki 6

7-amino-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrojodidin trifluorietikkahapposuolan (trans-isomeeri) (17,5 g) liuokseen tetrahydrofuraanissa (300 ml), joka sisälsi monotrimetyylisilyyliasetamia (27 g), lisättiin -10 - -5°C :ssa sekoittaen 2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetyylikloridi-hydrokloridia (syn-isomeeri) (10,5 g). Seosta sekoitettiin 1,5 tuntia samoissa olosuhteissa. Liuottimen poistamisen jälkeen jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia (1 l) ja 5-prosenttista vesipitoista natriumbikarbonaattia (300 ml). Erotettu vesikerros väkevöitiin tyhjiössä 30°C :ssa. Saatu vesiliuos säädettiin pH-arvoon 4,5 10-prosenttisella suolahapolla samalla jäähdyttäen ja pylväskromatografoitiin makrohuokoisella ei-ionillisella "Diaion HP-20" adsorptionhartsilla ja eluointiin isopropyylialkoholilla 5-prosenttisellä vesiliuoksella. Haluttua yhdistettä sisältävät jakeet yhdistettiin, väkevöitiin tyhjiössä ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (6,0 g).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1760, 1660, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,30 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,1-3,8 (2H, m), 4,28 (3H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,40 (3H, s), 5,12 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5,71 (1H, dd, $J=4,8\text{Hz}$), 6,53 ja 7,50 (1H, 2xd, $J=16\text{Hz}$), 7,8-9,20 (5H, m), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Esimerkki 7

Seuraavat yhdisteet saatiin esimerkin 6 mukaisella tavalla.

1) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 3200, 1760, 1650, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,28 (3H, m), 3,55 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4,20 (3H, s), 4,15 (2H, m), 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,70 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 6,65 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,80 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8,00-8,50 (5H, m), 8,90 (1H, leveä s), 9,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

2) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrojodidi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3400, 3250, 1780, 1650-1680, 1620 cm^{-1}

3) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3400-3100 (leveä), 1760, 1660, 1600, 1520 cm^{-1}

4) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1670, 1611, 1562, 1533 cm^{-1}

5) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(4-metyyli-2-pyratsinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, (lev.), 1660, 1600 cm^{-1}

6) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridini)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1780, 1672, 1595 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,77 (3H, s), 3,80 (2H, m),
4,16 (3H, s), 5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,77 (1H,
dd, $J=5\text{Hz}$ ja 8Hz), 6,70 (1H, s),
6,8-7,7 (18H, m), 7,7-9,05 (4H, m),
9,57 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

7) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-tert-pentyylioksikarboonyyliamino-tiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(4-metyyli-2-pyratsinio)tiovinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1762, 1700, 1660, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,86 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,43 (6H, s),
1,73 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3,85 (2H, m), 3,88 (3H, s),
4,4 (3H, s), 5,25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,83 (1H, dd,
 $J=5\text{Hz}$ ja 8Hz), 7,26 (1H, s), 7,30 (2H, lev. s),
8,87 (1H, m), 9,30 (2H, m), 9,73 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

8) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/3-/2-(1,3-dimetyyli-2-pyrimidinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-jodidi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1770, 1663, 1605 cm^{-1}

9) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-2-/2-(4-metyyli-2-pyratsinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1760, (lev.), 1665, 1607 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,20 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,90 (2H, lev. s),
4,13 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,26 (3H, s), 5,17 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 5,77 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 7,22 (2H, lev. s),
8,03 (2H, lev. s), 8,80 (1H, lev. s), 9,20 (2H, lev. s),
9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

10) 7-/2-metoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250-3350, 1770, 1660, 1620, 1560,
1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,5-4,1 (2H, m), 3,90 (3H, s),
4,17 (3H, s),
5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,87 (1H, d-d, $J=5\text{Hz}$,
ja 8Hz), 6,50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,67 (1H,
d, $J=16\text{Hz}$), 8,00-8,3 (5H, m), 8,97 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 9,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

11) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-etyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1770, 1675, 1600, 1520 cm^{-1}

12) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1760, 1665, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,23 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,06 (2H, Abq,
 $J=7\text{Hz}$), 4,35 (3H, s), 5,04 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,65 (1H, d-d, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,38 (1H, d, $J=10\text{Hz}$),
7,25 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7,87-9,30 (6H, m),
9,43 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

13) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri)

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1765, 1670, 1615,
1560, 1525 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 4,27 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4,33 (3H, s),
4,63 (2H, s), 5,02 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,76 (1H, d-d,
 $J=5$, 8Hz), 6,68 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,35 (1H, d,
 $J=14\text{Hz}$), 7,67-9,10 (6H, m), 10,03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

14) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1620, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,70 (2H, lev. s), 4,40 (3H, s),
5,10 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,15-5,95 (4H, m),
6,53 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,45 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
8,00-9,10 (6H, m), 9,57 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

15) 7-/2-(tert-butoksykarbonyylimetoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200-3300, 2400-2600, 1770, 1715,
1680, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,50 (9H, s), 3,20-4,10 (2H, m),
4,43 (3H, s), 4,70 (2H, s), 5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,83 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 7,00 (1H, s),
7,30 (2H, leveä s), 8-9,00 (6H, m), 9,27 (1H,
leveä s), 9,77 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

16) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1670, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,50-4,10 (2H, m), 4,30 (3H, s),
4,63 (2H, leveä s), 5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,90 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,87 (1H, s),
6,95 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7,15 (2H, leveä s),
7,47 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7,90-8,90 (3H, m),
9,13 (1H, leveä s), 9,80 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

17) 7-/2-(3-karboksi-2-propenylioksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1535 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,57-4,20 (2H, m), 4,37 (3H, s),
 4,57-4,93 (2H, m), 5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,60
 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 5,98 (1H, d, J=16Hz),
 6,51 (1H, d, J=16Hz), 7,48 (1H, d, J=16Hz),
 6,78 (1H, s), 7,76-9,17 (4H, m),
 9,67 (1H, d, J=8Hz)

18) 7-/2-(1-metyyli-2-pyridiniometoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-jodidi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1760, 1665, 1615 cm^{-1}

NMR (D $_2$ O) δ : 7,9-9,00 (8H, m), 7,17 (1H, d, J=16Hz),
 7,10 (1H, s), 6,67 (1H, d, J=16Hz), 5,90 (1H,
 d, J=5Hz), 5,75 (2H, s), 5,34 (1H, d, J=5Hz),
 4,45 (6H, s), 3,5-4,25 (2H, m)

19) 7-/2-(2-pyridyylimetoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1620, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,7-4,20 (2H, m), 4,47 (3H, s),
 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,25 (2H, s), 5,72 (1H,
 dd, J=5Hz, 8Hz), 6,48 (1H, d, J=14Hz),
 6,80 (1H, s), 7,1-9,0 (11H, m), 9,90 (1H, d,
 J=8Hz)

20) 7-/2-(3-karboksipropoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1535 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 1,5-2,73 (4H, m), 3,3-4,27
 (4H, m), 4,37 (3H, s), 5,08 (1H, d, J=5Hz),
 5,63 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,50 (1H, d, J=16Hz),
 7,48 (1H, d, J=16Hz), 6,74 (1H, s), 7,76-9,13
 (4H, m), 9,55 (1H, d, J=8Hz)

21) 7-/2-(1-karboksi-propoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,08 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,62-2,24 (2H, m), 3,2-3,9 (2H, m), 4,42 (3H, s), 4,47 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,77 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 6,47 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,87 (1H, s), 7,0 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,02-9,3 (4H, m)

22) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,33-3,87 (4H, m), 4,37 (3H, s), 4,62 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,47 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,73 (1H, s), 7,83-9,03 (4H, m), 9,57 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

23) 7-/2-(2-hydroksietoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1535, 1500 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,20-3,83 (2H, m), 4,35 (3H, s)

24) 7-/2-etoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1665, 1600, 1535 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 1,25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,13 (2H, ABq, $J=7\text{Hz}$), 4,37 (3H, s), 5,08 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,65 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,48 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,48 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,73-7,93 (4H, m), 9,52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,73 (1H, s)

25) 7-/2-(2-propynylioksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli) -asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1760, 1660, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 3,3-3,8 (3H, m), 4,37 (3H, s), 4,7 (2H, s), 5,09 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,63 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,53 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,78 (1H, s), 7,50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,73-7,93 (4H, m), 9,05 (1H, s), 9,52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

26) 7-/2-(tert-butoksykarbonyylimetoksi-imino)-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200-3400, 1760, 1720-1730, 1690, 1670 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,50 (9H, s), 3,50-4,20 (2H, m), 4,37 (3H, s), 4,63 (2H, s), 5,27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,87 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 7,00 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,40 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,45 (1H: s), 7,95-9,10 (4H, m), 8,53 (1H, s), 9,67 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12,70 (1H, leveä s)

27) 7- 2-(1-tert-butoksykarbonyyli)propoksi-imino/-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)asetamido/ -3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1760, 1720, 1680 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 0,98 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,45 (9H, s), 1,52-2,06 (2H, m), 3,67-4,17 (2H, m), 4,37 (3H, s), 4,5 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 5,28 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,93 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 6,43 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,22 (1H, s), 7,63 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,83-9,33 (4H, m), 8,52 (1H, s), 9,6 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

28) 7-/2-(2-pyridyylimetoksi-imino)-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)-tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,3-4,00 (2H, m), 4,33 (3H, s),
5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,30 (2H, leveä s),
5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,50 (1H, d, J=15Hz),
7,20-9,00 (9H, m), 7,43 (1H, s), 8,50 (1H, s),
9,95 (1H, d, J=8Hz)

29) 7-/2-(3-bentshydriylioksikarbonyyli-2-propenyyli-oksi-imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1780, 1720, 1680, 1600, 1530,
1500 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D₂O) δ : 3,7-4,35 (2H, m), 4,40 (3H, s),
4,67-5,00 (2H, m), 5,27 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, m),
6,25 (1H, d, J=16Hz), 6,67-7,00 (3H, m), 7,33 (26H, m),
8,00-9,20 (5H, m), 9,80 (1H, d, J=8Hz)

30) 7-/2-etoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido/3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

NMR (DMSO- d_6 /D₂O) δ : 1,20 (3H, t, J=7Hz), 3,6-4,0 (2H, m),
4,06 (2H, ABq, J=7Hz), 4,37 (3H, s), 5,15 (1H, d, J=5Hz),
5,67 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,72 (1H, s), 7,17-7,50 (15H, m),
8,43-9,17 (4H, m), 9,51 (1H, d, J=5Hz)

31) 7-/2-(2-propynylioksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

NMR (DMSO- d_6 /D₂O) δ : 3,4-3,7 (3H, m), 4,37 (3H, s),
5,21 (1H, d, J=5Hz), 5,73 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),
6,78 (1H, s), 7,13-7,50 (15H, m), 9,65 (1H, d, J=8Hz)

32) 7-/2-(3-bentshydriylioksikarbonyylipropoksi-imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1770, 1720, 1665, 1590, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 1,53-2,10 (4H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 3,83-4,27 (2H, m), 4,35 (3H, s), 5,17 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5,63 (1H, m), 6,78 (1H, s), 6,87 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 6,90 (1H, s), 7,10-7,50 (26H, m), 7,80-9,17 (4H, m), 9,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

33) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(tiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1760, 1660, 1600 cm^{-1}

NMR ($\text{D}_2\text{O}-\text{NaHCO}_3$) δ : 3,73 (2H, s), 4,35 (3H, s), 4,50-4,87 (2H: m), 5,32 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,83 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,63 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,17 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,80-8,80 (6H, m)

34) 7-/2-hydroksi-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,42-4,04 (2H, m), 4,43 (3H, s), 5,00 (1H, s), 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,70 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 6,54 (1H, s), 6,6 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,02 (2H, leveä s), 7,53 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,73-9,17 (4H, m)

35) 7-/2-(1-karboksi)etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeri).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1665, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 1,51 (3H, d, J=6Hz), 3,80 (2H, leveä s), 4,31 (3H, s), 4,75 (1H, d, J=6Hz), 5,25 (1H, d, J=4Hz), 5,85 (1H, d, J=4Hz), 6,83 (1H, d, J=16Hz), 7,50 (1H, d, J=16Hz), 7,6-9,4 (4H, m)

36) 7-/2-(1-metyyli-1-karboksietoksi-imino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)-tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1670, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR (D $_2$ O-NaHCO $_3$) δ : 1,60 (6H, s), 3,82 (2H, s), 4,42 (3H, s), 5,35 (1H, d, J=4Hz), 5,90 (1H, d, J=4Hz), 6,70 (1H, d, J=16Hz), 7,20 (1H, d, J=16Hz), 7,5-8,9 (3H, m)

37) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-karboksimetyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1640-1680, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, J=5Hz), 3,33-3,90 (2H, m), 4,25 (2H, q, J=7Hz), 4,95-5,20 (3H, m), 5,75 (1H, m), 6,60 (1H, d, J=16Hz), 7,50 (1H, d, J=16Hz), 8,00-9,00 4H, m), 9,55 (1H, d, J=8Hz)

38) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(2-trimetyyliammonioetyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,25 (3H, t, J=5Hz), 3,10-4,00 (6H, m), 4,20 (2H, q, J=7Hz), 5,05 (1H, d, J=5Hz), 5,60 (1H, m), 6,60 (1H, d, J=16Hz), 7,03 (1H, d, J=16Hz), 8,06 (2H, leveä s), 9,50 (1H, d, J=8Hz)

39) 7-/(4-karboksi-3-hydroksi-isotiatsol-5-yyli)tioasetamido/-

3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670 cm^{-1} .

