

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 841234 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **841234**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **28.03.1984**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **28.03.1984**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.10.1984**

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

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

31.03.1983 CH 1790/83-9 30.12.1983 CH 6986/83-7

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Ciba-Geigy AG, Klybeckstrasse 141, 4002 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Schweizer, Ernst, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Frei, Jörg, Hölstein, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

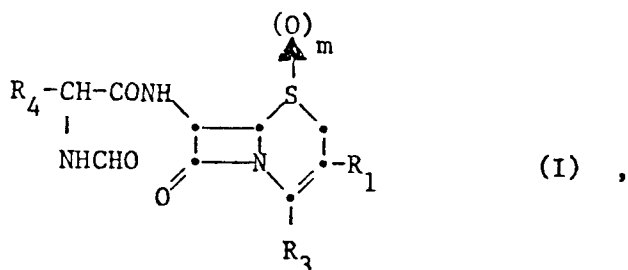
7 -asyyliamido-3-kefem-4- karboksyylihappoyhdisteet, menetelmä niiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet ja viimeainittujen käyttö.

7 -acylamido-3-cefem-4- karboxylsyraföreningar, förfarande för deras framställning, dessa föreningar innehållande farmaceutiska preparat samt användning av de sistnämnda.

7β-asyyliamido-3-kefem-4-karboksyylihappoyhdisteet, menetelmä niiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitä sisältävät valmisteet ja viimeksimainittujen käyttö - 7β-axylamido-3-cefem-4-karboxylsyrafiöreningar, förfarande för deras framställning, 5 dessa föreningar innehållande farmaceutiska preparat samt användning av de sistnämnda

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat uudet 7β-asyyliamido-3-kefem-4-karboksyylihappo-yhdisteet, menetelmä niiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset 10 valmisteet ja näiden yhdisteiden käyttö lääkeaineina ja farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi sekä uudet väli tuotteet ja menetelmä niiden valmistamiseksi.

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat kaavan I



mukaiset 7β-asyyliamido-3-kefem-4-karboksyylihappo-yhdisteet, 15 jossa kaavassa m on nolla, yksi tai kaksi, R₁ merkitsee vetyä, alempialkyyliä, alempialkenyyliä, alempi alkoksia, halogeenia, kaavan -CH₂-R₂ mukaista ryhmää, jossa R₂ on vapaa, esteröity tai eetteröity hydroksi- tai merkaptoryhmä, atsid- tai ammonioryhmä, tai kaavan -CH=CHR₂ mukais- 20 ta ryhmää, jossa R₂ on eetteröity merkaptoryhmä, R₃ merkitsee karboksia tai suojattua karboksia, ja R₄ merkitsee heterosyklyyliä, joka on yhdestä C-atomistaan sidottu 7β-sivuketjun 2-C-atomiin, sekä niiden stereoisomeerit, näiden stereosiomeerien seokset, 25 niiden hydraatit ja suolat, menetelmät niiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet ja näiden yhdisteiden käyttö lääkeaineina tai farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi.

Esillä olevan keksinnön selityksessä merkitsee käsite 30 "alempi", jota käytetään ryhmien tai tähteiden yhteydessä,

esim. alempialkyyli, alempialkyleeni, alempialkoksi, alempialkanoyyli jne., että näin nimitetyt ryhmät tai tähteet, mikäli toisin ei ole esitetty, sisältävät korkeintaan 7 ja mieluummin korkeintaan 4 C-atomia.

- 5 Kaavan I mukaisissa yhdisteissä m on ensisijassa nolla. Mikäli m on yksi, voi 1-oksidoryhmä olla α - tai β -asemassa. Voi esiintyä myös kaavan I mukaisten yhdisteiden seos, jossa 1-oksidoryhmä on molemmissa asemassa.

10 Substituoidun -NHCHO aminoryhmän ja tähteen R_4 sisältävän 7β -sivuketjun 2-hiiliatomilla on R- tai S-kondiguraatio. Kaavaan I sisältyvät 2R-, 2S- ja 2R,S-yhdisteet, jolloin parhaimpina pidetään 2S-yhdisteitä.

Alempialkyyli R_1 sisältää 1-4 C-atomia ja se on esimerkiksi etyyli, propyyli, butyyli tai etenkin metyyli.

- 15 Alempialkenyyli R_1 sisältää 1-4 C-atomia ja se on esimerkiksi vinyyli tai allyyli.

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

- 20 Halogeeni R_1 on fluori, bromi, jodi tai mieluummin kloori. Esteröity hydroksi tai merkaptto R_2 on esim alifaattisella karboksyylihapolla, asyyllillä, esim. alempialkanoyyllillä, esim. asetyyllillä substituoidulla alifaattisella karboksyylihapolla, karbamiinihapolla tai substituoidulla karbamiinihapolla esteröity hydroksi- tai merkaptoryhmä ja se on esimerkiksi alempialkanoyylioksi, esim. formyylioksi tai asetoksi, alempialkanoyylialempialkanoyylioksi, esim. asetasetoksi, karbamoyylioksi tai substituoitua karbamoyylioksi tai vast. alempialkanoyylitio, esim. asetyylitio, karbamoyylitio tai substituoitu karbamoyylitio.

- 30 Karbamoyylioksi tai karbamoyylitio R_2 voi olla esimerkiksi alempialkyyllillä, esim. metyyllillä tai etyyllillä, tai halogeenilla, esim. kloorilla tai alempialkanoyylioksi, esim. asetoksilla, substituoidulla alempialkyyllillä, esim. 2-kloorietyyllillä tai 2-asetoksietyyllillä substituoitu ja se on
35 esimerkiksi metyyli- tai dimetyylikarbamoyylioksi, etyyli-

tau dietyylikarbamoyylioksi, 2-kloorietyylikarbamoyylioksi, 2-asetoksietyylikarbamoyylioksi tai vast. metyyli- tai dietyylikarbamoyylitio.

5 Eetteröity hydroksi tai merkpto R_2 on esim. alifaattisella hiilivetytähteellä eetteröity ja se on esimerkiksi 1-4 C-atomia sisältävä alempialkoksi, esim. metoksi tai etoksi, tai 1-4 C-atomia sisältävä alempialkyyllitio, esim. metyyllitio.

10 Eetteröity merkpto R_2 on mieluummin substituoimaton tai substituoitu, monosyklinen, aromaattinen tai bisyklinen, aromaattinen tai osittain tyydytetty heterosyklyyllitio, joka sisältää vähintään yhden C-atomin ja on yhdistetty yhdestä C-atomistaan rikkiin, esim. monosyklinen, aromaattinen, viise tai kuusi rengasatomia, 1-4 typpiatomia tai yhden happi- tai rikkiatomin ja mahdollisesti 1-3 typpiatomia sisältävät heterosyklyyllitio tai bisyklinen, aromaattinen, viisi tai kuusi atomia rengasta kohden, 1-5 typpiatomia ja mahdollisesti yhden happi- tai rikkiatomin sisältävä heterosyklyyllitio.

20 Heterosyklyyllitior ryhmässä R_2 olevan heterosykli on etenkin substituoimaton tai substituoitu, monosyklinen, aromaattinen, viisi- tai kuusijäseninen diatsa-, triatsa-, tetratsa-, tiatsa-, tiadiatsa-, tia-, oksatsa- tai oksadiatsa-syklyyli tai substituoimaton tai substituoitu bisyklinen, 25 aromaattinen, viisi tai kuusi rengasatomia rengasta kohden sisältävä atsa-, diatsa-, triatsa-, tetratsa-, pentatsa-, tiatsa- tai oksatsabisyklyyli.

Näiden heterosylien substituentteina ovat esimerkiksi alempialkyyli, esim. tyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-bu- 30 tyyli, isobutyyli tai tert.-butyyli, etenkin metyyli, joka voi olla substituoitu esimerkiksi hydroksilla, esteröidyllä hydroksilla, esim. alempialkanoyylioksilla, esim. asetoksilla, tai halogeenilla, esim. fluorilla tai kloorilla, alempialkyylifosfonyyllillä, esim. metyyli- tai etyylifosfonyyllillä, 35 dialempialkyylifosfonyyllillä, esim. dimetyyli- tai dietyyli-

fosfonyylillä, karboksilla, sulfolla, esteröidyillä karboksilla, esim. alempialkoksikarbonyylillä, esim. etoksikarbonyylillä, sulfoaminolla, sulfamoyylillä, aminolla, alempialkyyliaminolla, esim. metyyli- tai etyyliaminolla, dialempialkyyliaminolla, esim. dimetyyliaminolla tai dietyyliaminolla, asyyliaminolla, esim. alempialkanoyyliaminolla, esim. asetyyliaminolla, tai karboksilla tai halogeenilla, esim. kloorilla, substituoidulla alempialkanoyyliaminolla, esim. karboksiasetyyliaminolla tai klooriasetyyliaminolla, syaanilla, sekä tetratsolyylillä, esim. 1H-tetratsol-5-yyllillä.

Tällaisia substituoituja alempialkyyliähteitä ovat esimerkiksi hydroksialempialkyyli, esim. hydroksimetyyli (C-atomiin sidottu) tai 2-hydroksietyyli, asetoksialempialkyyli, esim. asetoksimetyyli tai 2-asetoksietyyli, halogeenialempialkyyli, esim. kloorimetyyli, 2-kloorietyyli, 2,2,2-trikloorietyyli tai trifluorimetyyli, alempialkyylifosfonoalempialkyyli, esim. etyylifosfonometyyli, dialempialkyylifosfonoalempialkyyli, esim. dietyylifosfonometyyli, karboksialempialkyyli, esim. karboksimetyyli tai 2-karboksietyyli, sulfoalempialkyyli, esim. sulfometyyli tai 2-sulfoetyyli, alempialkoksikarbonyylialempialkyyli, esim. etoksikarbonyyli-metyyli tai 2-etoksikarbonyylietyyli, sulfamoyylialempialkyyli, esim. sulfamoyylimetyyli tai 2-sulfamoyylietyyli, aminoalempialkyyli, esim. aminometyyli (C-atomiin sidottu) tai 2-aminoetyyli, alempialkyyliaminoalempialkyyli, esim. 2-metyyliaminoetyyli, dialempialkyyliaminoalempialkyyli, esim. dimetyyliaminometyyli tai 2-dimetyyliaminoetyyli, alempialkanoyyliaminoalempialkyyli, esim. 2-asetyyliaminoetyyli, karboksialempialkanoyyliaminoalempialkyyli, esim. 3-karboksipropionyyliaminoetyyli tai 2-karboksiasetyyliaminoetyyli, tai halogeenialempialkanoyyliaminoalempialkyyli, esim. 3-klooripropionyyliaminoetyyli tai 2-klooriasetyyliaminoetyyli, sekä tetratsoyylialempialkyyli, esim. 1H-tetratsol-5-yyli-metyyli tai 2-(1H-tetratsol-5-yyli)-etyyli.

Muita heterosyklin substituentteja ovat alempialkenyyli, esim. vinyyli tai allyyli, aryyli, esim. fenyyli, tai halogeeni, esim. fluori, kloori tai bromi, sekä heterosyklin

C-atomiin sidottu amino, substituoitu amino, esim. alempialkyyllillä, esim. metyyllillä tai etyyllillä mono- tai disubstituoitu amino, esim. metyyliamino tai dimetyyliamino, asyyliamino, esim. alempialkanoyyliamino, esim. asetyyliamino, tai alempialkyylisulfonyyliamino, esim. mesyyliamino, tai halogeenilla, esim. kloorilla tai karboksilla substituoitu alempialkanoyyliamino, esim. 3-klooripropionyyliamino tai 3-karboksipropionyyliamino, nitro, hydroksi, alempialkoksi, esim. metoksi tai etoksi, karboksi, esteröity karboksi, esim. alempialkoksikarbonyyli, esim. metoksikarbonyyli tai etoksikarbonyyli, amidoitu karbonyyli, esim. karbamoyyli, mono- tai dialempialkyylikarbamoyyli, esim. metyylikarbamoyyli tai dimetyylikarbamoyyli, tai syaani, sekä oksi tai oksido.

