

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 803627 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **803627**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.11.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.11.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **08.06.1981**

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

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

07.12.1979 GB 79.42269

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Farnitalia Carlo Erba S.p.A, via Carlo Imbonati 24 20159 Milano, Italia, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Perrone, Ettore, Italia, ITALIA, (IT)

2 • Nannini, Giuliano, Italia, ITALIA, (IT)

3 • Alpegiani, Marco, Italy, ITALIA, (IT)

4 • Giudici, Franco, TOWN UNKNOWN, ITALIA, (IT)

5 • Meinardi, G., Italia, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Munsterhielm Ky Kb, Päivärinnankatu 3 A 1, 00250 Helsinki

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

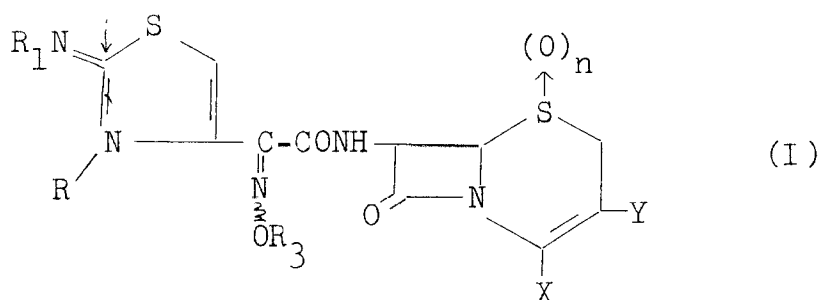
Menetelmä okso-imino substituoitujen kefalosporiinien N-substituoitujen tiatsolyyljohdannaisten valmistamivalmistamiseksi.

Förfarande för framställning av N- substituerade tiazolylderivat av oxy-imino substituerade kefalosporine

Menetelmä oksi-imino-substituoitujen kefalosporiinien N-
-substituoitujen tiatsolyyli-johdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää valmistaa oksi-
 -imino-substituoitujen kefalosporiinien N-substituoituja
 5 tiatsolyyli-johdannaisia.

Keksintö koskee yhdisteitä, joiden yleinen kaava
 (I) on



jossa

R on 1) $-OR_2$, jossa R_2 on vetyatomi tai tyydytetty tai
 10 tyydyttämätön, haarautunut tai suoraketjuinen, ali-
 faattinen C_1-C_6 hiilivetyryhmä, joka on substituoima-
 ton tai substituoitu substituentilla, joka on a) sya-
 no; b) $-COOR_4$, jossa R_4 on vety, C_1-C_6 -alkyyli tai

karboksi-suojaryhmä; tai c) $-CO-N \begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$, jossa kumpi-

15 kin ryhmistä R_5 ja R_6 , jotka voivat olla samanlaiset
 tai erilaiset, tarkoittavat vetyatomia, C_1-C_6 -alkyy-
 liä tai alifaattista asyyliiryhmää, tai, kun R_5 on ve-
 ty, R_6 voi myös olla amino-suojaryhmä, tai

2) $-N \begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$, jossa R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin

20 edellä;

R_1 tarkoittaa vetyatomia tai amino-suojaryhmää;

R_3 tarkoittaa vetyatomia, hydroksi-suojaryhmää tai haa-
 rautunutta tai suoraketjuista, tyydytettyä tai tyydyt-
 tämätöntä, alifaattista C_1-C_6 -hiilivetyryhmää, joka

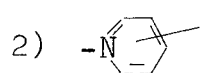
voi olla substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka ovat a') hydroksi;

b') syano; c') C_1-C_6 -alkyyli; d') $-CO-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, jossa

R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä; e') $-COOR_7$, jossa R_7 on vety, C_1-C_6 -alkyyli, aryyli, indanyyli, asetoksimetyyli tai karboksi-suojaryhmä tai f') halogeeni- C_1-C_6 -alkyyli;

n on nolla, 1 tai 2;

Y on vety; halogeeni; hydroksi; C_1-C_6 -alkoksi; C_1-C_6 -alkyyli tai ryhmä $-CH_2-Z$, jossa Z on 1) $-OCOCH_3$ tai

2) , jossa R' on vety, C_1-C_6 -alkyyli, kar-

boksi, syano tai karbamoyyli; tai 3) $-S-Het$, jossa Het tarkoittaa A) viisiatomista tai kuusiatomista, heteromonosyklistä rengasta, joka sisältää ainakin yhden kaksoissidoksen ja ainakin yhden heteroatomin, joka on N, S tai O, ja joka rengas on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka ovat: a") hydroksi, C_1-C_6 -alkoksi, halogeeni, C_2-C_6 -alifaattinen asyyli;

b") C_1-C_6 -alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka ovat hydroksi tai halogeeni;

c") C_2-C_6 -alkenyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka ovat hydroksi tai halogeeni;

d") $-S-R_8$, jossa R_8 on vety tai C_1-C_6 -alkyyli, tai $-S-CH_2-COOR_4$, jossa R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä; e") $-(CH_2)_m-COOR_4$ tai $-CH=CH-COOR_4$, jossa m on nolla, 1, 2 tai 3 ja R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä;

$-(CH_2)_m-CN$ tai $-(CH_2)_m-CONH_2$, jossa m tarkoittaa samaa kuin edellä,

$-(CH_2)_m-SO_3H$, jossa m tarkoittaa samaa kuin edellä, tai

f") $-(CH_2)_m-N \begin{array}{l} \nearrow R_5 \\ \searrow R_6 \end{array}$, jossa m, R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai

5 B) heterobisyklistä rengasta, joka sisältää ainakin kaksi kaksoisidosta, ja jossa kumpikin kondensoituneista heteromonosyklisistä renkaista, jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, on viisiatominen tai kuusiatominen heteromonosyklinen rengas, joka sisältää ainakin yhden heteroatomin, joka on N, S tai O, heterobisykklisen renkaan ollessa substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka ovat edellä esitetyt a"), b"), c"), d"), e") tai f"); ja

10 X on vapaa tai esteröity karboksiryhmä; ja näiden farmaseuttisesti ja eläinlääketieteellisesti hyväksyttäviä suoloja.

15 Edellä esitetty tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden määritelmä käsittää myös yhdisteiden kaikki mahdolliset isomeerit, esim. syn- ja anti-isomeerit, cis- ja trans-isomeerit ja optiset isomeerit ja näiden seokset, kaavan (I) mukaisten yhdisteiden metaboliitit, joilla on

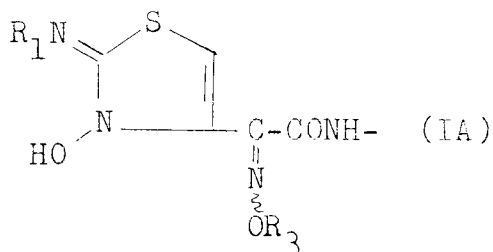
20 antibakteerinen aktiviteetti, ja metaboliset prekursorit.

Keksinnön kaavoissa aaltoviiva (ξ) tarkoittaa, että oksi-imino-ryhmä voi olla sekä syn- että anti-konfiguraatiossa.

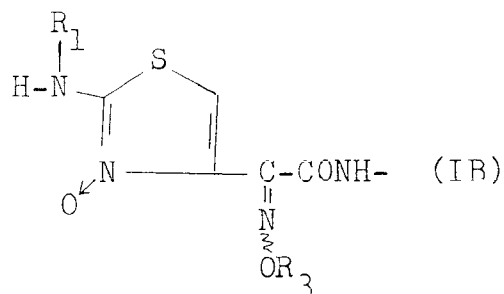
25 Kuten jo edellä mainittiin kaavan (I) mukaisten yhdisteiden yksittäiset syn- että anti-isomeerit ja näiden seokset kuuluvat tämän keksinnön piiriin.

Ketju, joka liittyy hiiliatomiin 7-asemassa on aina 7 β -ketju.

30 Kun kaavan (I) mukaisessa yhdisteessä R on -OH, 7 β -ketju voi olla jommassa kummassa tai molemmissa, seuraavassa kahdessa tautomeerisessä muodossa (IA) ja (IB)



(tiatsoliini-muoto)



(tiatsoli-muoto)

Tämä keksintö käsittää sekä kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa 7/3 -ketju on tiatsoliini-muodossa (IA) että ne yhdisteet, joissa 7/3 -ketju on tiatsoli-muodossa (IB), sekä myös näiden seokset.

5 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet, noissa n on 1, ovat sulfoksideja ja nämä voivat olla R- tai S-konfiguraatiossa. Kun n on 2, saadut yhdisteet ovat sulfoneja.

10 Kun X on esteröity karboksiryhmä, se on mieluummin ryhmä, jonka kaava on $-\text{COOM}$, jossa M on toinen radikaaleista $-\text{CH}(\text{R}_9)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{10}$ ja $-\text{CH}(\text{R}_9)-\text{Q}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}_{11}$, joissa R_9 on vety tai

C_1-C_6 -alkyyli; Q on $-\text{O}-$ tai $-\text{NH}-$; R_{10} on alkyyliryhmä (esim. C_1-C_6 -alkyyli) tai emäksinen ryhmä, erityisesti alkyyli- (esim. C_1-C_6 -alkyyli) tai aralkyyli- (esim. bentsyyli) ryhmä, joka on substituoitu ainakin aminoryhmällä, 15 joka puolestaan voi olla substituoimaton tai substituoitu, esim. R_{10} on alkyyli- $\text{NH}-\text{CH}_3$, aralkyyli- $\text{NH}-\text{CH}_3$,

alkyyli- $\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$; R_{11} on al-

20 kyyli-ryhmä, erityisesti C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä, esim. metyyli, propyyli tai isopropyyli; aryyli-ryhmä, erityisesti fenyyli; sykloalkyyli-ryhmä, erityisesti syklopentyyli, sykloheksyyli ja sykloheptyyli; heteromonosyklinen rengas, esim. pyridyyli; bisyklinen rengas, esim. indanyyli; aralkyyli-ryhmä, esim. bentsyyli.

Kun R_1 on amino-suojaryhmä, se on, esimerkiksi jokin peptidikemiassa tavallisesti käytetyistä suojaryhmistä, esim. formyylili; mahdollisesti halogeeni-substituoitu C_2-C_6 -alifaattinen asyyli, mieluummin klooriasetyyli tai diklooriasetyyli; tert.-butoksikarbonyyli; p-nitrobentsyyli-oksi-karbonyyli tai trityyli.

Kun R_2 on C_1-C_6 -alifaattinen hiilivetyryhmä, se on mieluummin C_1-C_6 -alkyyli, erityisesti C_1-C_3 -alkyyli tai C_2-C_3 -alkenyyli.

Kun R_3 on hydroksi-suojaryhmä, se voi olla esimerkiksi formyylili-, asetyyli-, klooriasetyyli-, diklooriasetyyli-, trifluoriasetyyli-, tetrahydropyranyyli-, trityyli- tai silyyliryhmä, erityisesti trimetyylisilyyli tai dime-tyyli-tert.-butyylisilyyli.

Karboksi-suojaryhmä voi olla jokin peptidikemias-
sa tavallisesti käytetyistä suojaryhmistä, esimerkiksi tert.-butyyli, bentshydryyli, p-metoksibentsyyli, p-nitrobentsyyli, trityyli, trialkyylisilyyli tai vastaava.

Alifaattinen asyyli-ryhmä on mieluummin C_2-C_6 -alifaattinen asyyli, mieluummin C_2-C_6 -alkanoyyli, esim. asetyyli.

Halogeeni- C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä on mieluummin trihalogeeni- C_1-C_6 -alkyyli-ryhmä, erityisesti trifluorimetyyli, Aryyli-ryhmä on mieluummin fenyyli-ryhmä.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti ja eläinlääketieteellisesti hyväksyttävät suolat ovat suoloja joko epäorgaanisten happojen, kuten kloorivety- ja rikkihapon kanssa, tai orgaanisten happojen, kuten sitruuna-, viini-, omena-, maleiini-, manteli-, fumaari- ja metaanisulfonihapon kanssa, tai suoloja epäorgaanisten emästen, kuten natrium-, kalium-, kalsium- tai aluminiumhydroksidien ja alkametalli- tai maa-alkalimetallikarbonaattien tai -bikarbonaattien kanssa, tai orgaanisten emästen, kuten amiinien, esim. lysiin, trietyyliamiinin, prokaaiinin, dibentsyyliamiinin, N-bentsyyli- β -fenetyyliamiinin, N,N'-dibentsyyli-etyleenidiamiinin, dehydroabietyyliamiinin, N-etyylipiperidiinin, dietanoliamiinin, N-metyyli-

glukamiinin, tris-hydroksimetyyli-aminometaanin ja vastaavien kanssa.

Myös sisäiset suolat (t.s. kaksois-ionit) kuuluvat keksinnön piiriin. Edullisia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ovat syn-isomeerit.

Edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on vety tai aminosuojarahma; R on hydroksi; $-O-C_1-C_6$ -alkyyli; $-O-C_2-C_4$ -alkenyyli; $-O-(CH_2)_{m_1}-COOR_4$, jossa R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä ja m_1 on 1, 2 tai 3; amino; $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$; $-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_3$ tai $-NHCOO$ -tert.-butyyli; R_3 on vety, C_1-C_6 -alkyyli, C_2-C_4 -alkenyyli; $-(CH_2)_{m_1}-COOH$, $-\overset{\overset{CH_3}{\mid}}{C}-COOH$, $-\overset{\overset{CH_3}{\mid}}{C}-COOH$, $-(CH_2)_{m_1}-CN$, $-(CH_2)_{m_1}-CONH_2$, jossa m_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, tai $-CH=CH-COOH$;

Y on vety, halogeeni (mieluummin kloori), hydroksi, C_1-C_6 -alkoksi (mieluummin metoksi), metyyli, $-CH_2-OCOCH_3$ tai $CH_2-S-Het$, jossa Het on:

1) tetratsolyyliradikaali, joka on substituoimaton tai substituoitu C_1-C_3 -alkyyllillä, C_2-C_4 -alkenyyllillä, $-(CH_2)_{m_1}-COOR_4$:llä, jossa m_1 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, $-CH=CH-COOR_4$:llä, jossa R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä, $-(CH_2)_{m_1}-CN$:llä; $-(CH_2)_{m_1}-CONH_2$:lla tai $-(CH_2)_{m_1}-SO_3H$:lla, joissa m_1 tarkoittaa samaa kuin edellä;

$-(CH_2)_{m_1}-N\begin{matrix} \nearrow R_5 \\ \searrow R_6 \end{matrix}$:lla, jossa m_1 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä;

2) tiadiatsolyyliradikaali, joka on substituoimaton tai substituoitu C_1-C_4 -alkyyllillä, C_2-C_4 -alkenyyllillä, $-SH$:lla, $-SCH_3$:lla, $-SCH_2COOH$:lla, $-(CH_2)_m-COOH$:lla, $-N\begin{matrix} \nearrow R'_5 \\ \searrow R'_6 \end{matrix}$:lla, jossa kumpikin R'_5 ja R'_6 on vety tai C_1-C_3 -alkyyli, ja m tarkoittaa^a samaa kuin edellä;

3) heterobisyklinen rengas, joka on tetratsolopyridatsinyyli, tetratsolopyratsinyyli, tiadiatsolopyridatsinyyli tai triatsolopyridatsinyyli, joista jokainen mahdollisesti on substituoitu hydroksilla, -SH:lla, -CO-

5 $-N \begin{matrix} \swarrow R'_5 \\ \searrow R'_6 \end{matrix}$:lla, jossa R'_5 ja R'_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, $\sqrt{-COOR_4}$:llä, jossa R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä, C_1-C_3 -alkyyllillä, C_2-C_4 -alkenyyllillä, $-S-CH_2-COOR_4$:llä, $-CH_2COOR_4$:llä tai $-CH=CH-COOR_4$:llä, joissa R_4

tarkoittaa samaa kuin edellä, tai $-N \begin{matrix} \swarrow R'_5 \\ \searrow R'_6 \end{matrix}$:lla, jossa R'_5

ja R'_6 tarkoittavat samaa kuin edellä;

10 n on nolla; X on vapaa karboksiryhmä; ja näiden farmaseuttisesti ja eläinlääketieteellisesti hyväksyttävät suolat.

15 Erityisen edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat kaavan (I) mukaisten yhdisteiden syn-isomeerit, joissa:

R_1 on vety tai aminosuojaryhmä;

R on hydroksi, $-O-C_1-C_6$ -alkyyli tai amino;

R_3 on vety, C_1-C_6 -alkyyli, C_2-C_4 -alkenyyli, $-(CH_2)_{m_1}-$

$-COOH$, jossa m_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ -C-COOH \\ | \\ CH_3 \end{matrix}$

20 tai $-CH=CH-COOH$;

Y on vety, halogeeni, hydroksi, metoksi, metyyli, $-CH_2OCOCH_3$ tai $CH_2-S-Het$, jossa Het on
1) tetratsolyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu C_1-C_3 -alkyyllillä, C_2-C_4 -alkenyyllillä, $-(CH_2)_{m_1}-$

25 $-COOH$:lla, $-(CH_2)_{m_1}-CN$:llä tai $-(CH_2)_{m_1}-N \begin{matrix} \swarrow R_5 \\ \searrow R_6 \end{matrix}$:lla,

joissa m_1 , R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä;

2) tiadiatsolyyliradikaali, joka on substituoimaton

tai substituoitu metyyllillä, C_2-C_4 -alkenyylillä,
 $-SH$:lla, $-SCH_3$:lla, $-SCH_2COOH$:lla, $-(CH_2)_m-COOH$:lla,

$-N \begin{matrix} R'_5 \\ R'_6 \end{matrix}$:lla, joissa R'_5 , R'_6 ja m tarkoittavat samaa

kuin edellä;

5 3) tetratsolopyridatsinyyli, joka mahdollisesti on
 substituoitu hydroksilla, $-SH$:lla,

$-CON \begin{matrix} R'_5 \\ R'_6 \end{matrix}$:lla, jossa R'_5 ja R'_6 tarkoittavat samaa

kuin edellä, $-COOR_4$:llä, jossa R_4 tarkoittaa samaa
 kuin edellä, C_1-C_3 -alkyyllillä, C_2-C_4 -alkenyylillä,

10 $-CH_2COOR_4$:llä tai $-CH=CH-COOR_4$:llä, joissa R_4 tarkoit-

taa samaa kuin edellä, tai $-N \begin{matrix} R'_5 \\ R'_6 \end{matrix}$:lla, jossa R'_5 ja
 R'_6 tarkoittavat samaa kuin edellä;

n on nolla;

X on vapaa karboksiryhmä;

15 ja näiden farmaseuttisesti ja eläinlääketieteellisesti hy-
 väksyttävät suolat.

Aivan erityisen edullisia keksinnön mukaisia yh-
 disteitä ovat kaavan (I) mukaisten yhdisteiden syn-iso-
 meerit, joissa:

20 R_1 on vety;

R on hydroksi;

R_3 on vety, C_1-C_6 -alkyyli, C_2-C_4 -alkenyyli, $-(CH_2)_{m_1}-COOH$,

joissa m_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ -C-COOH \\ | \\ CH_3 \end{matrix}$ tai

$-CH=CH-COOH$;

25 Y on vety, halogeeni, hydroksi, metoksi, $-CH_2OCOCH_3$ tai
 $-CH_2-S-Het$, jossa Het on

1) tetratsolyyli, joka on substituoimaton tai substi-
 tuoitu C_1-C_3 -alkyyllillä, C_2-C_4 -alkenyylillä,

$-(CH_2)_{m_1}-COOH$:lla, $-(CH_2)_{m_1}-CN$:llä tai

$-(CH_2)_{m_1}-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$:lla, joissa m_1 , R_5 ja R_6 tarkoittavat

samaa kuin edellä;

5 2) tiadiatsolyyliradikaali, joka on substituoimaton tai substituoitu metyylillä, C_2-C_4 -alkenyylillä, $-SH$:lla, $-SCH_3$:lla, $-SCH_2COOH$:lla,

$-N \begin{smallmatrix} R'_5 \\ R'_6 \end{smallmatrix}$:lla, joissa R'_5 , R'_6 ja m tarkoittavat samaa

kuin edellä;

3) tetratsolopyridatsinyyli, joka mahdollisesti on

10 substituoitu hydroksilla, $-SH$:lla, $-CON \begin{smallmatrix} R'_5 \\ R'_6 \end{smallmatrix}$:lla,

jossa R'_5 ja R'_6 tarkoittavat samaa kuin edellä;

$-COOR_4$:llä, jossa R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä,

C_1-C_3 -alkyyllillä, C_2-C_4 -alkenyylillä, $-CH_2COOR_4$:llä

tai $-CH=CH-COOR_4$:llä, joissa R_4 tarkoittaa samaa kuin

15 kuin edellä, tai $-N \begin{smallmatrix} R'_5 \\ R'_6 \end{smallmatrix}$:lla, jossa R'_5 ja R'_6 tar-

koittavat samaa kuin edellä;

n on nolla;

X on vapaa karboksiryhmä;

20 ja näiden farmaseuttisesti tai eläinlääketieteellisesti hyväksyttävät suolat.

Erityisiä esimerkkejä keksinnön mukaisista yhdisteistä ovat seuraavat:

- 1) $7\beta - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-hydroksi-imino-asetamido] - 3-kefem-4-karbonihappo$ (syn-isomeeri);
- 25 2) $7\beta - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido] - 3-kefem-4-karbonihappo$ (syn-isomeeri);
- 3) $7\beta - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido] - 1(R)-sulfoksidi-3-kefem-4-karbonihappo$ (syn-isomeeri);

- 4) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ -1(S)-sulfoksid-3-kefem-4-karbonihappo
(syn-isomeeri);
- 5) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
5 $\text{-imino-asetamido}]$ -3-kloori-3-kefem-4-karbonihappo (syn-
-isomeeri);
- 6) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ -3-hydroksi-3-kefem-4-karbonihappo (syn-
-isomeeri);
- 10 7) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ -3-metoksi-3-kefem-4-karbonihappo (syn-
-isomeeri);
- 8) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ -3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 15 9) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ -3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 10) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ -3-asetoksi-metyyli-3-kefem-4-karboni-
happo; (syn-isomeeri);
- 20 11) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ -1(R)-sulfoksid-3-asetoksi-metyyli-3-
-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 12) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ -1(S)-sulfoksid-3-asetoksi-metyyli-3-
25 $\text{-kefem-4-karbonihappo}$ (syn-isomeeri);
- 13) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ -3-asetoksi-metyyli-3-kefem-4-karboni-
happo (syn-isomeeri);
- 14) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ -1(R)-sulfoksid-3-asetoksi-metyyli-3-
30 $\text{-kefem-4-karbonihappo}$ (syn-isomeeri);
- 15) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ -1(S)-sulfoksid-3-asetoksi-metyyli-3-
-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 35 16) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ -3-asetoksi-metyyli-3-kefem-4-karboni-
happo (syn-isomeeri);

- 17) 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
-imino-asetamido] -1(R)-sulfokside-3-asetoksi-metyyli-3-
-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 18) 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
5 -imino-asetamido] -1(S)-sulfokside-3-asetoksi-metyyli-3-
-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 19) 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
-imino-asetamido] -3-[(1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-
-tiometyyli] -3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 20) 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
10 -imino-asetamido] -3-[(1-[2-propenyli]-1,2,3,4-tetratsol-
-5-yyli)-tiometyyli] -3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 21) 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
-imino-asetamido] -3-[1-(2-syanoetyyli-1,2,3,4-tetratsol-
15 -5-yyli)-tiometyyli] -3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 22) 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
-imino-asetamido] -3-[(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-
-tiometyyli] -3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 23) 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
20 -imino-asetamido] -3-[(5-metyyli-merkapt-1,3,4-tiadiatsol-
-2-yyli)-tiometyyli] -3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 24) 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
-imino-asetamido] -3-[(5-amino-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-tio-
metyyli] -3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 25) 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
-imino-asetamido] -3-[(tetraatsolo [1,5-b] pyridatsin-6-yyli)-
-tiometyyli] -3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 26) 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
-imino-asetamido] -3-[(8-amino-tetratsolo [1,5-b] pyridatsin-
30 -6-yyli)-tiometyyli] -3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 27) 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
-imino-asetamido] -3-[(2-karboksi-tetratsolo [1,5-b] pyridat-
sin-6-yyli)-tiometyyli] -3-kefem-4-karbonihappo (syn-iso-
meeri);
- 35 28) 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
-imino-asetamido] -3-[(8-karboksimeetyli-tetratsolo [1,5-b] -
pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli] -3-kefem-4-karbonihappo

(syn-isomeeri);

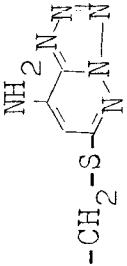
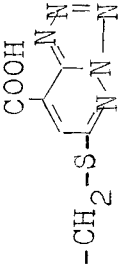
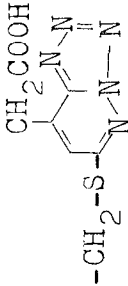
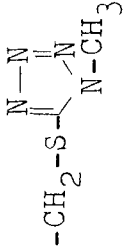
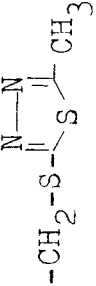
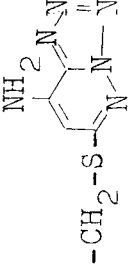
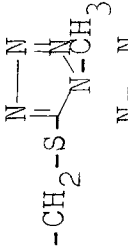
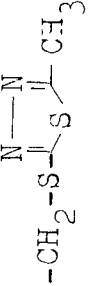
- 29) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ - $3-[(2,3\text{-dihydro-2-metyyli-3-okso-1,2,4-}$
 $\text{-triatsolo}[4,3,b]\text{pyridatsin-6-yyli})\text{-tiometyyli}]$ - 3-kefem-
5 $\text{-4-karbonihappo (syn-isomeeri);}$
- 30) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ - $3-[(1\text{-metyyli-1,2,3,4-tetrasol-5-yyli})\text{-}$
 $\text{-tiometyyli}]$ - $3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);}$
- 31) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
10 $\text{-imino-asetamido}]$ - $3-[(1-[2\text{-propenyli}]\text{-1,2,3,4-tetratsol-}$
 $\text{-5-yyli})\text{-tiometyyli}]$ - $3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);}$
- 32) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ - $3-[(1-[2\text{-syanoetyyli}]\text{-1,2,3,4-tetratsol-}$
 $\text{-5-yyli})\text{-tiometyyli}]$ - $3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);}$
- 15 33) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ - $3-[(5\text{-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli})\text{-}$
 $\text{-tiometyyli}]$ - $3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);}$
- 34) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ - $3-[(\text{tetratsolo}[1,5-b]\text{pyridatsin-6-yyli})\text{-}$
20 $\text{-tiometyyli}]$ - $3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);}$
- 35) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ - $3-[(8\text{-amino-tetrasolo}[1,5-b]\text{pyridatsin-}$
 $\text{-6-yyli})\text{-tiometyyli}]$ - $3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);}$
- 36) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
25 $\text{-imino-asetamido}]$ - $3-[(8\text{-karboksi-tetratsolo}[1,5-b]\text{pyridat-}$
 $\text{sin-6-yyli})\text{-tiometyyli}]$ - $3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-iso-}$
 meeri);
- 37) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}]$ - $3-[(8\text{-karboksimetyyli-tetratsolo}[1,5-b]\text{-}$
30 $\text{pyridatsin-6-yyli})\text{-tiometyyli}]$ - $3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-}$
 -isomeeri);
- 38) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-karboksi-}$
 $\text{metoksi-imino-asetamido}]$ - $3-[(1\text{-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-}$
 $\text{-5-yyli})\text{-tiometyyli}]$ - $3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);}$
- 35 39) $7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-karboksi-}$
 $\text{metoksi-imino-asetamido}]$ - $3-[(5\text{-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-}$
 $\text{-yyli})\text{-tiometyyli}]$ - $3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);}$