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,93 (2H, s), 3,83-4,00 (2H, m),
4,47 (3H, s), 5,27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,70 (1H,
dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 7,30 (6H, m), 9,50 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$)

40) 7-/2-metoksi-imino-2-(5,6-dihydro-1,4-oksatiin-2-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1500 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 3,0-3,23 (2H, m), 3,73 (2H, s),
4,33 (3H, s), 5,22 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,71 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,97 (1H, s), 6,58 (1H,
d, $J=16\text{Hz}$), 7,12 (1H, d, $J=16\text{Hz}$)

41) 7-/2-metoksi-imino-2-(1,2,3-tiadiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200-3350, 1760, 1660, 1600, 1555 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 3,67 (2H, s), 4,02 (3H, s),
4,37 (3H, s), 5,13 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,80 (1H,
dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,50
(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,83-9,10 (4H, m), 9,40 (1H,
s), 9,78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

42) 7-/2-metoksi-imino-2-(3-hydroksifenyyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 1770, 1650, 1600, 1570, 1500 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 3,50-4,17 (5H, m), 4,17-4,67
(3H, m), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,77 (1H, dd,
 $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,60 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,53 (1H, d,
 $J=16\text{Hz}$), 6,83-7,40 (4H, m), 7,73-8,93 (4H, m)

43) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli)-3-kefeemi-4-karboksy-laatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3400-3100, 1765, 1660, 1610, 1560,
1530 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,67 (2H, Abq, $J=16\text{Hz}$), 3,83 (3H, s), 4,17 (3H, s), 5,12 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,63 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,42 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 6,73 (1H, s), 7,25 (2H, leveä s), 7,63 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,9-9,00 (4H, m), 9,57 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

44) 7-/(2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli)-3-kefeemi-4-karboksy-laatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,72 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$), 3,82 (3H, s), 4,33 (3H, s), 5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,65 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,38 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6,73 (1H, s), 7,22 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7,18 (2H, leveä s), 7,85-8,90 (3H, m), 9,17 (1H, leveä s), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

45) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksy-laatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300-3400, 1770, 1675, 1620, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,77 (3H, s), 3,80 (2H, m), 4,32 (3H, s), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,67 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,70 (1H, s), 6,85-7,67 (17H, m), 8,00-9,03 (4H, m), 9,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

46) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksy-laatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri)

IR (Nujol), 3300-3200, 1775, 1680, 1660, 1615, 1600,
1570 cm^{-1}

IR (Nujol): 3300-3200, 1775, 1680, 1660, 1615, 1600, 1570 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,67-3,95 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,20 (3H, s), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,70 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,70 (1H, s), 6,75 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7,00-7,50 (15H, m), 7,67-9,05 (4H, m), 9,52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

47) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3350-3250, 1770, 1670, 1620, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,70-4,00 (5H, m), 3,80 (3H, s), 4,30 (3H, s), 5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,70 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,70 (1H, s), 6,73 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 7,00 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 7,15-7,50 (15H, m), 8,00-9,10 (5H, m), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

48) 7-/2-(3-karboksi-propoksi-imino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1665, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,6-2,7 (4H, m), 3,75 (2H, leveä s), 4,0-4,4 (2H, m), 4,40 (3H, s), 5,10 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5,72 (1H, dd, $J=4$, 8Hz), 6,75 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,44 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,7-9,1 (4H, m), 9,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

49) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1670, 1610, 1560 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,27 (3H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,65-4,35 (4H, m), 5,10 (1H, $J=5\text{Hz}$), 5,68 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,42 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,67 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 6,95-9,00 (6H, m), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

50) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-fosfonoamino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)-tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200-3400 (leveä), 1760, 1672, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{NaHCO}_3\text{-D}_2\text{O}$) δ : 1,33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,77 (2H, leveä s), 4,35 (3H, s), 4,33 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,82 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,60 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7,17 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7,85-8,80 (4H, m)

51) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-fosfonoamino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200, 1768, 1673, 1610, 1560, 1508, 1269, 1230 cm^{-1}

NMR ($\text{NaHCO}_3\text{-D}_2\text{O}$) δ : 1,33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,83 (2H, leveä s), 4,23 (3H, s), 4,38 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,80 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,60 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,38 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,4-8,8 (4H, m)

Esimerkki 8

7-/2-metoksi-imino-2-(2-tert-pentyylioksikarbonyyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(4-metyyli-2-pyratsinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatin (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (1,0 g) suspensioon anisolissa (2 ml) lisättiin jäissä jäähdyt-
tään ja sekoittaen trifluorietikkahappoa (6 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tuntia. Saatu liuos kaadettiin di-isopropyylieetteriin (200 ml). Sakka otettiin talteen suodattamalla ja liuotettiin veteen (100 ml) pH-arvossa 4,5. Vesiliuos pylväskromatografoitiin makrohuokoisella ei-ionillisella "Diaion HP-20"-hartsilla ja eluoiitiin isopro-
pyylialkoholin 20-prosenttisellä vesiliuksella. Kohdeyhdistettä sisältävät jakeet väkevöitiin ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)aset-
amido/-3-/2-(4-metyyli-2-pyratsinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-

4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (0,12 g).

IR (Nujol): 3300, 1765 (lev.), 1660, 1600 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 3,80 (2H, lev, s), 4,00 (3H, s),
4,40 (3H, s), 5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,83 (1H,
d, $J=5\text{Hz}$), 7,0 (2H, lev. s), 7,13 (1H, s),
8,53 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 8,90 (1H, lev. s), 9,10 (1H, m)

Esimerkki 9

Seuraavat yhdisteet saatiin esimerkin 8 mukaisella tavalla.

1) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli)-3-kefeemi-4-karboksy-
laatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3400-3100 (leveä), 1760, 1660, 1600,
1520 cm^{-1}

2) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli)-3-kefeemi-4-karboksy-
laatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1670, 1611, 1562, 1533 cm^{-1}

NMR ($\text{D}_2\text{O}-\text{DCI}$) δ : 4,00 (2H, lev. s), 4,13 (3H, s),
4,30 (3H, s), 5,37 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,83 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7,00 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,17 (1H, s),
7,63 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,6-8,2 (2H, m),
8,33 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$), 8,73 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

3) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido-
3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli)-3-kefeemi-4-karboksy-
laatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1760, 1660, 1600, 1520 cm^{-1}

4) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-
4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 3200, 1760, 1650, 1600 cm^{-1}

5) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1,3-dimetyyli-2-pyrimidinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-jodidi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1770, 1663, 1605 cm^{-1}

6) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(4-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1760 (lev.), 1665, 1607 cm^{-1}

7) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrojodidi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3400, 3250, 1780, 1650-1680, 1620 cm^{-1}

8) 7-/2-metoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250-3350, 1770, 1660, 1620, 1560,
1530 cm^{-1}

9) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-etyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250-3350, 1770, 1660, 1620, 1560,
1530 cm^{-1}

9) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-etyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1770, 1675, 1600,
1520 cm^{-1}

10) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1760, 1665, 1600, 1520 cm^{-1}

11) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1765, 1670, 1615, 1560, 1525 cm^{-1}

12) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1620, 1600, 1530 cm^{-1}

13) 7-/2-(tert-butoksikarbonyylimetoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)-tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200-3300, 2400-2600, 1770, 1715, 1680, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,50 (9H, s), 3,20-4,10 (2H, m), 4,43 (3H, s), 4,70 (2H, s), 5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,83 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 7,00 (1H, s), 7,30 (2H, leveä s), 8-9,00 (6H, m), 9,27 (1H, leveä s), 9,77 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

14) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1670, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,50-4,10 (2H, m), 4,30 (3H, s), 4,63 (2H, leveä s), 5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,90 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,87 (1H, s), 6,95 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7,15 (2H, leveä s), 7,47 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7,90-8,90 (3H, m), 9,13 (1H, leveä s), 9,80 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

15) 7-/2-(3-karboksi-2-propenylioksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-

4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-
3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1636 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 3,57-4,20 (2H, m), 4,37 (3H, s),
4,57-4,93 (2H, m), 5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,60
(1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 5,98 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
6,51 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,48 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
6,78 (1H, s), 7,76-9,17 (4H, m),
9,67 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

16) 7-/2-(1-metyyli-2-pyridiniometoksi-imino)-2-(2-amino-
tiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)-
tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaattijodidi (syn-isomeeri)
(trans-isomeri).

IR (Nujol): 3250, 1760, 1665, 1615 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 7,9-9,00 (8H, m), 7,17 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
7,10 (1H, s), 6,67 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 5,90 (1H,
d, $J=5\text{Hz}$), 5,75 (2H, s), 5,34 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
4,45 (6H, s), 3,5-4,25 (2H, m)

17) 7-/2-(2-pyridyylimetoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-
4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-
3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1620, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,7-4,20 (2H, m), 4,47 (3H, s),
5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,25 (2H, s), 5,72 (1H,
dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,48 (1H, d, $J=14\text{Hz}$),
6,80 (1H, s), 7,1-9,0 (11H, m), 9,90 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$)

18) 7-/2-(3-karboksipropoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-
4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-
3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1535 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 1,5-2,73 (4H, m), 3,3-4,27 (4H, m); 4,37 (3H, s), 5,08 (1H, d, J=5Hz), 5,63 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,50 (1H, d, J=16Hz), 7,48 (1H, d, J=16 Hz), 6,74 (1H, s), 7,76-9,13 (4H, m): 9,55 (1H, d, J=8Hz)

19) 7-/2-(1-karboksipropoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,08 (3H, t, J=7Hz), 1,62-2,24 (2H, m), 3,2-3,9 (2H, m), 4,42 (3H, s), 4,47 (1H, t, J=6Hz), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,77 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,47 (1H, d, J=16Hz), 6,87 (1H, s), 7,0 (1H, d, J=16Hz), 7,02-9,3 (4H, m)

20) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,33-3,87 (4H, m), 4,37 (3H, s), 4,62 (2H, d, J=5Hz), 6,50 (1H, d, J=16Hz), 7,47 (1H, d, J=16Hz), 6,73 (1H, s), 7,83-9,03 (4H, m), 9,57 (1H, d, J=8Hz)

21) 7-/2-(2-hydroksietoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1535, 1500 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,20-3,83 (2H, m), 4,35 (3H, s)

22) 7-/2-etoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1665, 1600, 1535 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 1,25 (3H, t, J=7Hz),
 4,13 (2H, ABq, J=7Hz), 4,37 (3H, s), 5,08 (1H,
 d, J=5Hz), 5,65 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,48
 (1H, d, J=16Hz), 7,48 (1H, d, J=16Hz),
 7,73-7,93 (4H, m), 9,52 (1H, d, J=8Hz),
 6,73 (1H, s)

23) 7-/2-(2-propynylioksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-
 asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-
 4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1760, 1660, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,3-3,8 (3H, m), 4,37 (3H, s),
 4,7 (2H, s), 5,09 (1H, d, J=5Hz), 5,63 (1H,
 dd, J=5Hz, 8Hz), 6,53 (1H, d, J=16Hz),
 6,78 (1H, s), 7,50 (1H, d, J=16Hz), 7,73-7,93
 (4H, m), 9,05 (1H, s), 9,52 (1H, d, J=8Hz)

24) 7-/2-hydroksi-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-
 /2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-kar-
 boksylaatti (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,42-4,04 (2H, m), 4,43 (3H, s),
 5,00 (1H, s), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,70 (1H,
 dd, J=8Hz, 5Hz), 6,54 (1H, s), 6,6 (1H, d,
 J=16Hz), 7,02 (2H, leveä s), 7,53 (1H, d,
 J=16Hz), 7,73-9,17 (4H, m)

25) 7-/2-(1-karboksi)etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-
 3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-
 3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1665, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 1,51 (3H, d, J=6Hz), 3,80
 (2H, leveä s), 4,31 (3H, s), 4,75 (1H, d, J=6Hz),
 5,25 (1H, d, J=4Hz), 5,85 (1H, d, J=4Hz),
 6,83 (1H, d, J=16Hz), 7,50 (1H, d, J=16Hz),
 7,6-9,4 (4H, m)

26) 7-/2-(1-metyyli-1-karboksietoksi-imino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/3-(2-(1-metyyli-3-pyridinio)-tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1670, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{D}_2\text{O}-\text{NaHCO}_3$) δ : 1,60 (6H, s), 3,82 (2H, s), 4,42 (3H, s), 5,35 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5,90 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 6,70 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,20 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,5-8,9 (3H, m)

27) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-karboksimetyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1640-1680, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,30 (3H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,33-3,90 (2H, m), 4,25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,95-5,20 (3H, m), 5,75 (1H, m), 6,60 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8,00-9,00 (4H, m), 9,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

28) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(2-trimetyyliammonioetyyli)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,25 (3H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,10-4,00 (6H, m), 4,20 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,05 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,60 (1H, m), 6,60 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,03 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8,06 (2H, leveä s), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

29) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3400-3100, 1765, 1660, 1610, 1560, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,67 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$), 3,83 (3H, s), 4,17 (3H, s), 5,12 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,63 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,42 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 6,73 (1H, s), 7,25 (2H, leveä s), 7,63 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,9-9,00 (4H, m), 9,57 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

30) 7-/(2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli-3-kefeemi-4-karboksy-laatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,72 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$), 3,82 (3H, s), 4,33 (3H, s), 5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,65 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,38 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6,73 (1H, s), 7,22 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7,18 (2H, leveä s), 7,85-8,90 (3H, m), 9,17 (1H, leveä s), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

31) 7-/2-(3-karboksi-propoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksy-laatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1665, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,6-2,7 (4H, m), 3,75 (2H, leveä s), 4,0-4,4 (2H, m), 4,40 (3H, s), 5,10 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5,72 (1H, dd, $J=4$, 8Hz), 6,75 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,44 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,7-9,1 (4H, m), 9,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

32) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksy-laatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1670, 1610, 1560 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,27 (3H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,65-4,35 (4H, m), 5,10 (1H, $J=5\text{Hz}$), 5,68 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,42 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,67 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 6,95-9,00 (6H, m), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Esimerkki 10

Anisolin (10 ml) ja trifluorietikkahapon (8 ml) seokseen lisättiin erittäin 7-/2-(tert-butoksikarbonyylimetoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridia (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (1,2 g). Seosta sekoitettiin yksi tunti 25°C:ssa ja sen jälkeen lisättiin di-isopropyylieetteri, jolloin saatiin sakkaa. Sakka otettiin talteen suodattamalla ja liuotettiin veteen pH-arvossa 5,0. Vesiliuos pylväskromatografoitiin makrohuokoisella ei-ionillisella "Diaion HP-20"-hartsilla ja eluoitiin isopropyylialkoholilla 7-prosenttisella vesiliuoksella. Kohdeyhdistettä sisältävät jakeet väkevöitiin tyhjiössä ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (0,55 g).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1670, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,50-4,10 (2H, m), 4,30 (3H, s),
 4,63 (2H, leveä s), 5,23 (1H, d, J=5Hz),
 5,90 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,87 (1H, s),
 6,95 (1H, d, J=15Hz), 7,15 (2H, leveä s),
 7,47 (1H, d, J=15Hz), 7,90-8,90 (3H, m), 9,13
 (1H, leveä s), 9,80 (1H, d, J=8Hz)

Esimerkki 11

Seuraavat yhdisteet saatiin esimerkin 10 mukaisella tavalla.