Substituoitu tai substituoimaton, monosyklinen, aromaattinen viisi-jäseninen heterosyklyylitio on mieluummin imidatsolyylitio, esim. imidatsol-2-yylitio, triatsolyylitio, esim. 1H-1,2,3-triatsol-4-yylitio tai 1H-1,2,4-triatsol-3-yylitio, alempialkyyllillä, esim. metyyllillä ja/tai fenyyllillä substituoitu triatsolyylitio, esim. 1-metyyli-1H-1,2,3-triatsol-4-yylitio, 5-metyyli-1H-1,2,4-triatsol-3-yylitio tai 4,5-dimetyyli-1,2,4-triatsol-3-yylitio, tetratsolyylitio, esim. 1H-tetratsol-5-yylitio, alempialkyyllillä, esim. metyyllillä tai etyyllillä, tai substituoitulla alempialkyyllillä, esim. etyyli- tai dietyylifosfometyyllillä, karboksime-tyyllillä, 2-karboksietyyllillä, sulfometyyllillä, 2-sulfoetyyllillä, 2-dimetyyliaminoetyyllillä, syaanimetyyllillä, tai tetratsolyylimetyyllillä substituoitu tetratsolyylitio, esim. 1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-etyyli- tai 1-dietyylifosfonyylimetyyli-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-karboksime-tyyli-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-(2-karboksietyyli)-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-(2-sulfoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-syaanimetyyli-1H-tetratsol-5-yyli-
tatio tai 1-(1H-tetratsol-5-yyylimetyyli)-1H-tetratsol-5-yyli-
tatio, esim. tiatsol-2-yylitio, tai karboksialem-
pi-alkyyllillä, esim. karboksime-tyyllillä, ja/tai alempialkyyllil-
lä, esim. metyyllillä substituoitu tiatsolyylitio, esim. 4-

metyyli-5-karboksimetyyllitiatsol-2-yylitio tai 4,5-dimetyyli-tiatsol-2-yylitio, isotiatsolyylitio, esim. isotiatsol-3-, -4- tai -5-yylitio, diadiatsolyylitio, esim. 1,2,3-tiadiatsol-4- tai -5-yylitio, 1,3,4-tiadiatsol-2-yylitio, 1,2,4-tiadiatsol-3- tai -5-yylitio tai 1,2,5-tiadiatsol-3-yylitio, alempialkyyllillä, esim. metyyllillä substituoitu tiadiatsolyylitio, esim. 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yylitio, tiatriatsolyylitio, esim. 1,2,3,4-tiatriatsol-5-yylitio, oksatsolyylitio, esim. oksatsol-2-, -4- tai -5-yylitio, alempialkyyllillä, esim. metyyllillä substituoitu oksatsolyylitio, esim. 4-metyylioksatsol-5-yylitio, alempialkyyllillä, esim. metyyllillä substituoitu isoksatsolyylitio, esim. 3-metyyli-5-isoksatsolyylitio, oksadiatsolyylitio, esim. 1,2,4-oksa-diatsol-5-yylitioa, tai alempialkyyllillä, esim. metyyllillä substituoitu oksadiatsolyylitio, esim. 2-metyyli-1,3,4-oksa-diatsol-5-yylitio.

Substituoimaton tai substituoitu, monosyklinen, aromaattinen kuusi-jäseninen heterosyklyylitio on mieluummin 5,6-dioksotetrahydro-as-triatsinyylitio, joka voi olla substituoitu alempialkyyllillä, esim. metyyllillä, karboksialempialkyyllillä, esim. karboksimetyyllillä tai sulfoalempialkyyllillä, esim. sulfometyyllillä, esim. 1- tai 2-metyyli-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitio, 4-metyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitio, 1- tai 2-karboksimetyyli-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitio, 4-karboksimetyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitio, 1-tai 2-sulfometyyli-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitio tai 4-sulfometyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitio tai niiden tautomeeri.

Substituoimaton tai substitutoitu, bisyklinen, aromaattinen, viisi tai kuusi rengasatomia rengasta kohden sisältävä heterosyklyylitio on mieluummin indolyylitio, alempialkyyllillä, esim. metyyllillä substituoitu indolyylitio, esim. indol-2-yylitio tai N-metyyli-indol-2-yylitio, isoindolyylitio, esim. isoindol-2-yylitio, kinolyylitio, esim. 2-kinol-, -4- tai -8-yylitio, bentsimidatsolyylitio, alempialkyyllillä, esim.

metyyllillä, tai karboksialempialkyyllillä, esim. karboksime-
 tyyllillä substituoitu bentsimidatsolyylitio, esim. 1-metyy-
 li-, 1-karboksिमetyyli- tai 1-(2-karboksietyyli)-bentsimi-
 datsol-2-yylitio, bentstriatsolyylitio, alempialkyyllillä,
 5 esim. metyyllillä, tai karboksialempialkyyllillä, esim. kar-
 boksимetyyllillä substituoitu bentstriatsolyylitio, esim. 1-
 metyyli- tai 1-karboksимetyyli-1H-bentso(d)-triatsol-5-yyli-
 tio, tetratsolopyridatsinyylitio tai alempialkyyllillä, esim.
 metyyllillä tai etyyllillä, karboksilla, karboksialempialkyy-
 10 lillä, esim. karboksимetyyllillä, karbamoyyllillä, alempialkyy-
 likarbamoyyllillä, esim. metyylikarbamoyyllillä, dialempialkyy-
 likarbamoyyllillä, esim. dimetyylikarbamoyyllillä, aminolla,
 alempialkyyliaminolla, esim. metyyliaminolla, dialempialkyy-
 liaminolla, esim. dimetyyliaminolla tai dietyyliaminolla
 15 substituoitu tetratsolopyridatsinyylitio, esim. 8-metyyli-,
 8-etyyli-, 8-karboksi-, 8-karboksимetyyli-, 8-(2-karboksi-
 etyyli)-, 8-karbamoyyli-, 8-metyylikarbamoyyli-, 8-dimetyy-
 likarbamoyyli-, 8-amino-, 8-dimetyyliamino- tai 8-dietyyliami-
 notetratsolo-(1,5-b)-pyridatsin-6-yylitio.

20 Ammonioryhmä R_2 on johdettu tertiäärisestä, alifaatti-
 sesta tai aromaattisesta typpiämäksistä siten, että kyseinen
 emäs on sidottu typpiatomistaan kefemrakenteen 3-asemassa ole-
 vaan metyleeniryhmään.

Tertiäärisestä, alifaattisesta typpiämäksistä johdettu
 25 ammonioryhmä R_2 on esim. trialempialkyyliammonio, esim. tri-
 metyyli- tai trietyyliammonio.

Aromaattisesta typpiämäksistä johdettu ammonioryhmä R_2
 muodostetaan esim. substituutumattomasta tai substituoidus-
 ta, 1-3 typpiatomia ja kaikkiaan 5 tai 6 rengasatomia sisäl-
 30 tävästä aromaattisesta heterosyklistä ja se on esimerkiksi
 1-pyratsolio, alempialkyyllillä, esim. metyyllillä tai etyyllil-
 lä, alempialkenyylillä, esim. vinyyllillä tai allyyllillä, kar-
 boksialempialkyyllillä, esim. karboksимetyyllillä, alempialkok-
 sikarbonsyylialempialkyyllillä, esim. metoksikarbonsyylimetyy-
 35 lillä, sulfoalempialkyyllillä, esim. sulfometyyllillä, amino-
 alempialkyyllillä, esim. 2-aminoetyyllillä, tai dialempialkyy-
 liaminoalempialkyyllillä, esim. 2-dimetyyliaminoetyyllillä,

2-asemassa substituoitu 1-pyratsolio, esim. 2-metyyli- tai 2-etyyli-1-pyratsolio, 2-allyyli- tai 2-vinyylipyratsolio, 2-sulfometyyli-1-pyratsolio, 2-(2-aminoetyyli)-1-pyratsolio, tai 2-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1-pyratsolio, 1-triatsolio, 5 alempialkyyllillä, esim. metyyllillä tai etyyllillä, karboksi-alempialkyyllillä, esim. karboksimetyyllillä tai dialempialkyyliaminoalempialkyyllillä, esim. 2-dimetyyliaminoetyyllillä 3-asemassa substituoitu 1-triatsolio, esim. 3-metyyli-1-triatsolio, 3-karboksimetyyli-1-triatsolio tai 3-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1-triatsolio, pyratsinio, pyrimidinio, pyrat- 10 sinio tai alempialkyyllillä, esim. metyyllillä, halogeenilla, esim. kloorilla, aminolla, alempialkyyliaminolla, esim. metyyliaminolla, dialempialkyyliaminolla, esim. dimetyyliami- nolla, hydroksialempialkyyliaminolla, esim. 2-hydroksietyy- 15 liaminolla, tai dihydroksialempialkyyliaminolla, esim. di-(2-hydroksietyyli)-aminolla substituoitu pyratsinio, pyrimidinio tai pyridatsinio, esim. 2- tai 3-metyyli-, 2- tai 3-kloori-, 2- tai 3-amino- tai 2- tai 3-di-(2-hydroksietyyli)-aminopy- ratsinio, 2-metyylipyrimidinio, 3-metyylipyridatsinio tai 3- 20 klooripyridatsinio.