- 40) $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-karboksi-}$
 $\text{metoksi-imino-asetamido}] - 3 - [(8\text{-amino-tetratsolo } [1,5\text{-b}] \text{ py-}$
 $\text{ridatsin-6-yyli})\text{-tiometyyli}] - 3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-}$
 $\text{-isomeeri});$
- 5 41) $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-karboksi-}$
 $\text{metoksi-imino-asetamido}] - 3 - [(1\text{-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-}$
 $\text{-5-yyli})\text{-tiometyyli}] - 3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);}$
- 42) $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-karboksi-}$
 $\text{metoksi-imino-asetamido}] - 3 - [(5\text{-metyyli-1,2,3,4-tiadiatsol-}$
 $\text{-2-yyli})\text{-tiometyyli}] - 3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);}$
- 10 43) $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-karboksi-}$
 $\text{metoksi-imino-asetamido}] - 3 - [(8\text{-amino-tetratsolo } [1,5\text{-b}] \text{ py-}$
 $\text{ridatsin-6-yyli})\text{-tiometyyli}] - 3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-}$
 $\text{-isomeeri});$
- 15 44) $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2-(\beta -$
 $\text{-karboksi-vinyleeni-oksi-imino)asetamido}] - 3 - [(8\text{-amino-tet-}$
 $\text{ratsolo } [1,5\text{-b}] \text{ pyridatsin-6-yyli})\text{-tiometyyli}] - 3\text{-kefem-4-}$
 $\text{-karbonihappo (syn-isomeeri);}$
- 45) $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}] - 3 - [(1\text{-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli})\text{-}$
 $\text{-tiometyyli}] - 3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);}$
- 20 46) $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}] - 3 - [(5\text{-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli})\text{-}$
 $\text{-tiometyyli}] - 3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);}$
- 25 47) $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}] - 3 - [(tetratsolo [1,5\text{-b}] \text{ pyridatsin-6-yyli})\text{-}$
 $\text{-tiometyyli}] - 3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);}$
- 48) $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-}$
 $\text{-imino-asetamido}] - 3 - [(8\text{-amino-tetratsolo } [1,5\text{-b}] \text{ pyridatsin-}$
 $\text{-6-yyli})\text{-tiometyyli}] - 3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);}$
- 30 49) $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli})-2\text{-karboksi-}$
 $\text{metoksi-imino-asetamido}] - 3 - [(1\text{-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-}$
 $\text{-5-yyli})\text{-tiometyyli}] - 3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);}$
- 50) $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli})-2-(\beta\text{-karboksi-}$
 $\text{vinyleeni-oksi-imino-asetamido}] - 3 - [(1\text{-metyyli-1,2,3,4-tet-}$
 $\text{ratsol-5-yyli})\text{-tiometyyli}] - 3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-}$
 $\text{-isomeeri});$
- 35

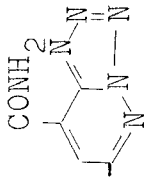
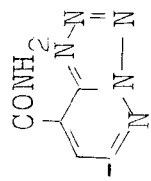
- 51) 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
-imino-asetamido] -1-sulfoni-3-kefem-4-karbonihappo (syn-
-isomeeri);
- 52) 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
5 -imino-asetamido] -1-sulfoni-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-
karbonihappo (syn-isomeeri);
- 53) 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
-imino-asetamido] -1-sulfoni-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-
karbonihappo (syn-isomeeri);
- 10 54) 7/3 - [2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
-imino-asetamido] -1-sulfoni-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-
-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 55) 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-(α -me-
tyyli- α -karboksietoksi-imino)asetamido] -3-asetoksimetyy-
15 li-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 56) 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-(α -me-
tyyli- α -karboksietoksi-imino)asetamido] -3-asetoksimetyyli-
-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 57) 7/3 - [2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-(α -metyy-
20 li- α -karboksietoksi-imino)asetamido] -3-asetoksimetyyli-
-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 58) 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metok-
si-imino-asetamido] -3-[8-aminokarbonyylitetratsolo [1,5-b]-
pyridatsin-6-yyli-tiometyyli] -3-kefem-4-karbonihappo (syn-
25 -isomeeri);
- 59) 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
-imino-asetamido] -3-[8-aminokarbonyylitetratsolo [1,5-b]-
pyridatsin-6-yyli-tiometyyli] -3-kefem-4-karbonihappo (syn-
-isomeeri);
- 30 60) 7/3 - [2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
-imino-asetamido] -3-[8-aminokarbonyylitetratsolo [1,5-b]-
pyridatsin-6-yyli-tiometyyli] -3-kefem-4-karbonihappo (syn-
-isomeeri),
- 35 sekä niiden farmaseuttisesti ja eläinlääketieteellisesti
hyväksyttävät suolat (t.s. hydrokloridit) ja esterit.

Edellä esitettyjen numeroitujen yhdisteiden raken-
nekaavat on esitetty seuraavassa taulukossa:

Yhdiste	R ₁	R	R ₃	n	X	Y
28	-H	-OH	-CH ₃	nolla	-COOH	
29	-H	-OH	-CH ₃	nolla	-COOH	
30	-H	-OCH ₃	-CH ₃	nolla	-COOH	
31	-H	-OCH ₃	-CH ₃	nolla	-COOH	
32	-H	-OCH ₃	-CH ₃	nolla	-COOH	
33	-H	-OCH ₃	-CH ₃	nolla	-COOH	
34	-H	-OCH ₃	-CH ₃	nolla	-COOH	

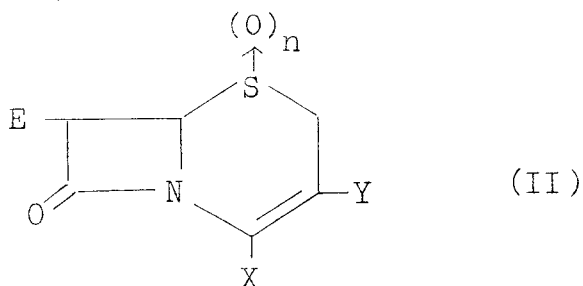
Yhdiste	R ₁	R	R ₃	n	X	Y
35	-H	-OCH ₃	-CH ₃	nolla	-COOH	
36	-H	-OCH ₃	-CH ₃	nolla	-COOH	
37	-H	-OCH ₃	-CH ₃	nolla	-COOH	
38	-H	-OH	-CH ₂ COOH	nolla	-COOH	
39	-H	-OH	-CH ₂ COOH	nolla	-COOH	
40	-H	-OH	-CH ₂ COOH	nolla	-COOH	
41	-H	-OCH ₃	-CH ₂ COOH	nolla	-COOH	
42	-H	-OCH ₃	-CH ₂ COOH	nolla	-COOH	

Yhdiste	R ₁	R	R ₃	n	X	Y
43	-H	-OCH ₃	-CH ₂ COOH	nolla	-COOH	<chem>NC1=NC=CC(SCC1)=N</chem>
44	-H	-OH	-CH=CH-COOH	nolla	-COOH	<chem>NC1=NC=CC(SCC1)=N</chem>
45	-H	-NH ₂	-CH ₃	nolla	-COOH	<chem>CN1C=NC(SCC1)=N</chem>
46	-H	-NH ₂	-CH ₃	nolla	-COOH	<chem>CN1C=NC(SCC1)=N</chem>
47	-H	-NH ₂	-CH ₃	nolla	-COOH	<chem>NC1=NC=CC(SCC1)=N</chem>
48	-H	-NH ₂	-CH ₃	nolla	-COOH	<chem>NC1=NC=CC(SCC1)=N</chem>
49	-H	-NH ₂	-CH ₂ COOH	nolla	-COOH	<chem>CN1C=NC(SCC1)=N</chem>
50	-H	-NH ₂	-CH=CH-COOH	nolla	-COOH	<chem>CN1C=NC(SCC1)=N</chem>

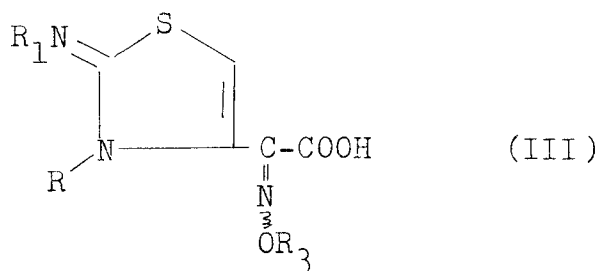
Yhdiste	R ₁	R	R ₃	n	X	Y
51	-H	-OH	-CH ₃	2	-COOH	-H
52	-H	-OH	-CH ₃	2	-COOH	-CH ₂ OCOCH ₃
53	-H	-OCH ₃	-CH ₃	2	-COOH	-CH ₂ OCOCH ₃
54	-H	-NH ₂	-CH ₃	2	-COOH	-CH ₂ OCOCH ₃
55	-H	-OH	-C(CH ₃) ₂ COOH	nolla	-COOH	-CH ₂ OCOCH ₃
56	-H	-OCH ₃	-C(CH ₃) ₂ COOH	nolla	-COOH	-CH ₂ OCOCH ₃
57	-H	-NH ₂	-C(CH ₃) ₂ COOH	nolla	-COOH	-CH ₂ OCOCH ₃
58	-H	-OH	-CH ₃	nolla	-COOH	-CH ₂ -S- 
59	-H	-OCH ₃	-CH ₃	nolla	-COOH	-CH ₂ -S- 
50	-H	-NH ₂	-CH ₃	nolla	-COOH	-CH ₂ -S- 

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa menetelmällä siten, että:

a) yhdiste, jonka kaava (II) on

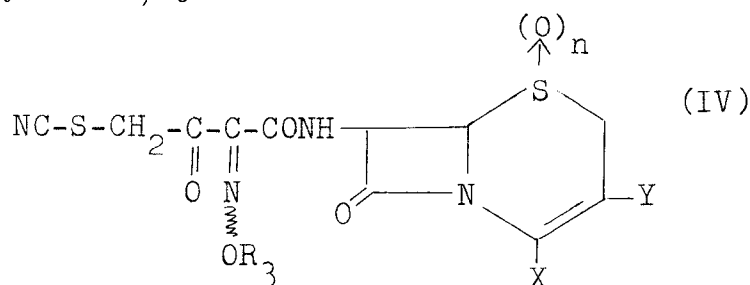


5 jossa n, X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä ja E on amino, -N=C=O tai -N=C=S, tai tämän reaktiokykyinen johdannainen saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava (III) on

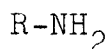


10 jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä ja R₁ ja R₃ tarkoittavat samaa kuin edellä paitsi vetyä, tai tämän reaktiokykyisen johdannaisen kanssa, ja haluttaessa poistetaan esiintyvät suojaryhmät, tai

b) yhdiste, jonka kaava (IV) on

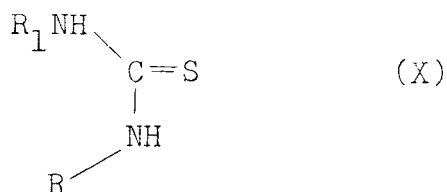


15 jossa R₃, n, X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, tai tämän reaktiokykyinen johdannainen saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava (V) on

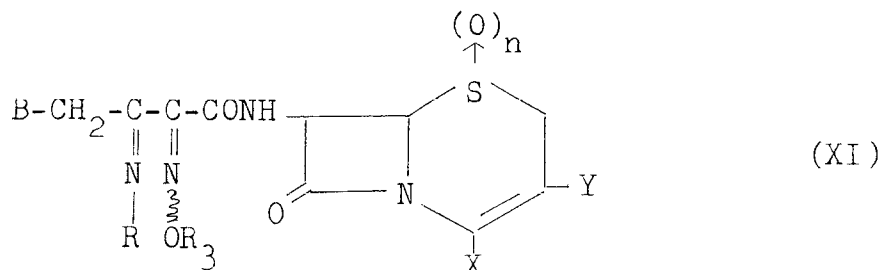


jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, tai tämän suolan kanssa, ja haluttaessa poistetaan R₃:ssa ja/tai R₆:ssa mahdollisesti esiintyvät suojaryhmät, jolloin saadaan

jossa R_3 , n , X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä ja B on halogeeni, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava (X) on

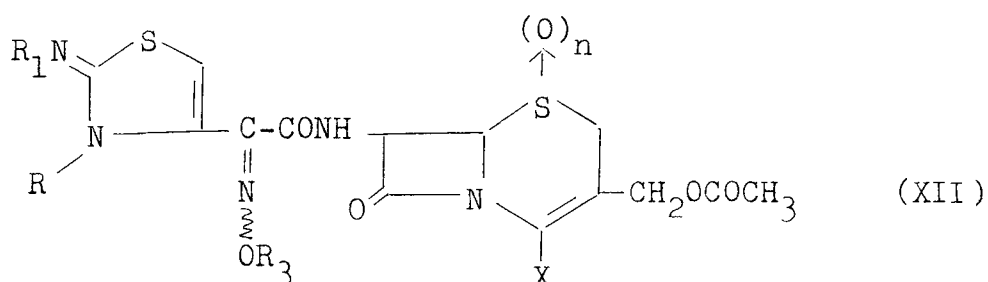


5 jossa R ja R_1 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja haluttaessa poistetaan esiintyvät suojaryhmät; tai
f) yhdiste, jonka kaava (XI) on



jossa B , R , R_3 , n , X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan tiosyaanihapon tai sen suolan kanssa, ja haluttaessa poistetaan esiintyvät suojaryhmät,
10 jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety; tai

g) yhdiste, jonka kaava (XII) on



jossa R , R_1 , R_3 , n ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen reaktiokykyinen johdannainen saatetaan reagoimaan
15 yhdisteen kanssa, jonka kaava (XIII) on



jossa Het tarkoittaa samaa kuin edellä, tai tämän reaktiokykyisen johdannaisten kanssa, ja haluttaessa poistetaan

~~esiintyvät suojaryhmät; tai~~

h) kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on vety ja R_1 , R_3 , n, X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, saate-
taan reagoimaan hapetusaineen kanssa, ja haluttaessa pois-
5 tetaan esiintyvät suojaryhmät, jolloin saadaan kaavan (I)
mukainen yhdiste, jossa R on hydroksi ja n on 2, ja halut-
taessa muutetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X on
vapaa karboksiryhmä, farmaseuttisesti tai eläinlääketie-
teellisesti hyväksyttäväksi suolaksi, ja/tai haluttaessa
10 saadaan vapaa yhdiste suolasta, ja/tai haluttaessa erote-
taan isomeerien seos yksittäisiin isomeereihin, ja/tai
haluttaessa muutetaan kaavan (I) mukainen yhdiste tai sen
suola toiseksi, kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi tai sen
suolaksi.

15 Kun kaavojen (II), (IV), (VI), (VII), (IX), (XI)
ja (XII) mukaisessa yhdisteessä X on vapaa karboksiryhmä,
voidaan karboksiryhmä suojata, tarvittaessa, tavalliseen
tapaan ennen reaktiota.

Esimerkkejä suojaryhmistä ovat peptidien syntee-
20 seissä tavallisesti käytetyt suojaryhmät, esimerkiksi
tert.-butyyli, bentshydryyli, p-metoksibentsyyli, p-nitro-
bentsyyli, trityyli ja trialkyyლისilyyli. Suojaryhmät
poistetaan sitten reaktion lopussa tunnetulla tavalla,
esim. lievästi happamalla hydrolyysillä tai katalyytti-
25 sellä hydrauksella, esimerkiksi Pd/C:llä ympäröivässä pai-
neessa.

Koska kuitenkin kaavan (I) mukaiset yhdisteet,
jotka sisältävät mainittuja suojaryhmiä, kuuluvat tähän
keksintöön, suojaryhmien poistaminen ei ole välttämätöntä
30 menetelmävaihe.

Lähtöaineet, joita käytetään jokaisessa edellä
mainitussa menetelmässä a) - h), voivat olla joko opti-
sesti aktiivisia tai raseemisia yhdisteitä, kun läsnä on
yksi tai useampi asymmetrinen hiiliatomi. Edelleen lähtö-
35 aineet voivat olla syn- tai anti-isomeereja ja näiden
seoksia, sekä cis- tai trans-isomeereja ja näiden seok-
sia.

Kaavan (II) mukaisen yhdisteen reaktiokykyinen johdannainen voi olla esimerkiksi amiinisuola, silyyli-esteri tai metallisuola, kun X on karboksi.

5 Kaavan (III) mukaisen yhdisteen reaktiokykyinen johdannainen voi olla esimerkiksi asyylihalogenidi, anhydridi tai seka-anhydridi, amidi, atsidi, reaktiokykyisen esterin tai suola, kuten esim. suolat, jotka ovat muodostuneet alkali- tai maa-alkalimetallien, ammoniakkin tai orgaanisen emäksen kanssa.

10 Reaktiokykyinen esteri voi olla esimerkiksi p-nitrofenyyliesteri, 2,4-dinitrofenyyliesteri, pentakloorifenyyliesteri, N-hydroksisukkinimidiesteri tai N-hydroksiftaali-imidiesteri.

15 Kaavan (IV) mukaisen yhdisteen reaktiokykyinen johdannainen voi olla esimerkiksi kaavan (IV) mukaisen yhdisteen, jossa X on -COOH , suola tai esteri.

20 Kaavan (II) mukaisen yhdisteen tai sen reaktiokykyisen johdannaisen reaktio kaavan (III) mukaisen yhdisteen tai tämän reaktiokykyisen johdannaisen kanssa voidaan suorittaa joko huoneen lämpötilassa tai jäädyttäen, mieluiten noin -50°C :sta - noin $+40^{\circ}\text{C}$:een, sopivassa liuottimessa, esim. asetonissa, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, asetonitriilissä, kloroformissa, metyleenikloridissa, dimetyyliformamidissa, 1,2-dikloorietaanissa tai
25 veden ja veden kanssa sekoittuvan liuottimen seoksessa, ja tarvittaessa emäksen, esimerkiksi natriumbikarbonaatin, kaliumbikarbonaatin tai trialkyyliamiinin läsnäollessa, tai jonkin toisen happoakseptorin, kuten alkyleenioksidin, esim. propyleenioksidin läsnäollessa.

30 Kun kaavan (III) mukainen yhdiste reagoi vapaana happona tai suolana kaavan (II) mukaisen yhdisteen kanssa, jossa E on amino, on toivottavaa, että reaktio suoritetaan kondensoivan aineen, kuten esimerkiksi N,N'-disykloheksyylikarbodiimidin läsnäollessa. Suojaryhmien mahdollinen
35 poistaminen reaktion lopussa, voidaan suorittaa tunnetulla tavalla. Esimerkiksi tert.-butoksikarbonyyli-ryhmä voidaan poistaa käsittelemällä happoliuoksella (esim.

5 CF_3COOH tai HCOOH) ja monoklooriasetyyliryhmä voidaan poistaa käsittelemällä tioureaalla. Formyyli- ja trifluoriasetyyliryhmät voidaan poistaa käsittelemällä kaliumkarbonaatilla vesipitoisessa metanolissa; tetrahydropyran-
 5 nyyliiryhmä käsittelemällä laimealla kloorivetyhapolla ja trityyliiryhmä käsittelemällä muurahais- tai trifluorietikkahapolla.

10 Kaavan (IV) mukaisen yhdisteen tai sen suolan tai esterin reaktio kaavan (V) mukaisen yhdisteen tai tämän suolan kanssa voidaan suorittaa sopivassa liuottimessa, esim. vedessä, metanolissa, etanolissa, dioksaanissa, asetonitriilissä, dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa, metyleenikloridissa.

15 Kaavan (V) mukaisen yhdisteen suola voi olla epäorgaanisen hapon, esim. kloorivetyhapon tai rikkihapon kanssa saatu suola tai orgaanisen hapon, esim. sitruuna-, viini-, oksaali- tai p-tolueenisulfonihapon kanssa saatu suola.

20 Reaktiolämpötila vaihtelee mieluummin noin 0°C :sta noin 90°C :seen ja pH pidetään mieluummin noin 1 - 7,5:ssä. Suojaryhmien myöhemmin tapahtuva mahdollinen poistaminen voidaan suorittaa tunnetuilla menetelmillä, esim. edellä esitetyillä.

25 Kaavan (VI) mukaisen yhdisteen nitraus voidaan suorittaa käyttäen nitrausaineena nitrosyylikloridia tai orgaanista tai epäorgaanista nitriittiä, esim. amyylinitriittiä, natriumnitriittiä tai kaliumnitriittiä hapon, esimerkiksi kloorivetyhapon tai etikkahapon läsnäollessa. Nitrausreaktio voidaan suorittaa huoneen lämpötilassa tai
 30 jäähdyttäen, edullinen lämpötila on noin -20°C :sta noin 40°C :seen, sopivassa liuottimessa, esim. dioksaanissa, asetonitriilissä, tetrahydrofuraanissa, etikkahapossa tai jonkin näiden liuottimen ja veden seoksessa.

35 Ennen nitrausta, karboksiryhmät, joita voi esiintyä, tarvittaessa, muutetaan suolaksi esim. käsittelemällä alkalimetallihydroksidilla tai ne suojataan esim. jollain edellä mainitulla suojaryhmällä. Suojaryhmät voidaan

poistaa tunnetuilla menetelmillä reaktion lopussa, esim. kuten edellä on esitetty.

5 Kaavan (VII) mukaisen yhdisteen tai sen suolan tai esterin reaktio kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan mieluummin vedessä tai polaarissa liuot-
timessa, kuten metanolissa, etanolissa, asetonissa, diok-
saanissa, tetrahydrofuraanissa, asetonitriilissä, dime-
tyyliformamidissa tai veden ja jonkin edellä mainitun
10 liuottimen seoksessa, pH-arvossa, joka vaihtelee noin 1:stä - noin 7,5:een, mieluummin 4:stä 5:een, ja lämpöti-
lassa, joka on noin -20°C - noin $+50^{\circ}\text{C}$, mieluummin $+5^{\circ}\text{C}$:
sen ja huoneen lämpötilan välillä.

Kaavan (IX) mukaisen yhdisteen tai sen suolan tai esterin reaktio kaavan (X) mukaisen yhdisteen kanssa suo-
15 ritetaan mieluummin aproottisessa liuottimessa, esim. N,N-
-dimetyyliformamidissa, N,N-dimetyyliasetamidissa, dime-
tyylisulfoksidissa, asetonitriilissä, heksametyylifosforitri-
amidissa tai näiden liuottimien seoksessa. Reaktiolämpö-
tila vaihtelee mieluummin noin 0°C :sta noin 90°C :seen.
20 Mahdollisesti esiintyvien suojaryhmien, myöhemmin tapah-
tuva, mahdollinen poistaminen voidaan suorittaa edellä
esitetyllä tavalla.

Kaavan (XI) mukaisen yhdisteen reaktio tiosyaani-
hapon tai sen suolan, esim. kaliumtiosyanaatin kanssa
25 voidaan suorittaa inertissä liuottimessa, mieluummin di-
polaarisessa, aproottisessa liuottimessa, kuten asetonit-
riilissä tai dimetyyliasetamidissa.

Kaavan (XII) mukaisen yhdisteen tai sen suolan reaktio kaavan (XIII) mukaisen yhdisteen tai tämän reak-
30 tiokykyisen johdannaisen, esim. alkalisuolan kanssa voi-
daan suorittaa vedessä tai veden ja orgaanisen liuotti-
men, esim. asetonin, etanolin, dioksaanin tai tetrahydro-
furaanin seoksessa, noin 2 ekvivalentin emästä, esim.
natriumbikarbonaattia läsnäollessa. Reaktiolämpötila
35 vaihtelee mieluummin noin 5°C :sta noin 90°C :seen, ja pH
pidetään mieluummin noin 5 - 7,5:ssä. Haluttaessa voidaan

~~käyttää puskuria, esim. natriumfosfaattia tai -asetaattia.~~

Toisella tavalla sama reaktio voidaan suorittaa ilman emästä, täysin vedettömässä liuottimessa, lämpötilan vaihdellessa noin 50°C:sta noin 120°C:seen ja reaktioaikojen vaihdellessa muutamasta tunnista muutamaan päivään. Asetonitriili on edullinen liuotin ja inertti atmosfääri (esim. 5 typpi) voi olla sopiva estämään heterosyklisen tiolin (XIII) hapettumista.

10 Suojaryhmien myöhemmin tapahtuva, mahdollinen poistaminen voidaan suorittaa tunnetuilla menetelmillä, esim. edellä esitetyillä.

Kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa R on vety, hapettaminen kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R on hydroksi ja n on 2, voidaan suorittaa samoilla hapetus- 15 aineilla, joita käytetään saataessa sulfoneja sulfideista, t.s. esim. perhappo, esimerkiksi perbentsoehappo, m-klooriperbentsoehappo tai permaleiinihappo, natriumperjodaatti, vetyperoksidi tai jonkin näiden seos epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa, esim. muurahaisetikkahapon 20 tai trifluorietikkahapon kanssa. Reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, esim. dioksaanissa, tetrahydrofuraanis- sa, kloroformissa, metyleenikloridissa, muurahaishapossa, etikkahapossa, bentseenissä, dimetyyliformamidissa, di- metyyliasetamidissa tai vastaavassa, lämpötilassa, joka 25 on noin -30°C:sta noin +90°C:seen. Tämän reaktion kulues- sa R₁ täytyy olla amiinisuojaryhmä, esim. jokin edellä esitetyistä suojaryhmistä, joka voidaan sitten reaktion lopussa poistaa tunnetuilla menetelmillä.