1) 7-/2-(3-karboksi-2-propenyylitoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1535 cm^{-1}

2) 7-/2-(3-karboksipropoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-

kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1535 cm^{-1}

3) 7-/2-(1-karboksi-propoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1590 cm^{-1}

4) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(tiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1760, 1660, 1600 cm^{-1}

5) 7-/2-(1-karboksi)etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1665, 1600, 1520 cm^{-1}

6) 7-/2-(1-metyyli-1-karboksietoksi-imino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1670, 1610, 1520 cm^{-1}

7) 7-/2-(3-karboksi-propoksi-imino)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1665, 1600, 1530 cm^{-1}

8) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1765, 1670, 1615, 1560, 1525 cm^{-1}

Esimerkki 12

7-/2-(2-pyridyylietoksi-imino)-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatin (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (1,5 g) ja metyylijodidin (2 ml) seosta N,N-dimetyyliformamidin (25 ml) ja veden (10 ml) seoksessa sekoitettiin 3 päivää huoneen lämpötilassa. Reaktioseos, joka sisälsi 7-/2-(1-metyyli-2-pyridiniometoksi-imino)-2-(2-formamidotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaattijodidia (syn-isomeeri) (trans-isomeeri), haihdutettiin tyhjiössä kuiviin, minkä jälkeen jäännökseen lisättiin metanolia (50 ml) ja väkevää suolahappoa (2 ml). Seosta sekoitettiin 4 tuntia huoneen lämpötilassa ja haihdutettiin tyhjiössä kuiviin. Jäännös liuotettiin veteen ja pylväskromatografoitiin mikrohuokoisella ei-ionillisella "Diaion HP-20" adsorptiohartsilla tavalliseen tapaan, jolloin saatiin 7-/2-(1-metyyli-2-pyridiniometoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (0,5 g).

IR (Nujol): 3250, 1760, 1665, 1615 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 7,9-9,00 (8H, m), 7,17 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,10 (1H, s); 6,67 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 5,90 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,75 (2H, s), 5,34 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 4,45 (6H, s), 3,5-4,25 (2H, m)

Esimerkki 13

Bentshydriyli 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/3-/2-(1-bentshydriylioksikarbonyylimetyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-bromidin (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (1 g) seokseen CH_2Cl_2 :n (3 ml) ja anisolin (5 ml) seoksessa lisättiin tipottain 50°C :ssa ja samalla sekoittaen trifluorietikkahappoa. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja kaadettiin di-isopropyylieetteriin, jolloin saatiin sakkaa. Puhdistamalla

tavalliseen tapaan pylväskromatograafisesti makrohuokoisella ei-ionillisella "Diaion HP-20"-adsorptiohartsilla saatiin 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-karboksimetyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (0,35 g).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1640-1680, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,30 (3H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,33-3,90 (2H, m), 4,25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,95-5,20 (3H, m), 5,75 (1H, m), 6,60 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8,00-9,00 (4H, m), 9,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

Esimerkki 14

7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido-3-etyynyli-3-kefeemi-4-karboksylihapon (syn-isomeeri) (200 mg) liuokseen asetonitriiliin (2 ml) ja veden (1 ml) seoksessa lisättiin huoneen lämpötilassa 3-merkaptol-metyylypyridiniumkloridia (97 mg) säätäen pH arvoon 3,0 natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella. Reaktioseosta sekoitettiin 2,5 tuntia ja sen jälkeen lisättiin etyyliasetaatia (10 ml) ja vettä (10 ml). Erotettu vesikerros haihdutettiin orgaanisten liuottimien poistamiseksi ja pylväskromatografoitiin ei-ionillisella "HP-20"-hartsilla (50 ml). Vesipesun jälkeen pylväs eluoitiin 30-prosenttisella vesipitoisella metanolilla ja eluaatti haihdutettiin metanolin poistamiseksi. Jäljelle jäänyt vesiliuos lyofilisoitiin, jolloin saatiin 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (cis-trans-seos (110 mg).

Sp.: 150-155 $^{\circ}\text{C}$ (haj.)

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,32 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,75 (2H, leveä s), 4,23 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,38 (3H, s), 5,08 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,67 (1H, 2d, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,35 (d, $J=10\text{Hz}$) } 1H, 7,30 (d, $J=10\text{Hz}$) } 1H, 6,53 (d, $J=15\text{Hz}$) } 1H, 7,50 (d, $J=15\text{Hz}$) } 1H, 8,20 (2H, leveä s), 8,00 (1H, m), 8,50 (1H, d), 8,80 (1H, d), 9,00 (s) } 1H, 9,40 (d, $J=8\text{Hz}$) } 1H, 9,13 (s) } 1H, 9,50 (d, $J=8\text{Hz}$) }

Esimerkki 15

1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyli)-3-merkaptopyridiniumkloridi-hydrokloridin (1,08 g) ja di-isopropylietyyliamiinin (0,5 ml) seokseen N,N-dimetyyliformamidissa (11 ml) lisättiin huoneen lämpötilassa 7-{2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido}-3-(2-tosyylioksivinyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappoa (syn-isomeeri (cis-isomeeri) (1,18 g). Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia ja 45 minuuttia, minkä jälkeen se kaadettiin etyyliasetaattiin (150 ml). Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin etyyliasetaatilla. Märkä jäännös liuotettiin veteen ja haihdutettiin etyyliasetaatin poistamiseksi. Vesiliuos säädettiin vesipitoisella natriumbikarbonaatilla pH-arvoon 3,5, pylväskromatografettiin ei-ionillisella "Diaion-HP-20"-hartsilla ja eluoitiin 25-prosenttisella vesipitoisella metanolilla. Kohdeyhdistettä sisältävät jakeet yhdistettiin ja tähän lisättiin 1N suolahappoa (1,2 ml). Hapan liuos väkevöitiin ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(3,N,N-dimetyyliaminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridia (syn-isomeeri) (cis-isomeeri) (0,75 g).

IR (Nujol): 1770, 1665, 1620, 1520 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 1,35 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,57 (2H, m),
 2,95 (6H, s), 3,30 (2H, m), 3,80 (2H, lev. s),
 4,37 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 5,88 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,60 (1H, d, $J=10\text{Hz}$),
 6,97 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 8,00 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$,
 8Hz), 8,47 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,93 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 8,86 (1H, lev. s)

Esimerkki 16

Seuraavat yhdisteet saatiin esimerkin 15 mukaisella tavalla.

1) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
 3-{2-/1-(3-aminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-
 karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1768, 1663, 1619 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 2,50 (2H, m), 3,20 (2H, m), 3,72 (2H,
 leveä s), 4,80 (2H, m), 5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 5,43 (2H, m), 5,78 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,8 (1H, m),
 6,46 6,86 (2H, ABq, $J=10\text{Hz}$), 7,03 (1H, s),
 7,95 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 8Hz), 8,46 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
 8,68 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,80 (1H, lev. s)

2) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
 3{-/1-(3-aminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-
 4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

NMR (D_2O) δ : 2,58 (2H, m), 3,23 (2H, m), 3,80 (2H,
 leveä s), 4,08 (3H, s), 4,83 (2H, m), 5,27 (1H,
 d, $J=5\text{Hz}$), 5,80 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,80 (2H, ABq,
 $J=10\text{Hz}$), 7,15 (1H, s), 8,0 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 8Hz),
 8,47 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,77 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
 8,87 (1H, leveä s)

3) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
 asetamido/-3-{2-/1-(2-aminoetyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-
 3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri)
 (cis-isomeeri).

4) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-{2-/1-(2-aminoetyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp.: 113-122⁰C (haj.)

IR (Nujol): 3320, 1765, 1660, 1620, 1520 cm⁻¹

NMR (D₂O) δ : 1,33 (3H, t, J=7Hz), 3,60-3,96 (4H, m), 4,35 (2H, q, J=7Hz), 5,00 (2H, t, J=7Hz), 5,28 (1H, d, J=5Hz), 5,82 (1H, d, J=5Hz), 6,87 (1H, d, J=15Hz), 7,30 (1H, d, J=15Hz), 8,03 (1H, dd, J=9Hz, 6Hz), 8,55 (1H, d, J=9Hz), 8,79 (1H, d, J=6Hz), 8,94 (1H, lev. s)

5) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-{2-/1-(2,N,N-dimetyyliaminoetyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1610, 1520 cm⁻¹

NMR (D₂O) δ : 1,35 (3H, t, J=7Hz), 3,04 (6H, s), 3,67-4,07 (4H, m), 4,38 (2H, q, J=7Hz), 4,97 (2H, t, J=7Hz), 5,28 (1H, d, J=5Hz), 5,85 (1H, d, J=5Hz), 6,53 (1H, d, J=10Hz), 6,92 (1H, d, J=10Hz), 8,00 (1H, m), 8,38-8,96 (m, 3H)

6) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

NMR (D₂O) δ : 2,55 (2H, m), 2,92 (6H, s), 3,30 (2H, m), 3,77 (2H, leveä s), 4,07 (3H, s), 3,85 (2H, m), 5,27 (1H, d, J=5Hz), 5,77 (1H, d, J=5Hz), 6,95 (2H, Abq, J=15Hz), 7,12 (1H, s), 8,0 (1H, dd, J=6Hz, 8Hz), 8,50 (1H, d, J=8Hz), 8,73 (1H, d, J=6Hz), 8,85 (1H, leveä s)

7) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(2-aminoetyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri)

NMR (D_2O) δ : 3,72 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,75 (2H, leveä s),
4,03 (3H, s), 4,97 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5,27 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 5,77 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,87 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$),
7,05 (1H, s), 8,0 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 8Hz),
8,52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,72 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
8,85 (1H, leveä s)

8) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

NMR (D_2O) δ : 2,50 (2H, m), 3,33 (2H, m), 3,73 (2H,
leveä s), 4,0 (3H, s), 4,50-4,77 (2H, m),
5,25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,78 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$),
6,67 (2H, ABq, $J=10\text{Hz}$), 6,95 (1H, s), 7,92
(1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 8Hz), 8,43 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
8,68 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,82 (1H, leveä s)

9) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(3-aminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 1770, 1670, 1620, 1560 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 2,53 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,80 (2H,
leveä s), 4,07 (3H, s), 4,82 (2H, m), 5,27 (1H,
d, $J=5\text{Hz}$), 5,77 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,05 (1H, dd,
 $J=15\text{Hz}$), 8,0 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 8Hz), 8,50 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 8,73 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,87 (1H, leveä s)

10) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(2-aminoetyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1770, 1660, 1620 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 3,70 (2H, lev. s), 3,72 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,80 (2H, m), 4,97 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,45 (2H, m), 5,80 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,90 (1H, m), 6,46 ja 6,88 (2H, ABq, $J=10\text{Hz}$), 7,02, (1H, s), 7,98 (1H dd, $J=6\text{Hz}$, 8Hz), 8,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,74 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,83 (1H, lev. s)

11) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1770, 1660, 1613 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 3,50 (2H, m), 2,93 (6H, s), 3,30 (2H, m), 3,77 (2H, lev. s), 4,83 (2H, m), 5,27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,4 (2H, m), 5,80 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,9 (1H, m), 6,63 (7,10 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$), 7,10 (1H, s), 7,98 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 8Hz), 8,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$) (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,84 (1H, lev. s)

12) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(2-aminoetyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1768, 1660, 1627 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 3,75 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,80 (2H, lev. s), 4,8 (2H, m), 5,00 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,45 (2H, m), 5,82 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,9 (1H, m), 6,72 ja 7,18 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$), 7,15 (1H, s), 8,05 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 8Hz), 8,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,80 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,93 (1H, lev. s)

13) 7-/2-metoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-{2-/1-(3-aminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp.: 185-190°C (haj.)

IR (Nujol): 3350, 3150, 1765, 1670, 1615, 1595,
1560, 1525, 1490 cm⁻¹

NMR (D₂O) δ : 2,40-2,70 (2H, m), 3,0-3,40 (2H, m),
3,72 (2H, lev. s), 4,05 (3H, s), 4,40-4,90 (2H, m),
5,23 (1H, d, J=5Hz), 5,82 (1H, d, J=5Hz),
6,68 (1H, d, J=16Hz), 7,15 (1H, d, J=16Hz),
7,77-8,10 (1H, m), 8,23-8,50 (1H, m),
8,57-8,87 (2H, m)

14) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-
asetamido/-3-{2-/1-(3-aminopropyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-
3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomerei) (cis-
isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1780, 1710, 1673, 1627 cm⁻¹

NMR (D₂O) δ : 2,30 (2H, m), 3,14 (2H, m), 3,80
(2H, m), 4,7 (2H, lev. s), 4,86 (2H, m), 5,10
(1H, d, J=5Hz), 6,05 (1H, d, J=5Hz), 6,57, 6,85
(2H, ABq, J=10Hz), 7,20 (1H, s), 7,91 (1H,
dd, J=6Hz, 8Hz), 8,45 (1H, d, J=8Hz), 8,65 (1H,
d, J=6Hz), 8,80 (1H, lev. s)

Esimerkki 17

Bentshydriyli 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiat-
sol-3-yyli)asetamido/-3-(2-tosyyliokssivinyyli)-3-kefeemi-4-
karboksylaatin (syn-isomeeri) (trans-isomeri) (5,0 g), 1-(3-
aminopropyyli)-3-merkaptopyridiniumkloridi-hydrokloridin
(4,0 g) ja di-isopropyylietyyliamiinin (0,6 ml) seosta N,N-
dimetyyliformamidissa (40 ml) sekoitettiin 5 tuntia huoneen
lämpötilassa. Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla
(250 ml) ja dekantoitiin. Jäännösöljy pestiin metyleeni-
kloridilla (100 ml) ja kuivattiin tyhjiössä. Jäännökseen
lisättiin anisolia (15 ml) ja tähän lisättiin jäähautella
jäähdyttäen trifluorietikkahappoa (20 ml). Sekoitettiin
40 minuuttia, minkä jälkeen reaktioseos kaadettiin etyyli-
asetaatiiin (200 ml). Saatu sakka otettiin talteen suodatta-

malla, pestiin etyyliasetaatilla, liuotettiin veteen ja haihdutettiin alipaineessa etyyliasetaatin poistamiseksi. Vesiliuos säädettiin vesipitoisella natriumbikarbonaatilla pH-arvoon 1, pylväskromatografoitiin ei-ionillisella "Diaion-HP-20"-hartsilla ja eluoitiin 30-prosenttisella vesipitoisella metanolilla. Kohdeyhdistettä sisältävät jakeet yhdistettiin ja tähän lisättiin 1N suolahappoa (3 ml). Hapan liuos väkevöitiin ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-{2-/1-(3-aminopropyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-dihydrokloridia (syn-isomeeri) (trans-isomeeri) (1,48 g).