Aromaattisesta, 1-3 typpiatomia ja kaikkiaan 5 tai 6 rengasatomia sisältävästä heterosyklistä johdettu ammonioryh- mä R_2 on mieluummin pyridinio tai alempialkyyllillä, esim. me- tyyllillä, karbamoyyllillä, alempialkyylikarbamoyyllillä, esim. 25 metyylikarbamoyyllillä, hydroksialempialkyyllillä, esim. hyd- roksimetyyllillä, alempialkoksialempialkyyllillä, esim. metok- simetyyllillä, syaanialempialkyyllillä, esim. syaanimetyyllillä, karboksialempialkyyllillä, esim. karboksimetyyllillä, sulfo- alempialkyyllillä, esim. 2-sulfoetyyllillä, karboksialempialke- 30 nyllillä, esim. 2-karboksivinyyllillä, karboksialempialkyyli- tiolla, esim. karboksimetyyllitiolla, tiokarbamoyyllillä, ha- logeenilla, esim. bromilla tai kloorilla, karboksilla, sul- folla tai syaanilla mono- tai disubstituoitu pyridinio, esim. alempialkyyli- pyridinio, esim. 2-, 3- tai 4-metyylipyridinio 35 tai 2-, 3- tai 4-etyylipyridinio, karbamoyylipyridinio, esim. 3- tai 4-karbamoyylipyridinio, alempialkyylikarbamoyylipyri- dinio, esim. 3- tai 4-metyyliekarbamoyylipyridinio, dialempi-

alkyylikarbamoyylipyridinio, esim. 3- tai 4-dimetyylikarbamoyylipyridinio, hydroksialempialkyyylipyridinio, esim. 3- tai 4-hydroksimetyylipyridinio, alempialkoksialempialkyyli-
 5 kyyli- pyridinio, esim. 4-metoksimetyylipyridinio, syaanialempi-
 alempialkyyli- pyridinio, esim. 3-syaanimetyylipyridinio, karboksi-
 alempialkyyli- pyridinio, esim. 3-karboksimetyylipyridinio, sulfoalempialkyyli- pyridinio, esim. 4-(2-sulfoetyylipyridinio),
 karboksialempialkenyylipyridinio, esim. 3-(2-karboksiviny-
 10 li)-pyridinio, karboksialempialkyyli- tiopyridinio, esim. 4-
 karboksimetyyli- tiopyridinio, tiokarbamoyylipyridinio, esim. 4-tiokarbamoyylipyridinio, halogeenipyridinio, esim. 3-bromi-
 tai 4-bromipyridinio, karboksipyridinio, esim. 3- tai 4-kar-
 boksipyridinio, sulfopyridinio, esim. 3- tai 4-sulfopyridi-
 15 nio, syaanipyridinio, esim. 3-syaanipyridinio, karboksialem-
 pi- alkyyli- karbamoyylipyridinio, esim. 3-karboksimetyyli-4-
 karbamoyylipyridinio, aminokarbamoyylipyridinio, esim. 2-
 amino-5-karbamoyylipyridinio, karboksikarbamoyylipyridinio,
 esim. 3-karboksi-4-karbamoyylipyridinio, syaanihalogeenime-
 20 tyyli- pyridinio, esim. 3-syaani-4-trifluorimetyylipyridinio,
 amino- karboksipyridinio, esim. 2-amino-3-karboksipyridinio,
 tai alempialkoksi- iminoalempialkyyli- lillä, esim. metoksi- imi-
 nometyyli- lillä tai 1-metoksi- iminoetyyli- lillä monosubstituoitu
 pyridinio, esim. 3- tai 4-metoksi- iminometyyli- pyridinio tai
 3- tai 4-(1-metoksi- iminoetyyli)-pyridinio.

25 Aromaattisesta tyypiemäksessä johdettu aminoryhmä R_2 ,
 esim. pyridinio voi olla myös alempialkyleenillä, esim. ety-
 leenillä, 1,3-propyleenillä tai 1,4-butyleenillä, tai alem-
 pi- alkenyleenillä, esim. 1,3-propenyleenillä tai 1,4-but-1-
 tai but-2-enyyli- lillä disubstituoitu. Nämä substituentit voi-
 30 vat olla puolestaan hydroksilla, alempialkoksilla, esim. me-
 toksilla, tai halogeenilla, esim. kloorilla substituoituja.
 Tällainen ammonioryhmä on esimerkiksi 3,4- ja mieluummin 2,3-
 syklobuteno-, -syklopenteno- tai -sykloheksenopyridinio.

Aromaattisesta tyypiemäksessä johdettu ammonioryhmä R_2
 35 esim. pyridinio voi olla myös viisi- tai kuusijäsenisen, tyy-
 dytetyn tai tyydyttämättömän, esim. osittain tyydytetyn tai
 aromaattisen heterosyklin, esim. tetrahydropyranin tai -fu-

raanin, dihydropyraanin tai -furaanin, pyraanin, furaanin tai tiofeenin sekä bentseenin kanssa kondensoitu.

Bentseenillä kondensoitu pyridinio on esim. kinolinio tai isokinolinio, joka voi olla substituoitu aminolla, alem-
 5 pialkyyliaminolla, esim. metyyliaminolla, dialempialkyyli-
 aminolla, esim. dimetyyliaminolla, hydroksilla, alempialkok-
 silla, esim. metoksilla, halogeenilla, esim. kloorilla, alem-
 pialkyyllillä, esim. metyyllillä, syaanilla, trifluorimetyyllil-
 lä, sulfolla, sulfamoyyllillä, karboksilla, alempialkoksikar-
 10 bonyyllillä, esim. etoksikarbonyyllillä, hydroksialempialkyy-
 lillä, esim. hydroksimetyyllillä, alempialkanoyyllillä, esim.
 formyylillä tai asetyyllillä, tiokarbamoyyllillä, karbamoyyllil-
 lä tai alempialkoksi-iminoalempialkyyllillä, esim. metoksi-
 iminometyyllillä tai 1-metoksi-iminoetyyllillä, esim. 3-, 4-,
 15 5- tai 7-aminokinolinio tai -isokinolinio, 3-, 4-, 5- tai 7-
 hydroksikinolinio tai -isokinolinio, 3-, 4- tai 5-metyyliki-
 nolinio tai -isokinolinio, 3-, 4- tai 5-karbamoyylikinolinio
 tai -isokinolinio, 3-, 4- tai 5-metoksi-iminokinolinio tai
 -isokinolinio tai 3-, 4- tai 5-(1-metoksi-iminoetyyli)-kino-
 20 linio tai -isokinolinio.

Ammonioryhmä R_2 on ensisijassa pyridinio tai hydroksi-
 alempialkyyllillä, esim. hydroksimetyyllillä, karboksilla, kar-
 boksialempialkyyllillä, esim. karboksimetyyllillä, halogeenil-
 la, esim. kloorilla tai bromilla, karbamoyyllillä tai alempi-
 25 alkyleenillä substituoitu sekä bentseenillä kondensoitu py-
 ridinio, esim. 3- tai 4-hydroksimetyylipyridinio, 4-karbok-
 sipyridinio, 3- tai 4-karboksimetyylipyridinio, 3- tai 4-
 klooripyridinio, 3- tai 4-bromipyridinio tai 3- tai 4-karba-
 moyylypyridinio, 2,3-syklopentenopyridinio tai kinolinio.

Kaavan $-CH=CH-R_2$ mukaisessa ryhmässä eetteröidyllä mer-
 30 kptoryhmällä R_2 on edellä mainitut mekritykset, esim. hete-
 rosyklyylitio, ja se merkitsee mieluummin alempialkoksilla,
 esim. metoksilla substituoitua 5,6-dioksotetrahydro-as-tri-
 atsinyylitioa, esim. 4-metoksi-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-
 35 as-triatsin-3-yylytioa.

Suojattu karboksi R_3 on jollakin seuraavissa esitetyl-
 lä karboksisuojaryhmällä esteröity karboksi, etenkin fysio-

logisissa olosuhteissa lohkaistava, esteröity karboksi.

Fysiologissa olosuhteissa lohkaistava, esteröity karboksiryhmä R_3 on ensisijassa asyylioksialempialkoksikarbonyyliryhmä, jossa asyyli merkitsee esim. orgaanisen karboksyylihapon, hiilihappomonoesterin tai aminohapon asyyli-ryhmää, tai jossa asyylioksialempialkoksi, esim. asyylioksimetoksi muodostaa laktonin tähteen.

Asyyli on mieluummin mahdollisesti haarautuneen alempialkaanikarboksyylihapon asyyli-ryhmä, mahdollisesti haarautuneella alempialkyyllillä monoesteröidyn hiilihapon asyyli-ryhmä tai mahdollisesti haarautuneen α -aminoalempialkaanikarboksyylihapon asyyli-ryhmä.

Fysiologisissa olosuhteissa lohkaistava, esteröity karboksi R_3 on mieluummin alempialkanoyylioksialempialkoksikarbonyyli, esim. alempialkanoyylioksimetoksikarbonyyli tai alempialkanoyylioksietoksikarbonyyli, esim. asetoksimetoksikarbonyyli, pivaloyylioksimetoksikarbonyyli tai 1-propionyylioksietoksikarbonyyli, alempialkoksikarbonyylioksialempialkoksikarbonyyli, esim. 1-etoksikarbonyylioksietoksikarbonyyli tai tert.-butoksikarbonyylioksimetoksikarbonyyli, aminoalempialkanoyylioksimetoksikarbonyyli, etenkin α -aminoalempialkanoyylioksimetoksikarbonyyli, esim. glysylioksimetoksikarbonyyli, L-valyylioksimetoksikarbonyyli tai L-leusyylioksimetoksikarbonyyli, edelleen ftalidyylioksokarbonyyli, esim. 2-ftalidyylioksikarbonyyli, tai indanyylioksikarbonyyli, esim. 5-indanyylioksikarbonyyli.

Heterosyklyyli R_4 on yhdestä C-atomistaan sidottu 7β -sivukejtun 2-C-atomiin ja se on esimerkiksi substituoimaton tai substituoitua, aromaattinen, monosyklinen oksatsa-, tiatsa-, diatsa-, tiadiatsa-, triatsa- tai tetratsasyklyyli, esim. oksatsolyyli, esim. oksatsol-4-yyli, tiatsolyyli, esim. tiatsol-4-yyli, isotiatsolyyli, esim. isotiatsol-4- tai -4-yyli, imidatsolyyli, esim. imidatsol-4-yyli, tiadiatsolyyli, esim. 1,2,4-tiadiatsol-3-yyli, 1,2,5-tiadiatsol-3-yyli, tai 1,3,4-tiadiatsol-2-yyli, triatsolyyli, esim. 1,2,4-triatsol-3-yyli, tai tetratsolyyli, esim. tetratsol-5-yyli.

Heterosyklyylitähteen R_4 substituentit ovat samoja kuin

edellä heterosyklyyllitioryhmälle R_2 esitetyt substituentit.

Heterosyklyyli R_4 on mieluummin amino-oksatsolyyli, esim. 2-amino-oksatsol-4-yyli, aminotiatsolyyli, esim. 2-aminotiatsol-4-yyli, aminoimidatsolyyli, esim. 2-aminoimidatsol-4-yyli, aminotiadiatsolyyli, esim. 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli, hydroksitiadiatsolyyli, esim. 4-hydroksi-1,2,5-tiadiatsol-3-yyli, tai aminotriatsolyyli, esim. 5-amino-1,2,4-triatsol-3-yyli.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä esiintyvät funktionaaliset ryhmät, etenkin karboksi-, amino-, hydroksi- ja sulfo-ryhmät on suojattu mahdollisesti sellaisilla suojaryhmillä (conventional protecting groups), joita käytetään tavanomaisesti penisilliini-, kefalosporiini- ja peptidikemiassa ja joiden lohkaisussa 2-formamidoryhmä säilyy. Näiden suojaryhmien tarkoituksena on suojata kyseessä olevat funktionaaliset ryhmät ei-toivotuilta sivureaktioilta, kuten asyloinnilta, eetteröinniltä, esteröinniltä, hapetukselta, solvolyyysiltä jne. ja ne on voitava lohkaista helposti miedoissa olosuhteissa, so. välttämällä lohkaistu, esim. solvolyyttinen, pelkistyksen avulla tapahtuvan, fotolyyttinen tai myös entsyymaattinen lohkaistu sekä muut sivureaktiot.

Tällaisilla suojaryhmillä tapahtuvaa funktionaalisten ryhmien suojausta, itse suojaryhmiä sekä niiden lohkaisureaktioita on esitetty esimerkiksi julkaisuissa "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Lontoo ja New York 1973, Greene, Th. W. "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, "The Peptides", Vol. I, Schröder ja Lubke, Academic Press, Lontoon ja New York 1965 sekä "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4. painos, Bd. 15/1 Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Karboksiryhmä, esim. karboksiryhmä R_3 , edelleen tähteesä R_2 esiintyvä karboksiryhmä on suojattu tavanomaisesti esteröidyssä muodossa, jolloin esteriryhmä on lohkaistavissa miedoissa olosuhteissa selektiivisesti. Esteröidyssä muodossa suojattu karboksiryhmä on esteröity ensisijassa alempialkyyli-ryhmällä, joka on alempialkyyli-ryhmä 1-asemassa haarautunut tai alempialkyyli-ryhmä 1- tai 2-asemassa sopivilla

substituenteilla substituoitu.