30 Kaavan (I) mukaisen yhdisteen mahdollinen suolan muodostaminen sekä suolan mahdollinen muuttaminen vapaaksi yhdisteeksi voidaan suorittaa tavallisten menetelmien mu- kaisesti, esim. menetelmien, jotka ovat jo tunnettuja or- gaanisessa kemiassa.

35 Kuten edellä esitettiin kaavan (I) mukainen yhdis- te tai sen suola voidaan muuttaa toiseksi, kaavan (I) mu- kaiseksi yhdisteeksi tai sen suolaksi; myös nämä, mahdol- liset muutokset voidaan suorittaa tavallisilla menetelmillä.

Täten, esimerkiksi, kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_2 tai R_3 on muu kuin vety, voidaan saada lähtemällä vastaavista yhdisteistä, joissa R_2 tai R_3 on vety, tavallisilla eetteröinti- tai esteröintireaktioilla, joita on kuvattu orgaanisessa kemiassa. Muita mahdollisia muutoksia voivat olla myös kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa X on karboksi, esteröinti, joka voidaan suorittaa saattamalla kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa karboksiryhmä on vapaa tai suolan muodossa, esim. natrium-, kalium-, kalsium- tai trietyyliammoniumsuolan muodossa, reagoimaan sopivan halogenidin kanssa orgaanisessa liuottimessa, esim. asetonissa, tetrahydrofuraanissa, kloroformissa, metyleenikloridissa, dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai veden ja orgaanisen liuottimen, esim. dioksaanin ja asetonin seoksessa; reaktiolämpötilat vaihtelevat noin -20°C :sta noin $+80^{\circ}\text{C}$:seen.

Edelleen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X on esteröity karboksiryhmä, voidaan saippuoida, esimerkiksi epäorgaanisella hapolla, esim. kloorivetyhapolla tai trifluorietikkahapolla, kuten on tunnettua orgaanisessa kemiassa.

Myös isomeerien seoksen mahdollinen erottaminen yksittäisiin isomeereihin voidaan suorittaa tavallisilla menetelmillä. Täten raseemiset yhdisteet voidaan erottaa optisiin antipodeihin, esimerkiksi, resoluutiolla, esim. diastereoisomeeristen suolojen seoksien fraktioivalla kietytyksellä, ja haluttaessa vapautetaan optiset antipodit suoloista.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa n on 1 ja joissa sulfoksidi on S-konfiguraatiossa, voidaan saada edullisesti vastaavista, kaavan (I) mukaisista yhdisteistä, joissa n on nolla, käsittelemällä hapetusaineella, erityisesti perhapolla, esim. perbentsoehapolla, m-klooriperbentsoehapolla, permaleiinihapolla, natriumperjodaatilla, vetyperoksidilla tai näiden seoksella, epäorgaanisen tai orgaanisen hapon, esim. muurahaishapon, etikkahapon tai trifluorietikkahapon kanssa.

Reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, esim. dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, kloroformissa, metyleenikloridissa, muurahaishapossa, etikkahapossa, bentseenissä, N,N-dimetyyliformamidissa, N,N-dimetyyliasetamidissa tai vastaavassa. Reaktiolämpötila on mieluummin noin -30°C :sta noin $+90^{\circ}\text{C}$:seen.

Sulfoksidin saamiseksi, jossa on R-konfiguraatio, on edullista suorittaa sama hapetusreaktio välituotteille, mieluummin kaavan (II) mukaisille yhdisteille, joissa E on amino, sen jälkeen kun tämä aminoryhmä ensin on suojattu muodostamalla Schiffin emäs.

Schiffin emäs voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä, esim. käsittelemällä kaavan (II) mukaista aminia aldehydillä, kuten bentsaldehydillä, salisyylialdehydillä tai p-nitrobentsaldehydillä; hapetusreaktion lopussa voidaan vapaa aminoryhmä saada esimerkiksi käsittelemällä hydratsiinijohdannaisella, esim. fenyylihydratsiinilla, 2,4-dinitrofenyylihydratsiinilla tai Girard-reagenssilla. Karboksiryhmä suojataan mieluummin hapetusreaktion ajaksi käyttäen esim. edellä esitettyjä suojaryhmiä.

Sulfidin muuttaminen sulfoksidiksi, t.s. kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa n on nolla, muuttaminen vastaavaksi yhdisteeksi, jossa n on 1, voidaan aikaansaadä käyttämällä hapetusainetta 1 - 1,2 mooliekvivalenttia jokaista hapetettavan yhdisteen moolia kohti.

Sulfidin muuttaminen sulfoniksi, t.s. kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa n on nolla, muuttaminen vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa n on 2, voidaan suorittaa samoilla hapetusaineilla, joita käytetään saataessa sulfoksideja, tässä tapauksessa käytetään ainakin kahta mooliekvivalenttia hapetusainetta jokaista hapetettavan yhdisteen moolia kohti.

Kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa E on amino ja Y on $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{Het}$, voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla 7-amino-kefalosporaanihappo tai sen suola reagoimaan kaavan (XIII) mukaisen yhdisteen kanssa, käyttäen kirjal-

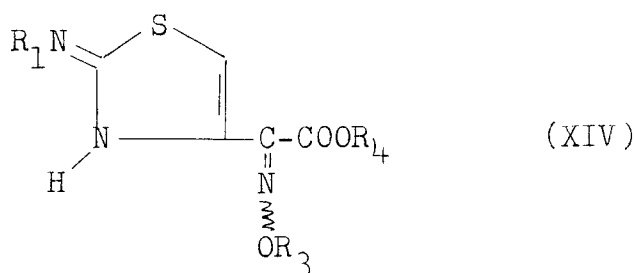
lisuudesta hyvin tunnettuja reaktio-olosuhteita.

5 Kaavan (II) mukaiset yhdisteet, joissa E on amino ja Y on vety, halogeeni, hydroksi, alkyyli tai alkoksi, ovat tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä.

10 Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä, joissa E on $-N=C=O$ tai $-N=C=S$ voidaan valmistaa esim. saattamalla kaavan (II) mukainen yhdiste, jossa E on amino, reagoimaan fosgeenin tai tiofosgeenin kanssa kloorivetyhappoakseptorin läsnäollessa, käyttäen tunnettuja menetelmiä.

Kaavan (III) mukainen yhdiste voidaan valmistaa seuraavan menetelmän mukaisesti:

1) yhdiste, jonka kaava (XIV) on



15 jossa R_1 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, käsitellään hapetusaineella, erityisesti perhapolla, esim. perbentsoehapolla, m-klooriperbentsoehapolla, permaleiinihapolla, pertrifluorietikkahapolla, natriumperjodaatilla, vetyperoksidilla tai näiden seoksella epäorgaanisen tai orgaanisen hapon esim. muurahaishapon, etikkahapon tai

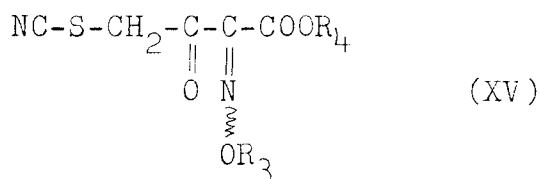
20 trifluorietikkahapon kanssa, jolloin saadaan kaavan (III) mukainen yhdiste, jossa R on $-OH$. Reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, esim. dioksaanissa, metyleenikloridissa, kloroformissa, metanolissa. Reaktiolämpötila on mieluiten noin $-30^{\circ}C$:sta noin $+90^{\circ}C$:seen.

25 Kaavan (XIV) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja kirjallisuudessa tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä;

2) kaavan (XIV) mukainen yhdiste käsitellään N-aminointiaineella, kuten erityisesti O-mesityleenisulfonylihydroksyyli-amiinilla, jolloin saadaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen ammoniummesityleenisulfonaattisuola,

jossa R on $-\text{NH}_2$, josta vapaa emäs voidaan saada tavalliseen tapaan. Reaktio voidaan suorittaa inertissä liuottimessa, esim. kloroformissa, metyleenikloridissa, lämpötilan vaihdelllessa -30°C .sta $+40^\circ\text{C}$:seen;

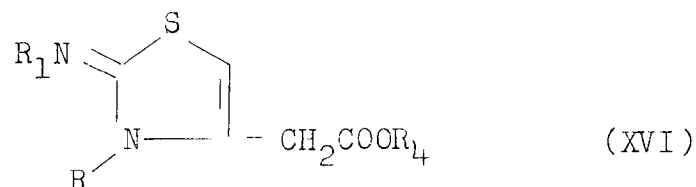
5 3) yhdiste, jonka kaava (XV) on



jossa R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan (V) mukaisen yhdisteen kanssa käyttäen reaktio-olosuhteita, jotka ovat vastaavat kuin on esitetty kaavan (IV) mukaisen yhdisteen ja kaavan (V) mukaisen yhdisteen väliselle reaktiolle.

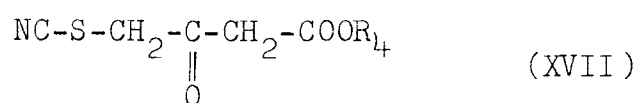
10 Kaavan (XV) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä;

4) yhdiste, jonka kaava (XVI) on



15 jossa R, R_1 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, nitraataan käyttäen reaktio-olosuhteita, jotka ovat vastaavat kuin edellä on esitetty kaavan (VI) mukaisen yhdisteen nitraukselle.

20 Kaavan (XVI) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jonka kaava (XVII) on

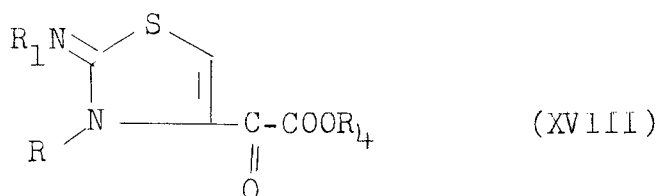


jossa R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoimaan kaavan (V) mukaisen yhdisteen kanssa käyttäen reaktio-olosuhteita, jotka ovat vastaavat kuin edellä on esitetty kaavan

(IV) mukaisen yhdisteen ja kaavan (V) mukaisen yhdisteen väliselle reaktiolle.

Kaavan (XVI) mukaiset yhdisteet, joissa R on -OH tai -NH₂, voidaan myös valmistaa kaavan (XVI) mukaisista yhdisteistä, joissa R on vety, käyttäen reaktio-olosuhteita, jotka ovat vastaavat kuin edellä on esitetty vastaavasti menetelmissä 1) ja 2).

Kaavan (XVII) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä;
5) yhdiste, jonka kaava (XVIII) on



jossa R, R₁ ja R₄ tarkoittavat samaa kuin edellä, saate-
taan reagoimaan kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen kanssa
käyttäen reaktio-olosuhteita, jotka on esitetty edellä
kaavan (VII) mukaisen yhdisteen ja kaavan (VIII) mukaisen
yhdisteen väliselle reaktiolle.

Kaavan (XVIII) mukaisia yhdisteitä, joissa R on -OH tai -NH₂, voidaan valmistaa kaavan (XVIII) mukaisesta yhdisteestä, jossa R on vety, käyttäen reaktio-olosuhteita, jotka ovat vastaavat kuin edellä on esitetty vastaavasti menetelmissä 1) ja 2).

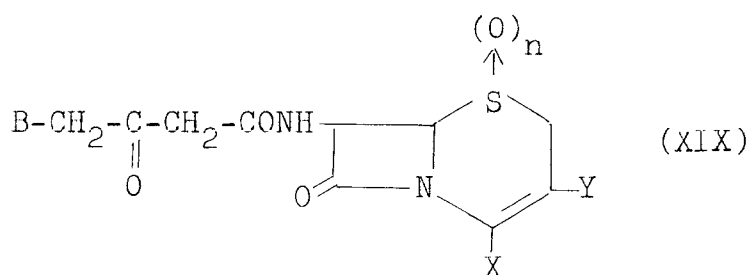
Kaavan (XVIII) mukaiset yhdisteet, joissa R tarkoittaa vetyatomia, ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä.

Kaavan (IV) mukainen yhdiste voidaan valmistaa kaavan (IX) mukaisesta yhdisteestä reaktiolla tiosyaanihapon tai sen suolan, esim. kaliumtiosyanaatin kanssa, inertissä liuottimessa, mieluummin dipolaarisessa, ap-
roottisessa liuottimessa, kuten asetonitriilissä tai dimetyyliasetamidissa.

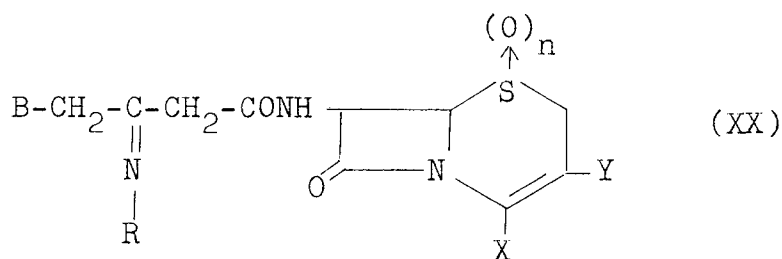
Kaavan (V) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä.

Kaavan (VI) mukainen yhdiste voidaan valmistaa saattamalla kaavan (XVI) mukainen yhdiste, jossa R ja R₁ tarkoittavat samaa kuin edellä ja R₄ on vetyatomi, reagoimaan kaavan (II) mukaisen yhdisteen kanssa käyttäen reaktio-olosuhteita, jotka ovat vastaavat kuin edellä on esitetty kaavan (II) mukaisen yhdisteen ja kaavan (III) mukaisen yhdisteen väliselle reaktiolle.

Kaavan (VI) mukainen yhdiste voidaan myös valmistaa joko saattamalla yhdiste, jonka kaava (XIX) on



jossa B, n, X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan kaavan (X) mukaisen yhdisteen kanssa, käyttäen samoja reaktio-olosuhteita kuin edellä on esitetty menetelmässä e); tai saattamalla yhdiste, jonka kaava (XX) on



jossa B, R, n, X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan tiosyaanihapon tai sen suolan kanssa, käyttäen samoja olosuhteita kuin edellä on esitetty menetelmässä f).

Kaavan (VII) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla kaavan (XVIII) mukainen yhdiste, jossa R, R₁ tarkoittavat samaa kuin edellä ja R₄ on vetyatomi, reagoimaan kaavan (II) mukaisen yhdisteen kanssa käyttäen reaktio-olosuhteita, jotka ovat vastaavat kuin edellä on esitetty kaavan (II) mukaisen yhdisteen ja kaavan (III)

mukaisen yhdisteen väliselle reaktiolle.

Kaavan (VII) mukainen yhdiste, jossa R on hydroksi ja n on 2, voidaan myös valmistaa lähtemällä kaavan (VII) mukaisesta yhdisteestä, jossa R on vety, reaktiolla
 5 hapetusaineen kanssa, samalla menetelmällä kuin edellä on esitetty muutettaessa vastaavasti kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on vety, kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R on hydroksi ja n on 2.

Kaavojen (VIII), (IX) ja (X) mukaiset yhdisteet
 10 ovat tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä.

Kaavan (XI) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa lähtemällä kaavan (IX) mukaisesta yhdisteestä, reaktiolla yhdisteen kanssa, jonka kaava on H_2N-R , jossa R tarkoittaa
 15 samaa kuin edellä, käyttäen reaktio-olosuhteita, jotka ovat vastaavat kuin edellä on esitetty kaavan (VII) mukaisen yhdisteen ja kaavan (VIII) mukaisen yhdisteen väliselle reaktiolle.

Kaavan (XII) mukaisia yhdisteitä, joissa n on nolla, voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla 7-amino-kefalosporaanihappo tai sen suola reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen tai tämän reaktiokykyisen johdannaisen kanssa, käyttäen reaktio-olosuhteita, jotka ovat vastaa-
 20 vat kuin edellä on esitetty kaavan (II) mukaisen yhdisteen ja kaavan (III) mukaisen yhdisteen väliselle reaktiolle.
 25

Kaavan (XIII) mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä.

Kaavojen (II), (IV), (VI), (VII), (IX), (XI) ja (XII) mukaisia yhdisteitä, joissa n on 1 tai 2, voidaan saada hapettamalla vastaavat yhdisteet, joissa n on nol-
 30 la, kuten edellä on esitetty muutettaessa vastaavasti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä. Kun kaavojen (III), (IV), (IX), (XI) ja (XII) mukaiset lähtöaineet ovat syn-iso-
 35 meereja, reaktiotuotteet ovat myös syn-isomeereja ja päinvastoin. Jossain tapauksessa pieni määrä anti-iso-

meeria voidaan saada yhdessä syn-isomeerin kanssa. Iso-meerien erottaminen voidaan suorittaa tunnetuilla menetel-millä, esim. fraktioivasti kiteyttämällä tai kromatogra-fisesti.

5 Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on korkea antibakteerinen aktiviteetti sekä eläimillä että ihmisil-lä gram-positiivisia ja gram-negatiivisia bakteereita vas-taan, jotka säännöllisesti ovat herkkiä kefalosporiineille, kuten stafylokokit, streptokokit, diplokokit, Klebsiella, 10 Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella, Haemophilus ja Neisseria. Keksinnön mukaiset yhdisteet osoittavat myös korkeata aktiviteettia vahvoja, beta-lak-tamaasia tuottavia mikro-organismeja vastaan, joita ovat esimerkiksi Klebsiella aerogenes 1082 E, Escherichia coli 15 Tem, Enterobacter cloacae P99 ja indoli-positiivinen Pro-teus ja vastaavat, sekä Pseudomonas aeruginosa-kantoja vastaan, jotka tavallisesti ovat resistenttejä useimmil-le kefalosporiineille.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiviteetti sekä 20 normaalisti kefalosporiineille herkkiä bakteereita vas-taan että beta-laktamaasi-tuottajia vastaan on korkeampi kuin kefatsoliinin ja kefuroksiimin aktiviteetti.

Esimerkiksi yhdiste $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-}$
 $\text{-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}] - 3 - [(tetratso-}$
 25 $\text{lo } [1,5\text{-b}] \text{ pyridatsin-6-yyli})\text{-tiometyyli}] - 3\text{-kefem-4-karbo-}$
 $\text{nihappo (syn-isomeeri) (merkitään FCE 20635:nä) on noin}$
 $4 \text{ kertaa aktiivisempi kuin kefatsoliini streptokokkeja}$
 $\text{vastaan ja noin } 30 \text{ kertaa aktiivisempi kuin kefatsoliini}$
 $\text{ja noin } 40 \text{ kertaa aktiivisempi kuin kefuroksiimi useim-}$
 30 $\text{pia gram-positiivisia bakteereita vastaan.}$

Enterobacter aerogenes ATCC 8308:aa, Enterobacter cloacae 1321 E:tä, Salmonella Typhi Watson'ia ja Shigella sonnei ATCC 11060:tä vastaan yhdiste FCE 20635 on 15-60 kertaa aktiivisempi kuin kefatsoliini ja 60-100 kertaa 35 aktiivisempi kuin kefuroksiimi. Lisäksi, yhdiste FCE 20635 on ainakin 100-600 kertaa aktiivisempi kuin kefat-soliini ja kefuroksiimi Proteus vulgaris X 20:tä, Proteus

mirabilis ATCC 9921:tä ja Haemophilus influenzae'ta vastaan.

Yhdisteen FCE 20635 toinen tärkeä ominaisuus on sen korkea aktiviteetti useita beta-laktamaasia tuottavia organismeja vastaan, joita ovat esim. Klebsiella aerogenes 1082 E, Enterobacter cloacae P99, Escherichia coli Tem. Näitä mikro-organismeja vastaan yhdiste FCE 20635 on 100 - 1000 kertaan aktiivisempi kuin kefatsoliini ja kefuroksiimi. Lisäksi FCE 20635 on 30-60 kertaa aktiivisempi kuin HR-756 (kefotaksiimi) Klebsiella aerogenes 1082 E:tä ja Enterobacter cloacae P99:ää vastaan. Yhdiste FCE 20635 on myös aktiivisempi kuin HR-756 kliinisesti eristettyä indoli-positiivista Proteusta vastaan. Yhdiste FCE 20635 on ainakin yhtä aktiivinen kuin kefotaksiimi Bacteroides fragilis VPI 9032:ta vastaan. Yhdiste FCE 20635 omaa korkean aktiviteetin in vivo testeissä: esimerkiksi hiirillä, jotka on infektoitu Escherichia coli G'llä, Klebsiella pneumoniae ATCC 10031:llä, Proteus mirabilis ATCC 9921:llä, Escherichia coli Tem'llä, Haemophilus influenzae'lla, Salmonella typhi Watson'lla ja Proteus vulgaris X 20:llä, yhdiste on 10 - 1800 kertaa aktiivisempi kuin kefatsoliini.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden myrkyllisyys on melko vähäinen ja tämän takia niitä voidaan käyttää turvallisesti hoidossa. Esimerkiksi yhdisteen FCE 20635 keskimääräinen akuutti myrkyllisyys (LD_{50}) hiirellä, määritettynä lisääntyvien annosten yksinkertaisilla suonensisäisillä annostuksilla ja mitattuina käsittelyn seitsemäntenä päivänä, on suurempi kuin 2000 mg/kg.

Vastaavat aktiviteetti- ja myrkyllisyysarvot on saatu keksinnön mukaisille muille yhdisteille.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet, johtuen niiden korkeasta antibakteerisesta aktiviteetista joko eläimillä tai ihmisillä sekä gram-positiivisia että gram-negatiivisia bakteereita vastaan, ovat hyödyllisiä hoidettaessa mainittujen mikro-organismien aiheuttamia infektioita, kuten hengitystieinfektioita, esimerkiksi keuhkoputkentulehdusta, katarrikuhkokuumetta, keuhkopussin-

tulehdusta; maksa-sappi- ja vatsainfektioita, esimerkiksi verenmyrkytystä; virtsatieinfektioita, esimerkiksi pyelonefriittiä, rakkotulehdusta; synnytys- ja genykologisia infektioita, esimerkiksi kohdunkaulan tulehdusta, kohdun limakalvon tulehdusta; korva-, nenä- ja kurkkuiinfektioita, korvatulehdusta, sivuontelon tulehdusta, korvasylkirauhastulehdusta.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan annostaa joko ihmisille tai eläimille erilaisissa annosmuodoissa, esim. oraalisesti tablettien, kapsелеiden, tippojen tai siirappien muodossa; rektaalisesti suppositorien muodossa; parenteraalisesti esim. suonensisäisesti tai lihaksensisäisesti (liuoksina tai suspensioina), suonensisäisen annostuksen ollessa edullinen hätätapauksessa; inhalatiolla aerosolien tai liuosten muodossa sumutettavaksi; intravaginaalisesti esim. puikkojen muodossa; tai topikaalisesti lotionien, salvojen ja voiteiden muodossa. Farmaseuttiset tai eläinlääketieteelliset koostumukset, jotka sisältävät keksinnön mukaisia yhdistiä, voidaan valmistaa tavalliseen tapaan käyttämällä tavallisia kantaja- ja laimennusaineita, joita käytetään muille kefalosporiineille.

Tavallisia kantaja- tai laimennusaineita ovat esimerkiksi vesi, liivate, laktoosi, tärkkelykset, magnesiumstearaatti, talkki, kasvisöljyt, selluloosa ja vastaavat. Voidaan käyttää päivittäisiä annoksia, jotka ovat noin 1 - noin 100 mg/kehon kg, eri eläinlajeilla, tarkka annos riippuu hoidettavan kohteen iästä, painosta ja kunnosta ja annostuksen taajuudesta ja annostustavasta. Keksinnön mukaisten yhdisteiden edullinen annostustapa on parenteraalinen; tässä tapauksessa yhdisteitä voidaan annostaa esimerkiksi täysi-ikäisille ihmisille määrässä, joka vaihtelee noin 100 mg:sta noin 200 mg:aan/annos, mieluiten noin 150 mg/annos, 1-4 kertaa päivässä, liuotettuna sopivaan liuottimeen, kuten esimerkiksi steriiliin veteen tai lidokaiini-kloorivety-liuokseen lihaksensisäistä injektiota varten, ja steriiliin veteen, fysiologiseen suola-

liuokseen, dekstroosiliuokseen tai tavallisiin suonensisäisiin nesteisiin tai elektrolyytteihin suonensisäisiä injektioita varten. Edelleen keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää antibakteerisina aineina ehkäisevällä tavalla, esim. puhdistuksessa tai pintoja desinfektoivissa koostumuksissa, esimerkiksi konsentraatiossa, joka on noin 0,2 - 1 paino-% laskettuna sellaisista yhdisteistä, joihin ne on sekoitettu suspendoimalla tai liuottamalla tavalliseen inerttiin kuivaan tai vesipitoiseen kantaja-

5 tavalla, esim. puhdistuksessa tai pintoja desinfektoivissa koostumuksissa, esimerkiksi konsentraatiossa, joka on noin 0,2 - 1 paino-% laskettuna sellaisista yhdisteistä, joihin ne on sekoitettu suspendoimalla tai liuottamalla tavalliseen inerttiin kuivaan tai vesipitoiseen kantaja-

10 -aineeseen käytettäväksi pestäessä tai suihkutettaessa.

Ne ovat myös hyödyllisiä ravintolisäaineina eläinten ravinnossa.

Sulamispisteiden määrittämisessä oli jonkin verran vaikeuksia joissakin tapauksissa, koska yhdisteet pyrkivät pidättämään liuotinta. Näissä tapauksissa esitetyn sulamispisteen jälkeen lisättiin sana "haj." (hajaantuen).

15 vät pidättämään liuotinta. Näissä tapauksissa esitetyn sulamispisteen jälkeen lisättiin sana "haj." (hajaantuen).

IR-spektrit määritettiin kiinteässä faasissa laitteella Perkin-Elmer 125 spektrofotometri.

Lopullisten tuotteiden NMR-spektrit määritettiin laitteella Bruker HX-90 (90MHz) ja välituotteiden laitteella Perkin-Elmer R-24B (60MHz) DMSO:ssa (dimetyylisulfoksidi) tai CDCl_3 :ssa sisäisenä standardina $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$; johtuen muutaman yhdisteen liukenemattomuudesta käytettiin tarvittaessa muita liuottimia, kuten d-trifluorietikka-

20 laitteella Bruker HX-90 (90MHz) ja välituotteiden laitteella Perkin-Elmer R-24B (60MHz) DMSO:ssa (dimetyylisulfoksidi) tai CDCl_3 :ssa sisäisenä standardina $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$; johtuen muutaman yhdisteen liukenemattomuudesta käytettiin tarvittaessa muita liuottimia, kuten d-trifluorietikka-

25 happoa tai d₅-pyridiiniä.