Sp. 164-168°C (haj.)

IR (Nujol): 3400-3100, 1770, 1710, 1670, 1620, 1530 cm⁻¹

NMR (D₂O) δ : 2,53 (2H, m), 3,21 (2H, m), 3,80 (2H, m), 5,29 (1H, d, J=5Hz), 5,3-5,7 (2H, m), 5,87 (1H, d, J=5Hz), 5,7-6,3 (1H, m), 6,90 (1H, d, J=15Hz), 7,31 (1H, d, J=15Hz), 8,1 (1H, d, J=6Hz), 8,50 (1H, m), 8,80 (1H, d, J=6Hz), 8,93 (1H, s)

Esimerkki 18

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavoin kuin esimerkissä 17.

1) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-{2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp.: 70-75°C (haj.)

IR (Nujol): 3300, 2700, 1760, 1660, 1610, 1520 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆) δ : 2,20-2,60 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,80 (3H, s), 2,90-3,30 (2H, m), 3,70-3,90 (2H), 4,0-5,0 (4H, m), 5,0-5,53 (3H, m), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 5,70-6,20 (1H, m), 7,23 (2H, s),

7,87-8,27 (3H, m), 8,50-8,80 (1H, m), 8,97-9,20 (1H, m), 9,30-9,43 (1H, lev. s), 9,63 (1H, d, J=8Hz)

2) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-{2/1-(2-aminoetyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-dihydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

Sp.: 125-130°C (haj.)

IR (Nujol): 1765, 1670, 1605, 1510 cm⁻¹

NMR (D₂O) δ : 3,77 (4H, m), 4,97 (2H, t, J=7Hz), 5,28 (1H, d, J=5Hz), 5,2-5,7 (2H, m), 5,83 (1H, d, J=5Hz), 5,8-6,3 (1H, m), 6,60 (1H, d, J=10Hz), 6,93 (1H, d, J=10Hz), 8,05 (1H, m), 8,50 (1H, m), 8,78 (1H, d, J=6Hz), 8,87 (1H, lev. s)

3) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

Sp.: 65-70°C (haj.)

IR (Nujol): 3350, 2700, 1765, 1670, 1600, 1525 cm⁻¹

NMR (D₂O) ppm δ : 2,30-2,80 (2H, m), 2,97 (6H, s), 3,13-3,53 (2H, m), 3,77 (2H, lev. s), 4,60-5,0 (4H), 5,10-5,60 (3H, m), 5,80-6,40 (2H, m), 6,53 (1H, d, J=10Hz), 6,93 (1H, d, J=10Hz), 7,83-8,15 (1H, m), 8,30-8,60 (1H, m), 8,60-8,98 (2H, m)

4) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(3-aminopropyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

Sp. 65-70°C (haj.)

IR (Nujol): 3350, 3150, 1770, 1710, 1670, 1620, 1525 cm⁻¹

NMR (D_2O) δ : 2,20-2,70 (2H, m), 2,90-3,40 (2H, m),
 3,77 (2H, lev. s), 4,40-5,0 (4H), 5,10-5,60
 (3H, m), 5,60-6,30 (2H, m), 6,60 (1H, d,
 $J=10\text{Hz}$), 6,92 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7,77-8,17
 (1H, m), 8,20-8,53 (1H, m), 8,63-8,92 (2H, m)

5) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
 asetamido/-{3- 2-/1-(2-aminoetyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-
 3-kefeemi-4-karboksylaatti-dihydrokloridi (syn-isomeeri)
 (trans-isomeeri).

Sp.: 170-175 $^{\circ}\text{C}$ (haj.)

IR (Nujol): 1760, 1670, 1620 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 3,71 (4H, m), 4,95 (2H, t, $J=7\text{Hz}$),
 5,36 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,3-5,6 (2H, m), 5,82
 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,7-6,2 (1H, m), 6,84 (1H, d,
 $J=15\text{Hz}$), 7,29 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 8,01 (1H, m),
 8,50 (1H, m), 8,77 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,91 (1H, s)

6) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
 asetamido/-{3- 2-/1-(3-aminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-
 3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri)
 (cis-isomeeri).

Sp.: 116-126 $^{\circ}\text{C}$ (haj.)

IR (Nujol): 1770, 1670, 1610, 1510 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 1,31 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,00-2,80 (2H, m),
 2,98-3,33 (2H, m), 3,73 (2H, lev. s), 4,33 (2H, q,
 $J=7\text{Hz}$), 5,25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,83 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 6,53 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6,87 (1H, d, $J=10\text{Hz}$),
 7,77-8,15 (1H, m), 8,33-8,90 (3H, m)

7) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
 asetamido/-3-{2-/1-(3-aminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-
 3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri)
 (trans-isomeeri).

Sp.: 148-157 $^{\circ}\text{C}$ (haj.)

IR (Nujol): 1770, 1670, 1620, 1530 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 1,33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,17-2,80 (2H, m),
 3,03-3,40 (2H, m), 3,83 (2H, lev. s), 4,35 (2H, q,
 $J=7\text{Hz}$), 5,28 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,83 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 6,92 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,28 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
 8,01 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 6Hz), 8,53 (1H, d, $J=9\text{Hz}$),
 8,86 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,92 (1H, lev. s)

8) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
 asetamido/-3-{2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyli)-3-pyri-
 dinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi
 (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp.: 121-130 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 3350, 2700, 1770, 1670, 1620, 1530 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 1,31 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,26-2,83 (2H, m),
 2,90 (6H, s), 3,13-3,50 (2H, m), 3,78 (2H, lev. s),
 4,33 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,26 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 5,78 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,80 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),

Esimerkki 19

Seuraava yhdiste saatiin samalla tavoin kuin esimerkissä
10.

7-/2-(1-karboksi-1-syklopentyylioksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-
 4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)-tiovinyyli/-
 3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1650, 1590 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,73-2,3 (8H, m), 3,8 (2H, lev.)
 4,3 (3H, s), 5,3 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,7 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 6,6 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,95 (1H, s),
 7,2 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,6-8,7 (4H, m)

Esimerkki 20

7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
 asetamido/-3- 2-/1-(3-aminopropyli)-3-pyridinio/tiovi-
 nyli -3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridin (syn-isomeeri)

(trans-isomeeri) liuos, pH 7,0 fosfaattipuskurissa (6,5 ml) käsiteltiin 1N natriumhydroksidilla jäissä jäähdyttäen niin, että pH-arvoksi saatiin 8,0. Seokseen lisättiin erittäin etyyliformimidaattihydrokloridia (1,01 g) ja seoksen pH pidettiin 1N natriumhydroksidin lisäyksen avulla välillä $7,7 \pm 0,5$. Sekoitettiin 40 minuuttia, minkä jälkeen liukenematon aines erotettiin suodattamalla ja suodoksen pH säädettiin arvoon 4,6. Liuos pylväskromatografoitiin Diaion HP-20-hartsilla käyttämällä eluointiaineena vettä ja 20% (tilavuus/tilavuus) vesipitoista metanolia. 20-prosenttisella vesipitoisella metanolilla eluoituneet jakeet lyofilisoitiin, jolloin saatiin 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3- 2-/1-(3-formimidoyyliaminopropyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli -3-kefeemi-4-karboksylaattia (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1760, 1710, 1660, 1590, 1530 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 2,13-2,68 (2H, m), 3,48 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,73 (2H, m), 5,26 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,79 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,15-6,08 (3H, m), 6,62 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,08 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,83 (1H, s), 7,95 (1H, m), 8,43 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,69 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,79 (1H, s)

Esimerkki 21

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavoin kuin esimerkissä 1, esimerkissä 4, esimerkissä 6 ja esimerkissä 8.

1) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-{2-/1-(2-hydroksietyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp.: 160-165 $^{\circ}\text{C}$ (haj.)

IR (Nujol): 1770, 1660, 1610, 1600, 1560, 1520 cm^{-1}

NMR ($D_2O + DMSO-d_6$) δ : 4,67 (4H, m), 5,08 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,1-5,5 (2H, m), 5,70 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,6-6,2 (1H, m), 5,6-6,2 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7,36 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7,99 (1H, m), 8,50 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8,75 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8,92 (1H, s)

2) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-{2-/1-(2-morfolinoetyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-dihydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp.: 75-80°C (haj.)

IR (Nujol): 3300, 3200, 2650, 2550, 2450, 2350, 1770, 1710, 1670, 1630, 1560, 1550, 1525, 1490 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 3,30-3,67 (4H, m), 3,67-4,20 (8H, m), 4,50-4,90 (4H, m), 5,0-5,3 (3H, m), 5,83 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,90-6,40 (1H, m), 6,90 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,20 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,90-8,20 (1H, m), 8,40-9,0 (3H, m)

3) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-{2-/1-(2,3-dihydroksipropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp.: 195-200°C (haj.)

IR (Nujol): 1760, 1665, 1600, 1560, 1520 cm^{-1}

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 3,2-4,3 (7H, m), 4,69 (4H, m), 5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,1-5,6 (2H, m), 5,78 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 5,7-6,2 (1H, m), 6,56 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7,35 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 8,16 (3H, m), 8,57 (1H, m), 8,84 (1H, m), 9,07 (1H, lev. s), 9,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

4) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/{3-2-/1-(4-metyyli-piperatsin-1-yylikarbonyylimetyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250-3400 (leveä), 1760, 1660, 1600, 1510 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 2,28-2,84 (8H, m), 3,56 (2H, m),
 4,16-4,56 (3H, m), 4,68 (2H, s), 5,08-5,48
 (3H, m), 5,52-6,0 (4H, m), 6,84 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
 7,36 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,88-8,16 (4H, m),
 8,56 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

5) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
 asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-
 4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

Sp.: 152-157 $^{\circ}\text{C}$ (haj.)

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,26 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,78 (2H,
 lev. s), 4,17 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,32 (3H, s),
 5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,83 (1H, 2d, $J=8\text{Hz}$,
 $J=5\text{Hz}$), 6,67 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6,95 (1H, d, $J=10\text{Hz}$),
 8,08 (2H, lev, s, NH_2), 8,0 (1H, m), 8,50 (1H, d),
 8,77 (1H, d), 9,00 (1H, s), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

6) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
 3-{2-/1-(3-aminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-
 4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1770, 1665, 1618 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 2,50 (2H, m), 3,15 (2H, m), 3,78 (2H,
 lev. s), 4,8 (2H, m), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 5,45 (2H, m), 5,83 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,0 (1H, m),
 6,70 ja 7,06 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$), 7,14 (1H, s),
 8,0 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 8Hz), 8,53 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
 8,75 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,90 (1H, lev. s)

7) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
 asetamido/-3-/2-{1-/3-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)propylyli/-
 3-pyridinio}tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti.

Sp.: 168-170 $^{\circ}\text{C}$

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1610 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 2-3 (2H, m), 3,1 (3H, s),
 3,3-4,2 (12H, m), 4,5-4,7 (4H, m), 5,1-6,2
 (5H, m), 6,73 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,37 (1H, d,
 $J=16\text{Hz}$), 8,0-8,3 (2H, m), 8,4-8,8 (1H, m),
 8,8-9,3 (2H, m)

8) 7-/3-hydroksi-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)propioniamido/-3-
 /2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli-3-kefeemi-4-karboksy-
 laatti (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 3200, 1780, 1660, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,20-4,05 (5H, m), 4,30 (3H, s),
 5,03 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,60 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz),
 6,33 (1H, lev. s), 6,53 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,93
 (2H, lev. s), 7,50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,90-8,90
 (3H, m), 9,06 (1H, lev. s)

9) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
 3- 2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli -
 3-kefeemi-4-karobksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-
 isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1775, 1660, 1610 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 2,50 (2H,m), 2,90 (6H,s), 3,30
 (2H, m), 3,73 (2H, lev. s), 4,80 (2H, m),
 4,82 (2H, m), 5,22 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,43
 (2H, m), 5,76 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,90 (1H, m),
 6,55 ja 5,92 (2H, ABq, $J=10\text{Hz}$), 7,07 (1H, s),
 7,93 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 8Hz), 8,40 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 8,70 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,82 (1H, lev. s)

10) 7-/2-metoksi-imino-2-(6-amino-2-pyridyyli)asetamido/-
 3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksy-
 laatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp.: 165-170 $^{\circ}\text{C}$ (haj.)

IR (Nujol): 3300, 3170, 1760, 1660, 1600, 1560,
 1540, 1490 cm^{-1}

NMR (D_2O+DC1) δ : 3,88 (2H, lev. s), 4,22 (3H, s),
 4,46 (3H, s), 5,22 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,82 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,12 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
 7,16 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,32 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
 7,96 (1H, tri, $J=8\text{Hz}$), 7,80-8,16 (1H, m),
 8,40-8,64 (1H, m), 8,64-8,84 (1H, m),
 8,92 (1H, s)

11) 7-/2-(1-karboksi-1-metyylipropoksi-imino)-2-(2-amino-
 tiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tio-
 vinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-
 isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1595 cm^{-1}

NMR ($DMSO-d_6/D_2O$) δ : 0,67-1,17 (3H, m), 1,33-1,63
 (2H, m), 3,47-4,23 (5H, m), 4,37 (3H, s),
 5,13 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,75 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz),
 6,53 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,77 (1H, s), 7,30 (1H,
 d, $J=16\text{Hz}$)

12) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(4-amino-2-pyrimidinyyli)aset-
 amido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-
 4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp.: 160-165 $^{\circ}\text{C}$ (haj.)