Suojattu karboksiryhmä, joka on esteröity 1-asemassa haarautuneella alempialkyyli-ryhmällä, on esimerkiksi tert.-alempialkoksikarbonyyli, esim. tert.-butoksikarbonyyli, aryy-
 5 limetoksikarbonyyli, jossa on yksi tai kaksi aryyli- tai -ähdettä, joissa aryyli merkitsee mieluummin substituointia tai esim. alempialkyyli-ryhmällä, esim. tert.-alempialkyyli-ryhmällä, esim. tert.-butyyli-ryhmällä, alempialkoksilla, esim. metoksilla, hydroksilla, halogeenilla, esim. kloorilla, ja/tai nitrolla mono-, di- tai trisubstituoitua fenyyliä, esimerkiksi bentsyylioksikarbonyyli, mainituilla substituenteilla substituoitu bentsyylioksikarbonyyli, esim. 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli tai 4-metoksibentsyylioksikarbonyyli, difenyyli-
 10 metoksikarbonyyli tai mainituilla substituenteilla substituoitu difenyyli-
 15 metoksikarbonyyli, esim. di-(4-metoksifenyyli)-metoksikarbonyyli.

Suojattu karboksiryhmä, joka on esteröity 1- tai 2-asemassa sopivilla substituenteilla substituoidulla alempialkyyli-ryhmällä, on esimerkiksi 1-alempialkoksiaalempialkoksikarbonyyli, esim. metoksimetoksikarbonyyli, 1-metoksietoksikarbonyyli tai 1-etoksimetoksikarbonyyli, 1-alempialkyyli-
 20 tioalempialkoksikarbonyyli, esim. 1-metyyli-
 1-metoksimetoksikarbonyyli tai 1-etyyli-
 1-metoksimetoksikarbonyyli, aroyyli-
 25 metoksikarbonyyli, esim. 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, 2-bromietoksikarbonyyli tai 2-jodietoksikarbonyyli.

Karboksiryhmä voi olla suojattu myös orgaanisena silyylioksikarbonyyli-ryhmänä. Orgaaninen silyylioksikarbonyyli-ryhmä on esimerkiksi trialempialkyyli-
 30 silyylioksikarbonyyli. Silyylioksikarbonyyli-ryhmän piiatomi voi olla substituoitu myös kahdella alempialkyyli-ryhmällä, esim. metyyli-ryhmällä, ja kaavan I toisen molekylin karboksiryhmällä tai aminoryhmällä. Tällaisia suojaryhmiä sisältävät yhdisteet voidaan valmistaa käyttämällä dime-
 35 tyylidikloorisilaania silylointina.

Suojattu karboksiryhmä on mieluummin tert.-alempialkoksikarbonyyli, esim. tert.-butoksikarbonyyli, bentsyylioksi-

karbonyyli, 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli ja difenyyli-
metoksikarbonyyli.

Aminoryhmä, esim. tähteissä R_2 ja R_4 esiintyvä amino-
ryhmä voi olla suojattu esim. miedoissa olosuhteissa selek-
5 tiivisesti lohkaistavan asyyliamino-, eetteröidyn merkpto-
amino- tai silyyliaminoryhmän muodossa tai atsidoryhmänä.

Helposti lohkaistavassa asyyliaminoryhmässä asyyli on
esimerkiksi korkeintaan 10 hiiliatomia sisältävän orgaanisen
10 karboksyyli-ryhmän, etenkin substituoimattoman tai esim. ha-
logeenilla tai aryyli-ryhmällä substituoitun alempialkaanikarbok-
syyli-ryhmän tai substituoimattoman tai esim. halogeenilla,
alempialkoksilla tai nitrolla substituoitun bentsoehapon tai
hiilihappopuoliesterin asyyli-ryhmä.

Tällainen asyyli-ryhmä on esimerkiksi halogeenialem-
15 pialkanoyyli, esim. 2-halogeeniasetyyli, etenkin 2-kloori-, 2-
bromi-, 2-jodi-, 2,2,2-trifluori- tai 2,2,2-triklooriasetyy-
li, bentsooyli tai esim. halogeenilla, esim. kloorilla, alem-
pialkoksilla, esim. metoksilla tai nitrolla substituoitu bent-
sooyli, esim. bentsooyli, 4-klooribentsooyli, 4-metoksibent-
20 sooyli tai 4-nitrobentsooyli tai alempialkyyli-ryhmän 1-ase-
massa haarautunut tai 1- tai 2-asemassa sopivilla substituen-
teilla substituoitu alempialkoksikarbonyyli.

Alempialkyyli-ryhmän 1-asemassa haarautunut alempial-
koksikarbonyyli on esimerkiksi tert.-alempialkoksikarbonyyli,
25 esim. tert.-butoksikarbonyyli (BOC), aryyli-ryhmän oksikarbonyyli,
jossa on yksi tai kaksi aryyli-ryhmää, joissa aryyli merkit-
see mieluummin substituoimatonta tai esim. alempialkyyli-ryhmällä,
etenkin tert.-alempialkyyli-ryhmällä, esim. tert.-butyyli-ryhmällä, alem-
pialkoksilla, esim. metoksilla, hydroksilla, halogeenilla,
30 esim. kloorilla ja/tai nitrolla mono-, di- tai trisubstituoit-
ua fenyylia, esimerkiksi difenyyli-ryhmän oksikarbonyyli tai di-
(4-metoksifenyyli)-metoksikarbonyyli.

1- tai 2-asemassa sopivilla substituen-
teilla substituoitu alempialkoksikarbonyyli on esimerkiksi aroyyli-ryhmän oksik-
35 karbonyyli, esim. fenasyli-ryhmän oksikarbonyyli, 2-halogeenialem-
pialkoksikarbonyyli, esim. 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli,
2-bromietoksikarbonyyli tai 2-jodietoksikarbonyyli, tai 2-

(trisubstituoitu silyyli)-etoksikarbonyyli, jossa silyyliryhmä on substituoitu orgaanisilla tähteillä, esim. alempialkyyllillä, fenyylialempialkyyllillä tai fenyyllillä, esimerkiksi 2-trialempialkyyllisilyylietoksikarbonyyli, esim. 2-trimetyyllisilyylietoksikarbonyyli tai 2-(di-n-butyylimetyyllisilyyli)-etoksikarbonyyli, tai 2-trifenyyllisilyylietoksikarbonyyli.

Eetteröidyssä merkaptoaminoryhmässä eetteröity merkaptoryhmä on ensisijassa aryyllitio, esim. 4-nitrofenyyllitio.

Silyyliaminoryhmä on esimerkiksi trialempialkyyllisilyyliaminoryhmä, esim. trimetyyllisilyyliamino. Silyyliaminoryhmän piiatomi voi olla substituoitu myös vain kahdella alempialkyylliryhmällä, esim. metyylliryhmällä ja kaavan I toisen molekyylin aminoryhmällä tai karboksyylliryhmällä. Tällaisia suojaryhmiä sisältävät yhdisteet voidaan valmistaa esim. käyttämällä dimetyylidikloorisilaania silylointiaineena.

Aminoryhmä voi olla suojattu myös protonoidussa muodossa. Anioneiksi soveltuvat ensisijassa vahvojen epäorgaanisten happojen, kuten halogeenivetyhappojen anionit, esim. kloori- tai bromianioni, tai orgaanisten sulfonihappojen, kuten p-tolueenisulfonihapon anionit.

Suojattu aminoryhmä on mieluummin tert.-butoksikarbonyyliamino (BOC), 4-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino, difenyylietoksikarbonyyliamino, tai 2-halogeenialempialkoksikarbonyyliamino, esim. 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyliamino.

Hydroksiryhmä, esim. tähteessä R_2 esiintyvä hydroksiryhmä voi olla suojattu esimerkiksi asyylliryhmällä, esim. halogeenilla substituoitulla alempialkanoyyllillä, esim. 2,2-diklooriasetyyllillä, tai etenkin suojattujen aminoryhmien yhteydessä mainitulla hiilihappopuoliesterin asyyliähteellä. Parhaimpina pidetty hydroksisuojarahma on esimerkiksi 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli, orgaaninen silyylitähde, jossa on edellä mainittuja substituentteja, esim. trimetyyllisilyyli tai dimetyyli-n-butyylisilyyli, edelleen helposti lohkaistava eetteröivä ryhmä, kuten tert.-alempialkyyli, esim. tert.-butyyli, oksa- tai tiaalifaattinen tai -sykloalifaattinen hiilivetytähde, esimerkiksi 1-alempialkoksialempialkyyli tai 1-alempialkyyllitio-

alempialkyyli, esim. metoksimetyyli, 1-metoksietyyli, 1-etoksietyyli, metyyliitiometyyli, 1-metyyliitioetyyli tai 1-etyyliitioetyyli, tai 2-oksa- tai 2-tiasykloalkyyli, jossa on 5-7 rengasatomia, esim. 2-tetrahydrofuryyli tai 2-tetrahydropyranyyli, tai vastaava tia-analogi, sekä 1-fenyylialempialkyyli, esim. bentsyyli tai difenyylimetyyli, jolloin fenyyli-
 5 litähteet voivat olla halogeenilla, esim. kloorilla, alempi-alkoksilla, esim. metoksilla ja/tai nitrolla substituoituja.

Sulforyhmä, esim. tähteessä R_2 esiintyvä sulforyhmä
 10 on suojattu mieluummin tert.-alempialkyyli-ryhmällä, esim. tert.-butyyllillä, tai silyyli-ryhmällä, esim. trialempialkyyli-silyyllillä, Sulforyhmä voi olla suojattu esim. samoilla suojaryhmillä kuin karboksiryhmät.

Suolat ovat ensisijassa farmaseuttisesti sopivia tai
 15 käyttökelpoisia, ei-toksisia kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja.

Tällaisia suoloja muodostetaan esimerkiksi kaavan I mukaisissa yhdisteissä esiintyvistä happamista ryhmistä, esim. karboksi- tai sulforyhmistä ja ne ovat ensisijassa me-
 20 talli- tai ammoniumsuoloja, esimerkiksi alkalimetalli- tai maa-alkalimetalli-, esim. natrium-, kalium-, magnesium- tai kalsiumsuoloja, sekä ammoniumsuoloja, jotka muodostetaan ammoniakista tai sopivista orgaanisista amiineista, jolloin en-
 25 sisijassa suolanmuodostukseen tulevat kyseeseen alifaattiset, sykloalifaattiset, sykloalifaattis-alifaattiset tai aralifaattiset primääriset, sekundääriset tai tertiääriset mono-, di- tai polyamiinit, sekä heterosykliset emäkset. Tällaisia emäksiä ovat esimerkiksi alempialkyyliamiinit, esim. trietyyliamiini, hydroksialempialkyyliamiinit, esim. 2-hydroksietyyliamiini, bis-(2-hydroksietyyli)-amiini tai tris-(2-hydrok-
 30 sietyyli)-amiini, karboksyylihapojen emäksiset alifaattiset esterit, esim. 4-aminobentsoehappo-2-dietyyliaminoetyylies-
 35 teri, alempialkyleeniamiinit, esim. 1-etyylipiperidiini, sykloalkyyliamiinit, esim. disykloheksyyliamiini, tai bentsyyliamiinit, esim. N,N'-dibentsyylietyleenidiini, edelleen pyridiinityypiset emäkset, esim. pyridiini, kollidiini tai kinoliini.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä esiintyvät emäksiset ryhmät, esim. aminoryhmät voivat muodostaa happoadditiosuoloja, esim. epäorgaanisten happojen, esim. mineraalihappojen, kuten suolahapon, rikkihapon tai fosforihapon, tai sopivien orgaanisten karboksyyli- tai sulfonihappojen, esim. tyydyttämättömien karboksyylihappojen, esim. fumaarihapon tai maleiinihapon, hydroksihappojen, esim. maitohapon, viinihapon tai sitruunahapon, tai aromaattisten happojen, esim. salisyylihapon, sekä aminohappojen, kuten arginiinin ja lysiinin kanssa.