Seuraavat esimerkit kuvaavat mutta eivät rajoita tätä keksintöä.

Esimerkki 1

2- $\left[2-(N\text{-klooriasetyyli})\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli}\right]$ -2-metoksi-imino-etikkahappo (syn-iso-meeri)

5 Suspensioon, jossa oli 2- $\left[2-(N\text{-klooriasetyyli})\text{-amino-4-tiatsolinyyli}\right]$ -2-metoksi-imino-etikkahappoa (5,8g) asetonitriilissä (100 ml), lisättiin tipoittein samalla jäähdyttäen 0°C:ssa liuos, jossa oli difenyyliidiatsometaa-

10 nia (4,24 g) asetonitriilissä. Hämmennettiin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen liuos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin, liuos pestiin vesipitoisella natriumbikarbonaatilla, kuivattiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin 9,3 g (100%) bentshydryyliesteriä valkeana vaahtona.

15 NMR (CDCl₃): 3,98 (3H,s, =NOCH₃)
 4,2 (2H,s, -COCH₂Cl)
 6,9 (1H,s, -CH Ph₂)
 7,1 (1H,s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
 7,3 (10H,s, -Ph₂).

20 Liuos, jossa oli 85% m-klooriperbentsoehappoa (3,1 g) kloroformissa (60 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli edellä valmistettu esteri (4,65 g) kloroformissa (40 ml), samalla jäähdyttäen 0°C:ssa.

 Hämmennettiin 12 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen liuos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös liuotettiin kuumaan bentseeniin (20 ml), sen jälkeen jäähdytettiin, m-klooribentsoehappo kiteytyi ja suodatettiin pois. Suodos haihdutettiin kuiviin tyhjössä; jäännöksenä saatuun geeliin lisättiin etyylietteriä (30 ml) ja seosta kuumennettiin varovasti. Pian sen jälkeen, kun täydellinen liukeneminen oli tapahtunut, alkoi otsikossa mainitun yhdisteen bentshydryyliesteri kiteytyä etteripitoisesta emäliuoksesta.

25

30

 Jäähdytettiin tunnin ajan 0°C:ssa, jonka jälkeen kiteet kerättiin, pestiin etterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 3,85 g (80%) 2- $\left[2-(N\text{-klooriasetyyli})\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli}\right]$ -2-metoksi-imino-etikkahapon

35

bentshydryyliesteriä, jossa on vähän kontaminoituneena (~2-5 %) lähtöainetta. Puhdas tuote voidaan saada kiteyttämällä metanolista; sul.p. 164-165°C.

Alkuaineanalyysi

5 Saatu: C 55,06; H 4,01; N 9,16; Cl 7,72; S 6,60

Laskettu kaavalle $C_{21}H_{18}ClN_3O_5S$: C 54,84; H 3,94; N 9,13;
Cl 7,70; S 6,97

10 NMR ($CDCl_3$): 3,97 (2H, s, $-COCH_2Cl$)
4,07 (3H, s, $=NOCH_3$)
7-7,4 (12H, m, $-CHPh_2$ ja 5-H tiatsoliini-
renkaassa)

8,7 (1H, br-s, -OH)
NMR ($DMSO-d_6$): 4,05 (3H, s, $=NOCH_3$)
4,55 (2H, s, $-COCH_2Cl$)
15 6,99 (1H, s, $-CHPh_2$)
7,4 (10H, s, Ph_2)
7,73 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa).

Liuosta, jossa oli tämä esteri (4,59 g) TFA:ssa
(45 ml) hämmennettiin 4 tuntia huoneen lämpötilassa ja
20 sen jälkeen haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös liuo-
tettiin etyyliasetaattiin ja haihdutettiin taas kuiviin.

Jäännös hierrettiin etyylietterin kanssa, saos-
tunut tuote kerättiin, suspendoitiin kloroformiin, häm-
mennettiin 15 minuuttia huoneen lämpötilassa ja suodatet-
25 tiin. Tämä käsittely toistettiin kaksi kertaa, pienen mää-
rän lähtöainetta poistamiseksi. Kiinteä aine pestiin sen
jälkeen etyylietterillä ja kiteytettiin metanolista, jol-
loin saatiin 2,43 g (82,5 %) 2-[2-(N-klooriasetyyli)-imi-
no-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-etikka-
30 happoa, sul.p. 157°C (haj.).

Alkuaineanalyysi

Saatu: C 32,77; H 2,81; N 14,29; S 10,85

Laskettu $C_8H_8ClN_3O_5S$:lle: C 32,71; H 2,74; N 14,31; S 10,91

35 NMR ($DMSO-d_6$): 3,98 (3H, s, $=NOCH_3$)
4,5 (2H, s, $-C(=O)-CH_2-Cl$)

7,0 (2H, br-s, -OH ja -COOH)

7,5 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa).

Esimerkki 2

2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
-imino-etikkahappo (syn-isomeeri)

5 Liuosta, jossa oli 2-[2-(N-klooriasetyyli)-imino-
-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-etikkahappoa
(2,93 g) ja tioureaa (0,76 g) N,N-dimetyyliasetamidissa
(10 ml), hämmennettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen
jälkeen lisättiin etyylietteriä, jolloin saatiin öljy-
mäinen tuote; sakan päällä olevat emäliuokset hylättiin
10 ja jäännöstä hierrettiin etyyliasetaatin kanssa, kunnes
saatiin jauhetta.

Kiinteä aine suodatettiin, käsiteltiin uudestaan
uudella etyylietterillä, jolloin saatiin otsikossa maini-
tun tuotteen ja pseudotiohydantoiinin seos (noin 3,5 g;
15 melkein kvantitatiivinen saanto) osittain HCl-suoloina.

Kiteyttämällä tämä seos vedestä saatiin sitten
puhdasta, otsikossa mainittua yhdistettä (sisäisenä suo-
lana), sul.p. 209-210°C.

Alkuaineanalyysi

20 Saatu: C 32,98; H 3,18; N 19,15; S 14,63
Laskettu $C_6H_7N_3O_4S$:lle: C 33,17; H 3,25; N 19,34; S 14,76
NMR (DMSO-TFA): 3,98 (3H, s, =NOCH₃)
7,2 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
9,5 (1H, br-s, =NH)
25 13,35 (2H, s, -OH ja -COOH).

Esimerkki 3

2-[2-(N-klooriasetyyli)-imino-3-metoksi-4-tiatso-
linyyli]-2-metoksi-imino-etikkahappo (syn-isomeeri)

30 Liuokseen, jossa oli 2-[2-(N-klooriasetyyli)-imi-
no-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-etikkahapon
bentshydriyliesteriä (4,5 g) ja NaHCO₃:a (0,924 g) aseto-
nissa (200 ml) ja vedessä (5 ml), lisättiin metyylijodidia
(3,1 ml). Hämmennettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa, jon-
ka jälkeen lisättiin toinen annos NaHCO₃:a (0,92 g) ja me-
tyylijodidia (9,3 ml), ja seosta hämmennettiin tunnin ajan
35 huoneen lämpötilassa. Reaktioseosta haihdutettiin alenne-
tussa paineessa, kunnes asetonin ja ylimääräinen metyyli-

jodidi oli poistunut. Jäännös liuotettiin etyylicetteriin; eetteripitoinen liuos pestiin kyllästetyllä, vesipitoisella NaHCO_3 -liuoksella, sen jälkeen vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 4,89 g (100 %) raakaa 2-[2-(N-klooriasetyyli)-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-etikkahapon bentsyylihydriyliesteriä valkeana vaahtona.

NMR (CDCl_3): 3,8 (3H, s, $-\text{NOCH}_3$ tiatsoliinirenkaassa)
 4,01 (3H, s, $>\text{C}=\text{NOCH}_3$)
 10 4,28 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{Cl}$)
 6,72 (1H, s, $-\text{CHPh}_2$)
 7,02 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
 7,31 (10H, s, $-\text{Ph}_2$).

Hämmennettyyn liuokseen, jossa oli edellä valmistettua esteriä (4,89 g) ja anisolia (5 ml) vedettömässä metyleenikloridissa (5 ml) jäähdytettynä 0°C :seen, lisättiin trifluorietikkahappoa kahdessa 5 ml:n annoksessa 5 minuutin välein.

Hämmennettiin 20 minuuttia 0°C :ssa, jonka jälkeen lisättiin 1,2-dikloorietaania (250 ml); reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa.

Jäännös liuotettiin asetoniin ja haihdutettiin kuiviin, jäännöksenä saatu vaahto liuotettiin etyylicetteriin, laimennettiin isopropyylieetterillä ja sen jälkeen konsentroitiin pieneen tilavuuteen ja suodatettiin, jolloin saatiin 2,1 g (70 %) otsikossa mainittua yhdistettä valkeana jauheena, sulp. $129-130^\circ\text{C}$ (haj.).

NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 3,99 (3H, s, $-\text{NOCH}_3$ tiatsoliinirenkaassa)
 4,02 (3H, s, $-\text{C}=\text{NOCH}_3$)
 30 4,4 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{Cl}$)
 7,31 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa).

Esimerkki 4

Etyyli-2-[2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-asetaat

35 Liuokseen, jossa oli etyyli-4-kloori-2-metoksi-imino-3-okso-butyraattia (2,07 g) asetonitriilissä (30 ml), lisättiin kaliumtiosyanaattia (2,91 g) ja seosta

hämmennettiin 12 tuntia huoneen lämpötilassa. Kaliumkloridi-sakka suodatettiin pois ja liuos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös liuotettiin N,N-dimetyyliasetamidiin (10 ml), lisättiin hydroksyyliamiinihydrokloridia (2,085 g) ja sen jälkeen liuosta hämmennettiin yön yli 60°C:ssa.

Liuokseen lisättiin etyylietteriä (40 ml), hämmennettiin 15 minuuttia, jonka jälkeen sakka kerättiin suodattamalla. Kiinteä aine liuotettiin veteen, liuoksen pH säädettiin arvoon 5 vesipitoisella NaHCO₃-liuoksella, sen jälkeen haihdutettiin alennetussa paineessa.

Jäännös hierrettiin kloroformin kanssa, liukene-maton aine suodatettiin pois, suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin raakaa, otsikossa mainittua yhdistettä ruskehtavana öljynä.

15 NMR (CDCl₃): 1,25 (3H, t, -OCH₂CH₃)
3,90 (3H, s, =NOCH₃)
4,25 (2H, q, -OCH₂-CH₃)
6,73 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
6,9 (2H, br-s, =NH ja -OH).

20 Esimerkki 5

2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-etikkahapon etyyliesteri (syn-isomeeri)
0-mesityleenisulfonyylihydroksyyliamiinia (2,15 g) lisättiin hämmennettyyn ja 0°C:seen jäädytettyyn suspensioon, jossa oli 2-(2-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-etikkahapon etyyliesteriä (2,29 g) metyleenikloridissa (100 ml), jolloin tapahtui reaktioseoksen täydellinen liukeneminen. Hämmennettiin 10 minuuttia 0°C:ssa ja 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen muodostui kiinteä, valkea aine.

30 Lisättiin etyylietteriä (20 ml), jonka jälkeen kiinteä aine kerättiin, pestiin etyylietterillä, jolloin saatiin 3,9 g (87 %) 2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-etikkahapon etyyliesterin mesityleenisulfonaattia; sul.p. 223-224°C.

35 NMR (d₆-DMSO): 1,25 (3H, t, -OCH₂CH₃)
2,15 (3H, s, p-CH₃ mesityleenisulfonaatissa)

- 2,50 (6H, s, o-CH₃ mesityleenisulfonaatissa)
 3,98 (3H, s, N=OCH₃)
 4,25 (2H, q, -OCH₂CH₃)
 6,0 (2H, br-s, -NH₂)
 5 6,7 (2H, s, m-H mesityleenisulfonaatissa)
 7,18 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
 9,5 (2H, br-s, =NH, H⁺).

Hämmennettyyn suspensioon, jossa oli edellä valmistettu suola (4,44 g) H₂O:ssa (20 ml) ja etyyliasetaatissa (50 ml), lisättiin muutama tippa kyllästettyä, vesipitoista Na₂CO₃-liuosta, jotta reaktioseos liukenisi täydellisesti. Seos uutettiin kaksi kertaa etyyliasetaatilla.

Yhdistetyt etyyliasetaattiliuoksen pestiin kyllästetyllä, vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, erotettiin, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin öljymäinen jäännös, joka hierrettiin etyyliëetterin kanssa, jolloin saatiin 1,96 g (80 %) otsikossa mainittua yhdistettä; sul.p. 104-105°C.

TLC (CHCl₃:MeOH:HCOOH = 100:70:30): yksi täplä
 20 NMR (d₆-DMSO): 1,25 (3H, t, -OCH₂CH₃)
 3,95 (3H, s, N=OCH₃)
 4,25 (2H, q, -OCH₂CH₃)
 5,0 (2H, s, -NH₂)
 6,35 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa).

25 Esimerkki 6

2-(2-trityyli-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-etikkahappo (syn-isomeeri)

0-mesityleenisulfonyylihydroksyyliamiinia (1,3 g) lisättiin, huoneen lämpötilassa, hämmennettyyn suspensioon, jossa oli 2-(2-trityyliamino-4-tiatsolyyli)-2-metoksi-imino-etikkahappoa (2,15 g) metyleenikloridissa (40 ml), täten saatiin muutamassa minuutissa reaktioseos liukenemaan täydellisesti. Hämmäntämistä jatkettiin 18 tunnin ajan, jonka kuluessa otsikossa mainitun yhdisteen mesityleenisulfonisuoia erottui hitaasti valkeana, kiinteänä aineena.
 35 Tuote suodatettiin ja pestiin etyyliëetterillä, jolloin saatiin 2,98 g (92 %) 2-(2-trityyli-imino-3-amino-4-tiat-

solinyyli)-2-metoksi-imino-etikkahapon mesityleenisulfo-
naattia; sul.p. 161-163°C (haj.).

Tämä suola kiteytyy hyvin asetonista, pidättäen
1/2 molekyyliä liuotinta; sul.p. 170°C (haj.).

- 5 NMR (d_6 -DMSO): 2,1 (3H, s, p-CH₃ mesityleenisulfonaatissa)
2,16 (3H, s, CH₃ Me₂CO:sta)
2,50 (6H, s, o-CH₃ mesityleenisulfonaatissa)
3,98 (3H, s, =N-OCH₃)
6,73 (2H, s, m-H mesityleenisulfonaatissa)
10 6,9-7,2 (18H, leveä m, H trityylissä, 5-H
tiatsoliinissa, -NH₂)
~ 8,2 (2H, leveä s, =NH, H⁺).

- Hämmennettyyn suspensioon, jossa oli edellä val-
mistettua suolaa (6,44 g) vedessä (50 ml), lisättiin vesi-
15 pitoista 2N NaOH:ta, kunnes tapahtui täydellinen liukene-
minen (~pH 14).

- Kellertävän liuoksen pH säädettiin hitaasti arvoon
6,5 vesipitoisella 8 % HCl-liuoksella; otsikossa mainittu
yhdiste erottui (sisäisenä suolana) tilaa vievänä valkoi-
20 sena geelinä.

- Tätä seosta kuumennettiin 15 minuuttia höyryhau-
teella, tuotteen suodattamisen helpottamiseksi vesipitoi-
sista emäliuoksista. Kerätty aine pestiin perusteellises-
ti tislattulla vedellä ja sen jälkeen kuivattiin yön yli
25 75°C:ssa alennetussa paineessa, jolloin saatiin 3,59 g
(~81 %) 2-(2-trityyli-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-
metoksi-imino-etikkahappoa amorfisena, valkeana aineena
(vettä yhä mukana).

- Kiteyttämällä tämä tuote absoluuttisesta etanolis-
30 ta saatiin puhdasta, kiteistä ainetta (mukana 1 molekyyli
EtOH:ta, havaittu NMR:llä ja alkuaineanalyysillä), sul.p.
157°C (haj.).

- NMR (d_5 -pyridiini): 3,9 (3H, s, N=OH)
6,39 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
35 7,07-7,6 (15H, kaksi multiplettia,
keskukset 7,2 ja 7,5 ppm,
trityyli)
8,0 (2H, s, NH₂).

Esimerkki 7

2- $\left[2\text{-(N-klooriasetyyli)-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli}\right]$ -2-metoksi-imino-etikkahappo (syn-iso-meeri)

- 5 Jääkylmään liuokseen, jossa oli maleiinihapon anhydridiä (13,72 g) kloroformissa (200 ml), lisättiin 36 % H_2O_2 :ta (26,5 ml) ja seosta hämmennettiin 2 tuntia 0°C :ssa. Lisättiin tipoittein etyyli-2- $\left[2\text{-(N-klooriasetyyli)-amino-4-tiatsolinyyli}\right]$ -2-metoksi-imino-asettaattia (30,57 g). Hämmennettiin 16 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka
- 10 jälkeen orgaaninen faasi pestiin 200 ml:lla 2% vesipitoista NaHCO_3 -liuosta, sen jälkeen vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytettiin 95% etanolista, jolloin saatiin etyyli-2- $\left[2\text{-(N-klooriasetyyli)-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli}\right]$ -2-metoksi-imino-asettaattia (24 g); sul.p. $149\text{--}150^\circ\text{C}$.

Alkuaineanalyysi

Saatu: C 37,15; H 3,80; N 12,86; Cl 11,07; S 9,78

Laskettu $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$:lle: C 37,33; H 3,76; N 13,06;

20 Cl 11,02; S 9,96

TLC ($\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{HCOOH} = 180:20:2$) : $R_f = 0,51$

NMR (DMSO-d_6): 1,26 (3H, t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)
 4,05 (3H, s, $=\text{N}-\text{OCH}_3$)
 4,32 (2H, q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)
 25 4,56 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{Cl}$)
 5,87 (1H, br-s, -OH)

7,77 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa).

- Suspensioon, jossa oli edellä valmistettua esteriä (16,08 g) kuivassa etanolissa (100 ml), lisättiin tipoittein 35% NaOH:ta (8,5 ml), samalla lämpötila pidettiin $20\text{--}22^\circ\text{C}$:ssa. Seosta hämmennettiin sen jälkeen 8 tuntia $20\text{--}22^\circ\text{C}$:ssa. Kiinteä aine suodatettiin, pestiin kuivalla etanolilla ja liuotettiin veteen (100 ml). Liuos jäädytettiin 0°C :seen ja hapotettiin, samalla hämmentäen,
- 35 37 % HCl:llä (8,25 ml). Kiinteä sakka kerättiin suodattamalla, pestiin pienellä määrällä kylmää vettä, kuivatettiin, jolloin saatiin 11,15 g (76 %) otsikossa mainittua

yhdistettä; sul.p. 157°C (haj.).

Alkuaineanalyysi

Saatu: C 32,52; H 2,73; N 14,03; S 10,64;

Laskettu $C_8H_8ClN_3O_5S$:lle: C 32,71; H 2,74; N 14,31;

5

S 10,91

NMR (DMSO- d_6): 3,98 (3H, s, =NOCH₃)

4,5 (2H, s, -COCH₂Cl)

7,0 (2H, br-s, -OH ja -COOH)

7,5 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa).

10

Esimerkki 8

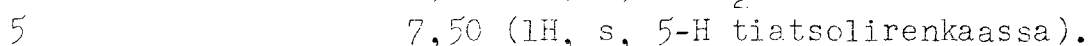
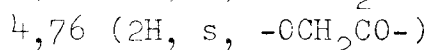
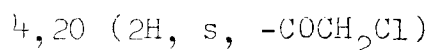
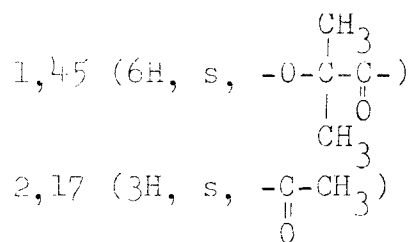
2-[2-(N-klooriasetyyli)-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli]-2-(2-tert.-butoksykarbonyyli-prop-2-yyli-oksi-imino)-etikkahappo (syn-isomeeri)

15

Suspensioon, jossa oli 2-[2-(N-klooriasetyyli)-amino-4-tiatsolyyli]-2-(2-tert.-butoksykarbonyyli-prop-2-yyli-oksi-imino)-etikkahapon etyyliesteriä (5 g) kuivassa etanolissa (30 ml), lisättiin tipoitain 35 % NaOH:ta (3,5 ml) ja seosta hämmennettiin 6 tuntia 25°C:ssa. Liuotin poistettiin tyhjössä, jonka jälkeen jäännös liuotettiin veteen, kerrostettiin etyyliasetaatilla ja hapotettiin 37 % HCl:llä (4 ml). Orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin Na₂SO₄:llä ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 4,1 g (89 %) 2-[2-(N-klooriasetyyli)-amino-4-tiatsolyyli]-2-(2-tert.-butoksykarbonyyli-prop-2-yyli-oksi-imino)-etikkahappoa. Liuokseen, jossa oli tätä happoa (4,1 g) dimetyyliformamidissa (20 ml) jäädytettynä 10°C:seen, lisättiin trietyyliamiinia (1,4 ml) ja sen jälkeen bromiasetonia (1,66 g). Liuosta hämmennettiin 24 tuntia 0°C:ssa, jonka jälkeen se lisättiin tipoitain jääkylmään veteen, kiinteä sakka suodatettiin ja kromatografoitiin (piihappogeeli), käyttäen eluointiaineena sykloheksaani-etyyliasetaatia (2:1), jolloin saatiin 3,27 g 2-[2-(N-klooriasetyyli)-amino-4-tiatsolyyli]-2-(2-tert.-butoksykarbonyyli-prop-2-yyli-oksi-imino)-etikkahapon asetonyyliesteriä.

35

NMR (DMSO- d_6): 1,35 (9H, s, O-C(CH₃)₃)



Liuokseen, jossa oli maleiinihapon anhydridiä
 (0,9 g) kloroformissa (40 ml) jäädytettynä 0°C:seen, li-
 sätettiin 36 % H₂O₂:ta (1,7 ml). Hämmennettiin 2 tuntia 0°C:
 ssa, jonka jälkeen liuokseen lisättiin edellä valmistet-
 10 tua esterä (3 g) ja seosta hämmennettiin 65 tuntia 0°C:
 ssa. Orgaaninen faasi pestiin vesipitoisella NaHCO₃-liuok-
 sella, sen jälkeen vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin
 kuiviin. Jäännös kiteytettiin etyylietteri-petrolieette-
 ristä, jolloin saatiin 2,5 g (80 %) 2-[2-(N-klooriasetyy-
 15 li)-imino-4-tiatsolinyyli]-2-(2-tert.-butoksikarbonyyli-
 -prop-2-yyli-oksi-imino)-etikkahapon asetonyyliesteriä.
 Jääkylmään liuokseen, jossa oli tätä esterä (2 g) tet-
 rahydrofuraanissa (110 ml) ja vedessä (35 ml), lisättiin
 20 minuutissa 0,1N NaOH:ta (83 ml). Hämmennettiin 30 mi-
 nuuttia, jonka jälkeen reaktioseos hapotettiin 1N HCl:llä
 (8,3 ml) ja konsentroitiin noin 110 ml:aan alennetussa
 paineessa ja sen jälkeen uutettiin etyyliasetaatilla, or-
 gaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin alennetussa
 paineessa. Jäännös kiteytettiin etyylietteristä, jolloin
 25 saatiin 1,2 g (68 %) otsikossa mainittua yhdistettä, sul.p.
 155°C (haj.).

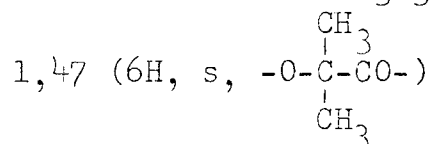
Alkuaineanalyysi

Saatu: C 42,46; H 4,77; N 9,78; Cl 8,51; S 7,62;

Laskettu C₁₅H₂₀ClN₃O₇S:lle: C 42,71; H 4,78; N 9,96;

30 Cl 8,40; S 7,60

NMR (DMSO-d₆): 1,42 (9H, s, -OC(CH₃)₃)



4,51 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{Cl}$)

7,48 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa).

Esimerkki 9

5 2-[2-(N-klooriasetyyli)-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-etikkahappo (anti-isomeeri)

10 Liuos, jossa oli 2-[2-(N-klooriasetyyli)-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-etikkahappoa (syn-isomeeri) (2 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (250 ml) jäädytettynä 0°C :seen, kylästettiin HCl-kaasulla ja sen jälkeen pidettiin 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, jonka jälkeen jäännös käsiteltiin vedellä (20 ml); liuos jäädytettiin 5°C :seen, kiinteä sakka kerättiin, pestiin pienellä määrällä kylmää vettä ja kuivattiin tyhjöissä, jolloin saatiin 1,4 g (70 %) otsikossa mainittua yhdistettä; sul.p. $169-171^\circ\text{C}$ (haj.).

Alkuaineanalyysi

Saatu: C 32,81; H 2,84; N 14,16; S 10,72

20 Laskettu $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$:lle: C 32,71; H 2,74; N 14,31; S 10,91

NMR(DMSO- d_6): 4,07 (3H, s, $=\text{NOCH}_3$)

4,51 (2H, s, $-\text{COCH}_2\text{Cl}$)

7,61 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa).