NMR ($DMSO-d_6$) δ : 3,72 ja 3,88 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$),
 4,38 (3H, s), 4,50-4,86 (2H, m), 5,10 (1H, d, 5Hz),
 5,20-5,52 (2H, m), 5,74 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz),
 5,72-6,16 (1H, m), 6,50 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
 6,60 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,12 (2H, lev. s),
 7,50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,84-8,20 (1H, m),
 8,14 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,32-8,60 (1H, m)

13) 7-/2-metoksi-imino-2-(6-formamido-2-pyridyyli)asetamido/-
 3-/2-(1-metyyli-6-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksy-
 laatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp.: 145-150 $^{\circ}\text{C}$ (haj.)

IR (Nujol): 3500, 3350, 3230, 3030, 1770, 1690,
 1670, 1662, 1622, 1602, 1575, 1560, 1490 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,50-3,83 (2H), 3,98 (3H, s),
 4,35 (3H, s), 5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,72 (1H, dd,
 $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,52 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,97 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 7,43 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
 7,83 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,93-8,17 (1H, m), 8,33-8,63
 (1H, m), 8,70-8,90 (1H, m), 9,10 (1H, lev. s),
 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10,57-10,90 (1H)

14) 7-/2-(1-tert-butoksikarbonyyli-1-syklopentyylioksi-imino)-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri)

IR (Nujol): 1780, 1720, 1680, 1600 cm^{-1}

15) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200-3300, 1760, 1660, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,97 (2H, s), 4,37 (3H, s),
 4,72 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,0-5,93 (5H, m), 6,57
 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,47 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
 7,77-8,13 (4H, m), 9,70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

16) 7-/2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 3,65 (2H, d), 4,37 (3H, s), 5,17 (1H,
 d, $J=5\text{Hz}$), 5,67 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 6,50 (2H, s),
 6,60 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,13 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
 7,77-8,07 (1H, m), 8,30-8,77 (3H, m)

17) 7-/2-metoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,53 (2H, s), 3,97 (3H, s),
 4,37 (3H, s), 5,07 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,67 (1H, dd,
 $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 6,53 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,47 (1H, d,
 $J=16\text{Hz}$), 7,83-8,23 (1H, m), 8,33-9,10 (3H, m),
 9,67 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

18) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
 asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli-3-kefeemi-
 4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-trans-isomeeri).

Sp.: 150-155 $^{\circ}\text{C}$ (haj.)

IR (Nujol): 3300, 1750, 1670, 1600, 1520 cm^{-1}

19) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
 asetamido/-3-{2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyli)-3-pyridinio/-
 tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-
 isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 1770, 1665, 1620, 1520 cm^{-1}

20) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
 3-{2-/1-(3-aminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-
 4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1768, 1663, 1619 cm^{-1}

21) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
 3-{2-/1-(3-aminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-
 4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri)

22) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
 asetamido/3-{2-/1-(2-aminoetyyli)-pyridinio/tiovinyyli}-
 3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri)
 (cis-isomeeri).

Sp.: 115-124 $^{\circ}\text{C}$ (haj.)

IR (Nujol): 1770, 1670, 1620, 1520 cm^{-1}

23) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
 asetamido/-3-{2-/1-(2-aminoetyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-

3-kefeemi-4-karobksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri)
(trans-isomeeri).

Sp.: 113-122 °C (haj.)

IR (Nujol): 3320, 1765, 1660, 1620, 1520 cm⁻¹

24) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
asetamido/-3-{2-/1-(2-N,N-dimetyyliaminoetyyli)-3-pyridinio/-
tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-iso-
meeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1610, 1520 cm⁻¹

25) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
3-{2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-
3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-
isomeeri).

26) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
3-{2-/1-(2-aminoetyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-
karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri)

27) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
3-{2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-
3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-
isomeeri)

28) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
3-{2-/1-(3-aminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-
karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 1770, 1670, 1620, 1560 cm⁻¹

29) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
3-{2-/1-(2-aminoetyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-
karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1770, 1660, 1620 cm⁻¹

30) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
3-{2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-

3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1770, 1660, 1613 cm^{-1}

31) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(2-aminoetyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1768, 1660, 1627 cm^{-1}

32) 7-/2-metoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-{2-/1-(3-aminopropyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp.: 185-190°C

IR (Nujol): 3350, 3150, 1765, 1670, 1615, 1595,
1560, 1525, 1490 cm^{-1}

33) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido/3-{2-/1-(3-aminopropyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1780, 1710, 1673, 1627 cm^{-1}

34) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-{2-/1-(3-aminopropyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp.: 164-168°C (haj.)

IR (Nujol): 3400-3100, 1770, 1710, 1670, 1620,
1530 cm^{-1}

35) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-{2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp. 70-75°C (haj.)

IR (Nujol): 3300, 2700, 1760, 1660, 1610, 1520 cm^{-1}

36) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-{2-/1-(2-aminoetyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-dihdyrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

Sp.: 125-130⁰C (haj.)

IR (Nujol): 1765, 1670, 1605, 1510 cm⁻¹

37) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-{2-(1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

Sp.: 65-70⁰C (haj.)

IR (Nujol): 3350, 2700, 1765, 1670, 1600, 1525 cm⁻¹

38) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-{2-/1-(3-aminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

Sp.: 65-70⁰C (haj.)

IR (Nujol): 3350, 3150, 1770, 1710, 1670, 1620, 1525 cm⁻¹

39) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-{2-/1-(2-aminoetyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-dihydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

Sp.: 170-175⁰C (haj.)

IR (Nujol): 1760, 1670, 1620 cm⁻¹

40) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-{2-/1-(3-aminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

Sp.: 116-126⁰C

IR (Nujol): 1770, 1670, 1610, 1510 cm⁻¹

41) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-

asetamido/-3-{2-/1-(3-aminopropyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-
3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-
isomeeri).

Sp.: 148-157°C (haj.)

IR (Nujol): 1770, 1670, 1620, 1530 cm⁻¹

42) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
asetamido/-3-{2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyyli)-3-pyridinio/-
tiovinyyli}3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-iso-
meeri) (trans-isomeeri).

Sp.: 121-130°C (haj.)

IR (Nujol): 3350, 2700, 1770, 1670, 1620, 1530 cm⁻¹

43) 7-/2-(1-karboxi-1-syklopentyylioksi-imino)-2-(2-amino-
tiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)-
tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-
isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1650, 1590 cm⁻¹

Esimerkki 22

Seuraavat yhdisteet saatiin esimerkkien 14 ja 15 mukaisella tavalla.

1) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3- kefeemi-
4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1760, 1660, 1600, 1520 cm⁻¹

2) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
~~asetamido~~asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-
4-karboksylaatti-hydrojodidi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3400, 3250, 1780, 1650-1680, 1620 cm⁻¹

3) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
asetamido/-3-/2-(1-metyyli-1-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-
karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 3200, 1760, 1650, 1600 cm^{-1}

4) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-kar-
boksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3400-3100 (leveä): 1760, 1660, 1600,
1520 cm^{-1}

NMR (D_2O - DCI) δ : 3,90 (2H, d), 4,12 (3H, s),
4,50 (3H, s), 5,32 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5,80 (1H,
d, $J=4\text{Hz}$), 7,05 ja 7,40 (2H, 2xd, $J=16\text{Hz}$),
7,18 (1H, s), 7,8-9,0 (4H, m)

5) 7-amino-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-
4-karboksylaatti-hydrojodidin trifluorietikkahapposuola
(trans-isomeeri),

IR (Nujol): 2550-2450, 1760, 1660, 1640, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,75-4,3 (2H, m), 4,21 (3H, s),
5,0-5,47 (2H, m), 7,13 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
7,3-8,3 (6H, m), 9,0 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

6) 7-amino-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-
4-karboksylaatti-hydrojodidin trifluorietikkahapposuola
(trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 2500-2600, 1780, 1670, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,95 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4,30 (3H, s),
5,1-5,3 (2H, m), 6,5-7,3 (2H, m), 8,0-8,9 (5H, m),
9,13 (1H, leveä s)

7) 7-amino-3-/2-(4-metyyli-2-pyratsinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-
4-karboksylaatti-hydrojojdidin trifluorietikkahapposuola
(trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1800, 1670 cm^{-1}

8) 7-/2-metoksi-mino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksy-
laatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1670, 1611, 1562, 1533 cm^{-1}

9) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(4-metyyli-2-pyratsinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765 (lev.), 1660, 1600 cm^{-1}

10) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1780, 1672, 1595 cm^{-1}

11) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-tert-pentyylioksikarbonyyliamino-tiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(4-metyyli-2-pyratsinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1762, 1700, 1660, 1530 cm^{-1}

12) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1,3-dimetyyli-2-pyrimidinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-jodidi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1770, 1663, 1605 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 1,40 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,80 (2H, lev. s),
3,91 (3H, s), 4,14 (3H, s), 4,50 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,80 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,73, 7,27 (2H, ABq, $J=6\text{Hz}$), 7,77 (1H, m), 9,03 (2H, m)

13) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/3-/2-(4-metyyli-2-pyratsinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1760 (lev.), 1665, 1607 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,20 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,90 (2H, lev. s),
4,13 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,26 (3H, s), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,77 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 7,22 (2H, lev. s),
8,03 (2H, lev. s), 8,80 (1H, lev. s), 9,20 (2H, lev. s), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

14) 7-/2-metoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250-3350, 1770, 1660, 1620, 1560,
1530 cm^{-1}

15) 7-amino-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrojodidin trifluorietikkahapposuola (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3400 (leveä), 2350 (leveä), 1800,
1670, 1620, 1540-1520 cm^{-1}

16) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/3-/2-(1-etyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1770, 1675, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,05-1,80 (4H, m), J=7Hz),
3,13-3,8 (2H, m), 4,23 (3H, q, J=7Hz),
4,68 (3H, q, J=7Hz), 5,12 (1H, d, J=5Hz),
5,68 (1H, d-d, J=5, 8Hz), 6,64 (1H, d, J=16Hz),
7,49 (1H, d, J=16Hz), 7,80-9,30 (6H, m),
9,50 (1H, d, J=8Hz)

17) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol)L: 3300 (leveä), 1760, 1665, 1600, 1520 cm^{-1}

18) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300 (leveä), 1765, 1670, 1615, 1560,
1525 cm^{-1}

19) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1620, 1600, 1530 cm^{-1}

20) 7-/2-(tert-butoksikarbonyylimetoksi-imino)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)-tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200-3300, 2400-2600, 1770, 1715, 1680, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,50 (9H, s), 3,20-4,10 (2H, m), 4,43 (3H, s), 4,70 (2H, s), 5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,83 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 7,00 (1H, s), 7,30 (1H, leveä s), 8-9,00 (6H, m), 9,27 (1H, leveä s), 9,77 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

21) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1670, 1620 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,50-4,10 (2H, m), 4,30 (3H, s), 4,63 (2H, leveä s), 5,23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,90 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,87 (1H, s), 6,95 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7,15 (2H, leveä s), 7,47 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7,90-8,90 (3H, m), 9,13 (1H, leveä s), 9,80 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

22) 7-/2-(3-karboksi-2-propenylioksi-imino)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)-tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1535 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6\text{D}_2\text{O}$) δ : 3,57-4,20 (2H, m), 4,37 (3H, s), 4,57-4,93 (2H, m), 5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,60 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 5,98 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,51 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,48 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,78 (1H, s), 7,76-9,17 (4H, m), 9,67 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

23) 7-/2-(1-metyyli-2-pyridiniometoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti-jodidi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1760, 1665, 1615 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 7,9-9,00 (8H, m), 7,17 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,10 (1H, s), 6,67 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 5,90 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,75 (2H, s), 5,34 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 4,45 (6H, s), 3,5-4,25 (2H, m)

24) 7-/2-(2-pyridyylimetoskii-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1620, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,7-4,20 (2H, m), 4,47 (3H, s), 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,25 (2H, s), 5,72 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,48 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 6,80 (1H, s), 7,1-9,0 (11H, m), 9,90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

25) 7-/2-(3-karboksipropoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1535 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 1,5-2,73 (4H, m), 3,3-4,27 (4H, m), 4,37 (3H, s), 5,08 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,63 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,50 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,48 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6,74 (1H, s), 7,76-9,13 (4H, m), 9,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

26) 7-/2-(1-karboksipropoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 1,08 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,62-2,24 (2H, m), 3,2-3,9 (2H, m), 4,42 (3H, s), 4,47 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 5,15 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),

5,77 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,47 (1H, d, J=16Hz),
 6,87 (1H, s), 7,0 (1H, d, J=16Hz),
 7,02-9,3 (4H, m)

27) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
 3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksy-
 laatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,33-3,87 (4H, m), 4,37 (3H, s),
 4,62 (2H, d, J=5Hz), 6,50 (1H, d, J=16Hz),
 7,47 (1H, d, J=16Hz), 6,73 (1H, s),
 7,83-9,03 (4H, m), 9,57 (1H, d, J=8Hz)

28) 7-/2-(2-hydroksietoksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-
 asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-
 4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1535, 1500 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,20-3,83 (2H, m), 4,35 (3H, s)

29) 7-/2-etoks

29) 7-/2-etoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
 3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-kar-
 boksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1665, 1600, 1535 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 1,25 (3H, t, J=7Hz),
 4,13 (2H, ABq, J=7Hz), 4,37 (3H, s), 5,08 (1H,
 d, J=5Hz), 5,65 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,48
 (1H, d, J=16Hz), 7,48 (1H, d, J=16Hz),
 7,37-7,93 (4H, m), 9,52 (1H, d, J=8Hz),
 6,73 (1H, s)

30) 7-/2-(2-propynylioksi-imino)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-
 asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-
 4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1760, 1660, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 3,3-3,8 (3H, m), 4,37 (3H, s),
4,7 (2H, s), 5,09 (1H, d, J=5Hz), 5,63 (1H,
dd, J=5Hz, 8Hz), 6,53 (1H, d, J=16Hz), 7,73-7,93
(4H, m), 9,05 (1H, s), 9,52 (1H, d, J=8Hz)

31) 7-/2-(tert-butoksikarbonyylimetoksi-imino)-2-(2-formamido-
tiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovi-
nyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-iso-
meeri).