Jos kaavan I mukaisissa yhdisteissä esiintyy useita happamia ryhmiä, esim. kaksi karboksiryhmää, tai useita emäksisiä ryhmiä, esim. kaksi aminoryhmää, voidaan muodostaa mono- tai polysuoloja. Kun kaavan I mukaisissa yhdisteissä on vähintään yksi hapan ryhmä, esim. vapaa karboksiryhmä R_3 , ja vähintään yksi emäksinen ryhmä, esim. aminoryhmä tähteessä R_4 , nämä voivat esiintyä sisäisten suolojen muodossa, so. amfoteerisen ionin muodossa. Kaavan I mukaisissa yhdisteissä voi esiintyä yksi hapan ja yksi emäksinen ryhmä sisäisen suolan muodossa ja lisäksi happamia ja/tai emäksisiä ryhmiä esimerkiksi happoadditio- ja/tai emäsadditiosuolana.

Eristykseen ja puhdistukseen voidaan käyttää myös farmaseuttisesti sopimattomia suoloja. Terapeuttiseen käyttöön tulevat vain farmaseuttisesti käyttökelpoiset, ei-toksiset suolat, jotka ovat tästä syystä etusijalla.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa funktionaaliset ryhmät esiintyvät vapaassa muodossa ja karboksyyli-ryhmät mahdollisesti fysiologisesti lohkaistavassa esteröidyssä muodossa, ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset, ei-toksiset suolat ovat arvokkaita, antibioottisia vaikuttavia aineita, joita voidaan käyttää etenkin antibakteriaalisina antibiootteina.

Esimerkiksi ne vaikuttavat in vitro grampositiivisia ja gramnegatiivisia mikro-organismeja, mukaan lukien β -laktamaasia tuottavia heimoja vastaan, esim. kokkeja, kuten *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* ja *Neisseria gonorrhoea* vastaan n. 0,001 - n. 16 $\mu\text{g/}$

ml:n minimikonsentraatioissa, enterobakteereja, esim. *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae* ja *Pseudomonas aeruginosa* vastaan ja
 5 anaerobisia grampositiivisia ja gramnegatiivisia bakteereita, esim. *Bacteroides fragilis* tai *Clostridium perfringens* vastaan n. 0,001 - n. 8 µg/ml:n minimikonsentraatioissa.

Seuraavassa koeselostuksessa osoitetaan valittujen yhdisteiden avulla kaavan I mukaisten yhdisteiden vaikutus.

10 Koeselostus

Koeyhdisteet:

1. 3-asetoksimetyyli-7β-((2R,S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamido-asetamido)-3-kefem-4-karboksylihapponatriumsuola.
2. 3-karbamoyylioksimetyyli-7β-((2S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-
 15 2-formamido-asetamido)-3-kefem-4-karboksylihapponatriumsuola.
3. 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli)-7β-((2R,S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksylihapponatriumsuola.
4. 3-(1,2,3-tiadiatsol-5-yyliitiometyyli)-7β-((2S)-2-(2-amino-
 20 tiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksylihapponatriumsuola.

II. Kokeellinen:

- A. Koeyhdisteen antibioottinen aktiivisuus selvitettiin in vitro DST-agarissa agarlaimennusmenetelmällä (Ericsson, H.M.
 25 ja Sherris, S.C., 1971, Acta Path.Microb.Scand.Section B, Suppl. No 217, Bd. 1-90). Havaitut, testiorganismien kasvun vielä estävät minimikonsentraatiot (MIC = minimum inhibitory concentration) esitetään mikrogrammoina millilitraa kohden (µg/ml) testatuille yhdisteille taulukossa 1.

30 III. Koetulokset:

Taulukko: Antibioottinen aktiivisuus (in vitro)

Koe- yhdis- te	MIC [$\mu\text{g/ml}$]				
	Neisseria gonorrhoeae 1317/4	Escherichia coli 205	Klebsiella pneumoniae 327	Proteus mirabilis 774	Staphylococcus aureus 108
1	0,001	0,002	0,002	0,01	1
2	0,001	0,005	0,005	0,01	1
3	0,001	0,002	0,01	0,01	2
4	0,002	0,002	0,002	0,002	0,2

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa funktionaaliset ryhmät on suojattu, käytetään lähtömateriaaleina kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa funktionaaliset ryhmät esiintyvät vapaassa muodossa tai fysiologisesti loh-
5 kaistavassa muodossa.

Esillä olevan keksinnön kohteena on etenkin sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa funktionaaliset ryhmät esiintyvät vapaassa muodossa tai fysiologisesti lohkaistavas-
sa suojatussa muodossa, ja niiden farmaseuttisesti sopivat
10 suolat, koska pääasiassa näillä yhdisteillä on esitetty vai-
kutukset ja niitä voidaan käyttää esitettyyn tarkoitukseen.

Keksinnön kohteena ovat etenkin kaavan I mukaiset yhdis-
teet, joissa m on nolla, R_1 merkitsee vetyä, alempialkyyliä,
alempialkoksia, halogeenia tai kaavan $-\text{CH}_2-\text{R}_2$ mukaista ryhmää,
15 jossa R_2 on alempialkanoyylioksi, karbamoyylioksi, substituoit-
maton tai substituoitu monosyklinen, aromaattinen tai bisyk-
linen, aromaattinen tai osittain tyydytetty heterosyklyyli-
tio, joka sisältää vähintään yhden C-atomin ja on yhdistetty
yhdestä C-atomistaan rikkiin, atsidon tai tertiäärisestä, ali-
20 faattisesta tai aromaattisesta typpiä sisältävään johdettu ammo-
nio, R_3 merkitsee karboksia tai fysiologisissa olosuhteissa
lohkaistavaa, esteröityä karboksia ja R_4 merkitsee substituoit-
matonta tai substituoitua, monosyklistä, aromaattista oksat-
sa-, tiatsa-, diatsa-, tiadiatsa-, triatsa- tai tetratsasyk-
25 lyyliä, sekä tällaisten suolanmuodostavia ryhmiä sisältävien
yhdisteiden farmaseuttisesti sopivat suolat.

Keksinnön kohteena ovat etenkin kaavan I mukaiset yh-
disteet ja tällaisten suolanmuodostavia ryhmiä sisältävien
yhdisteiden farmaseuttisesti sopivat suolat, joissa yhdis-

teissä m on nolla ja R_1 merkitsee vetyä, alempialkyyliä, esim. metyyliä, alempialkoksia, esim. metoksia, halogeenia, esim. klooria tai kaavan $-\text{CH}_2-\text{R}_2$ mukaista ryhmää, jossa R_2 on alempialkanoyylioksi, esim. asetoksi, karbamoyylioksi, substituoimaton tai substituoitu, monosyklinen, aromaattinen, viisi tai kuusi rengasjäsentä sisältävä heterosyklyylitio, jossa on 1-4 typpiatomia tai yksi happi- tai rikkiatomi ja mahdollisesti 1-3 typpiatmoa, tai bisyklinen, aromaattinen, viisi tai kuusi atomia rengasta kohden sisältävä heterosyklyylitio, jossa on 1-5 typpiatomia ja mahdollisesti yksi happi- tai rikkiatomi, atsidosta tai substituoimattomasta tai substituoitusta, 1-3 typpiatomia ja kaikkiaan 5 tai 6 rengastomia sisältävästä heterosyklistä muodostettu ammoniorhmä, R_3 merkitsee karboksia tai asyylioksiaalempialkoksikarboonyyliä ja R_4 merkitsee substituoimatonta tai substituoitua oksatsolyyliä, tiatsolyyliä, isotiatsolyyliä, imidatsolyyliä, taidiatsolyyliä, triatsolyyliä tai tetratsolyyliä.

Korostettavia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet ja tällaisten yhdisteiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat, joissa yhdisteissä m on nolla ja R_1 merkitsee vetyä tai kaavan $-\text{CH}_2-\text{R}_2$ mukaista ryhmää, jossa R_2 on alempialkanoyylioksi, esim. asetoksi, karbamoyylioksi, diatsa-, triatsa-, tetratsa-, tiatsa-, tiadiatsa-, oksatsa- tai oksadiatsasyklyylitio, jotka voivat olla alempialkyyllillä, esim. metyyllillä, dialempialkyyliaminoalempialkyyllillä, esim. dimetyyliaminometyyllillä tai 2-dimetyyliaminoetyyllillä, sulfoalempialkyyllillä, esim. sulfometyyllillä tai 2-sulfoetyyllillä, karboksiaalempialkyyllillä, esim. karboksimetyyllillä tai 2-karboksietyyllillä, karbamoyyllillä, syaanialempialkyyllillä, esim. syaanimetyyllillä, tetratsolyylialempialkyyllillä, esim. 1H-tetratsol-5-yylimeetyyllillä, tai oksolla substituoituja, atsidosta, pyridinio, alempialkyyllillä, esim. metyyllillä, karbamoyyllillä, alempialkyylikarbamoyyllillä, esim. metyylikarbamoyyllillä, hydroksiaalempialkyyllillä, esim. hydroksimetyyllillä, alempialkoksiaalempialkyyllillä, esim. metoksimetyyllillä, syaanialempialkyyllillä, esim. syaanimetyyllillä, karboksiaalempialkyyllillä, esim. karboksimetyyllillä, sulfoalempialkyyllillä, esim. 2-sulfoetyy-

lillä, karboksialempialkenyyllillä, esim. 2-karboksivinyyllillä, karboksialempialkyyllitiolla, esim. karboksimetyyllitiolla, tiokarbamoyyllillä, halogeenilla, esim. bromilla tai kloorilla, karboksilla, sulfolla tai syaanilla mono- tai disubstituoitu pyridinio, alempialkoksi-iminoalempialkyyllillä, esim. metoksi-iminometyyllillä tai 1-metoksi-iminoetyyllillä, tai alempialkyleenillä, esim. etyleenillä, 1,3-propyleenillä tai 1,4-butyleenillä monosubstituoitu pyridinio tai bentseenillä kondensoitu pyridinio, R_3 merkitsee karboksia, alempialkanoyylioksilaempialkoksikarbonyyliä, esim. alempialkanoyylioksimetoksikarbonyyliä, tai alempialkanoyylioksietoksikarbonyyliä, esim. asetoksimetoksikarbonyyliä, pivaloyylioksietoksikarbonyyliä tai 1-propionyylioksietoksikarbonyyliä, alempialkoksikarbonyylioksialempialkkoksikarbonyyliä, esim. 1-etoksikarbonyylioksietoksikarbonyyliä tai tert.-butoksikarbonyylioksimetoksikarbonyyliä, R_4 merkitsee amino-oksatsolyyliä, esim. 2-amino-oksatsol-4-yyliä, aminotiatsolyyliä, esim. 2-aminotiatsol-4-yyliä, aminotiadiatsolyyliä, esim. 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyliä, hydroksitiadiatsolyyliä, esim. 4-hydroksi-1,2,5-tiadiatsol-3-yyliä, tai aminotriatsolyyliä, esim. 5-amino-1,2,4-triatsol-3-yyliä.