25 Esimerkki 10

2-[2-(N-klooriasetyyli)-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli]-2-etoksi-imino-etikkahappo (syn-isomeeri)

Jääkylmään liuokseen, jossa oli maleiinihapon anhydridiä (2,5 g) kloroformissa (45 ml), lisättiin 36 % H_2O_2 :ta (4,7 ml) ja seosta hämmennettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Lisättiin etyyli-2-[2-(N-klooriasetyyli)-amino-4-tiatsolyyli]-2-etoksi-imino-asetaatia (5,8 g) ja seosta hämmennettiin 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Orgaaninen faasi pestiin 50 ml:lla 5 % vesipitosta NaHCO_3 -liuosta, kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin kuiviin tyhjöissä. Jäännös kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 4,8 g (79 %) etyyli-2-[2-(N-klooriasetyyli)-imino-3-

-hydroksi-4-tiatsolinyyli]-2-etoksi-imino-asetaattia (syn-
-isomeeri). Suspensioon, jossa oli edellä valmistettua
esteriä (2 g) kuivassa etanolissa (25 ml), lisättiin, sa-
malla hämmentäen, 35 % NaOH:ta (2 ml), huoneen lämpötilas-
sa, näin saatiin aikaan täydellinen liukeneminen, jota
seurasi natriumsuolan saostuminen. Hämmennettiin huoneen
lämpötilassa 7 tuntia, jonka jälkeen kiinteä aine suoda-
tettiin, pestiin 99 % etanolilla, etyylicetterillä ja kui-
vattiin. Natriumsuolan liuos vedessä (20 ml) jäädytettiin
5°C:seen ja hapotettiin 37 % HCl:llä (1 ml). Kiinteä sak-
ka kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin 1,3 g (71 %)
otsikossa mainittua yhdistettä; sul.p. 138-140°C (haj.).
Alkuaineanalyysi

Saatu: C 35,32; H 3,36; N 13,42; S 10,27;
Laskettu $C_9H_{10}ClN_3O_5S$:lle: C 35,13; H 3,27; N 13,66;
Cl 11,52; S 10,42
NMR (DMSO- d_6): 1,25 (3H, t, $-OCH_2CH_3$)
4,20 (2H, q, $-OCH_2-$)
4,36 (2H, s, $-COCH_2Cl$)
7,38 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
11,50 (2H, s, $-OH$ ja $-COOH$).

Esimerkki 11

2- [2-(N-klooriasetyyli)-imino-3-hydroksi-4-tiat-
solinyyli]-2-propoksi-imino-etikkahappo (syn-iso-
meeri)

valmistettiin käyttäen esimerkissä 10 esitettyä
menetelmää.

Alkuaineanalyysi

Saatu: C 37,30; H 3,72; N 12,97; S 9,77;
Laskettu $C_{10}H_{12}ClN_3O_5S$:lle: C 37,33; H 3,76; N 13,06;
S 9,97

NMR (DMSO- d_6): 0,91 (3H, t, $-OCH_2CH_2CH_3$)
1,70 (2H, m, $-OCH_2CH_2CH_3$)
4,20 (2H, t, $-OCH_2CH_2CH_3$)
4,36 (2H, s, $-COCH_2Cl$)
7,38 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
11,6 (2H, s, $-OH$ ja $-COOH$)

Esimerkki 12

2-[2-(N-formyyli)-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-etikkahappo (syn-isomeeri)

Suspensioon, jossa oli 2-[2-(N-formyyli)-amino-4-tiatsolyyli]-2-metoksi-imino-etikkahappoa (20 g) asetonitriilissä (150 ml) jäädytettynä 0°C:seen, lisättiin tipoittain liuos, jossa oli difenyyliidiatsometaanina (17 g) asetonitriilissä. Hämmennettiin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen kiinteä aine suodatettiin, pestiin asetonitriilillä, sen jälkeen liuotettiin kloroformiin; liuos pestiin vesipitoisella bikarbonaattiliuoksella, kuivatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös hierrettiin kuivan etanolin kanssa, suodatettiin ja kuivatettiin, jolloin saatiin 25 g (80 %) bentshydriyliesteriä; sul.p. 158-160°C.

NMR (CDCl₃): 3,95 (3H, s, -OCH₃)
6,83 (1H, s, 5-H tiatsolirenkaassa).
7,1 (1H, s, -CHPh₂)
7,3 (10H, s, Ph₂)
8,7 (1H, s, HC-C(=O)-)

Liuokseen, jossa oli edellä valmistettua esteriä (16 g) kloroformissa (48 ml) jäädytettynä 0°C:seen, lisättiin 75 % m-klooriperbentsoehappoa (13,9 g) annoksittain. Hämmennettiin 16 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen reaktioseos jäädytettiin, m-klooribentsoehapposakka suodatettiin pois, suodos haihdutettiin kuiviin tyhjässä, jäännös kiteytettiin etyylietteristä, jolloin saatiin 13,28 g (80 %) 2-[2-(N-formyyli)-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-etikkahapon bentshydriyliesteriä; sul.p. 172°C (haj.).

NMR (CDCl₃): 4,03 (3H, s, =NOCH₃)
7,03 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
7,12 (1H, s, -CHPh₂)
7,2-7,35 (10H, m, Ph₂)
8,04 (1H, s, H-C(=O)-)

Liukokseen, jossa oli tätä esterä (7,1 g) dimetyyli-formamidissa (50 ml) ja vedessä (5 ml), lisättiin KHCO_3 :a (1,7 g) ja CH_3J :tä (5,8 ml). Hämennettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia, jonka jälkeen reaktioseos kaadettiin 300 ml:aan jäävettä. Kiinteä sakka kerättiin, kuivattiin ja kromatografoitiin piihappogeelillä, käyttäen eluointiaineena etyyliasetaatti-sykloheksaania (1:1,5), jolloin saatiin 5,8 g 2-[2-(N-formyyli)-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-etikkahapon bentshydryylies-
teriä.

Liukokseen, jossa oli tätä esterä (2 g) CH_2Cl_2 :ssa (3 ml) ja anisolissa (1 ml) jäädytettynä 0°C :seen, lisättiin kylmää trifluorietikkahappoa (8 ml); seosta hämennettiin 30 minuuttia 0°C :ssa ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös kiteytettiin tetrahydrofuraa-
nista, jolloin saatiin 0,90 g (74 %) otsikossa mainittua yhdistettä; sul.p. $163-164^\circ\text{C}$.

Alkuaineanalyysi

Saatu: C 36,89; H 3,37; N 16,11;

Laskettu $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5$:lle: C 37,06; H 3,50; N 16,21

NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 4,01 (3H, s, $=\text{NOCH}_3$)
4,08 (3H, s, $-\text{OCH}_3$)
7,35 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
8,86 (1H, s, $-\text{H}-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-$)

Esimerkki 13

Etyyli-2-[2-(N-formyyli)-imino-3-etoksi-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-asetatti (syn-isomeeri)

Liukokseen, jossa oli etyyli-2-[2-(N-formyyli)-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-asetattia (5,5 g) asetonissa (200 ml) ja vedessä (20 ml), lisättiin KHCO_3 :a (2,4 g) ja etyylijodidia (6,3 g). Seosta hämennettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa; lisättiin toinen annos etyylijodidia (6,3 g) ja reaktioseosta hämennettiin toiset 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Asetoni ja ylimääräinen etyylijodidi poistettiin alennetussa

paineessa; jäännös liuotettiin etyylietteriin; eetteriliuos pestiin 5 % vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella, sen jälkeen vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös kiteytettiin etyylietteri-petrolieetteristä, jolloin saatiin 5,3 g otsikossa mainittua yhdistettä.

Alkuaineanalyysi

Saatu: C 43,94; H 4,98; N 13,78; S 10,46;

Laskettu: $C_{11}H_{15}N_3O_5S$:lle C 43,85; H 5,02; N 13,95; S 10,64

10 NMR ($CDCl_3$): 1,25 (3H, t, $-OCH_2CH_3$)
 1,3 (3H, t, $-OCH_2CH_3$)
 3,96 (3H, s, $=NOCH_3$)
 4,24 (2H, q, $-OCH_2CH_3$)
 4,30 (2H, q, $-OCH_2CH_3$)
 15 6,79 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
 8,76 (1H, s, HC-)
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

Esimerkki 14

2-[2-(N-klooriasetyyli)-imino-3-isopropylideeni-
 -amino-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-etikkahappo (syn-isomeeri)

20 0-mesityleenisulfonyylihydroksyyliamiinia (2,8 g) lisättiin huoneen lämpötilassa hämmennettyyn liuokseen, jossa oli 2-[2-(N-klooriasetyyli)-amino-4-tiatsolyyli]-2-metoksi-imino-etikkahapon bentshydryyliesteriä (4,44 g) kloroformissa (50 ml). Hämmennämistä jatkettiin 2 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, jäännös hierrettiin etyylietterin kanssa, suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 5,62 g (85 %) 2-[2-(N-klooriasetyyli)-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-etikkahapon bentshydryyliesterin mesityleenisulfonaattia.

35 Hämmennettyä liuosta, jossa oli edellä valmistettua suolaa (4 g) asetonissa (35 ml), keitettiin palautusjähdyttämällä 10 minuuttia ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin. Jäännös suspendoitiin etyyliasetattiin. Suspensio käsiteltiin kyllästetyllä vesipitoisella $NaHCO_3$ -liuoksella;

orgaaninen kerros pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 2,6 g (80 %) 2-[2-(N-klooriasetyyli)-imino-3-(2-isopropylideeni-imino)-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-etikkahapon bentshydryyliesteriä; sul.p. 137-139°C.

Jääkylmään liuokseen, jossa oli trifluorietikkahappoa (10 ml), anisolia (1 ml) ja asetonia (1,5 ml), lisättiin, 5°C:ssa annoksittain, edellä valmistettua esteriä (1,675 g). Hämmennettiin 20 minuuttia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen reaktioseos haihdutettiin pieneen tilavuuteen, lisättiin asetonia ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin. Jäännös pestiin useaan kertaan etyylietterillä, jolloin saatiin 1,01 g (90 %) otsikossa mainittua yhdistettä; sul.p. 133-134°C (haj.).

15 Alkuaineanalyysi

Saatu: C 39,51; H 4,00; N 9,50; Cl 16,68; S 10,46;
laskettu $C_{11}H_{13}ClN_4O_4S$:lle: C 39,70; H 3,93; N 9,63;
Cl 16,83; S 10,65

NMR (DMSO- d_6): 1,84 ja 2,22 (6H, 2s, $-N=C \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$)

20 3,98 (3H, s, $=NOCH_3$)
4,35 (2H, s, $-COCH_2Cl$)
7,52 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa).

Esimerkki 15

25 $7/3$ -[2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)

Suspensioon, jossa oli 2-[2-(N-klooriasetyyli)-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-etikkahappoa (2,6 g) vedettömässä THF:ssä (150 ml), lisättiin samalla jäähdyttäen 5°C:ssa 7-amino-kefalosporaanihapon tert.-butyyliesteriä (2,97 g) ja tämän jälkeen lisättiin tipoittein liuos, jossa oli N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä (1,92 g) vedettömässä THF:ssä (30 ml). Reaktioseosta hämmennettiin 3 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen erottunut kiinteä aine, nimittäin disyklo-

heksyyliurea erotettiin suodattamalla. Suodos haihdutettiin kuiviin, jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin, kiinteä aine suodatettiin pois, suodos haihdutettiin kuiviin; jäännös liuotettiin etyylieetteriin, saostunut tuote suodatettiin, pestiin etyylieetterillä, jolloin saatiin 4,65 g (85 %) raakaa tuotetta.

Tämä liuotettiin CHCl_3 :een (50 ml) ja absorboitiin piihappogeelikromatografiapylvääseen; sen jälkeen tuote eluoitiin käyttäen kloroformin (300 ml) ja etanolin (40 ml) seosta.

Eluaatti konsentroitiin pieneen tilavuuteen ja lisättiin etyylieetteriin, jolloin saostui puhdas 7/3-[2-(2-klooriasetyyli-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karboksylaatin tert.-butyyli. Liuosta, jossa oli tätä esterää (1,495 g) ja tioureaa (0,188 g) N,N-dimetyyliasetamidissa (10 ml), hämmennettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen liuos laimennettiin etyyliasetaatilla; kumimainen aine saostui, sakan päällä oleva liuotin hylättiin ja jäännöstä hierrettiin varovasti uuden etyyliasetaatin kanssa, kunnes saatiin jauhetta. Tuote kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin 7/3-[2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karbonihapon tert.butyyliesteriä (1,1 g).

Liuosta, jossa oli tätä yhdistettä (0,785 g) trifluorietikkahapossa (15 ml), hämmennettiin 70 minuuttia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen liuotin haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, jäännös liuotettiin asetoniin, liukenematon aine suodatettiin pois, suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös hierrettiin etyylieetterin kanssa, jolloin saatiin otsikossa mainittua yhdistettä (trifluorietikkahapon suolana).

Tämä suola liuotettiin taas asetoniin. Lisättiin laskettu määrä kaliumetyyliheksanoaattia (noin 1 ekvivalentti) asetonissa, jolloin saatiin otsikossa mainitun tuotteen sakka (sisäisenä suolana); (0,6 g).

Alkuaineanalyysi

Saatu: C 39,98; H 3,72; N 14,47; S 13,40

Laskettu $C_{16}H_{17}N_5O_8S_2$:lle: C 40,76; H 3,63; N 14,85;
S 13,60

5 IR(KBr) cm^{-1} 3300 NH

1770 $>C=O$ β -laktaami

1520 -CONH - sek.amidi

TLC: HCOOH:H₂O:MeOH:CHCl₃ (20:10:70:40) $R_f = 0,64$

10 NMR (d_6 -DMSO) 2,05 (3H, s, -OCOCH₃)
3,95 (3H, s, =NOCH₃)
7,1 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
10,7 (1H, d, -CONH).

Esimerkki 16

15 7β - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3- [(1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)

20 Jäähdytettiin (0° - $5^{\circ}C$) liuokseen, jossa oli 2-[2-(N-klooriasetyyli)-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-etikkahappoa (1,5 g) vedettömässä THF:ssä (100 ml), lisättiin N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä (1,05 g). Seosta hämmennettiin 10 minuuttia $5^{\circ}C$:ssa ja 40 minuuttia huoneen lämpötilassa, jolloin saatiin samea liuos.

25 Samanaikaisesti suspensiota, jossa oli 7-amino-3- [(1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappoa (1,85 g) ja N,O-bis-(trimetyyli-silyyli)-asetamidia (4,58 g) vedettömässä THF:ssä (130 ml), CH₃CN:ssä (50 ml) ja DMF:ssä (2,5 ml), hämmennettiin 1 tunti $50^{\circ}C$:ssa, kunnes kaikki kiinteä aine liukeni.

30 Tähän liuokseen, jäähdyttäen jäähauteella, lisättiin ensimmäinen liuos tipoitain, samalla hämmentäen. Hämmennettiin 20 minuuttia 0 - $5^{\circ}C$:ssa ja 90 minuuttia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen reaktioseos haihdutettiin kuiviin tyhjössä; sen jälkeen jäännöstä hämmennettiin 15 minuuttia H₂O:n (250 ml) ja etyyliasetaatin (300 ml) kanssa ja liukenematon aine suodatettiin pois.

Orgaaninen kerros erotettiin; kiinteä aine suspendoitiin veteen ja uutettiin taas etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteen konsentroitiin pieneen tilavuuteen, jolloin saatiin 2,1 g $7/3$ - $[2-(2-N\text{-klooriasetyyli-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}]-3-[1\text{-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli})\text{-tiometyyli}]-3\text{-kefem-4-karbonihappoa}$ kellertävänä jauheena, joka kerättiin suodattamalla.

Liuesta, jossa oli edellä valmistettua yhdistettä (0,790 g) ja tioureaa (0,1 g) N,N-dimetyyliasetamidissa (5 ml), hämmennettiin 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen liuos laimennettiin etyyliasetaatilla (10 ml), jolloin saatiin kumimainen aine. Sakan päällä oleva liuotin hylättiin, jäännöstä hierrettiin uuden etyyliasetaatin kanssa, kunnes saatiin jauhetta. Tuote kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin 0,6 g raakaa otsikossa mainittua yhdistettä (pääasiassa HCl-suolana).

Tämä tuote suspendoitiin tislattuun veteen (5 ml), kuumennettiin 1 minuutin ajan noin 60°C :ssa ja sen jälkeen jäähdytettiin muutaman tunnin ajan jäähautessa. Kiinteä aine suodatettiin, pestiin perusteellisesti vedellä ja sen jälkeen kuivattiin, näin saatiin 0,45 g otsikossa mainittua yhdistettä (sisäisenä suolana).

Alkuaineanalyysi

Saatu: C 36,52; H 3,28; N 23,75; S 18,11

Laskettu $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_9\text{O}_6\text{S}_3$:lle: C 36,43; H 3,25; N 23,89;
S 18,23

IR (KBr): cm^{-1} 1770 $>\text{C}=\text{O}$ β -laktaami

TLC: $\text{HCOOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (20:10:70:40) $R_f = 0,61$

NMR (d_6 -DMSO): 3,95-3,97 (6H, 2s, CH_3 tetratsolissa ja = N- OCH_3)
7,01 (1H, s., 5-H tiatsoliinirenkaassa)
10,5 (1H, d, CONH).

Esimerkki 17

$7/3$ - $[2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}]-3-[(\text{tetratsolo}[1,5\text{-b}]\text{pyri-}$

datsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo
(syn-isomeeri)

Jäähdytettyyn (0°-5°C) liuokseen, jossa oli 2-[2-
5 -(N-klooriasetyyli)-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli]-2-
-metoksi-imino-etikkahappoa (1,5 g) vedettömässä THF:ssä
(75 ml), lisättiin N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä
(0,63 g). Seosta hämmennettiin 15 minuuttia 0°C:ssa ja
30 minuuttia 15°C:ssa, jolloin saatiin samaa liuos.

10 Samanaikaisesti suspensiota, jossa oli 7-amino-
-3-[(tetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-
-kefem-4-karbonihappoa (0,93 g) ja N,O-bis-(trimetyyli-
-silyyli)-asetamidia (1,23 ml) vedettömässä THF:ssä (20
ml) ja CH₃CN:ssä (14 ml), hämmennettiin 30 minuuttia
50°C:ssa, kunnes kaikki kiinteä aine liukeni.

15 Tähän liuokseen, joka jäähdytettiin -10°C:seen,
lisättiin tipoittain ensimmäinen liuos 10 minuutissa, sa-
malla hämmentäen. Hämmennettiin 90 minuuttia huoneen läm-
pötilassa, jonka jälkeen reaktioseos haihdutettiin kui-
viin tyhjiössä; jäännöstä hämmennettiin sen jälkeen 15
20 minuuttia H₂O:n (50 ml) ja etyyliasetaatin (100 ml) kans-
sa, liukenematon aine suodatettiin pois.

Orgaaninen kerros erotettiin; kiinteä aine sus-
pendoitiin veteen ja uutettiin taas etyyliasetaatilla. Yh-
distetyt uutteen konsentroitiin pieneen tilavuuteen, jol-
25 loin saatiin 1,4 g 7/3-[2-(2-N-klooriasetyyli-imino-3-
-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-
-[(tetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-ke-
fem-4-karbonihappoa kellertävänä jauheena, joka kerättiin
suodattamalla. Liuosta, jossa oli edellä valmistettua yh-
30 distettä (0,840 g) ja tioureaa (0,1 g) N,N-dimetyyliaset-
amidissa (4 ml), hämmennettiin 2 tuntia huoneen lämpöti-
lassa. Sen jälkeen liuos laimennettiin etyyliasetaatilla
(10 ml), jolloin saatiin kumimainen aine. Saostuman pääl-
lä oleva liuotin hylättiin, jonka jälkeen jäännöstä hier-
35 rettiin uuden etyyliasetaatin kanssa, kunnes saatiin jau-
hetta. Tuote kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin
(0,7 g) raakaa otsikossa mainittua yhdistettä (pääasiassa

HCl-suolana).

Tämä tuote suspendoitiin tislattuun veteen (25 ml), pH säädettiin arvoon 5 lisäämällä NaHCO_3 :a; liukematon aine suodatettiin pois; suodos hapotettiin 8% HCl:llä pH-arvoon 2,5; kiinteä sakka suodatettiin, pestiin pienellä määrällä vettä, etanolia, etyylietteriä ja sen jälkeen kuivattiin, näin saatiin 0,98 g otsikossa mainittua yhdistettä.

Alkuaineanalyysi

10 Saatu: C 37,97; H 2,85; N 24,62; S 16,81

Laskettu $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_3$:lle: C 38,29; H 2,86; N 24,81;
S 17,04

TLC: $\text{HCOOH}:\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (20:40:160) $R_f = 0,25$

15 NMR (d_6 -DMSO) 7,01 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
7,75 (1H, d, 8-H pyridatsiinirenkaassa)
8,57 (1H, d, 7-H pyridatsiinirenkaassa)
10,5 (1H, d, -CONH)

IR (KBr) cm^{-1} 1770 $>\text{C}=\text{O}$ β -laktaami

Esimerkki 18

20 7/ β -[2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[(5-metyyli-1,3,4-tiatsol-2-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)

25 saatiin käyttäen esimerkissä 16 esitettyä menetelmää.

Alkuaineanalyysi

Saatu: C 37,21; H 3,22; N 17,90; S 23,21

Laskettu $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_4$:lle: C 37,56; H 3,15; N 18,04;
S 23,59

30 TLC: $\text{HCOOH}:\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ (30:70:160) $R_f = 0,61$

IR (KBr) cm^{-1} 1770 $>\text{C}=\text{O}$ β -laktaami

35 NMR (d_6 -DMSO) 2,7 (3H, s, CH_3 tiadiatsolirenkaassa)
3,98 (3H, s., $=\text{N}-\text{OCH}_3$)
7,1 (1H, s., 5-H tiatsoliinirenkaassa)
10,1 (1H, d., CONH).

Esimerkki 19

7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[1-(2-syaanietyyli-
-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-
-4-karbonihappo (syn-isomeeri)

valmistettiin käyttäen esimerkissä 16 esitettyä menetelmää.

Alkuaineanalyysi

Saatu: C 38,72; H 3,31; N 24,57; S 16,75

Laskettu $C_{18}H_{18}N_{10}O_6S_3$:lle: C 38,16; H 3,20; N 24,72;
S 16,98

IR (KBr) 1770 cm^{-1} $>C=O$ β -laktaami

TLC: HCOOH:MeOH:CHCl₃ (30:70:160) $R_F = 0,58$

NMR (d_6 -DMSO) 3,19 (2H, t, $-CH_2CN$)
3,97 (3H, s, $O-CH_3$)
4,64 (2H, t, $-\underline{CH}_2-CH_2CN$)
7,12 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
9,8 (1H, d, $-CONH-$).

Esimerkki 20

7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[8-amino-6-tetratsolo[1,5-b]pyridatsinyyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)

saatiin käyttäen esimerkissä 16 esitettyä menetelmää.

Alkuaineanalyysi

Saatu: C 37,52; H 3,01; N 25,99; S 16,27

Laskettu $C_{18}H_{17}N_{11}O_6S_3$:lle: C 37,30; H 2,96; N 26,58;
S 16,59

TLC: HCOOH:MeOH:CHCl₃ (30:70:160) $R_F = 0,50$

IR (KBr) 1770 cm^{-1} $>C=O$ β -laktaami

NMR (d_6 -DMSO): 3,97 (3H, s, $=N-OCH_3$)
6,39 (1H, s, 7-H pyridatsiinirenkaassa)
7,12 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
7,98 (2H, br-s, 8-NH₂ pyridatsiinirenkaassa)
9,8 (1H, d, $-CONH-$).

Esimerkki 21

Käyttäen esimerkissä 16 esitettyä menetelmää saatiin myös seuraavat yhdisteet:

- 5 $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-hydroksi-imino-asetamido}] - 3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)};$
- $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}] - 3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)};$
- 10 $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}] - 1(R)\text{-sulfoksidi-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)};$
- $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}] - 1(S)\text{-sulfoksidi-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)};$
- 15 $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}] - 3\text{-kloori-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)};$
- $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}] - 3\text{-hydroksi-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)};$
- 20 $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}] - 3\text{-metoksi-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)};$
- $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}] - 3\text{-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)};$
- 25 $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}] - 1(R)\text{-sulfoksidi-3-asetoksi-metyyli-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)};$
- $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}] - 1(S)\text{-sulfoksidi-3-asetoksi-metyyli-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)};$
- 30 $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}] - 3\text{-asetoksi-metyyli-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)};$
- 35 $7/3 - [2-(2\text{-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}] - 1(R)\text{-sulfoksidi-3-asetoksi-metyyli-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)};$

- 7/3 - [2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-
-asetamido]-1(S)-sulfoksid-3-asetoksi-metyyli-3-kefem-
-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 5 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
-imino-asetamido]-3-asetoksi-metyyli-3-kefem-4-karboni-
happo (syn-isomeeri);
- 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-
-imino-asetamido]-1(R)-sulfoksid-3-asetoksi-metyyli-3-
-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 10 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-
-asetamido]-1(S)-sulfoksid-3-asetoksi-metyyli-3-kefem-
-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-
-asetamido]-3-[1-(2-propenyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-
-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 15 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-
-asetamido]-3-[(5-metyyli-merkapt-1,3,4-tiadiatsol-2-
-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-
-asetamido]-3-[(8-karboksi-tetratsolo-1,5-b)-pyridatsin-
-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 20 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-
-asetamido]-3-[(8-karboksimetyyli-tetratsolo-1,5-b)-
-pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo
(syn-isomeeri);
- 25 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-
-asetamido]-3-[(2,3-dihydro-2-metyyli-3-okso-1,2,4-
-triatsolo-4,3,b)-pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-
-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 30 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-
-asetamido]-3-[(1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-
-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-
-asetamido]-3-[1(2-propenyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-
-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 35 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-
-asetamido]-3-[1-(2-syanoetyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-

- yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[(5-metyyli-1,3,4-tiaatsol-2-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 5 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[(tetratsolo-[1,5-b]-pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[(8-amino-tetratsolo-[1,5-b]-pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 10 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[(8-karboksi-tetratsolo-[1,5-b]-pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[(8-karboksimetyyli-tetratsolo-[1,5-b]-pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 15 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-1-sulfoni-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 20 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-1-sulfoni-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-1-sulfoni-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 25 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[8-aminokarbonyyli-tetratsolo-[1,5-b]-pyridatsin-6-yyli-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 30 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[8-aminokarbonyyli-tetratsolo-[1,5-b]-pyridatsin-6-yyli-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 35 7/3 - [2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[8-aminokarbonyyli-tetratsolo-[1,5-b]-pyridatsin-6-yyli-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);

- 7/3 - [2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-karboksime-toksi-imino-asetamido]-3-[(1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 5 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-karboksime-toksi-imino-asetamido]-3-[(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 10 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-karboksime-toksi-imino-asetamido]-3-[(8-amino-tetratsolo-[1,5-b]-pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 15 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-karboksime-toksi-imino-asetamido]-3-[(1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-karboksime-toksi-imino-asetamido]-3-[(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 20 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-karboksime-toksi-imino-asetamido]-3-[(8-amino-tetratsolo-[1,5-b]-pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 25 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-(/3)karbok-sivinyleen-oksi-imino-asetamido]-3-[(8-amino-tetratsolo-[1,5-b]-pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 30 7/3 - [2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[(1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 7/3 - [2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 35 7/3 - [2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[(tetratsolo-[1,5-b]-pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 7/3 - [2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[(8-amino-tetratsolo-[1,5-b]-pyridatsin-6-

- yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
 $7/3$ -[2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-karboksimetoksi-imino-asetamido]-3-[1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-
 5 $7/3$ -[2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-(β)karboksi-vinyleeni-oksi-imino-asetamido]-3-[1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
 10 $7/3$ -[2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-1-sulfoni-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
 $7/3$ -[2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-(α -metyyli- α -karboksi-etoksi-imino)-asetamido]-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
 15 $7/3$ -[2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-(α -metyyli- α -karboksi-etoksi-imino)-asetamido]-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
 $7/3$ -[2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-(α -metyyli- α -karboksi-etoksi-imino)-asetamido]-3-asetoksimetyyli-
 20 -3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri).