IR (Nujol): 3200-3400, 1760, 1720-1730, 1690,
1670 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,50 (9H, s), 3,50-4,20 (4H, m),
4,37 (3H, s), 4,63 (2H, s), 5,27 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,00 (1H,
dd, J=16Hz), 7,40 (1H, d, J=16Hz), 7,45 (1H, s),
7,95-9,10 (4H, m), 8,53 (1H, s), 9,67 (1H, d, J=8Hz), 12,70 (1H, leveä s)

32) 7-{2-(1-tert-butoksikarbonyyli)propoksi-imino/-2-(2-
formamidotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyri-
dinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri)
(trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1760, 1720, 1680 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 0,98 (3H, t, J=7Hz), 1,45 (9H, s),
1,52-2,06 (2H, m), 3,67-4,17 (2H, m), 4,37
(3H, s), 4,5 (1H, t, J=6Hz), 5,28 (1H, d, J=5Hz), 5,93 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,43 (1H, d, J=16Hz), 7,22 (1H, s), 7,63 (1H, d, J=16Hz), 7,83-9,33 (4H, m), 8,52 (1H, s), 9,6 (1H, d, J=8Hz)

33) 7-/2-(2-pyridyylimetoksi-imino)-2-(2-formamidotiatsol-
4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-
3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,3-4,00 (2H, m), 4,33 (3H, s),
5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,30 (2H, leveä s),
5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,50 (1H, d, J=15Hz),

7,20-9,00 (9H, m), 7,43 (1H, s), 8,50 (1H, s),
9,95 (1H, d, J=8Hz)

34) 7-/2-(3-bentshydriylioksikarbonyyli-2-propenylioksi-imino)-
2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-
3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-
isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1780, 1720, 1680, 1600, 1530,
1500 cm^{-1}

NMR (DMSO- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 3,7-4,35 (2H, m), 4,40 (3H, s),
4,67-5,00 (2H, m), 5,27 (1H, d, j=5Hz), 5,83
(1H, m), 6,25 (1H, d, J=16Hz), 6,67-7,00 (3H, m),
7,33 (26H, m), 8,00-9,20 (5H, m), 9,80 (1H, d,
J=8Hz)

35) 7-/2-etoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)aset-
amido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli-3-kefeemi-4-
karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

NMR (DMSO- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 1,20 (3H, t, J=7Hz), 3,6-4,0
(2H, m), 4,06 (2H, ABq, J=7Hz), 4,37 (3H, s),
5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,67 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),
6,72 (1H, s), 7,17-7,50 (15H, m), 8,43-9,17
(4H, m), 9,51 (1H, d, J=5Hz)

36) 7-/2-(2-propenylioksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-
yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-
kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

NMR (DMSO- $\text{d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 3,4-3,7 (3H, m), 4,37 (3H, s),
5,21 (1H, d, J=5Hz), 5,73 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),
6,78 (1H, s), 7,13-7,50 (15H, m),
9,65 (1H, d, J=8Hz)

37) 7-/2-bentshydriylioksikarbonyylipropoksi-imino)-2-(2-
trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-
3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-
isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1770, 1720, 1665, 1590, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 1,53-2,10 (4H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 3,83-4,27 (2H, m), 4,35 (3H, s), 5,17 (1H, d, J=8Hz), 5,63 (1H, m), 6,78 (1H, s), 6,87 (1H, d, J=15Hz), 6,90 (1H, s), 7,10-7,50 (26H, m), 7,80-9,17 (4H, m), 9,60 (1H, d, J=8Hz)

38) 7-/2-karboksimetoksi-imino-2-(tiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksy-laatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1760, 1660, 1600 cm^{-1}

NMR (D $_2$ O-NaHCO $_3$) δ : 3,73 (2H, s), 4,35 (3H, s), 4,50-4,87 (2H, m), 5,32 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,63 (1H, d, J=16Hz), 7,17 (1H, d, J=16Hz), 7,80-8,80 (6H, m)

39) 7-/2-hydroksi-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeem-4-karboksylaatti (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,42-4,04 (2H, m), 4,43 (3H, s), 5,00 (1H, s), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,70 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,54 (1H, s), 6,6 (1H, d, J=16Hz), 7,02 (2H, leveä s), 7,53 (1H, d, J=16Hz), 7,73-9,17 (4H, m)

40) 7-/2-(1-karboksi)etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 33300, 1770, 1665, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ : 1,51 (3H, d, J=6Hz), 3,80 (2H, leveä s), 4,31 (3H, s), 4,75 (1H, d, J=6Hz), 5,25 (1H, d, J=4Hz), 5,85 (1H, d, J=4Hz), 6,83 (1H, d, J=16Hz), 7,50 (1H, d, J=16Hz), 7,6-9,4 (4H, m)

41) 7-/2-(1-metyyli-1-karboksietoksi-imino)-2-(5-amino-1,2,4-

tiadiatsol-3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)-
tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-
isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1670, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR (D_2O - NaHCO_3) δ : 1,60 (6H, s), 3,82 (2H, s),
4,42 (3H, s), 5,35 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 5,90 (1H,
d, $J=4\text{Hz}$), 6,70 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,20 (1H, d,
 $J=16\text{Hz}$), 7,5-8,9 (3H, m)

42) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)aset-
amido/-3-/2-(1-karboksimeetyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-
kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1640-1680, 1610 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,30 (3H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,33-3,90
(2H, m), 4,25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,95-5,20 (3H, m),
5,75 (1H, m), 6,60 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,50 (1H,
d, $J=16\text{Hz}$), 8,00-9,00 (4H, m), 9,55 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$)

43) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
asetamido/-3-/2-(2-trimetyyliammonioetyyli)tiovinyyli/-
3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670, 1600, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,25 (3H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,10-4,00
(6H, m), 4,20 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5,05 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 5,60 (1H, m), 6,60 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
7,03 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8,06 (2H, leveä s),
9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

44) 7-/(4-karboksi-3-hydroksi-isotiatsol-5-yyli)tioasetamido/-
3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksy-
laatti (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1670 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,93 (2H, s), 3,83-4,00 (2H, m),
4,47 (3H, s), 5,27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,70 (1H,
dd, $J=8\text{Hz}$, 5Hz), 7,30 (6H, m), 9,50 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$)

45) 7-/2-metoksi-imino-2-(5,6-dihydro-1,4-oksatiin-2-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1500 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 3,0-3,23 (2H, m), 3,73 (2H, s),
4,33 (3H, s), 5,22 (1H: d, $J=5\text{Hz}$),
5,71 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,97 (1H, s), 6,58 (1H,
d, $J=16\text{Hz}$), 7,12 (1H, d, $J=16\text{Hz}$)

46) 7-/2-metoksi-imino-2-(1,2,3-tiadiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200-3350, 1760, 1660, 1600, 1555 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 3,67 (2H, s), 4,02 (3H, s),
4,37 (3H, s), 5,13 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,80 (1H,
dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,50 (1H, d, $j=16\text{Hz}$), 7,50
(1H, d, $j=16\text{Hz}$), 7,83-9,10 (4H, m), 9,40 (1H,
s), 9,78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

47) 7-/2-metoksi-imino-2-(3-hydroksifenyyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 1770, 1650, 1600, 1570, 1500 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ : 3,50-4,17 (5H, m), 4,17-4,67
(3H, m), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,77 (1H, dd,
 $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,60 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,53 (1H, d,
 $J=16\text{Hz}$), 6,83-7,40 (4H, m), 7,73-8,03 (4H, m)

48) 7-amino-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylihappo-jodiidin trifluorietikkahapposuola (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 2300-2500, 1780, 1670, 1610, 1560 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,85 (2H, ABq, $J=17\text{Hz}$), 4,20 (3H,
s), 5,35 (2H, m), 6,67 (1H, d, $J=10\text{Hz}$),
6,95-8,50 (4H, m), 9,10 (1H, leveä s),
9,67 (2H, levä s)

49) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3400-3100, 1765, 1660, 1610, 1560,
1530 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,67 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$), 3,83 (3H, s), 4,17 (3H, s), 5,12 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,63 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,42 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 6,73 (1H, s), 7,25 (1H, leveä s), 7,63 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,9-9,00 (4H, m), 9,57 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

50) 7-/(2-metoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli)-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1760, 1660, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,72 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$), 3,82 (3H, s), 4,33 (3H, s), 5,10 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,65 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,38 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6,73 (1H, s), 7,22 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7,18 (2H, leveä s), 7,85-8,90 (3H, m), 9,17 (1H, leveä s), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

51) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300-3400, 1770, 1675, 1620, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6) δ : 3,77 (3H, s), 3,80 (2H, m), 4,32 (3H, s), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,67 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,70 (1H, s), 6,85-7,67 (17H, m), 8,00-9,03 (4H, m), 9,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

52) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300-3200, 1775, 1680, 1660, 1615, 1600,
1570 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,67-3,95 (2H, m), 3,78 (3H, s),
4,20 (3H, s), 5,17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,70 (1H,
dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,70 (1H, s), 6,75 (1H, d,
 $J=10\text{Hz}$), 7,00-7,50 (15H, m), 7,67-9,05 (4H, m), 9,52
(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

53) 7-/2-metoksi-imino-2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-
asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-3-kefeemi-
4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3350-3250, 1770, 1670, 1620, 1590 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 3,70-4,00 (5H, m), 3,80 (3H, s),
4,30 (3H, s), 5,20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,70 (1H, dd,
 $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,70 (1H, s), 6,73 (1H, d, $J=11\text{Hz}$),
7,00 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 7,15-7,50 (15H, m),
8,00-9,10 (5H, m), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

54) 7-/2-(3-karboksipropoksi-imino)-2-(5-amino-1,2,4-
tiadiatsol-3-yyli)astamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)-
tiovinyyli/-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri)
(trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1665, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,6-2,7 (4H, m), 3,75 (2H, leveä s),
4,0-4,4 (2H, m), 4,40 (3H, s), 5,10 (1H, d,
 $J=4\text{Hz}$), 5,72 (1H, dd, $J=4$, 8Hz), 6,75 (1H, d,
 $J=16\text{Hz}$), 7,44 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,7-9,1 (4H, m),
9,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

55) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-3-
kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1765, 1670, 1610, 1560 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6) δ : 1,27 (3H, t, $J=5\text{Hz}$), 3,65-4,35
(4H, m), 5,10 (1H, $J=5\text{Hz}$), 5,68 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$,
8Hz), 6,42 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,67 (1H, d,
 $J=14\text{Hz}$), 6,95-9,00 (6H, m), 9,50 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

56) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-fosfonoamino-1,2,4-tiadiatsol-

3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-3-pyridinio)tiovinyyli/-
3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200-3400 (leveä), 1760, 1672, 1520 cm^{-1}

NMR ($\text{NaHCO}_3\text{-D}_2\text{O}$) δ : 1,33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,77 (2H,
leveä s), 4,35 (3H, s), 4,33 (2H, q, $J=7\text{Hz}$),
5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,82 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
6,60 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7,17 (1H, d, $J=15\text{Hz}$),
7,85-8,80 (4H, m)

57) 7-/2-etoksi-imino-2-(5-fosfonoamino-1,2,4-tiadiatsol-
3-yyli)asetamido/-3-/2-(1-metyyli-2-pyridinio)tiovinyyli/-
3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3200, 1768, 1673, 1610, 1560, 1508,
1269, 1230 cm^{-1}

NMR ($\text{NaHCO}_3\text{-D}_2\text{O}$) δ : 1,33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,83
(2H, leveä s), 4,23 (3H, s), 4,38 (2H, q,
 $J=7\text{Hz}$), 5,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,80 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 6,60 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,38 (1H, d,
 $J=14\text{Hz}$), 7,4-8,8 (4H, m)

58) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
3-{2-/1-(3-aminopropyyli)-3-pyridinio}/tiovinyyli}-3-kefeemi-
4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3350, 1770, 1665, 1618 cm^{-1}

59) 7-/2-allyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
3-{2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-
3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri)
(cis-isomeeri).

IR (Nujol): 3300, 1775, 1660, 1610 cm^{-1}

Esimerkki 23

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavoin kuin eismerkeissä
1, 4, 6, 8, 14 ja 15.

1) 7-/2-etoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-

{ 2-/1-(3-N,N-dimetyyliaminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-
3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri)
(trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1770, 1670, 1630, 1550 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 1,33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,51 (2H, m),
2,92 (6H, s), 3,32 (2H, m), 3,79 (2H, leveä s),
4,34 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,79 (2H, m), 5,26 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 5,79 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,93 (2H, ABq,
 $J=16\text{Hz}$), 7,08 (1H, s), 7,97 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 8Hz),
8,48 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,87 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
8,80 (1H, leveä s)

2) 7-/2-etoksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-
3-{2-/1-(3-aminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-
4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1770, 1670, 1630, 1550 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 1,34 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,42 (2H, m),
3,17 (2H, m), 3,81 (2H, leveä s), 4,32 (2H, q,
 $J=7\text{Hz}$), 4,79 (2H, m), 5,28 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,75 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,03 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$),
7,08 (1H, s), 7,97 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 8Hz),
8,48 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,68 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
8,85 (1H, leveä s)

3) 7-/2-metoksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli)-
asetamido/-3-{2-/1-(3-dimetyyliaminopropyli)-3-pyridinio/-
tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-
isomeeri) (trans-isomeeri). Sp. 140-145°C (haj.).

IR (Nujol): 3350, 2650, 1770, 1610, 1550,
1525, 1490 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 2,30-2,72 (2H, m), 2,92 (6H, s),
3,15-3,50 (2H, m), 3,77 (2H, leveä s),
4,07 (3H, s), 4,50-4,85 (2H, m), 5,27 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 5,82 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6,80 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
7,20 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7,90-8,17 (1H, m),
8,38-8,58 (1H, m), 8,67-8,80 (1H, m), 8,88 (1H, s)

Esimerkki 24

Seuraava yhdiste saatiin samalla tavoin kuin esimerkissä 20.