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat pääasiassa kaavan I mukaiset yhdisteet, tällaisten yhdisteiden stereoisomeerit, näiden stereoisomeerien seokset ja farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat, joissa yhdisteissä m on nolla ja R_1 merkitsee vetyä tai kaavan $-CH_2-R_2$ mukaista ryhmää, jossa R_n on alempialkanoyylioksi, esim. asetoksi, karbamoyylioksi, imidatsolyyllitio, esim. imidatsol-2-yyllitio, triatsolyyllitio, esim. 1H-1,2,3-triatsol-4-yyllitio tai 1H-1,2,4-triasol-3-yyllitio, alempialkyyllillä, esim. metyyllillä substituoitu triatsolyyllitio, esim. 1-metyyli-1H-1,2,3-triatsol-4-yyllitio, 5-metyyli-1H-1,2,4-triatsol-3-yyllitio tai 4,5-dimetyyli-1,2,4-triatsol-3-yyllitio, tetratsolyyllitio, esim. 1H-tetratsol-5-yyllitio, alempialkyyllillä, esim. metyyllillä, dialempialkyyliaminoalempialkyyllillä, esim. dimetyyliaminometyyllillä tai 2-dimetyyliaminoetyyllillä, sulfoalempialkyyllillä, esim. sulfometyyllillä tai 2-sulfoetyyllillä, karboksialempialkyyllillä,

lä, esim. karboksimetyylillä tai 2-karboksietyylillä, karbamoyylillä, syaanialempialkyyllillä tai tetratsolyylialempialkyyllillä, esim. 1H-tetratsol-5-yylimetyylillä substituoitu tetratsolyylitio, esim. 1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitio, 5 1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-(2-karboksietyyli)-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-(2-sulfoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-syaanimetyyli-1H-tetratsol-5-yylio, tai 1-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitio, tiatsolyylitio, esim. tiatsol-2-yyli-10 tioa, tai karboksialempialkyyllillä, esim. karboksimetyylillä, ja/tai alempialkyyllillä, esim. metyyllillä substituoitu tiatsolyylitio, esim. 4-metyyli-5-karboksimetyyli-tiatsol-2-yyli- tio tai 4,5-dimetyylitaitiol-2-yylitio, isotiatsolyylitio, 15 esim. isotiatsol-3-, -4- tai -5-yylitio, diadiatsolyylitio, esim. 1,2,3-tiadiatsol-4- tai -5-yylitio, 1,3,4-tiadiatsol-2-yylitio, 1,2,4-tiadiatsol-3- tai -5-yylitioa tai 1,2,5-tiadiatsol-3-yylitio, alempialkyyllillä, esim. metyyllillä substituoitu tiadiatsolyylitio, esim. 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-20 5-yylitio, tiatriatsolyylitio, esim. 1,2,3,4-tiatriatsol-5-yylitio, oksatsolyylitio, esim. oksatsol-2-, -4- tai -5-yyli- tio, alempialkyyllillä, esim. metyyllillä substituoitu oksatsolyylitio, esim. 4-metyylioksatsol-5-yylitioa, alempialkyyllil- lä, esim. metyyllillä substituoitu isoksatsolyylitio, esim. 25 3-metyyli-isoksatsol-5-yylitio, oksadiatsolyylitio, esim. 1,2,4-oksadiatsol-5-yylitio, tai alempialkyyllillä, esim. me- tyyllillä substituoitu oksadiatsolyylitio, esim. 2-metyyli- 1,3,4-oksadiatsol-5-yylitio, alempialkyyllillä, esim. metyyllil- lä substituoitu 5,6-dioksotetrahydro-as-triatsin-3-yylitio, 30 esim. 2-metyyli-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3- yylitio tai 4-metyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-tri- atsin-3-yylitio, atsidio, pyridinio tai hydroksialempialkyy- lillä, esim. hydroksimetyylillä, karboksilla, karboksialempi- alkyyllillä, esim. karboksimetyylillä, halogeenilla, esim. 35 kloorilla tai bromilla, karbamoyylillä tai alempialkyleenil- lä, esim. 1,3-propyleenillä substituoitu tai bentseenillä kondensoitu pyridinio, esim. 3- tai 4-hydroksimetyylipyridi-

nio, 4-karboksiipyridinio, 3- tai 4-karboksimetyyliipyridinio,
 3- tai 4-klooripyridinio, 3- tai 4-bromipyridinio, 3- tai 4-
 karbamoyyliipyridinio, 2,3-syklopentenopyridinio tai kinoli-
 nio, R_3 merkitsee karboksia, alempialkanoyylioksisalempialkok-
 5 sikarbonyyliä, esim. alempialkanoyylioksimetoksikarbonyyliä
 tai alempialkanoyylietoksikarbonyyliä, esim. asetoksimetok-
 sikarbonyyliä, pivaloyylioksimetoksikarbonyyliä tai 1-pro-
 pionyylioksietoksikarbonyyliä, alempialkoksikarbonyylioksi-
 alempialkoksikarbonyyli, esim. 1-etoksikarbonyylioksietoksi-
 10 karbonyyliä tai tert.-butoksikarbonyylioksimetoksikarbonyyliä,
 ja R_4 merkitsee amino-oksatsolyyliä, esim. 2-amino-oksatsol-
 4-yyliä, aminotiatsolyyliä, esim. 2-aminotiatsol-4-yyliä,
 aminotiadiatsolyyliä, esim. 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyliä,
 tai aminotriatsolyyliä, esim. 5-amino-1,2,4-triatsol-3-yyliä.
 15 Esillä olevan keksinnön kohteena ovat etenkin kaavan I
 mukaiset yhdisteet, taälllaisten yhdisteiden stereoisomeerit,
 näiden stereoisomeerien seokset, hydraatit ja farmaseutti-
 sesti kähttökelpoiset suolat, joissa yhdisteissä m on nolla,
 R_1 merkitsee vetyä tai kaavan $-CH_2-R_2$ mukaista ryhmää, jossa
 20 R_2 on alempialkanoyylioksi, esim. asetoksi, karbamoyylioksi,
 triatsolyyllitio, esim. 1H-1,2,3-triatsol-4(5)-yyllitio, tetrat-
 solyyllitio, esim. 1H-tetratsol-5-yyllitio, alempialkyyllillä,
 esim. metyyllillä, dialempialkyylliaminoalempialkyyllillä, esim.
 2-dimetyylliaminoetyyllillä, sulfoalempialkyyllillä, esim. sul-
 25 fometyyllillä, tai karboksialempialkyyllillä, esim. karboksime-
 tyyllillä substituoitu tetratsolyyllitio, esim. 1-metyyli-1H-
 tetratsol-5-yyllitio, 1-(2-dimetyylliaminoetyyli)-1H-tetratsol-
 5-yyllitio, 1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yyllitio tai 1-karbok-
 simetyyli-1H-tetratsol-5-yyllitio, tiadiatsolyyllitio, esim.
 30 1,2,3-tiadiatsol-4- tai -5-yyllitio, 1,3,4-tiadiatsol-2-yyli-
 tio, 1,2,4-tiadiatsol-3- tai -5-yyllitio- tai 1,2,5-tiadiat-
 sol-3-yyllitio, alempialkyyllillä, esim. metyyllillä substituoi-
 tu 5,6-diokso-tetrahydro-as-triatsinyyllitio, esim. 2-metyyli-
 5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahydro-as-triastin-3-yyllitio tai 4-
 35 metyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yyllitio,
 atsido, pyridinio tai hydroksialempilkyyllillä, esim. hydrok-
 simetyyllillä, karboksilla, karboksialempialkyyllillä, esim.

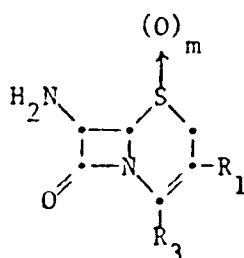
karboksimeetyylillä, halogeenilla, esim. kloorilla tai bromilla, karbamoyylillä tai alempialkyleenillä, esim. 1,3-propyleenillä substituoitu tai bentseenillä kondensoitu pyridinio, esim. 3- tai 4-hydroksimeetylipyridinio, 4-karboksipyridinio, 3- tai 4-karboksimeetylipyridinio, 3- tai 4-klooripyridinio, 3- tai 4-bromipyridinio, 3- tai 4-karbamoylipyridinio, 2,3-syklopentenopyridinio tai kinolinio, R_3 merkitsee karboksia, alempialkanoyylioksilalempialkoksikarbonyyliä, esim. alempialkanoyylioksimetoksikarbonyyliä tai alempialkanoyylioksietoksikarbonyyliä, esim. pivaloyylioksimetoksikarbonyyliä tai 1-propionyylioksietoksikarbonyyliä, tai alempialkoksikarbonyylioksilalempialkoksikarbonyyliä, esim. 1-etoksikarbonyylioksimetoksikarbonyyliä tai tert.-butoksikarbonyylioksimetoksikarbonyyliä, ja R_4 merkitsee amino-oksatsolyyliä, esim. 2-amino-oksatsol-4-yyliä, aminotiatsolyyliä, esim. 2-amino-tiatsol-4-yyliä tai aminotiadiatsolyyliä, esim. 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyliä.

Keksinnön kohteena ovat aivan erityisesti esimerkissä esitetyt kaavan I mukaiset yhdisteet, niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat sekä esimerkeissä esitetyt lähtöaineet ja välituotteet.

Valmistusmenetelmät

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa karboksiryhmät esiintyvät vapaassa muodossa tai ne on esteröity fysiologisesti lohkaistavassa muodossa, tällaisten suolanmuodostavan ryhmän sisältävien yhdisteiden hydraatit ja suolat valmistetaan esimerkiksi siten, että

a) kaavan



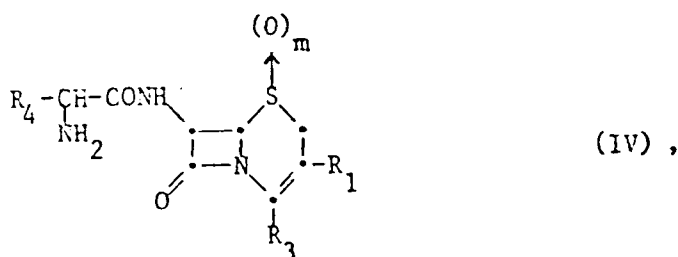
(II),

mukaisessa yhdisteessä, jossa symboleilla m ja R_1 on kaavan I yhteydessä mainitut merkitykset, R_3 merkitsee suojattua karboksia, tähteessä R_1 esiintyvä funktionaalinen ryhmä on

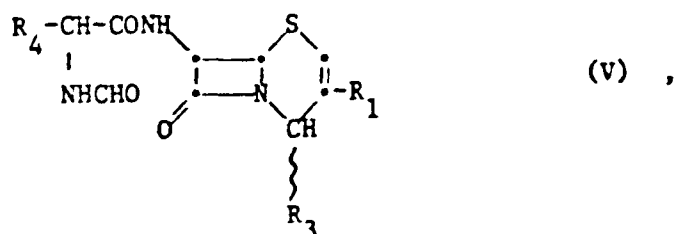
suojattu ja 7β-aminoryhmä on suojattu mahdollisesti asylointireaktion mahdollistavalla ryhmällä, asyloidaan 7β-aminoryhmä saattamalla reagoimaan kaavan