Esimerkki 22

- $7/3$ -[2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)
 25

- Seokseen, jossa oli $7/3$ -[2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karbonihappoa (valmistettu kuten on esitetty esimerkissä 15) (120 mg) ja 1-metyyli-5-merkapto-
 30 -1,2,3,4-tetratsolin natriumsuolan di-hydraattia (30 mg) tislatussa vedessä (7,5 ml), lisättiin NaHCO_3 :a pienissä annoksissa, samalla hämmentäen, kunnes saatiin kirkas liuos ja saavutettiin pH-arvo 6,5-7. Tätä liuosta kuumentettiin 6,5 tuntia öljyhauteessa 67°C :ssa; reaktion kul-
 35 kua voitiin tarkkailla TLC:llä (faasit: kolme päivää vanha CHCl_3 160/MeOH 70/HCOOH 30 tai juuri valmistettu CHCl_3 160/MeOH 10/HCOOH 30 ; tuotteella on hiukan alhaisempi

R_f-arvo kuin lähtöaineella). Jäähdytettiin 5°C:seen, jonka jälkeen lisättiin varovasti, samalla hämmentäen, muutama tippa 8% HCl:ää, sakan erottamiseksi (pH-arvossa noin 3). Tämä kerättiin, pestiin asetonilla (ylimääräisen 1-metyyli-5-merkaptto-1,2,3,4-tetratsolin poistamiseksi) ja kuivatettiin, jolloin saatiin 70 mg otsikossa mainittua yhdistettä, joka oli identtinen esimerkissä 16 valmistetun tuotteen kanssa.

Työskentelemällä vastaavalla tavalla, saatiin myös seuraavat yhdisteet:

7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[1-(2-propenyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);

7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[1-(2-syanoetyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);

7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);

7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[(5-amino-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);

7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[(tetratsolo-[1,5-b]-pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);

7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[(8-amino-tetratsolo-[1,5-b]-pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);

7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-karboksi-metoksi-imino-asetamido]-3-[1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);

7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-karboksi-metoksi-imino-asetamido]-3-[(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);

7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[8-aminokarbonyyli-tetratsolo [1,5-b] pyridatsin-6-yyli-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);

- 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[8-aminokarbonyyli-tetratsolo [1,5-b]pyridatsin-6-yyli-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 5 7/3 - [2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[8-aminokarbonyyli-tetratsolo [1,5-b]pyridatsin-6-yyli-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[5-metyyli-merkarpito-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 10 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[8-karboksi-tetratsolo [1,5-b]pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[8-karboksimetyyli-tetratsolo [1,5-b]pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 15 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[2,3-dihydro-2-metyyli-3-okso-1,2,4-triatsolo-(4,3,b)-pyridatsin-3-one-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 20 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 25 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[1-(2-propenyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[1-(2-syanoetyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 30 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[tetratsolo [1,5-b]pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
- 35 7/3 - [2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-

- asetamido]-3-[8-amino-tetratsolo [1,5-b]pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
 7/3-[2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[8-karboksi-tetratsolo [1,5-b]pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
 5 7/3-[2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[8-karboksimeetyyli-tetratsolo [1,5-b]pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
 10 7/3-[2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-karboksimeetoksi-imino-asetamido]-3-[1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
 7/3-[2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-karboksimeetoksi-imino-asetamido]-3-[5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
 15 7/3-[2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-karboksimeetoksi-imino-asetamido]-3-[8-amino-tetratsolo [1,5-b]pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
 20 7/3-[2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-(β)karboksivinyleenio-ksi-imino-asetamido]-3-[8-amino-tetratsolo [1,5-b]pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
 7/3-[2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
 25 7/3-[2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
 30 7/3-[2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[tetratsolo [1,5-b]pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
 7/3-[2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[8-amino-tetratsolo [1,5-b]pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
 35 7/3-[2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-karboksimeetoksi-imino-asetamido]-3-[1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-

-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri);
 7/3-[2-(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-(β)karboksivi-
 nyleeni-oksi-imino-asetamido]-3-[(1-metyyli-1,2,3,4-tetrat-
 sol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-iso-
 meeri).

Esimerkki 23

7/3-[2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-me-
 toksi-imino-asetamido]-3-[(1-metyyli-1,2,3,4-tet-
 ratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo
 (syn-isomeeri)

Liuokseen, jossa oli 2-[2-(N-klooriasetyyli)-imi-
 no-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-etikkahap-
 poa (2,3 g) vedettömässä asetonissa (60 ml) ja trietyyli-
 amiinissa (1,24 ml) jäädytettynä -10°C:seen, lisättiin
 samalla hämmentäen isobutyliklooriformiaattia (1,7 ml)
 liuotettuna vedettömään asetoniin (16 ml). Hämmentämistä
 jatkettiin 30 minuuttia -10°C:ssa, sen jälkeen seos jääh-
 dytettiin -30°C:seen.

Liuos, jossa oli 7-amino-3-[(1-metyyli-1,2,3,4-
 -tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappoa
 (2,8 g) ja trietyyliamiinia (4 ml) 50 % asetonissa (120 ml),
 lisättiin sen jälkeen ja saatua seosta hämmennettiin 1 tun-
 ti -20°C:sen ja -30°C:sen välillä, sen jälkeen 1 tunti
 -5°C:sen ja 0°C:sen välillä ja lopuksi 3 tuntia huoneen
 lämpötilassa.

Asetoni suodatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä;
 jäännös uutettiin etyyliasetaatilla ja työskentelyä jat-
 kettiin kuten on esitetty esimerkissä 16, jolloin saatiin
 otsikossa mainittua yhdistettä, joka oli identtinen esi-
 merkissä 16 valmistetun yhdisteen kanssa.

Esimerkki 24

7/3-[2-(2-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-me-
 toksi-imino-asetamido]-3-[(1-metyyli-1,2,3,4-tet-
 ratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo
 (syn-isomeeri)

Liuokseen, jossa oli 2-[2-(N-klooriasetyyli)-imino-
 -3-metoksi-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-etikkahappoa

(3,07 g) vedettömässä THF:ssä (120 ml) jäähdytettynä -5°C :seen, lisättiin N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä (2,06 g). Hämmennettiin 10 minuuttia -5°C :ssa ja 50 minuuttia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen saostunut disykloheksyyliurea suodatettiin pois ja liuos lisättiin jäähdytettyn (-10°C) liuokseen, joka oli saatu hämmentämällä 7-amino-3-[(1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappoa (3,3 g) ja N,O-bis-(trimetyyli-silyyli)-asetamidia (8,1 g) vedettömässä THF:ssä (200 ml), CH_3CN :ssä (80 ml) ja DMF:ssä (4 ml) tunnin ajan 50°C :ssa. Seosta hämmennettiin 20 minuuttia -10°C :ssa ja 90 minuuttia huoneen lämpötilassa. Vettä (10 ml) lisättiin silyloituneen tuotteen hydrolysoimiseksi ja suurin osa liuuttomista haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös jaettiin veteen (50 ml) ja etyyliasetaattiin (100 ml); orgaaninen kerros erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin kerran uudestaan etyyliasetaatilla. Yhdistetyt uutteen kuivatettiin (Na_2SO_4), konsentroitiin pieneen tilavuuteen ja laimennettiin etyylieteterillä. Saostunut kiinteä aine kerättiin ja pestiin etyylieteterillä, jolloin saatiin 5,1 g 7/3-
 -[2-(2-N-klooriasetyyli)-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli -
 -2-metoksi-imino-asetamido]-3-[(1-metyyli-1,2,3,4-tetratsol-5-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappoa.

Tämä yhdiste liuotettiin MeCN:ään (200 ml) ja kuumennettiin difenyylidiatsometaanin (1,9 g) kanssa. Hämmennettiin 1 tunti huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen liuotin haihdutettiin, jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin, pestiin laimealla NaHCO_3 -liuoksella, sen jälkeen vedellä, kuivatettiin (Na_2SO_4) ja taas haihdutettiin kuiviin. Jäännös hierrettiin etyylieteterin kanssa ja suodatettiin, jolloin saatiin 6,3 g bentshydriyliesteriä.

Edellä valmistettu esteri liuotettiin DMA:han (15 ml) ja käsiteltiin hienoksi jauhetulla tiourealla (0,65 g) 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Vesipitoista NaHCO_3 -liuosta lisättiin, samalla hämmentäen, (pH 6,5-7), seosta kuumennettiin hetken aikaa 40°C :ssa, sen jälkeen jäähdytettiin ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml).

Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Öljymäiseen jäännökseen lisättiin etyyli-
eetteriä, jolloin saatiin suodattamisen jälkeen 4,9 g ot-
sikossa mainitun yhdisteen bentshydriyliesteriä, heikosti
5 kellertävänä jauheena.

Tämä esteri lisättiin, samalla hämmentäen, jääkyl-
mään trifluorietikkahappoon (25 ml). 30 minuutin kuluttua
TFA poistettiin, ilman ulkoista kuumennusta. Hierrettiin
etyylieteterin kanssa ja suodatettiin, jolloin saatiin ot-
10 sikossa mainitun yhdisteen trifluoretikkahapposuola, 4,05 g.

Tämä suola liuotettiin vedettömään EtOH:on (19 ml).
Hämmentäen ja ulkoisesti jäähdyttäen, lisättiin varovasti
laskettu määrä (0,49 ml, 1 ekvivalentti) pyridiiniä. Sei-
sotettiin 4 tuntia jääkaapissa, jonka jälkeen saostuneet
15 kiteet kerättiin, pestiin etyylieteterillä ja kuivattiin,
jolloin saatiin 2,9 g otsikossa mainittua yhdistettä.

Alkuaineanalyysi

Saatu: C 37,33; H 3,62; N 22,89; S 17,42

Laskettu $C_{17}H_{19}N_9O_6S_3$:lle: C 37,55; H 3,52; N 23,19;
20 S 17,69

IR (KBr): 1770 cm^{-1} $>C=O$ β -laktaami

NMR (d_6 -DMSO): 3,95 (6H, kaksi s, $-CH_3$ tetratsolirenkaassa
ja $-OCH_3$ tiatsoliinirenkaassa)
4,0 (3H, s, $=NCCH_3$)
25 6,82 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
9,6 (1H, d, $-CONH-$).

Esimerkki 25

7/3 - $[2-(2\text{-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-me-}$
toksi-imino-asetamido] -3- $[(8\text{-amino-tetratsolo-}$
30 $[1,5\text{-b}]$ pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli] -3-kefem-4-
karbonihappo (syn-isomeeri)

Liuokseen, jossa oli 7-amino-3- $[(\text{tetratsolo } [1,5\text{-b}]\text{-}$
pyridatsin-8-amino-6-yyli)-tiometyyli] -3-kefem-4-karboni-
happoa (3,80 g) ja $NaHCO_3$:a (2 g) 50 % vesipitoisessa ase-
35 tonissa (60 ml) jäähdytettynä 0°C :seen, lisättiin samalla
hämmentäen liuos, jossa oli 2- $[2-(N\text{-klooriasetyyli})\text{-imino-}$
 $-3\text{-metoksi-4-tiatsolinyyli}]$ -2-metoksi-imino-etikkahappo-

5 kloridia (2,7 g), joka saatiin haposta reaktiolla oksalyyl-
 likloridin ja muutaman tilan dimetyyliformamidia kanssa
 0°C:ssa asetonissa (30 ml). Seosta hämmennettiin 20 minuut-
 tia 0°C:sen ja 5°C:sen välillä. Asetoni haihdutettiin, saa-
 10 tuun vesipitoiseen liuokseen lisättiin etyyliasetaatia,
 sen jälkeen liuos hapotettiin 8 % kloorivetyhapolla pH-ar-
 voon 2. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin ja
 haihdutettiin tyhjöissä. Jäännös käsiteltiin etyyliette-
 rillä ja suodatettiin. Näin saatu tuote liuotettiin N,N-
 10 -dimetyyliasetamidiin ja sen jälkeen käsiteltiin tioureal-
 la, kuten on esitetty esimerkissä 16, jolloin saatiin ot-
 sikossa mainittua yhdistettä.

IR (KBr): 1760 cm^{-1} $>\text{C}=\text{O}$ β -laktaami

15 NMR (d_6 -DMSO): 3,95 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ tiatsoliinirenkaassa)
 3,99 (3H, s, $=\text{NOCH}_3$)
 6,41 (1H, s, 7-H pyridatsiinirenkaassa)
 7,12 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
 7,98 (2H, br-s, $-\text{NH}_2$ pyridatsiinirenkaassa)
 9,8 (1H, d, $-\text{CONH}$).

20 Esimerkki 26

$7/3 - [2-(2\text{-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-}$
 $\text{-etoksi-imino-asetamido}] - 3 - [(\text{tetratsolo}[1,5\text{-b}]\text{-}$
 $\text{pyridatsin-6-yyli})\text{-tiometyyli}] - 3\text{-kefem-4-karboni-}$
 $\text{happo (syn-isomeeri)}$

25 saatiin käyttäen esimerkissä 16 esitettyä mene-
 telmää.

Alkuaineanalyysi

Saatu: C 39,27; H 3,22; N 24,01; S 16,46

30 Laskettu $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_3$:lle: C 39,44; H 3,14; N 24,21;
 S 16,62

35 NMR (DMSO- d_6): 1,24 (3H, t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)
 4,22 (2H, q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)
 7,13 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
 7,80 (1H, d, 8-H pyridatsiinirenkaassa)
 8,64 (1H, d, 7-H pyridatsiinirenkaassa)
 11,13 (1H, d, $-\text{CONH}$)

IR (KBr) cm^{-1} 1770 $>\text{C}=\text{O}$ β -laktaami
1520 -CONH-sek.amidi.

Esimerkki 27

5 7β -[2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-propoksi-imino-asetamido]-3-[(tetratsolo [1,5-b]-pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)

valmistettiin käyttäen esimerkissä 16 esitettyä menetelmää.

10 Alkuaineanalyysi

Saatu: C 40,32; H 3,38; N 23,51; S 16,25

Laskettu $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_3$:lle: C 40,53; H 3,40; N 23,63;
S 16,23

15 NMR (DMSO- d_6): 0,91 (3H, t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
1,70 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
4,20 (2H, t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
7,06 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
7,74 (1H, d, 8-H pyridatsiinirenkaassa)
8,55 (1H, d, 7-H pyridatsiinirenkaassa)
20 10,90 (1H, d, -CONH)

IR (KBr) cm^{-1} 1770 $>\text{C}=\text{O}$ β -laktaami
1520 -CONH-sek.amidi.

Esimerkki 28

25 7β -[2-(2-formyyli-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)

Liukseen, jossa oli 2-[2-(N-formyyli)-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli]-2-metoksi-imino-etikkahappoa (1,09 g) vedettömässä THF:ssä (110 ml) jäähdytettynä -5°C seen, lisättiin N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä (0,433 g). Hämmennettiin 15 minuuttia -5°C :ssa ja 40 minuuttia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen saostunut disykloheksyyliurea suodatettiin pois ja liuos lisättiin jäähdytettynä (-30°C) liukseen, joka oli saatu hämmentämällä 7-amino-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karbonihappoa (0,572 g) ja N,O-bis-(trimetyyli-silyyli)-asetamidia (1,02 ml) vedettömässä THF:ssä (50 ml) tunnin ajan. Seosta hämmennettiin

20 minuuttia -10°C :ssa ja 20 minuuttia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin, jäännös liuotettiin EtOAc:hen ja veteen; liukenematon aine suodatettiin pois. Orgaaninen kerros uutettiin 5 % vesipitoisella NaHCO_3 -liuoksella; vesipitoinen faasi pestiin etyyliette-
 5 rillä, pH säädettiin arvoon 2,5 - 3 23 % HCl:llä, kyllästettiin NaCl:llä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä, vesipitoisella NaCl-
 -liuoksella, kuivattiin ja konsentroitiin 30 ml:aan, kiin-
 10 teä sakka suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 8,22 g (70 %) otsikossa mainittua yhdistettä; sul.p. $178-180^{\circ}\text{C}$ (haj.).

Alkuaineanalyysi

Saatu: C 41,95; H 3,72; N 13,49; S 12,27

15 Laskettu $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_2$:lle: C 42,10; H 3,73; N 13,63;
 S 12,49

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2,05 (3H, s, $-\text{OCOCH}_3$)
 4,04 (3H, s, $=\text{NOCH}_3$)
 4,13 (3H, s, $=\text{NOCH}_3$)
 20 7,31 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
 8,83 (1H, s, $\text{HC}-$)
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
 9,93 (1H, d, $-\text{CONH}$)

IR (KBr) cm^{-1} 1770 $>\text{C}=\text{O}$ β -laktaami
 1520 $-\text{CONH}$ -sek.amidi.

25 Esimerkki 29

$7/3 - [2-(2\text{-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido}] - 3 - [(tetratsolo [1,5-b] \text{pyridatsin-6-yyli})\text{-tiometyyli}] - 3\text{-kefem-4-karbonihappo} \cdot \text{HCl}$ (syn-isomeeri)

30 Jääkylmään seokseen, jossa oli vedetöntä DMF:ää (3,31 ml) ja vedetöntä etyyliasetaatia (20 ml), lisättiin tiptoittain POCl_3 :a (3,86 ml). Hämmennettiin 10 minuuttia 40°C :ssa, jonka jälkeen seos jäähdytettiin 0°C :seen, tämän jälkeen lisättiin liuos, jossa oli

2-(2-formyyli-imino)-3-metoksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-etikkahappoa (10,57 g) THF:ssä (200 ml), ja seosta hämmennettiin 50 minuuttia huoneen lämpötilassa. Samanaikaisesti suspensiota, jossa oli 7-amino-3- $\left[\left(\text{tetratsolo-} \right. \right.$
 5 $\left[1,5-b \right]$ pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappoa (17,8 g) ja N,O-bis-(trimetyyli-silyyli)-asetamidia (41,7 ml) vedettömässä THF:ssä (600 ml) ja CH_3CN :ssä (300 ml), hämmennettiin 1 tunti 50°C :ssa, kunnes kaikki kiinteä aine liukeni.

10 Tähän liuokseen, jota jäähdytettiin jäähauteella, lisättiin ensimmäinen liuos tipoittain samalla hämmentäen. Hämmennettiin 90 minuuttia 20°C :ssa, jonka jälkeen reaktioseos haihdutettiin kuiviin tyhjössä; jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin, liukenematon aine suodatettiin
 15 pois. Orgaaninen faasi uutettiin 5 % vesipitoisella NaHCO_3 -liuoksella; orgaanisen faasin pH säädettiin arvoon 3 23% HCl :llä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös ki-
 20 teytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 16,1 g (65%) $7/3$ - $\left[2-(2\text{-formyyli-imino-3-metoksi-4-tiatsolinyyli})-2\text{-metoksi-imino-asetamido} \right]$ -3- $\left[\left(\text{tetratsolo-} \right. \right.$
 $\left[1,5-b \right]$ pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappoa (syn-isomeeri).
 Alkuaineanalyysi

Saatu: C 39,45; H 3,10; N 22,98; S 15,77

25 Laskettu $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_{10}\text{O}_7\text{S}_3$:lle: C 39,60; H 2,99; N 23,09;
 S 15,86

NMR (DMSO-d_6): 4,03 ja 4,12 (6H, 2s, $=\text{NOCH}_3$ ja $>\text{N-OCH}_3$)
 7,29 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
 7,80 (1H, d, 8-H pyridatsiinirenkaassa)
 30 8,64 (1H, d, 7-H pyridatsiinirenkaassa)
 9,91 (1H, d, -CONH).

Tämä yhdiste (9,2 g) lisättiin jääkylmään liuokseen, jossa oli POCl_3 :a (1,73 ml) CH_3OH :ssa (740 ml) ja seosta hämmennettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa.

35 Haihdutettiin kuiviin, jonka jälkeen jäännöstä hierrettiin uuden etyyliasetaatin kanssa, kunnes saatiin jauhetta.

Tuote kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin 9,1 g (97 %) otsikossa mainittua yhdistettä; sul.p. 200°C (haj.).

Alkuaineanalyysi

5 Saatu: C 37,22; H 3,06; N 22,61; S 15,49

Laskettu $C_{19}H_{19}ClN_{10}O_6S_3$:lle: C 37,10; H 3,11; N 22,77
S 15,64

10 NMR (DMSO- d_6): 4,04 ja 4,10 (6H, 2s, =NOCH₃ ja >NOCH₃)
7,20 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)
7,83 (1H, d, 8-H pyridatsiinirenkaassa)
8,66 (1H, d, 7-H pyridatsiinirenkaassa)
9,98 (1H, d, -CONH)

IR (KBr) cm^{-1} 1770 C=O β -laktaami
1520 -CONH sek.amidi.

15 Esimerkki 30

7/3 - [2-(2-N-klooriasetyyli-imino-3-isopropyli-
deeniamino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-aset-
amido] -3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karbonihappo
(syn-isomeeri)

20 Liuos, jossa oli N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä (0,693 g) THF:ssä (25 ml), lisättiin suspensioon, jossa oli 2-(2-klooriasetyyli-imino-3-isopropylideeniamino-
-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-etikkahappoa (1,5 g) ja
7-ACA-tert.-butyyli-esteriä (1,22 g) asetonissa (20 ml)
25 ja THF:ssä (20 ml).

Hämmennettiin 15 minuuttia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen liukenematon aine suodatettiin pois, suodos haihdutettiin kuiviin, jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä käyttäen eluointiaineena ligroiini:asetonia
30 (100:50).

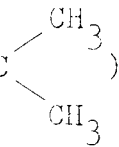
Työskentelemällä tavalliseen tapaan saatiin (70 %) 2,02 g otsikossa mainitun yhdisteen tert.-butyyliesteriä; sul.p. 179°C (haj.).

Alkuaineanalyysi

35 Saatu: C 46,81; H 5,06; Cl 5,44; N 12,93; S 9,61

Laskettu $C_{25}H_{31}ClN_6O_8S_2$:lle: C 46,68; H 4,85; Cl 5,51;
N 13,06; S 9,97

NMR (DMSO- d_6): 1,58 (9H, s, $-OC(CH_3)_3$)

1,97 ja 2,12 (6H, 2s, $-N=C$ )

2,29 (3H, s, $-OCOCH_3$)

4,17 (3H, s, $=NOCH_3$)

5 4,28 (2H, s, $-COCH_2Cl$)

7,09 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)

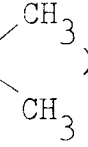
7,80 (1H, d, $-CONH$).

10 Edellä valmistettua esterää käsiteltiin trifluori-
etikkahapolla ja anisolilla asetonissa 30 minuutin ajan huo-
neen lämpötilassa. Työskentelemällä tavalliseen tapaan saa-
tiin 0,57 g (65 %) otsikossa mainittua yhdistettä; sul.p.
125-130°C.

Alkuaineanalyysi

Saatu: C 42,71; H 3,81; Cl 5,99; N 14,22; S 10,83

15 Laskettu $C_{21}H_{23}ClN_6O_8S_2$:lle: C 42,96; H 3,95; Cl 6,03;
N 14,32; S 10,92

NMR (DMSO- d_6): 1,83 ja 2,25 (6H, s, $-N=C$ )

2,06 (3H, s, $-OCOCH_3$)

3,98 (3H, s, $=NOCH_3$)

20 4,36 (2H, s, $-COCH_2Cl$)

7,46 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)

9,84 (1H, d, $-CONH$)

IR (KBr) cm^{-1} 1770 $>C=O$ β -laktaami

1520 $-CONH-$ sek.amidi.

25 Esimerkki 31

7/3 - [2-(2-klooriasetyyli-imino-3-amino-4-tiat-
solinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido] -3-asetoksi-
metyyli-3-kefem-4-karbonihappo (syn-isomeeri)

30 Hämmennettyyn suspensioon, jossa oli 7/3 - [2-(2-
-N-klooriasetyyli-imino-3-isopropylideeniamino-4-tiatso-
linyyli)-2-metoksi-imino-asetamido] -3-asetoksimetyyli-3-
-kefem-4-karbonihappoa (syn-isomeeri) (0,3 g) dimetyyli-

sulfoksidissa (0,55 ml), lisättiin vettä (0,4 ml) hitaasti 90 minuutissa; jokainen veden lisäys aikaansai sakan erottumisen, joka sitten liukeni hämmennettäessä. Sen jälkeen reaktioseos laimennettiin vedellä (20 ml) ja hämmennettiin, jolloin saatiin kiinteä aine, joka suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,205 g otsikossa mainittua yhdistettä; sul.p. 116°C.

Alkuaineanalyysi

Saatu: C 39,60; H 3,69; Cl 6,34; N 15,12; S 11,56

10 Laskettu $C_{18}H_{19}ClN_6O_8S_2$:lle: C 39,52; H 3,50; Cl 6,48; N 15,36; S 11,72

NMR (CF_3COOD): 2,06 (3H, s, $-OCOCH_3$)

4,04 (3H, s, $=NOCH_3$)

4,42 (2H, s, $-COCH_2Cl$)

15 6,25 (2H, br-s, $-NH_2$)

7,32 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)

9,68 (1H, d, $-CONH$)

Esimerkki 32

20 $7/3-[2-(2-imino-3-isopropylideeniamino-4-tiatso-
linyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-asetoksime-
tyyli-3-kefem-4-karbonihappo \cdot HCl$ (syn-isomeeri)

Liuosta, jossa oli esimerkissä 30 valmistettua yhdistettä (0,27 g) ja tioureaa (0,035 g) N,N-dimetyyliasetamidissa (0,5 ml), hämmennettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen liuos laimennettiin etyyliasetaatilla, kumimainen aine saostui, sakan päällä oleva liuotin hylättiin ja jäännöstä hierrettiin varovasti uuden etyyliasetaatin kanssa, kunnes saatiin jauhetta. Tuote kerättiin suodattamalla, pestiin etyyliasetaatilla, sen jälkeen etyylietterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 182 mg (70 %) otsikossa mainittua yhdistettä; sul.p. 120°C(haj.).