7-/2-allyylioksi-imino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiatol-3-yyli)-asetamido/-3-{2-/1-(3-formamidoyyliaminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

IR (Nujol): 3250, 1760, 1710, 1660, 1590, 1530 cm^{-1}

NMR (D_2O) δ : 2,13-2,68 (2H, m), 3,48 (2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3,73 (2H, m), 5,26 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,79 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,15-6,08 (3H, m),
6,62 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,08 (1H, d, $J=14\text{Hz}$),
7,83 (1H, s), 7,95 (1H, m), 8,43 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
8,69 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8,79 (1H, s)

Esimerkki 25

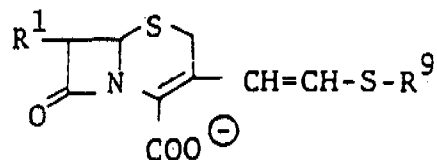
Seuraava yhdiste saatiin samalla tavoin kuin esimerkeissä 1, 4, 6, 8, 14 ja 15.

7-/2-propargyylioksi-imino-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)asetamido/-3-{2-/1-(3-aminopropyli)-3-pyridinio/tiovinyyli}-3-kefeemi-4-karboksylaatti-hydrokloridi (syn-isomeeri) (trans-isomeeri).

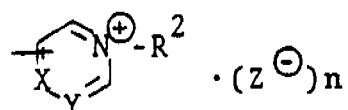
IR (Nujol): 1760, 1650, 1580, 1520 cm^{-1}

Patenttivaatimukset

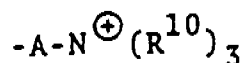
1. Menetelmä valmistaa uusia kefeemiyhdisteitä, joiden kaava on:



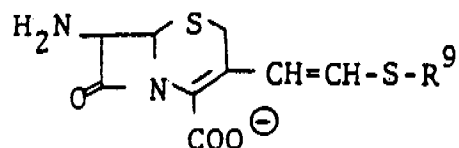
jossa R^1 on amino tai asyyliamino; ja
 R^9 on ryhmä, jonka kaava on:



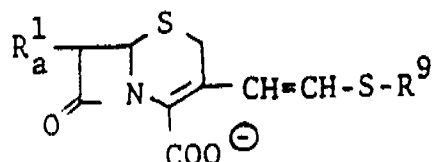
jossa R^2 on orgaaninen ryhmä,
 X on CH tai N,
 Z on happotähde,
 Y on CH tai N ja n on 0; tai
 Y on N^+-R^2 , jossa R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä
 ja n on 1,
 tai ryhmä, jonka kaava on:



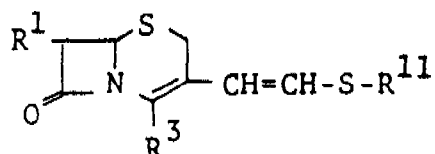
jossa R^{10} on alempi alkyyli ja
 A on alempi alkyleeni;
 tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja,
 tunnettu siitä, että
 i) yhdiste, jonka kaava on:



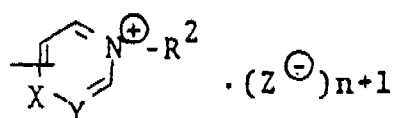
jossa R^9 tarkoittaa samaa kuin edellä,
 tai sen reaktiivinen johdos aminoryhmässä tai sen suola
 asyloidaan yhdisteeksi, jonka kaava on:



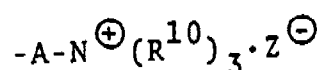
jossa R^9 tarkoittaa samaa kuin edellä,
ja R_a^1 on asyyliamino, tai sen suolaksi, tai
ii) yhdisteestä, jonka kaava on:



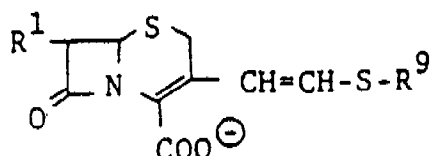
jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä,
 R^3 on suojattu karboksi, ja
 R^{11} on ryhmä, jonka kaava on:



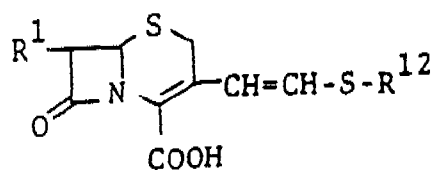
jossa R^2 , X, Z, Y ja n tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,
tai ryhmää, jonka kaava on:



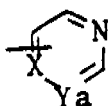
jossa A, R^{10} ja Z tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,
tai sen suolasta poistetaan karboksiryhmän suojaryhmä, jolloin
saadaan yhdiste, jonka kaava on:



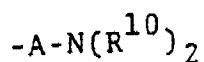
jossa R^1 ja R^9 tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä,
tai sen suola, tai
iii) yhdisteen, jonka kaava on:



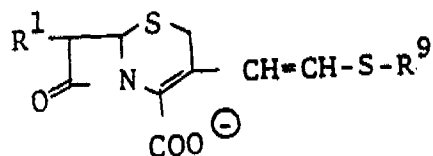
jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja
 R^{12} on ryhmä, jonka kaava on:



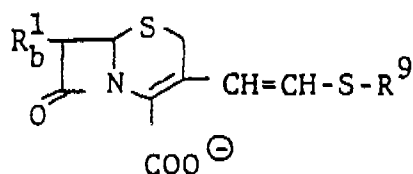
jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä, ja
 Ya on CH tai N,
 tai ryhmä, jonka kaava on:



jossa A ja R^{10} kumpikin tarkoittavat samaa kuin edellä,
 tai sen suolan kanssa suoritetaan kvaternääriseen ammoniumsuolan
 muodostamisreaktio, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava
 on:

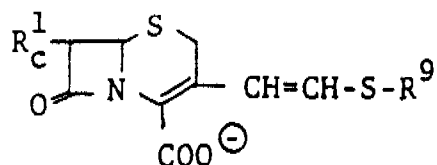


jossa R^1 ja R^9 kumpikin tarkoittavat samaa kuin edellä,
 tai sen suola, tai
 iv) yhdisteestä, jonka kaava on:

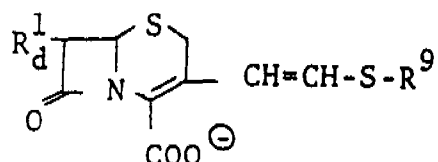


jossa R^9 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja
 R_b^1 on asyyliamino, jossa on suojattu aminoryhmä,
 tai sen suolasta poistetaan aminoryhmän suojaryhmä, jolloin

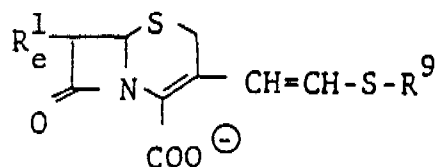
saadaan yhdiste, jonka kaava on:



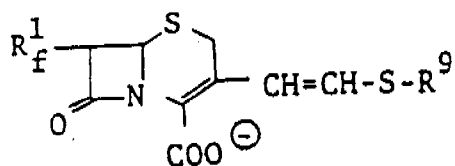
jossa R^9 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja
 R^1_C on asyyliamino, jossa on aminoryhmä,
 tai sen suola, tai
 v) yhdiste, jonka kaava on:



jossa R^9 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja
 R^1_d on asyyliamino, jossa on pyridyyli(alempi)alkoksi-
 iminoryhmä,
 tai sen suola saatetaan reagoimaan alemman alkylointiaineen
 kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on:



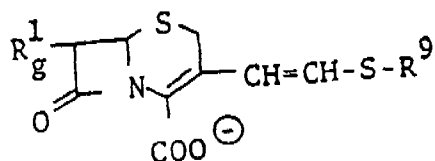
jossa R^9 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja
 R^1_e on asyyliamino, jossa on alempi alkyylipyridinio-
 (alempi)alkoksi-iminoryhmä,
 tai sen suola, tai
 vi) yhdisteestä, jonka kaava on:



jossa R^9 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja

R^1_f on asyyliamino, jossa on suojattu karboksi(alempi)-alkoksi-iminoryhmä, suojattu karboksi(alempi)alkenyylioksi-iminoryhmä tai suojattu karboksisisyklo(alempi)alkoksi-iminoryhmä,

tai sen suolasta poistetaan karboksiryhmän suojaryhmä, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on:

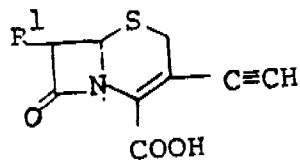


jossa R^9 tarkoittaa samaa kuin edellä, ja

R^1_g on asyyliamino, jossa on karboksi(alempi)alkoksi-iminoryhmä, karboksi(alempi)alkenyylioksi-iminoryhmä tai karboksisisyklo(alempi)alkoksi-iminoryhmä,

tai sen suola, tai

vii) yhdiste, jonka kaava on:



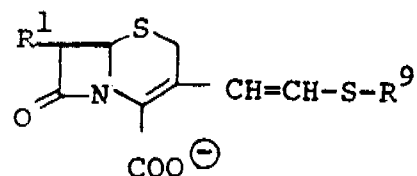
jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä,

tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen, jonka kaava on:

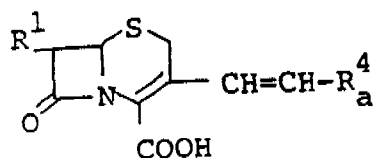


jossa R^{11} tarkoittaa samaa kuin edellä,

tai sen suolan kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on:



jossa R^1 ja R^9 kumpikin tarkoittavat samaa kuin edellä,
tai sen suola, tai
viii) yhdiste, jonka kaava on:

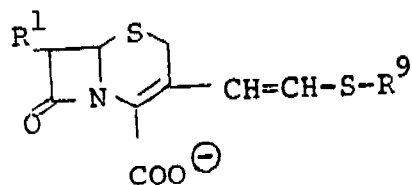


jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin edellä; ja
 R_a^4 on ryhmä, joka voi olla substituoitu ryhmällä,
jonka kaava on $-S-R^9$, jossa R^9 tarkoittaa samaa
kuin edellä,

tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen, jonka kaava on:

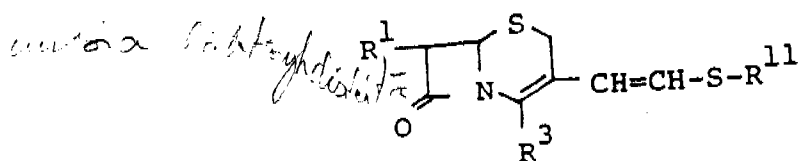


jossa R^{11} tarkoittaa samaa kuin edellä,
tai sen suolan kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on:

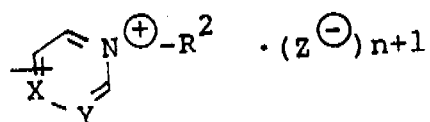


jossa R^1 ja R^9 kumpikin tarkoittavat samaa kuin edellä,
tai sen suola.

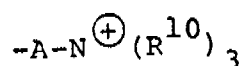
2. Menetelmä valmistaa kefeemiyhdistettä, jonka kaava on:



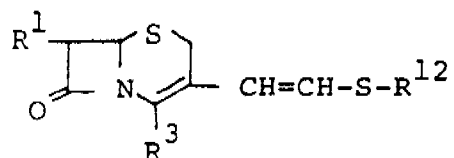
jossa R^1 on amino tai asyyliamino;
 R^3 on suojattu karboksi; ja
 R^{11} on ryhmä, jonka kaava on:



jossa R^2 on orgaaninen ryhmä,
 X on CH tai N,
 Z on happotähde,
 Y on CH tai N ja n on 0; tai
 Y on N^+-R^2 , jossa R^2 tarkoittaa samaa kuin edellä
ja n on 1,
tai ryhmä, jonka kaava on:

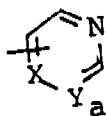


jossa R^{10} on alempi alkyyli ja
 A on alempi alkyleeni;
tai sen suolaa,
tunnnettu siitä, että
i) yhdisteen, jonka kaava on



jossa R^1 ja R^3 kumpikin tarkoittavat samaa kuin edellä,

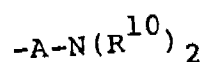
ja
 R^{12} on ryhmä, jonka kaava on:



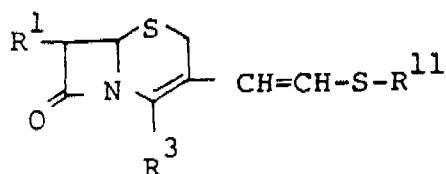
jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä, ja

Y_a on CH tai N,

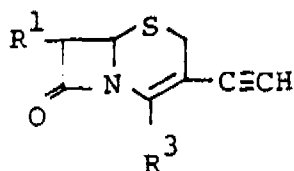
tai ryhmä, jonka kaava on:



jossa A ja R^{10} kumpikin tarkoittavat samaa kuin edellä,
 tai sen suolan kanssa suoritetaan kvaternäärisen ammoniumsuolan
 muodostamisreaktio, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava
 on: ...