- 5 mukaisen karboksyylihapon asyyli- tai aineen kanssa, jossa kaavassa tähteellä R_4 on kaavassa I esitetty merkitys, ja tähteessä R_4 esiintyvä funktionaalinen ryhmä esiintyy mahdollisesti suojatussa muodossa, tai
- b) kaavan



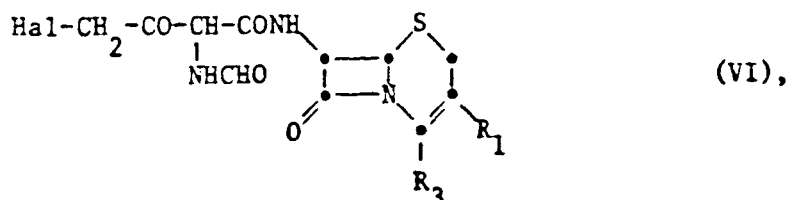
- 10 mukaisessa yhdisteessä, jossa symboleilla m , R_1 , R_3 ja R_4 on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset, ja tähteessä R_1 ja/ tai R_2 esiintyvä funktionaalinen ryhmä on mahdollisesti suojattu, ja 2-aminoryhmä on suojattu mahdollisesti formylointireaktion mahdollistavalla ryhmällä, muunnetaan 2-aminoryhmä saattamalla reagoimaan formylointiaineen kanssa 2-formamidyhmäksi, tai
- 15 c) kaavan



mukainen 2-kefem-yhdiste, jossa symboleilla R_1 , R_3 ja R_4 on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset ja tähteessä R_1 ja/ tai R_4 esiintyvä funktionaalinen ryhmä esiintyy mahdollises-

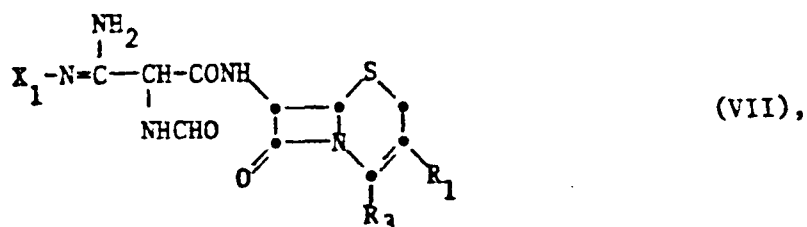
ti suojatussa muodossa, isomerisoidaan vastaavaksi kaavan I mukaiseksi 3-kefem-yhdisteeksi, tai

- d) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_4 merkitsee 2-amino-oksatsol-4-yyliä tai 2-aminotiatsol-4-yyliä, kaavan



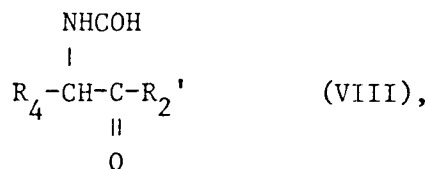
- mukainen yhdiste, jossa Hal merkitsee halogeenia, tähteillä R_1 ja R_3 on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset ja tähteissä R_1 esiintyvä funktionaalinen ryhmä on mahdollisesti suojattu, kondensoidaan virtsa-aineen tai vast. tiovirts-aineen kanssa, tai

- e) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_4 merkitsee 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyliä, kaavan



- mukaisessa yhdisteessä, jossa X_1 merkitsee vetyä, halogeenia tai hydroksia, tähteillä R_1 ja R_3 on kaavan I yhteydessä esitetty merkitys ja tähteissä R_1 esiintyvä funktionaalinen ryhmä on mahdollisesti suojattu, saatetaan reagoimaan rodaani-vetyhapon suolan kanssa tai, mikäli X_1 on vety, dirodaanin kanssa, tai

- f) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 merkitsee kaavan $\text{-CH}_2\text{-R}_2$ mukaista ryhmää ja R_2 merkitsee eetteröityä merkaptoa, kaavan II mukainen yhdiste, jossa symboleissa m ja R_3 on kaavan I yhteydessä esitetty merkitys, ja R_1 merkitsee kaavan $\text{-CH}_2\text{-R}_2$ mukasita ryhmää, jossa R_2 merkitsee nukleofugista lähtöryhmää, saatetaan reagoimaan kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa tähteellä R_4 on kaavan I
 yhteydessä esitetyt merkitykset, ja R_2' merkitsee alempialkyy-
 litioa tai heterosyklyylitioa, ja haluttaessa muunnetaan kek-
 sinnön mukaisesti saatava kaavan I mukainen yhdiste joksikin
 5 toiseksi määritelmän mukaiseksi kaavan I yhdisteeksi ja/tai
 muunnetaan keksinnön mukaisesti saatava kaavan I yhdiste,
 jossa m on 0, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa m on 1
 tai 2, ja/tai muunnetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa m
 on 1 tai 2, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa m on 0,
 10 ja/tai muunnetaan kaavan I mukaisessa yhdisteessä suojatus-
 sa muodossa esiintyvät funktionaaliset ryhmät vapaiksi funk-
 tionaalisiksi ryhmiksi, ja/tai muunnetaan saatava suola va-
 paaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi ja/tai muun-
 netaan saatava, suolan muodostavan ryhmän sisältävä vapaa yh-
 15 diste suolaksi ja/tai erotetaan saatava kaavan I mukaisten
 isomeeristen yhdisteiden seos yksittäisiksi isomeereiksi.

Menetelmä a) (asylointi):

Kaavan II mukaisessa lähtömateriaalissa tähteessä R_1
 esiintyvä funktionaalinen ryhmä, esim. karboksi-, amino- tai
 20 hydroksiryhmä on suojattu aiemmin mainituilla suojaryhmillä.

Kaavan II mukaisessa lähtömateriaalissa esiintyvä 7β -
 aminoryhmä on suojattu mahdollisesti asylointireaktion mah-
 dollistavalla ryhmällä. Tällainen ryhmä on esimerkiksi orgaa-
 ninen silyyliryhmä, edelleen ylideniryhmä, joka muodostaa
 25 yhdessä aminoryhmän kanssa Schiffin emäksen. Orgaaninen si-
 lyyliiryhmä on esimerkiksi sellainen ryhmä, joka voi muodos-
 taa myös karboksiryhmän R_3 kanssa suojatun karboksiryhmän,
 ensisijassa trialempialkyyilisilyyli, etenkin trimetyylisi-
 lyyli. Silylointireaktiossa kaavan II mukaisessa lähtömate-
 30 riaalissa esiintyvän 4-karboksiryhmän suojaamiseksi voidaan
 samoin silyloidä aminoryhmä käytettäessä silylointiaineen
 ylimäärää. Ylideniryhmä on ensisijassa 1-aryylialempialkyli-
 deeni-, etenkin 1-aryylimetyleeniryhmä, jossa aryyli merkit-
 see etenkin karbosyklistä, ensisijassa monosyklistä aryyli-

tähdettä, esim. mahdollisesti alempialkyyllillä, hydroksilla, alempialkoksilla ja/tai nitrolla substituotua fenyyliä.

Kaavan III mukaisen karboksyylihapon asyyliähteen liittävä asylointiaine on kaavan III mukainen karboksyyli-
 5 happo kondensointiaineen läsnäollessa tai tämän karboksyyli-
 hapon reaktiokykyinen, funktionaalinen johdannainen tai suola.

Asyloinnissa voidaan käyttää kaavan III mukaisia karbok-
 syylihappoja, joilla on 2R- tai 2S-konfiguraatio tai näiden
 reaktiokykyisiä, funktionaalisia johdannaisia tai 2R,S-yh-
 10 disteiä. Mieleimmin asylointi suoritetaan 2S-yhdisteillä.

Kaavan III mukaisessa lähtöaineessa on tähteessä R₄ esiintyvä funktionaalinen ryhmä, esim. heterosyklissä oleva aminoryhmä suojattu aiemmin mainituilla suojaryhmillä, esim. aminosuojaryhmillä, esim. BOC:llä.

15 Kaavan III mukaisessa lähtömateriaalissa tämä aminoryh-
 mä voi olla suojattu myös ionisessa muodossa, esim. happoad-
 ditiosuolan muodossa, joka muodostetaan esimerkiksi vahvan
 epäorgaanisen hapon, esim. halogeenivetyhapon, esim. suola-
 hapon tai rikkihapon tai orgaanisen hapon, esim. p-tolueeni-
 20 sulfonihapon kanssa.

Mikäli asylointiin käytetään kaavan III mukaista vapaa-
 ta happoa, reaktio suoritetaan tavanomaisesti sopivien kon-
 dentointiaineiden, kuten karbodi-imidien, esimerkiksi dietyy-
 li-, dipropyyli-, disykloheksyyli- tai N-etyyli-N'-3-dimetyy-
 25 liaminopropyylikarbodi-imidin, sopivien karbonyyliyhdistei-
 den, esimerkiksi karbonyylidi-imidatsolin tai 1,2-iksatsolium-
 yhdisteiden, kuten 2-etyyli-5-fenyyli-1,2-oksatsolium-3'-sul-
 fonaatin tai 2-tert.-butyyli-5-metyyli-1,2-oksatsoliumperklo-
 raatin, tai sopivan asyylimainoyhdisteen, esim. 2-etoksi-1-
 30 etoksikarbonyyli-1,2-dihydrokinoliinin läsnäollessa.

Kondensointireaktio suoritetaan mieluummin nestemäises-
 sä faasissa, mieluummin liuottimen, esim. metyleenikloridin,
 dimetyyliformamidin, asetonitriilin tai tetrahydrofuraanin
 läsnäollessa, mieluummin jäähdyttäen tai lämmittäen, esim.
 35 n. -40 - n. +100°C:n, mieluummin n. -20 - n. +50°C:n lämpö-
 tila-alueella, ja mahdollisesti inertin kaasun, esim. typen
 atmosfäärissä.