Alkuaineanalyysi

Saatu: C 41,64; H 4,31; Cl 6,33; N 15,11; S 11,53

35 Laskettu $C_{19}H_{23}ClN_6O_7S_2$:lle: C 41,71; H 4,23; Cl 6,48; N 15,36; S 11,72

TLC ($CHCl_3:CH_3OH:HCOOH = 160:60:20$): $R_f = 0,48$

NMR (DMSO-d₆): 1,98 ja 2,05 (6H, 2s, -N=C(CH₃)₂)

2,26 (3H, s, -OCOCH₃)

3,96 (3H, s, =NOCH₃)

7,34 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)

5 9,94 (1H, d, -CONH).

Esimerkki 33

7/3 $\sqrt{2}$ -(2-imino-3-amino-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-asetoksimetyyli-3-kefem-4-karbonihappo·HCl (syn-isomeeri)

10 Liuosta, jossa oli esimerkissä 31 valmistettua yhdistettä (1,2 g) ja tioureaa (0,170 g) N,N-dimetyyliasetamidissa (2,4 ml), hämmennettiin 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen liuos laimennettiin etyyliasetaatilla. Kiinteä sakka suodatettiin, pestiin etyyliasetaatilla, 15 kuivattiin. Raakatuote liuotettiin etanoliin (300 ml) 45°C:ssa, lisättiin etyyliasetaatia (400 ml). Kiinteä aine suodatettiin, pestiin etyylietterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,84 g (75 %) otsikossa mainittua yhdistettä; sul.p. 160°C (haj.).

20 Alkuaineanalyysi

Saatu: C 37,71; H 3,61; Cl 6,71; N 16,43; S 12,41

Laskettu C₁₆H₁₉ClN₆O₇S₂:lle: C 37,90; H 3,77; Cl 6,99; N 16,58; S 12,65

TLC (CHCl₃:CH₃OH:HCOOH = 160:60:20): R_f = 0,29

25 NMR (DMSO-d₆): 2,05 (3H, s, -OCOCH₃)

4,07 (3H, s, =NOCH₃)

6,15 (2H, br-s, -NH₂)

7,14 (1H, s, 5-H tiatsoliinirenkaassa)

9,53 (1H, d, -CONH).

30 Esimerkki 34

Vesipitoiseen suspensioon, jossa oli 7/3- $\sqrt{2}$ -(2-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3-[(tetratsolo[1,5-b]pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihappoa (syn-isomeeri) (5,65 g) vedessä (80 ml), lisättiin stökiometrinen määrä NaHCO₃:a,

näin saatiin yhdistö liukenemaan täydellisesti. Sen jäl-
keen tämä liuos lyofilisoitiin, jolloin saatiin 7/3 - [2-(2-
-imino-3-hydroksi-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-aset-
amido]-3- [(tetratsolo [1,5-b]pyridatsin-6-yyli)-tiometyy-
5 li]-3-kefem-4-karbonihapon natriumsuolaa (syn-isomeeri).
Alkuaineanalyysi

Saatu: Na 3,81

Laskettu: Na 3,92

IR (KBr) 1770 cm^{-1} $>C=O$ (β -laktaami).

10 Esimerkki 35

Liuokseen, jossa oli 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-
-4-tiatsolinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3- [(tetrat-
solo [1,5-b]pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-kar-
bonihappoa (syn-isomeeri) (5,65 g) asetonissa (400 ml),
15 lisättiin stökiometrinen määrä natrium-2-etyyli-heksa-
noaatin 30 % liuosta isopropyylialkoholissa. Hämmennet-
tiin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen seos
laimennettiin petrolieetterillä ja saatu sakka suodatet-
tiin, jolloin saatiin 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiat-
20 solinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3- [(tetratsolo-
[1,5-b]pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karboni-
hapon natriumsuolaa (syn-isomeeri).

Alkuaineanalyysi

Saatu: Na 3,82

25 Laskettu: Na 3,92

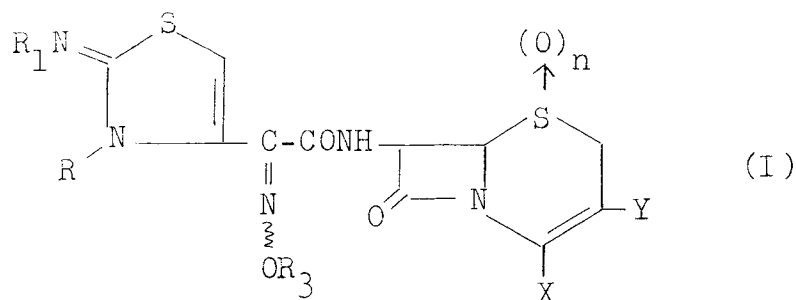
IR (KBr) 1770 cm^{-1} $>C=O$ (β -laktaami).

Esimerkki 36

Injektoitava, farmaseuttinen koostumus saatiin
liuottamalla 100-500 mg 7/3 - [2-(2-imino-3-hydroksi-4-tiat-
30 solinyyli)-2-metoksi-imino-asetamido]-3- [(tetratsolo [1,5-b] -
pyridatsin-6-yyli)-tiometyyli]-3-kefem-4-karbonihapon nat-
riumsuolaa (syn-isomeeri) steriiliin veteen tai steriiliin
normaalisuolaliuokseen (1-2 ml).

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä valmistaa yhdisteitä, joiden kaava (I) on



jossa

5 R on 1) $-OR_2$, jossa R_2 on vetyatomi tai tyydytetty tai tyydyttämätön, haarautunut tai suoraketjuinen, alifaattinen C_1-C_6 -hiilivetyryhmä, joka on substituoinen tai substituoitu substituentilla, joka on a) syano; b) $-COOR_4$, jossa R_4 on vety, C_1-C_6 -alkyyli tai

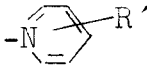
10 karboksi-suojaryhmä; tai c) $-CO-N$ $\begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$, jossa kumpikin ryhmistä R_5 ja R_6 , jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset, tarkoittavat vetyatomia, C_1-C_6 -alkyyliä tai alifaattista asyyliryhmää, tai, kun R_5 on vety, R_6 voi myös olla amino-suojaryhmä, tai

15 2) $-N$ $\begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$, jossa R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä;

R_1 tarkoittaa vetyatomia tai amino-suojaryhmää;

R_3 tarkoittaa vetyatomia, hydroksi-suojaryhmää tai haarautunutta tai suoraketjuista, tyydytettyä tai tyydyttämätöntä, alifaattista C_1-C_6 -hiilivetyryhmää, joka voi olla substituoinen tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka ovat a') hydroksi;

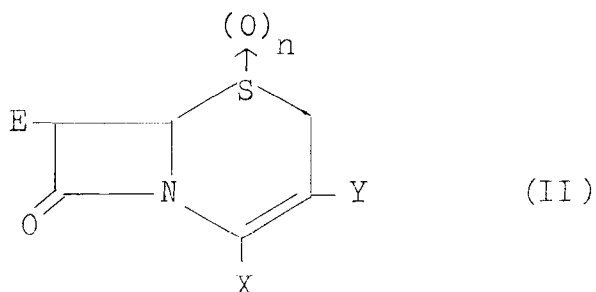
20 b') syano; c') C_1-C_6 -alkyyli; d') $-CO-N$ $\begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$, jossa

- R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä; c') $-\text{COOR}_7$, jossa R_7 voi olla vety, C_1 - C_6 -alkyyli, aryyli, indanyyli, asetoksimetyyli tai karboksi-suojaryhmä tai f') halogeeni- C_1 - C_6 -alkyyli;
- 5 n on nolla, 1 tai 2;
- Y on vety; halogeeni; hydroksi; C_1 - C_6 -alkoksi; C_1 - C_6 -alkyyli tai ryhmä $-\text{CH}_2\text{-Z}$, jossa Z on 1) $-\text{OCOCH}_3$ tai
- 2) , jossa R' on vety, C_1 - C_6 -alkyyli, kar-
- boksi, syano tai karbamoyyli; tai 3) $-\text{S-Het}$, jossa Het tarkoittaa A) viisiatomista tai kuusiatomista, heteromonosyklistä rengasta, joka sisältää ainakin yhden kaksoissidoksen ja ainakin yhten heteroatomin, joka on N, S tai O, ja joka rengas on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla,
- 10 jotka ovat: a") hydroksi, C_1 - C_6 -alkoksi, halogeeni, C_2 - C_6 -alifaattinen asyyli;
- 15 b") C_1 - C_6 -alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka ovat hydroksi tai halogeeni;
- 20 c") C_2 - C_6 -alkenyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla, jotka ovat hydroksi tai halogeeni;
- d") $-\text{S-R}_8$, jossa R_8 on vety tai C_1 - C_6 -alkyyli, tai $-\text{S-CH}_2\text{-COOR}_4$, jossa R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä;
- 25 e") $-(\text{CH}_2)_m\text{-COOR}_4$ tai $-\text{CH=CH-COOR}_4$, jossa m on nolla, 1, 2 tai 3 ja R_4 tarkoittaa samaa kuin edellä;
- $-(\text{CH}_2)_m\text{-CN}$ tai $-(\text{CH}_2)_m\text{-CONH}_2$, jossa m tarkoittaa samaa kuin edellä,
- $-(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_3\text{H}$, jossa m tarkoittaa samaa kuin edellä,
- 30 tai
- f") $-(\text{CH}_2)_m\text{-N} \begin{array}{l} \swarrow \text{R}_5 \\ \searrow \text{R}_6 \end{array}$, jossa m, R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä, tai
- B) heterobisyklistä rengasta, joka sisältää ainakin kaksi kaksoissidosta, ja jossa kumpikin kondensoituneista heteromonosyklisistä renkaista, jotka ovat saman-
- 35

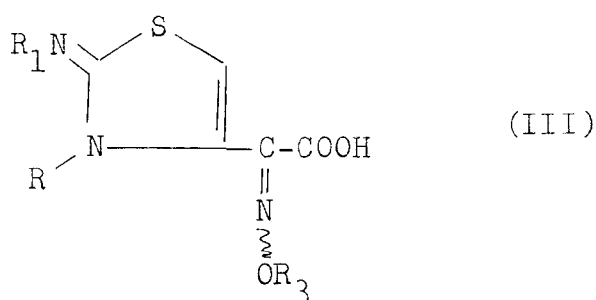
laiset tai erilaiset, on viisiatominen tai kuusiato-
minen heteromonosyklinen rengas, joka sisältää ainakin
yhden heteroatomin, joka on N, S tai O, heterobisykli-
sen renkaan ollessa substituimaton tai substituoitu
5 yhdellä tai useammalla substituentilla, joka ovat edel-
lä esitetyt a"), b"), c"), d") e") tai f"); ja

X on vapaa tai esteröity karboksiryhmä; ja näiden farma-
seuttisesti ja eläinlääketieteellisesti hyväksyttäviä suo-
loja, t u n n e t t u siitä, että

10 a) yhdiste, jonka kaava (II) on

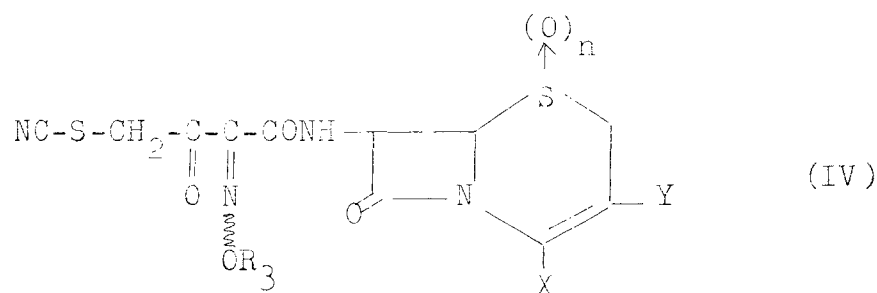


jossa n, X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä ja E on
amino, $-N=C=O$ tai $-N=C=S$, tai tämän reaktiokykyinen joh-
dannainen saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka
kaava (III) on



15 jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä ja R_1 ja R_3 tarkoit-
tavat samaa kuin edellä paitsi vetyä, tai tämän reaktio-
kykyisen johdannaisen kanssa, ja haluttaessa poistetaan
esiintyvät suojaryhmät, tai

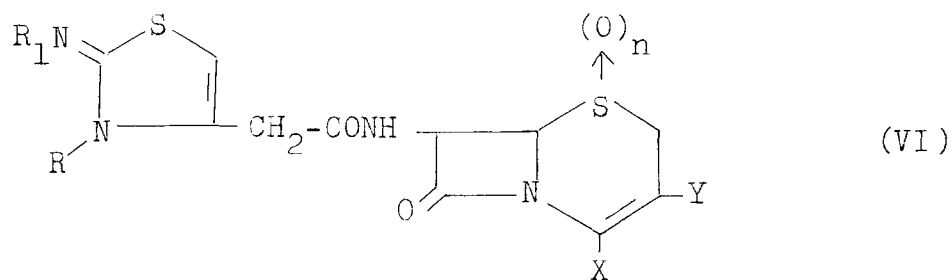
b) yhdiste, jonka kaava (IV) on



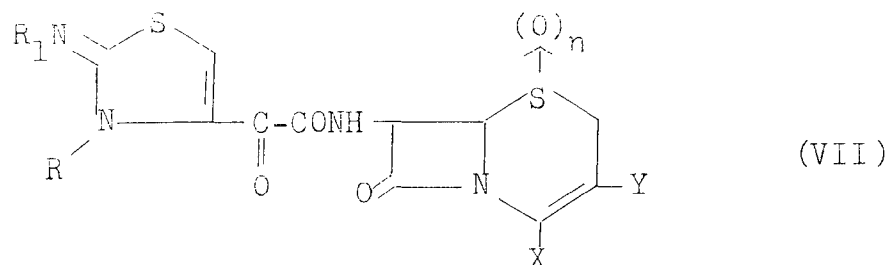
jossa R_3 , n , X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, tai tämän reaktiokykyinen johdannainen saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava (V) on



5 jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, tai tämän suolan kanssa, ja haluttaessa poistetaan R_3 :ssa ja/tai R_6 :ssa mahdollisesti esiintyvät suojaryhmät, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety; tai
c) yhdiste, jonka kaava (VI) on



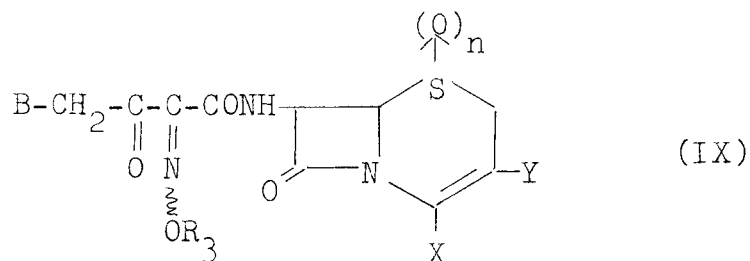
10 jossa R , R_1 , n , X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan nitrausaineen kanssa, ja haluttaessa poistetaan R :ssä ja R_1 :ssä mahdollisesti esiintyvät suojaryhmät, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_3 on vety; tai
d) yhdiste, jonka kaava (VII) on



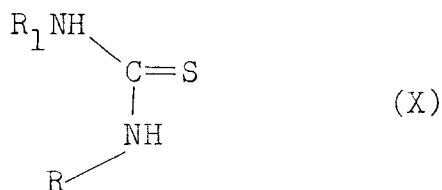
jossa R, R₁, n, X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä,
 saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava (VIII)
 on



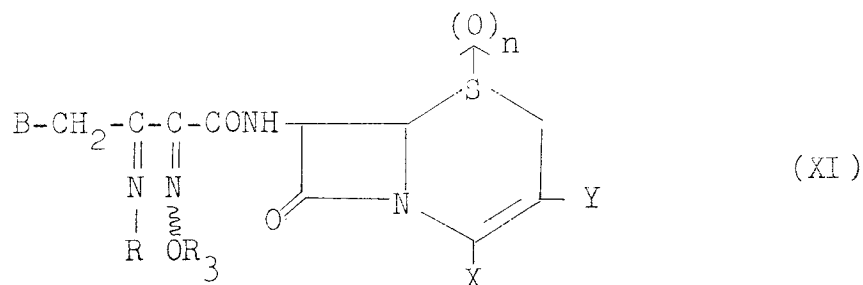
jossa R₃ tarkoittaa samaa kuin edellä, ja haluttaessa pois-
 5 tetaan esiintyvät suojaryhmät; tai
 e) yhdiste, jonka kaava (IX) on



jossa R₃, n, X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä ja B
 on halogeeni, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jon-
 ka kaava (X) on

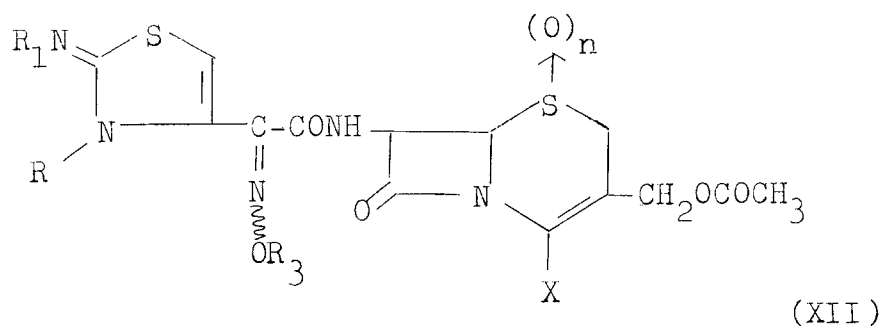


10 jossa R ja R₁ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja halut-
 taessa poistetaan esiintyvät suojaryhmät; tai
 f) yhdiste, jonka kaava (XI) on



jossa B, R, R₃, n, X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan tiosyaanihapon tai sen suolan kanssa, ja haluttaessa poistetaan esiintyvät suojaryhmät, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R₁ on vety; tai

g) yhdiste, jonka kaava (XII) on



jossa R, R₁, R₃, n ja X tarkoittavat samaa kuin edellä, tai sen reaktiokykyinen johdannainen saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava (XIII) on



10 jossa Het tarkoittaa samaa kuin edellä, tai tämän reaktiokykyisen johdannaisen kanssa, ja haluttaessa poistetaan esiintyvät suojaryhmät; tai

15 h) kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on vety ja R₁, R₃, n, X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan hapetusaineen kanssa, ja haluttaessa poistetaan esiintyvät suojaryhmät, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R on hydroksi ja n on 2, ja halut-

5 taessa muutetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X on vapaa karboksiryhmä, farmaseuttisesti tai eläinlääketeellisesti hyväksyttäväksi suolaksi, ja/tai haluttaessa saadaa vapaa yhdiste suolasta, ja/tai haluttaessa erottaa isomeerien seos yksittäisiin isomeereihin, ja/tai haluttaessa muutetaan kaavan (I) mukainen yhdiste tai sen suola toiseksi, kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi tai sen suolaksi.

- 10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä valmistaa kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on vety tai aminosuojaryhmä; R on hydroksi; $-O-C_1-C_6$ -alkyyli; $-O-C_2-C_4$ -alkenyylili; $-O-(CH_2)_{m_1}-COOR_4$, jossa R_4 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja m_1 on 1, 2 tai 3; amino; $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$; $-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-CH_3$ tai $-NHCOO$ -tert.-butyyli; R_3 on vety, C_1-C_6 -alkyyli, C_2-C_4 -alkenyylili;
- 15 $-(CH_2)_{m_1}-COOH$, $-\overset{\overset{CH_3}{\mid}}{\underset{\underset{CH_3}{\mid}}{C}}-COOH$, $-(CH_2)_{m_1}-CN$, $-(CH_2)_{m_1}-CONH_2$, joissa m_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, tai $-CH=CH-COOH$; Y on vety, halogeeni, hydroksi, C_1-C_6 -alkoksi, metyyli, $-CH_2-OCOCH_3$ tai $CH_2-S-Het$, jossa Het on
- 20 1) tetratsolyyliradikaali, joka on substituoimaton tai substituoitu C_1-C_3 -alkyyllillä, C_2-C_4 -alkenyylillä, $-(CH_2)_{m_1}-COOR_4$:llä, jossa m_1 tarkoittaa samaa kuin edellä ja R_4 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, $-CH=CH-COOR_4$:llä, jossa R_4 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, $-(CH_2)_{m_1}-CN$:llä; $-(CH_2)_{m_1}-CONH_2$:lla tai $-(CH_2)_{m_1}-SO_3H$:lla, joissa m_1 tarkoittaa samaa kuin
- 25 edellä; $-(CH_2)_{m_1}-N\begin{matrix} \nearrow R_5 \\ \searrow R_6 \end{matrix}$:lla, jossa m_1 tarkoittaa samaa kuin edellä ja R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1;
- 30 2) tiadiatsolyyliradikaali, joka on substituoimaton tai substituoitu C_1-C_4 -alkyyllillä, C_2-C_4 -alkenyylillä,

-SH:lla, -SCH₃:lla, -SCH₂COOH:lla, -(CH₂)_m-COOH:lla,

-N $\begin{smallmatrix} R'_5 \\ \diagdown \\ R'_6 \end{smallmatrix}$:lla, jossa kumpikin R'₅ ja R'₆ on vety tai C₁-C₃-

-alkyyli, ja m tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1;

- 5 3) heterobisyklinen rengas, joka on tetratsolopyridatsinyyli, tetratsolopyratsinyyli, tiadiatsolopyridatsinyyli tai triatsolopyridatsinyyli, joista jokainen mahdollisesti on substituoitu hydroksilla, -SH:lla, -CO-

-N $\begin{smallmatrix} R'_5 \\ \diagdown \\ R'_6 \end{smallmatrix}$:lla, jossa R'₅ ja R'₆ tarkoittavat samaa kuin

- 10 edellä, -COOR₄:llä, jossa R₄ tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, C₁-C₃-alkyyllillä, C₂-C₄-alkenyylillä, -S-CH₂-COOR₄:llä, -CH₂COOR₄:llä tai -CH=CH-COOR₄:llä, joissa R₄ tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa

sa 1, tai -N $\begin{smallmatrix} R'_5 \\ \diagdown \\ R'_6 \end{smallmatrix}$:lla, jossa R'₅ ja R'₆ tarkoittavat samaa

- 15 kuin edellä;

n on nolla; X on vapaa karboksiryhmä; ja näiden farmaseutisesti ja eläinlääketieteellisesti hyväksyttäviä suoloja.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä valmistaa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden syn-isomeereja, joissa

20

R₁ on vety tai aminosuojaryhmä;

R on hydroksi, -O-C₁-C₆-alkyyli tai amino;

R₃ on vety, C₁-C₆-alkyyli, C₂-C₄-alkenyyli, -(CH₂)_{m₁}-

-COOH, jossa m₁ tarkoittaa samaa kuin patenttivaati-

- 25 muksessa 2, $\begin{smallmatrix} CH_3 \\ | \\ -C-COOH \\ | \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ tai -CH=CH-COOH;

Y on vety, halogeeni, hydroksi, metoksi, metyyli, -CH₂OCOCH₃ tai CH₂-S-Het, jossa Het on

1) tetratsolyyli, joka on substituoimaton tai substi-

tuoitu C_1 - C_3 -alkyyylillä, C_2 - C_4 -alkenyylillä, $-(CH_2)_{m_1}$ -
 $-COOH$:lla, $-(CH_2)_{m_1}-CN$:llä tai $-(CH_2)_{m_1}-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$:lla,

joissa m_1 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 2 ja R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin patenttivaati-
 muksessa 1;

2) tiadiatsolyyliradikaali, joka on substituimaton
 tai substituoitu metyyllillä, C_2 - C_4 -alkenyylillä,
 $-SH$:lla, $-SCH_3$:lla, $-SCH_2COOH$:lla, $-(CH_2)_m-COOH$:lla,

$-N \begin{smallmatrix} R'_5 \\ R'_6 \end{smallmatrix}$:lla, joissa R'_5 ja R'_6 tarkoittavat samaa

kuin patenttivaatimuksessa 2 ja m tarkoittaa samaa
 kuin patenttivaatimuksessa 1;

3) tetratsolopyridatsinyyli, joka mahdollisesti on
 substituoitu hydroksilla, $-SH$:lla,

$-CON \begin{smallmatrix} R'_5 \\ R'_6 \end{smallmatrix}$:lla, jossa R'_5 ja R'_6 tarkoittavat samaa

kuin patenttivaatimuksessa 2, $-COOR_4$:llä, jossa R_4
 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, C_1 - C_3 -
 $-alkyyylillä$, C_2 - C_4 -alkenyylillä, $-CH_2COOR_4$:llä tai
 $-CH=CH-COOR_4$:llä, joissa R_4 tarkoittaa samaa kuin pa-

tenttivaatimuksessa 1, tai $-N \begin{smallmatrix} R'_5 \\ R'_6 \end{smallmatrix}$:lla, jossa R'_5 ja

R'_6 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 2;
 n on nolla;

X on vapaa karboksiryhmä;

ja näiden farmaseuttisesti ja eläinlääketieteellisesti hy-
 väksyttäviä suoloja.