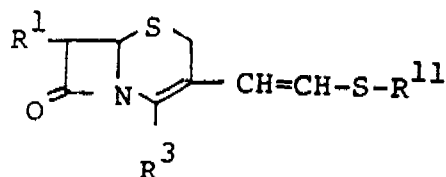
jossa R^1 , R^3 ja R^{11} tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,
 tai sen suola, tai
 ii) yhdiste, jonka kaava on:



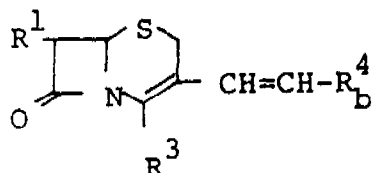
jossa R^1 ja R^3 kumpikin tarkoittavat samaa kuin edellä,
 tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen, jonka kaava
 on:



jossa R^{11} tarkoittaa samaa kuin edellä,
tai sen suolan kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on:



jossa R^1 , R^3 ja R^{11} tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,
tai sen suola,
iii) yhdiste, jonka kaava on:



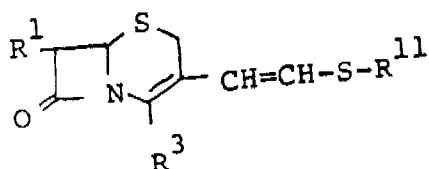
jossa R^1 ja R^3 tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä; ja
 R_b^4 on ryhmä, joka voi olla substituoitu ryhmällä,
jonka kaava on:



jossa R^{11} tarkoittaa samaa kuin edellä,
tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen, jonka kaava on:



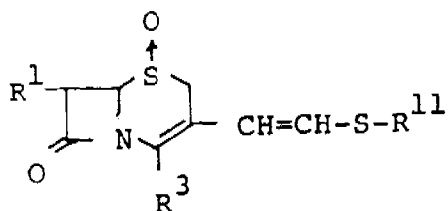
jossa R^{11} tarkoittaa samaa kuin edellä,
tai sen suolan kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on:



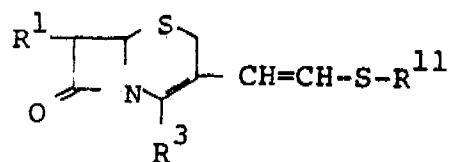
jossa R^1 , R^3 ja R^{11} tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,

tai sen suola, tai

iv) pelkistetään yhdiste, jonka kaava on:



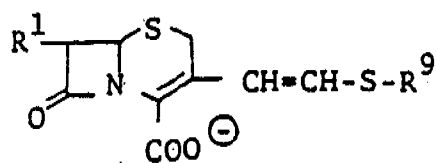
jossa R^1 , R^3 ja R^{11} tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,
tai sen suola, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on:



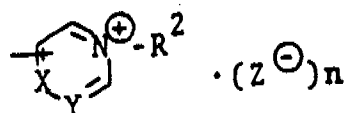
jossa R^1 , R^3 ja R^{11} tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,
tai sen suola.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya kefemföreningar med formeln:



där R^1 är amino eller acylamino; och
 R^9 är en grupp med formeln:



där R^2 är en organisk grupp,
 X är CH eller N,
 Z är en syrearest,
 Y är CH eller N och n är 0; eller
 Y är N^+-R^2 , där R^2 avser samma som ovan
och n är 1,

eller en grupp med formeln: $-A-N^+(R^{10})_3$

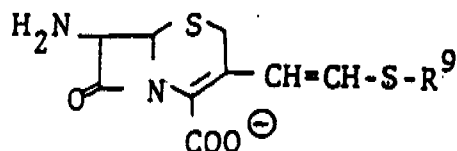
där R^{10} är lägre alkyl och

A är lägre alkylen;

eller deras farmaceutiskt godtagbara salter,

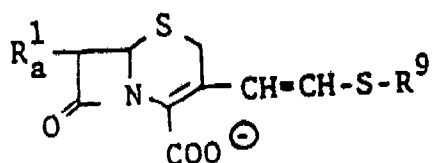
k ä n n e t e c k n a t därav, att

i) en förening med formeln:

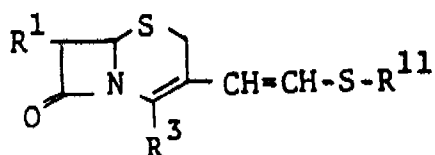


där R^9 avser samma som ovan,

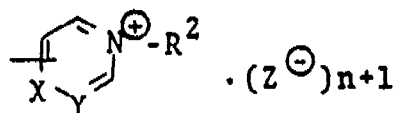
eller dess reaktiva derivat i aminogruppen eller dess salt
acyleras till en förening med formeln:



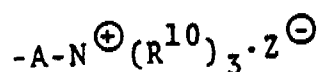
där R^9 avser samma som ovan,
och R^1_a är acylamino, eller till dess salt, eller
ii) från en förening med formeln:



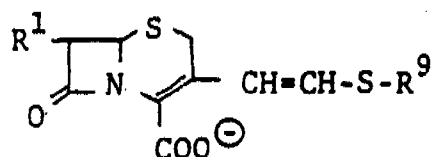
där R^1 avser samma som ovan,
 R^3 är en skyddad karboxi, och
 R^{11} är en grupp med formeln:



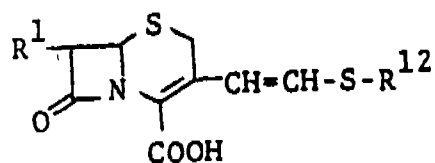
där R^2 , X, Z, Y och n envar avser samma som ovan,
eller en grupp med formeln:



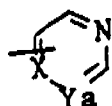
där A, R^{10} och Z envar avser samma som ovan,
eller från dess salt avlägsnas karboxigruppens skyddsgrupp,
varvid erhålles en förening med formeln:



där R^1 och R^9 bägge avser samma som ovan,
eller dess salt, eller
iii) med en förening, vars formel är:



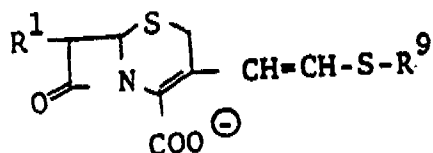
där R^1 avser samma som ovan, och
 R^{12} är en grupp med formeln:



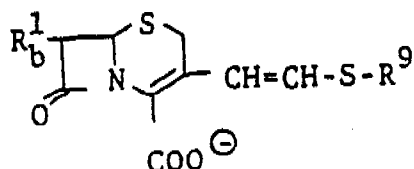
där X avser samma som ovan, och
 Y_a är CH eller N,
 eller en grupp med formeln:



där A och R^{10} bägge avser samma som ovan,
 eller med dess salt bildas ett kvaternärt ammoniumsalt, varvid
 erhålles en förening med formeln:

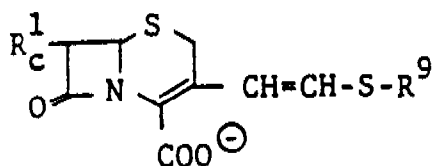


där R^1 och R^9 bägge avser samma som ovan,
 eller dess salt, eller
 iv) från en förening med formeln:



där R^9 avser samma som ovan, och
 R_b^1 är acylamino med aminogruppen skyddad,
 eller från dessa salt avlägsnas aminogruppens skyddsgrupp, varvid

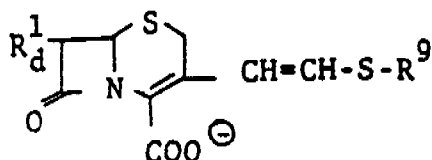
erhålles en förening med formeln:



där R^9 avser samma som ovan, och

R^1_c är acylamin med en aminogrupp,
eller dess salt, eller

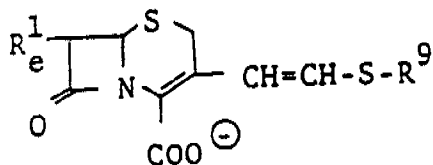
v) en förening med formeln:



där R^9 avser samma som ovan, och

R^1_d är acylamino med en pyridyl(lägre)alkoxi-
iminogrupp,

eller dess salt bringas att reagera med ett lägre alkylerings-
medel, varvid erhålles en förening med formeln:

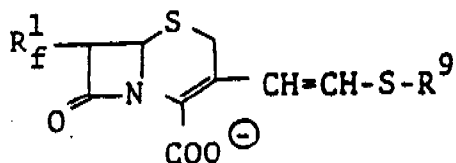


där R^9 avser samma som ovan, och

R^1_e är acylamino med en lägre alkylpyridinio(lägre)
alkoxiiminogrupp,

eller dess salt, eller

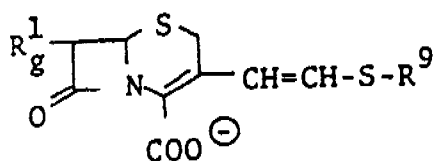
vi) från en förening med formeln:



där R^9 avser samma som ovan, och

R_f^1 är acylamino med en skyddad karboxi(lägre)-alkoxiiminogrupp, en skyddad karboxi(lägre)alkenyl-oxiiminogrupp eller en skyddad karboxicyklo(lägre)alkoxiiminogrupp,

eller dess salt avlägsnas karboxigruppens skyddsgrupp, varvid erhålles en förening med formeln:

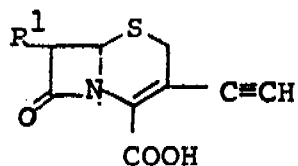


där R^9 avser samma som ovan, och

R_g^1 är acylamino med en karboxi(lägre)alkoxiiminogrupp, en karboxi(lägre)alkenyloxiiminogrupp eller en karboxicyklo(lägre)alkoxiiminogrupp,

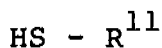
eller dess salt, eller

vii) en förening med formeln:



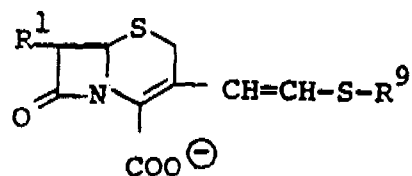
där R^1 avser samma som ovan,

eller dess salt bringas att reagera med en förening med formeln:

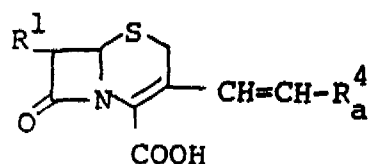


där R^{11} avser samma som ovan,

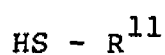
eller dess salt, varvid erhålles en förening med formeln:



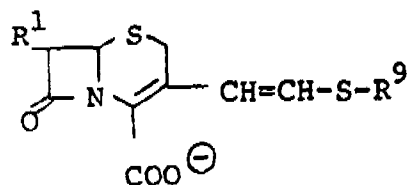
där R^1 och R^9 bägge avser samma som ovan,
eller dessa salt, eller
viii) en förening med formeln:



där R^1 avser samma som ovan; och
 R_a^4 är en grupp, som kan vara substituerad med en grupp,
vars formel är $-S-R^9$, där R^9 avser samma som ovan,
eller dess salt bringas att reagera med en förening, vars formel
är:

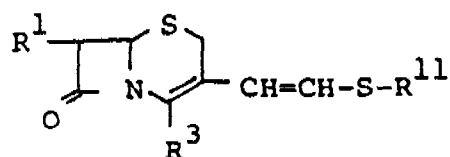


där R^{11} avser samma som ovan,
eller dess salt, varvid erhålles en förening med formeln:



där R^1 och R^9 bägge avser samma som ovan,
eller dessa salt.

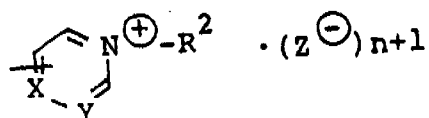
2. Förfarande för framställning av en kefemförening med formeln:



där R^1 är amino eller acylamino;

R^3 är skyddad karboxi; och

R^{11} är en grupp med formeln:



där R^2 är en organisk grupp,

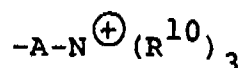
X är CH eller N,

Z är en syrarest,

Y är CH eller N och n är 0; eller

Y är N^+-R^2 , där R^2 avser samma som ovan
och n är 1,

eller en grupp med formeln:



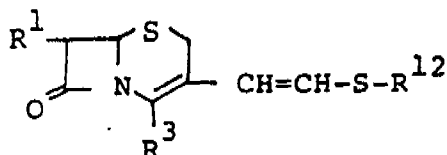
där R^{10} är lägre alkyl och

A är lägre alkylen;

eller dess salt,

k ä n n e t e c k n a t därav, att

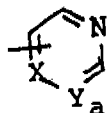
i) med en förening, vars formeln är



där R^1 och R^3 bägge avser samma som ovan,

och

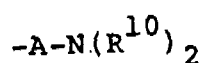
R^{12} är en grupp med formeln;



där X avser samma som ovan, och

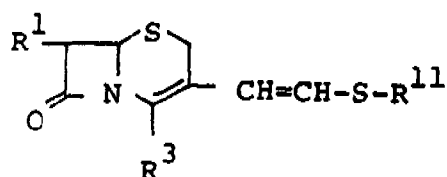
Y_a är CH eller N,

eller en grupp med formeln:



där A och R^{10} bägge avser samma som ovan,

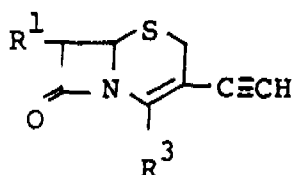
eller med dess salt bildas ett kvaternärt ammoniumsalt, varvid erhålles en förening med formeln:



där R^1 , R^3 och R^{11} avser samma som ovan,

eller dessa salt, eller

ii) en förening med formeln:

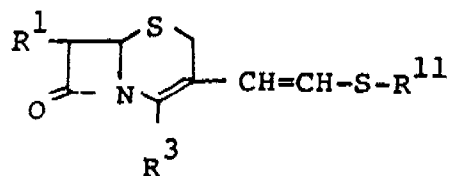


där R^1 och R^3 bägge avser samma som ovan,

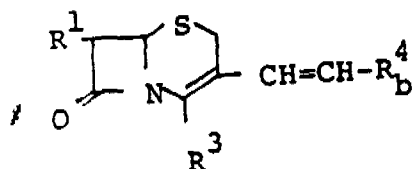
eller dess salt bringas att reagera med en förening, vars formel är:



där R^{11} avser samma som ovan,
eller dess salt, varvid erhålles en förening med formeln:



där R^1 , R^3 och R^{11} avser samma som ovan,
eller dess salt,
iii) en förening med formeln:



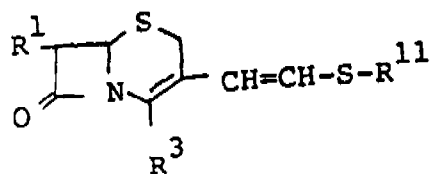
där R^1 och R^3 bägge avser samma som ovan; och
 R_b^4 är en grupp, som kan vara substituerad med en grupp,
vars formel är:



där R^{11} avser samma som ovan,
eller dess salt bringas att reagera med en förening, vars formel
är:



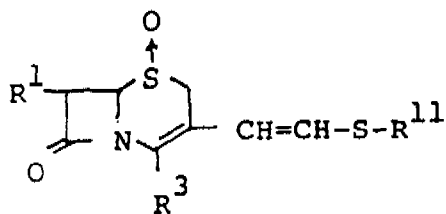
där R^{11} avser samma som ovan,
eller med dessa salt, varvid erhålles en förening med formeln:



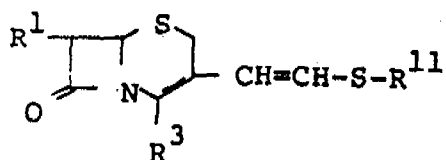
där R^1 , R^3 och R^{11} envar avser samma som ovan,

eller dess salt, eller

iv) reduceras en förening med formeln:



där R^1 , R^3 och R^{11} envar avser samma som ovan,
eller dess salt, varvid erhålles en förening med formeln:



där R^1 , R^3 och R^{11} envar avser samma som ovan,
eller dessa salt.