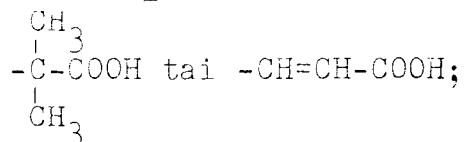
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä valmis-
 taa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden syn-isomeereja, joissa

R_1 on vety;

R on hydroksi;

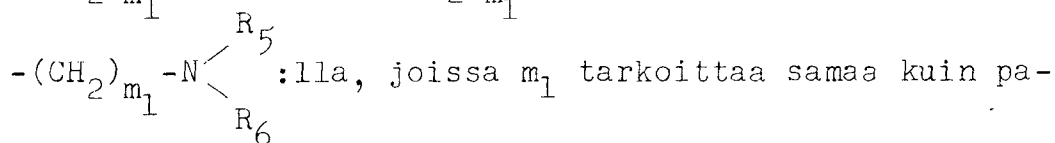
R_3 on vety, C_1 - C_6 -alkyyli, C_2 - C_4 -alkenyyli, $-(CH_2)_{m_1}-COOH$,

jossa m_1 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 2,



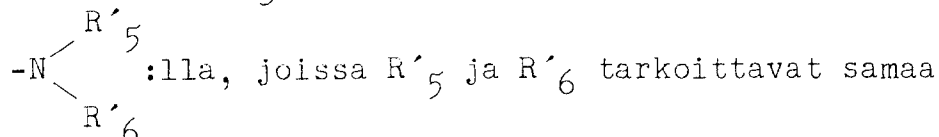
Y on vety, halogeeni, hydroksi, metoksi, $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ tai $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{Het}$, jossa Het on

5 1) tetratsolyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu C_1-C_3 -alkyyllillä, C_2-C_4 -alkenyylillä, $-(\text{CH}_2)_{m_1}-\text{COOH}$:lla, $-(\text{CH}_2)_{m_1}-\text{CN}$:llä tai



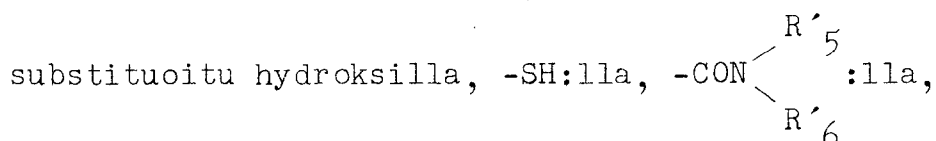
10 tenttivaatimuksessa 2 ja R_5 ja R_6 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1;

2) tiadiatsolyyliradikaali, joka on substituoimaton tai substituoitu metyyllillä, C_2-C_4 -alkenyylillä, $-\text{SH}$:lla, $-\text{SCH}_3$:lla, $-\text{SCH}_2\text{COOH}$:lla, $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$:lla,

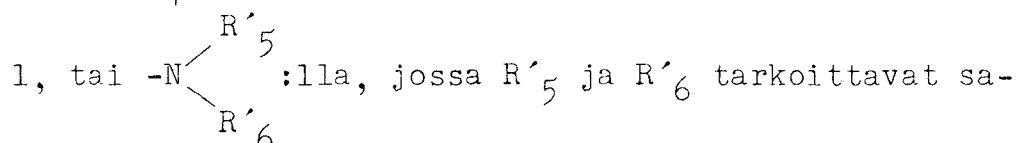


15 kuin patenttivaatimuksessa 2 ja m tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1;

3) tetratsolopyridatsinyyli, joka on mahdollisesti



20 jossa R'_5 ja R'_6 tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 2; $-\text{COOR}_4$:llä, jossa R_4 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, C_1-C_3 -alkyyllillä, C_2-C_4 -alkenyylillä, $-\text{CH}_2-\text{COOR}_4$:llä tai $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}_4$:llä, joissa R_4 tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa



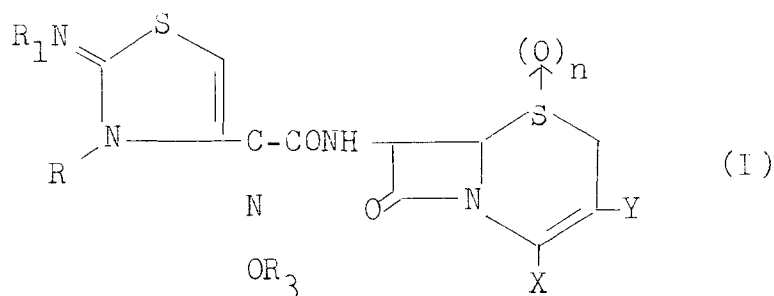
25 maa kuin patenttivaatimuksessa 2;

n on nolla; X on vapaa karboksiryhmä;

ja näiden farmaseuttisesti tai eläinlääketieteellisesti hyväksyttäviä suoloja.

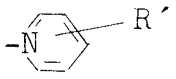
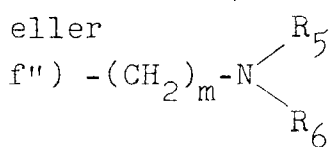
Patentkrav:

Förfarande för framställning av föreningar med formeln (I)



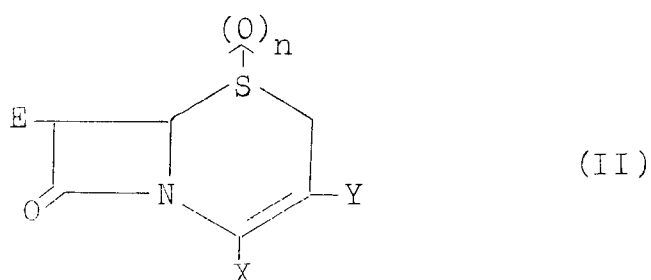
i vilken

- 5 R är 1) $-OR_2$, i vilken R_2 är en väteatom eller en mättad eller omättad, rakkedjad eller förgrenad, alifatisk C_1-C_6 -kolvätegrupp, vilken är osubstituerad eller substituerad med en substituent, vilken är a) cyano; b) $-COOR_4$, i vilken R_4 är väte, C_1-C_6 -alkyl eller en
- 10 karboxi-skyddsgrupp; eller c) $-CO-N \begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$, i vilken vardera av grupperna R_5 och R_6 , vilka kan vara lika eller olika, betecknar en väteatom, C_1-C_6 -alkyl eller en alifatisk acylgrupp, eller, då R_5 är väte, R_6 kan också vara en amino-skyddsgrupp eller
- 15 2) $-N \begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$, i vilken R_5 och R_6 betecknar detsamma som ovan;
- R_1 betecknar en väteatom eller en amino-skyddsgrupp;
- R_3 betecknar en väteatom, en hydroxi-skyddsgrupp eller en förgrenad eller rakkedjad, mättad eller omättad
- 20 alifatisk C_1-C_6 -kolvätegrupp, vilken kan vara osubstituerad eller substituerad med en eller flere substituent, vilka är a') hydroxi; b') cyano; c') C_1-C_6 -alkyl; d') $-CO-N \begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$, i vilken R_5 och R_6 betecknar

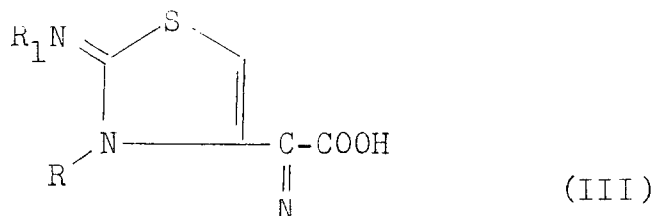
- detsamma som ovan; e') $-\text{COOR}_7$, i vilken R_7 kan vara väte, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, aryl, indanyl, acetoximetyl eller en karboxi-skyddsgrupp eller f') halogen- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl;
- 5 n är noll, 1 eller 2;
- 5 Y är väte, halogen, hydroxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl eller en grupp $-\text{CH}_2\text{-Z}$, i vilken Z är 1) $-\text{OCOCH}_3$ eller
- 2) , i vilken R' är väte, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, karboxi, cyano eller karbamoyl; eller 3) $-\text{S-Het}$, i vilken Het betecknar A) heteromonocyklisk ring med
- 10 fem eller sex atomer, vilken innehåller åtminstone en dubbelbindning och åtminstone en heteroatom, vilken är N, S eller O, vilken ring är osubstituerad eller substituerad med en eller flere substituenten, vilka
- 15 är: a") hydroxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxi, halogen, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alifatisk acyl;
- 15 b") $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, vilken är osubstituerad eller substituerad med en eller flere substituenten, vilka är hydroxi eller halogen;
- 20 c") $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkenyl, vilken är osubstituerad eller substituerad med en eller flere substituenten, vilka är hydroxi eller halogen;
- 20 d") $-\text{S-R}_8$, i vilken R_8 är väte eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl eller $-\text{S-CH}_2\text{-COOR}_4$, i vilken R_4 betecknar detsamma som ovan;
- 25 e") $-(\text{CH}_2)_m\text{-COOR}_4$ eller $-\text{CH=CH-COOR}_4$, i vilka m är noll, 1, 2 eller 3 och R_4 betecknar detsamma som ovan;
- 25 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CN}$ eller $-(\text{CH}_2)_m\text{-CONH}_2$, i vilka m betecknar detsamma som ovan, $-(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_3\text{H}$, i vilken m betecknar detsamma som ovan eller
- 30 f") , i vilken m, R_5 och R_6 betecknar detsamma som ovan, eller
- 30 B) en heterobicyklisk ring, vilken innehåller åtminstone två dubbelbindningar, och i vilken vardera av de kondenserade heteromonocykliska ringerna, vilka är lika eller olika, är en heteromonocyklisk ring med fem eller sex atomer, vilken innehåller åtminstone en heteroatom,

vilken är N, S eller O, den heterobicykliska ringen är osubstituerad eller substituerad med en eller flere substituenten, vilka är de ovannämnda a"), b"), c"), d") eller f"); och

- 5 X är en fri eller förestrad karboxigrupp; och farmaceutiskt och veterinäriskt acceptabla salter därav, k ä n n e c k n a t därav, att
a) en förening med formeln (II)

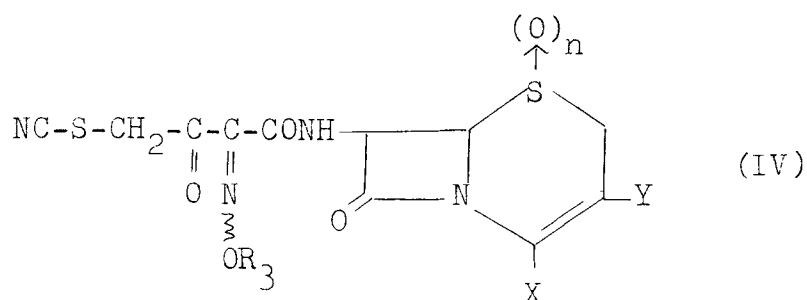


- 10 i vilken n, X och Y betecknar detsamma som ovan och E är amino, -N=C=O eller -N=C=S, eller ett reaktionsdugligt derivat därav, omsättes med en förening med formeln (III)



- 15 i vilken R betecknar detsamma som ovan och R₁ och R₃ betecknar detsamma som ovan utom väte, eller ett reaktionsdugligt derivat därav och, om så önskas, de förekommande skyddsgrupperna avspjälkes; eller

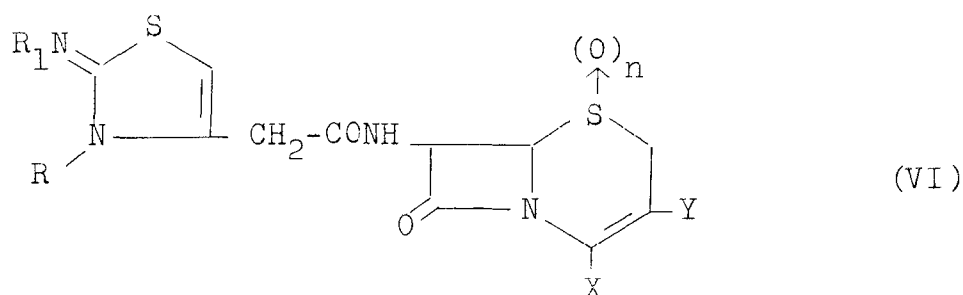
- b) en förening med formeln (IV)



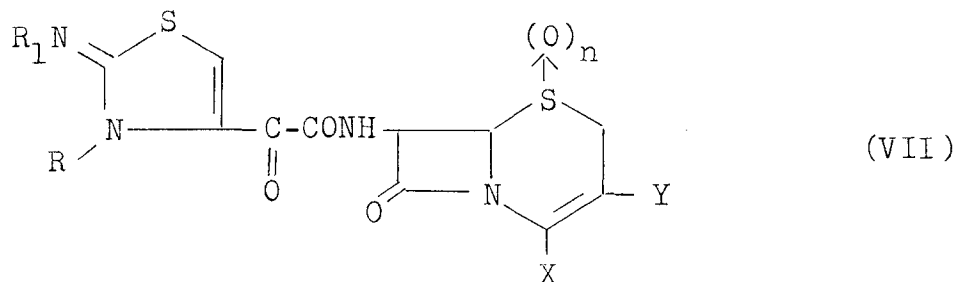
i vilken R_3 , n , X och Y betecknar detsamma som ovan, eller ett reaktionsdugligt derivat därav, omsättes med en förening med formeln (V)



5 i vilken R betecknar detsamma som ovan, eller med ett salt därav, och om så önskas, de i R_3 och/eller i R_6 eventuellt förekommande skyddsgrupperna avspjälkes, varvid erhålles en förening med formeln (I), i vilken R_1 är väte; eller
c) en förening med formeln (VI)



10 i vilken R , R_1 , n , X och Y betecknar detsamma som ovan, omsättes med ett nitroseringsämne och, om så önskas, de i R och R_1 eventuellt förekommande skyddsgrupperna avspjälkes, varvid erhålles en förening med formeln (I), i vilken R_3 är väte; eller
d) en förening med formeln (VII)

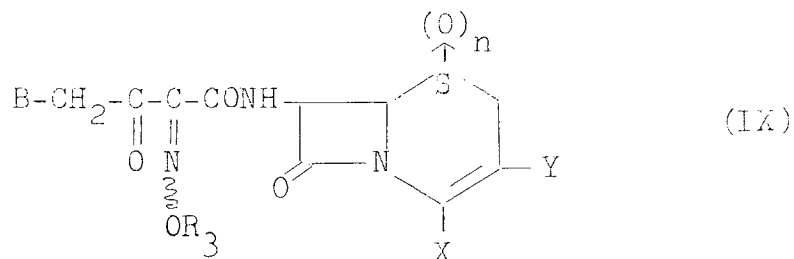


15 i vilken R , R_1 , n , X och Y betecknar detsamma som ovan, omsättes med en förening med formeln (VIII)

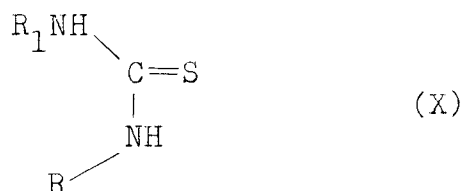


i vilken R_3 betecknar detsamma som ovan och, om så önskas, de förekommande skyddsgrupperna avspjälkes; eller

e) en förening med formeln (IX)

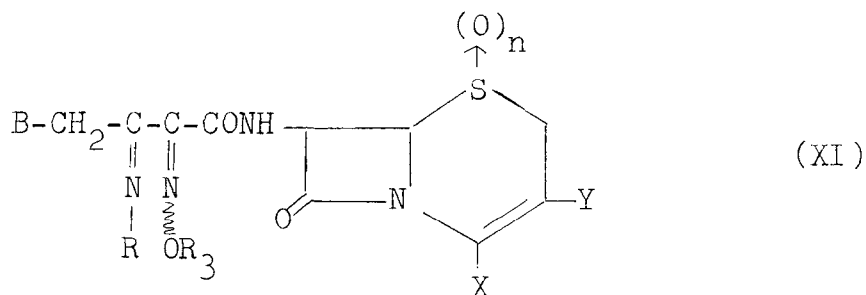


i vilken R_3 , n , X och Y betecknar detsamma som ovan och B är halogen, omsättes med en förening med formeln (X)



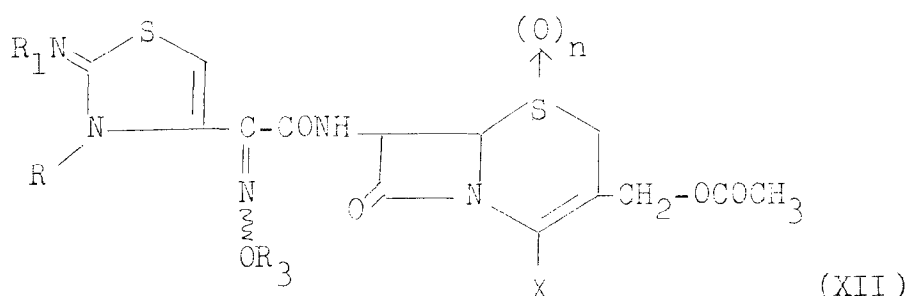
5 i vilken R och R_1 betecknar detsamma som ovan, och, om så önskas, de förekommande skyddsgrupperna avspjälkes; eller

f) en förening med formeln (XI)



10 i vilken B , R , R_3 , n , X och Y betecknar detsamma som ovan, omsättes med tiocyansyra eller ett salt därav och, om så önskas, de förekommande skyddsgrupperna avspjälkes, varvid erhålles en förening med formeln (I), i vilken R_1 är väte; eller

g) en förening med formeln (XII)



i vilken R, R₁, R₃, n och X betecknar detsamma som ovan, eller ett reaktionsdugligt derivat därav, omsättes med en förening med formeln (XIII)



5 i vilken Het betecknar detsamma som ovan, eller med ett reaktionsdugligt derivat därav och, om så önskas, de förekommande skyddsgrupperna avspjälkes; eller

10 h) en förening med formeln (I), i vilken R är väte och R₁, R₃, n, X och Y betecknar detsamma som ovan, omsättes med ett oxidationsmedel och, om så önskas, de förekommande skyddsgrupperna avspjälkes, varvid erhålles en förening med formeln (I), i vilken R är hydroxi och n är 2 och, om så önskas, en förening med formeln (I), i vilken X är en fri karboxigrupp överföres i ett farmaceutiskt eller veterinäriskt acceptabelt salt, och/eller, om så
15 önskas, en fri förening erhålles av ett salt och/eller, om så önskas, en blandning av isomerer uppdelas i de enskilda isomererna och/eller, om så önskas, en förening med formeln (I) eller ett salt därav överföres i en annan förening med formeln (I) eller ett salt därav.

20 2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av föreningar med formeln (I), i vilken R₁ är väte eller en amino-skyddsgrupp; R är hydroxi; -O-C₁-C₆-alkyl, -O-C₂-C₄-alkenyl; -O-(CH₂)_{m₁}-COOR₄, i vilken R₄ betecknar detsamma som i patentkravet 1 och m₁ är 1, 2 eller 3; amino; -NHCH₃; -N(CH₃)₂; -NH-C(=O)-CH₃ eller -NHCOO-tert.-butyl;

- R_3 är väte, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_4 -alkenyl, $-(CH_2)_{m_1}-COOH$,
 $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -C-COOH \\ | \\ CH_3 \end{array}$, $-(CH_2)_{m_1}-CN$, $-(CH_2)_{m_1}-CONH_2$, i vilka m_1 beteck-
 nar detsamma som ovan, eller $-CH=CH-COOH$;
 Y är väte, halogen, hydroxi, C_1 - C_6 -alkoxi, metyl,
 5 $-CH_2OCOCH_3$ eller $CH_2-S-Het$, i vilken Het är:
 1) en tetrazolyl radikal, vilken är osubstituerad eller
 substituerad med C_1 - C_3 -alkyl, C_2 - C_4 -alkenyl, $-(CH_2)_{m_1}-COOR_4$,
 i vilken m_1 betecknar detsamma som ovan och R_4 betecknar
 detsamma som i patentkravet 1, $-CH=CH-COOR_4$, i vilken R_4
 10 betecknar detsamma som i patentkravet 1, $-(CH_2)_{m_1}-CN$;
 $-(CH_2)_{m_1}-CONH_2$ eller $-(CH_2)_{m_1}-SO_3H$, i vilka m_1 betecknar
 detsamma som ovan, $-(CH_2)_{m_1}-N \begin{array}{l} \nearrow R_5 \\ \searrow R_6 \end{array}$, i vilken m_1 betecknar
 detsamma som ovan och R_5 och R_6 betecknar detsamma som i
 patentkravet 1;
 15 2) en tiadiazolyl radikal, vilken är osubstituerad eller
 substituerad med C_1 - C_4 -alkyl, C_2 - C_4 -alkenyl, $-SH$, $-SCH_3$,
 $-SCH_2COOH$, $-(CH_2)_m-COOH$, $-N \begin{array}{l} \nearrow R'_5 \\ \searrow R'_6 \end{array}$, i vilka vardera av R'_5
 och R'_6 är väte eller C_1 - C_3 -alkyl och m betecknar detsamma
 som i patentkravet 1;
 20 3) en heterobicyklisk ring, vilken är tetrazolopyridazinyl,
 tetrazolopyrazinyl, tiadiazolopyridazinyl eller triazolo-
 pyridazinyl, vardera eventuellt substituerad med hydroxi,
 $-SH$, $-CO-N \begin{array}{l} \nearrow R'_5 \\ \searrow R'_6 \end{array}$, i vilken R'_5 och R'_6 betecknar detsamma
 som ovan, $-COOR_4$, i vilken R_4 betecknar detsamma som i pa-
 25 tentkravet 1, C_1 - C_3 -alkyl, C_2 - C_4 -alkenyl, $-S-CH_2COOR_4$,
 $-CH_2COOR_4$ eller $-CH=CH-COOR_4$, i vilka R_4 betecknar detsam-
 ma som i patentkravet 1; eller

$\begin{array}{c} \text{R}'_5 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}'_6 \end{array}$, i vilken R'_5 och R'_6 betecknar detsamma som ovan;

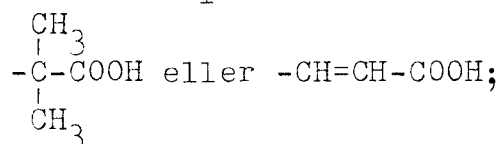
n är noll; X är en fri karboxigrupp,
och farmaceutiskt och veterinäriskt acceptabla salter
därav.

5 3. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning
av syn-isomerer av föreningar med formeln (I), i vilken:

R_1 är väte eller en aminoskyddsgrupp;

R är hydroxi, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -alkyl, amino;

10 R_3 är väte, C_1-C_6 -alkyl, C_2-C_4 -alkenyl, $-(\text{CH}_2)_{m_1}-\text{COOH}$,
i vilken m_1 betecknar detsamma som i patentkravet 2;



Y är väte, halogen, hydroxi, metoxi, metyl, $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
eller $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{Het}$, i vilken Het är

15 1) tetrazolyl, vilken är osubstituerad eller substitue-
rad med C_1-C_3 -alkyl, C_2-C_4 -alkenyl, $-(\text{CH}_2)_{m_1}-\text{COOH}$,

$-(\text{CH}_2)_{m_1}-\text{CN}$ eller $-(\text{CH}_2)_{m_1}-\text{N} \begin{array}{c} \text{R}_5 \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{R}_6 \end{array}$, i vilka m_1 beteck-

nar detsamma som i patentkravet 2 och R_5 och R_6 be-
tecknar detsamma som i patentkravet 1;

20 2) en tiadiazolyl radikal, vilken är osubstituerad
eller substituerad med metyl, C_2-C_4 -alkenyl, $-\text{SH}$,

$-\text{SCH}_3$, $-\text{SCH}_2\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$, $-\text{N} \begin{array}{c} \text{R}'_5 \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{R}'_6 \end{array}$, i vilka

R'_5 och R'_6 betecknar detsamma som i patentkravet 2
och m betecknar detsamma som i patentkravet 1;

25 3) tetrazolopyridazinyl, vilken eventuellt är subs-

tituerad med hydroxi, $-\text{SH}$, $-\text{CON} \begin{array}{c} \text{R}'_5 \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{R}'_6 \end{array}$, i vilken R'_5

och R'_6 betecknar detsamma som i patentkravet 2,
 $-\text{COOR}_4$, i vilken R_4 betecknar detsamma som i patent-

kravet 1, C_1-C_3 -alkyl, C_2-C_4 -alkenyl, $-CH_2COOR_4$
 eller $-CH=CH-COOR_4$, i vilka R_4 betecknar detsamma som

i patentkravet 1, eller $-N \begin{smallmatrix} R'_5 \\ R'_6 \end{smallmatrix}$, i vilken R'_5 och R'_6

betecknar detsamma som i patentkravet 2;

5 n är noll;

X är en fri karboxigrupp,
 och farmaceutiskt och veterinäriskt acceptabla salter
 därav.

4. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning
 10 av syn-isomerer av förening med formeln (I), i vilken:

R_1 är väte;

R är hydroxi;

R_3 är väte, C_1-C_6 -alkyl, C_2-C_4 -alkenyl, $-(CH_2)_{m_1}-COOH$,
 i vilken m_1 betecknar detsamma som i patentkravet 2,

15 $\begin{smallmatrix} CH_3 \\ | \\ -C-COOH \\ | \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ eller $-CH=CH-COOH$;

Y är väte, halogen, hydroxi, metoxi, $-CH_3OCOCH_3$ eller
 $-CH_2-S-Het$, i vilken Het är

1) tetrazolyl, vilken är osubstituerad eller substitue-
 rad med C_1-C_3 -alkyl, C_2-C_4 -alkenyl, $-(CH_2)_{m_1}-COOH$,

20 $-(CH_2)_{m_1}-CN$ eller $-(CH_2)_{m_1}-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$, i vilka m_1 beteck-

nar detsamma som i patentkravet 2 och R_5 och R_6 beteck-
 nar detsamma som i patentkravet 1;

2) en tiadiazolyl radikal, vilken är osubstituerad
 eller substituerad med metyl, C_2-C_4 -alkenyl, $-SH$,

25 $-SCH_3$, $-SCH_2COOH$, $-(CH_2)_m-COOH$, $-N \begin{smallmatrix} R'_5 \\ R'_6 \end{smallmatrix}$, i vilka R'_5

och R'_6 betecknar detsamma som i patentkravet 2 och m
 betecknar detsamma som i patentkravet 1;

3) en tetrazolopyridazinyl, vilken eventuellt är subs-

tituerad med hydroxi, -SH, $-\text{CON} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}'_5 \\ \searrow \text{R}'_6 \end{array}$, i vilken R'_5

och R'_6 betecknar detsamma som i patentkravet 2,
 $-\text{COOR}_4$, i vilken R_4 betecknar detsamma som i patent-
 kravet 1, C_1-C_3 -alkyl, C_2-C_4 -alkenyl, $-\text{CH}_2-\text{COOR}_4$ eller
 5 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}_4$, i vilka R_4 betecknar detsamma som i pa-

tentkravet 1, eller $-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}'_5 \\ \searrow \text{R}'_6 \end{array}$, i vilken R'_5 och R'_6

betecknar detsamma som i patentkravet 2;

n är noll;

X är en fri karboxigrupp,

och farmaceutiskt och veterinäriskt acceptabla salter
 därav.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI P 65779 (CO7D 501/20)
 P 66618 (CO7D 501/20)

CH

DE

DK

FR H 2348219 (CO7D 501/24)
 H 2361403 (CO7D 501/20)

GB

NO

SE

US

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

15.8-86 Alex-Cl. Kallson-Sjoberg
Allekirjoitus