- Kaavan III mukaisen karboksyylihapon reaktiokykyinen, funktionaalinen johdannainen pystyy karboksamidi-funktion -CONH- muodostukseen ja se on ensisijassa kaavan III mukaisen karboksyylihapon anhydridi, mieluummin seka-anhydridi.
- 5 Seka-anhydridi muodostetaan esimerkiksi kondensoimalla kaavan III mukainen karboksyylihappo toisen hapon, esim. epä-organisen hapon, esim. halogeenivetyhapon kanssa ja se on esimerkiksi vastaava karboksyylihappohalogenidi, esim. karboksyylihappokloridi tai -bromidi. Seka-anhydridi muodoste-
- 10 taan edelleen kondensoimalla typpivetyhapon kanssa ja se on esimerkiksi karboksyylihappoatsidi. Muita orgaanisia happoja, jotka soveltuvat seka-anhydridin muodostukseen, ovat fosforipitoiset hapot, esim. fosforihappi, dietyylifosforihappo ja fosforihapokkeet, rikkipitoiset hapot, esim. rikkihappo
- 15 tai syaanivetyhappo, Kaavan III mukaisen karboksyylihapon reaktiokykyinen, funktionaalinen johdannainen muodostetaan tämän lisäksi kondensoimalla orgaanisen karboksyylihapon, esim. substituomattoman tai halgoeenilla, esim. fluorilla tai kloorilla substituoidun alempialkaanikarboksyylihapon, esim. pi-
- 20 valiinihapon tai trifluorietikkahapoin, hiilihapon alempi-alkyyli- tai isobutyylipuoliesterin, esim. hiilihapon etyyli- tai isobutyylipuoliesterin, tai orgaanisen, esim. alifaattisen tai aromaattisen sulfonihapon, esim. metaanisulfonihapon tai p-tolueenisulfonihapon kanssa.
- 25 Kaavan III mukaisen karboksyylihapon reaktiokykyinen, funktionaalinen johdannainen on samoin kaavan III mukaisen karboksyylihapon aktivoitu esteri, joka muodostetaan esimerkiksi kondensoimalla vinylogisen alkoholin, so, enolin, esim. vinylogisen alempialkenolin kanssa, iminometyyliesterihalo-
- 30 genidi, esim. dimetyyli-iminometyyliesterikloridi, joka on valmistettu kaavan III mukaisesta karboksyylihapposta ja esim. kaavan $((\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_3)\text{Cl}^-$ mukaisesta dimetyyli-(1-kloori-etylideeni)-iminiumkloridista, joka voidaan puolestaan val-
- 35 mistaa esim. N,N-dimetyyliasetamidista ja fosgeenista tai oksalyylidikloridista, aroyyliesteri, esim. halgoeenilla, esim. kloorilla ja/tai nitrolla substituoitu fenyyliesteri, esim. pentakloori-, 4-nitrofenyyli- tai 2,3-dinitrofenyyliesteri,

N-heteroaromaattinen esteri, esim. N-bentstriatsoliesteri, tai N-diasyyli-iminoesteri, esim. N-sukkinyyli-imino- tai N-ftalyyli-iminoesteri.

Kaavan III mukaisen karboksyylihapon reaktiokykyisen funktionaalisen johdannaisen, esim. vastaavan anhydridin, etenkin happokloridin kanssa tapahtuva asylointi suoritetaan mieluimmin sopivan emäksen läsnäollessa. Sopiva emäs on esimerkiksi amiini, esim. tertiäärinen amiini, esim. trialempialkyyliamiini, esim. trimetyyliamiini, trietyyliamiini tai etyyli-di-isopropyyliamiini, tai N,N-dialempialkyylianiliini, esim. N,N-dimetyylaniliini, tai syklinen tertiäärinen amiini, esim. N-alempialkyloitu morfoliini, esim. N-metyylimorfoliini, tai se on esimerkiksi pyridiinityyppinen emäs, esim. pyridiini tai kinoliini. Sopiva emäs on edelleen epäorgaaninen emäs, esimerkiksi alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidi, -karbonaatti tai -vetykarbonaatti, esim. natrium-, kalsium- tai kalsiumhydroksidi, -karbonaatti tai -vetykarbonaatti, tai se on oksiraani, esimerkiksi 1,2-alempialkyleenioksidi, kuten etyleenioksidi tai propyleenioksidi, edelleen silyyliamidi, esim. trimetyylisilyyliasetamidi, karboksyylihapoamidi, esim. dimetyyliformamidi, virtsa-aine tai nitriili, esim. asetonitriili.

Kaavan III mukaisen karboksyylihapon reaktiokykyisen, funktionaalisen johdannaisen kanssa tapahtuva asylointi suoritetaan mieluimmin inertissä, mieluimmin vedettömässä liuotimessa tai liuotinseoksessa, esimerkiksi karboksyylihapoamidissa, esim. formamidissa, esim. dimetyyliformamidissa, halogenoidussa hiilivedyissä, esim. metyleenikloridissa, hiilitetrakloridissa tai klooribentseenissä, ketonissa, esim. asetonissa, syklisessä eetterissä, esim. tetrahydorufraanisassa, esterissä, esim. etikkahappoetyyliesterissä, tai nitriilissä, esim. asetonitriilissä, tai näiden seoksissa, mahdollisesti alkoholin, esim. metanolin, tai etanolin, tai veden läsnäollessa, mahdollisesti alennetussa tai korotetussa lämpötilassa, esim. noin -40 - n. 100°C :n, mieluimmin noin -10 - n. $+50^{\circ}\text{C}$:n lämpötila-alueella, ja mahdollisesti inertin kaasun, esim. typen atmosfäärissä.

Kaavan II mukaisen yhdisteen asylointi voidaan suorittaa myös käyttämällä kaavan III mukaisen hapon sopivaa reaktiokykyistä, funktionaalista johdannaista sopivan asylaasin läsnäollessa. Tällaiset asylaasit ovat tunnettuja ja ne voidaan muodostaa useilla mikro-organismeilla, esim. asetobakteereilla, kuten *Acetobacter aurantium*, akromabakteereilla, kuten *Achromobacter aeris*, aeromonas-bakteereilla, kuten *Aeromonas hydrophila*, tai *Bacillus*-bakteereilla, kuten *Bacillus megaterium* 400. Tällaisessa entsymaattisessa asyloinnissa käytetään etenkin kaavan III mukaisen karboksyylihapon amidia, esteriä tai tioesteriä, kuten alempialkyyli-, esim. metyyli- tai etyyliesteriä reaktiokykyisenä, funktionaalise-
 5 na johdannaisena. Tavanomaisesti tällainen asylointi suoritetaan vastaavan mikro-organismin sisältävässä ravintoväli-
 10 aineessa, viljelyliemen suodoksessa tai mahdollisesti asylaasin eristyksen jälkeen, mukaanlukien kantoaineelle suoritettun adsorption jälkeen vesipitoisessa, mahdollisesti puskurin sisältävässä väliaineessa, esim. noin +20 - noin +40°C:n lämpötila-alueella, mieluummin noin +37°C:ssa.

Kaavan III mukaisen hapon asylointireaktioon käytetty reaktiokykyinen funktionaalinen johdannainen voidaan haluttaessa muodostaa in situ. Näin voidaan valmistaa esimerkiksi seka-anhydridi in situ siten, että kaavan III mukainen happo, jossa funktionaaliset ryhmät on mahdollisesti suojattu, tai
 25 sen sopiva suola, esim. ammoniumsuola, joka muodostetaan esim. orgaanisen emäksen, kuten pyridiinin tai 4-metyylimorfoliinin kanssa, tai metallisuola, esim. alkalimetallisuola, esim. natriumsuola saatetaan reagoimaan toisen hapon sopivan johdannaisen, esimerkiksi happohalogenidin, substituimatto-
 30 man tai halogeenilla, esim. kloorilla substituoidun alempi-alkaanikarboksyylihapon, esim. triklooriasetyylikloridin, hiilihappopuolihalogenidin puoliesterin, esim. kloorimuurahais-
 35 happoetyyliesterin, tai -isobutyyliesterin, tai dialempi-alkyylifosforihapon halogenidin, esim. dietyylifosforibromidaatin kanssa, joka voidaan muodostaa saattamalla trietyylifosfiitti reagoimaan bromin kanssa. Näin saatava seka-anhydridi voidaan käyttää eristämättä asylointireaktiossa.

Menetelmä b) (fomylointi):

Kaavan IV mukaisessa lähtömateriaalissa tähteessä R_1 ja/tai R_4 esiintyvä funktionaalinen ryhmä, esim. karboksi-, amino- tai hydroksiryhmä voi olla suojattu jollakin aiemmin
5 mainitulla suojaryhmällä.

Kaavan IV mukaisessa lähtömateriaalissa oleva 2-amino-ryhmä on mahdollisesti suojattu formylointireaktion mahdollistavalla ryhmällä. Tällainen ryhmä on esimerkiksi orgaaninen silyyliryhmä, esim. trialempialkyylisilyyliryhmä, esim.
10 trimetyylisilyyli tai ylideniryhmä, joka muodostaa yhdessä aminoryhmän kanssa Schiffin emäksen, ja se on sama ryhmä, jolla kaavan II mukaisessa lähtömateriaalissa esiintyvä 7β -aminoryhmä on mahdollisesti substituoitu, ja joka mahdollistaa menetelmän a) mukaisen asylointireaktion.

Tähteessä R_4 esiintyvä funktionaalinen ryhmä, esim. 2-aminotiatsol-4-yyli, 2-amino-oksatsol-4-yyli- tai 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyli-ryhmän aminoryhmä on suojattu tavanomaisilla suojaryhmillä, esim. tavallisilla aminosuojaryhmillä, esim. tert.-butoksikarbonyylillä (BOC), joiden lohkaissa
20 ssa formamidoryhmä säilyy.

Sopivia formylointiaineita ovat muurahaishappo tai sen esterit, esim. alempialkyylesteri, esim. metyyli- tai etyyli-esterit, aryyliesteri, esim. halogeenilla, esim. kloorilla ja/tai nitrolla substituoitu fenyyliesteri, esim. pentakloori-, 4-nitrofenyyli- tai 2,3-dinitrofenyyliesteri, tai N-heteroaromaattinen esteri, esim. N-bentstriatsoliesteri, muurahaishapon muiden karboksyylihappojen tai niiden johdannaisten, esim. happokloridien, esim. etikkahapon, trikloori- tai trifluorietikkahapon tai propionihapon kanssa muodostetut seka-anhydridit, tai happokloridit, kuten asetyylikloridi, sulfo-
25 nihappojen tai sulfokloridien, esim. metaanisulfonihapon tai mesyylikloridin kanssa muodostetut seka-anhydridit, formamidi, formyylifluoridi, kloraali tai hiilimonoksidi katalysaattorin läsnäollessa.

Mikäli vapaata muurahaishappoa käytetään formyloinnissa, suoritetaan formylointi tavanomaisesti saman kondensointiaineen läsnäollessa, jota käytetään asyloitaessa kaavan II

mukaisen yhdisteen 7β -aminoryhmä kaavan III mukaisen vapaan karboksyylihapon kanssa menetelmän a) mukaisesti, esim. karbodi-imidin, esim. N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa.

5 Muurahaishapon kanssa suoritettavassa formyloinnissa käytetään samoja liuottimia ja noudatetaan samoja reaktio-olosuhteita kuin asyloitaessa kaavan III mukaisen karboksyylihapon kanssa menetelmän a) mukaisesti.

10 Muurahaishappoesterien ja muurahaishapon seka-anhydridien kanssa suoritettavassa formyloinnissa käytetään samoja liuottimia, esim. etikkahappoa tai etikkahappoanhydridiä ja noudatetaan samoja reaktio-olosuhteita kuin asyloitaessa kaavan III mukaisen karboksyylihapon reaktiokykyisen funktionaalisen johdannaisten kanssa menetelmän a) mukaisesti.

15 Formamidin kanssa suoritettava formylointi tapahtuu korotetussa lämpötilassa, esim. n. $70-100^{\circ}\text{C}$:ssa, esim. formamidin ylimäärässä. Formyloitaessa kloraalin kanssa kloralli lisätään yleensä jäädyttäen, esim. alle 0°C :seen ja kuumennetaan tämän jälkeen hitaasti, esim. reaktioseoksen kiehumislämpötilaan asti. Formamidin tai kloraalin kanssa suoritettavat formyloinnit tapahtuvat yleensä julkaisussa "Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie", nide 11/2, s. 27-30 mainittujen reaktio-olosuhteiden mukaisesti.

25 Formyloitaessa hiilimonoksidin kanssa käytetään katalyysaattoreina metalliä, esim. kobolttia ja nikkeliä, tai metallisuoloja, esim. kupari-I- tai kupari-II-kloridia. Tällöin työskennellään korotetussa paineessa, esim. yli 150 atm.

Menetelmä c) (isomerointi):

30 Kaavan V mukaisessa 2-kefem-lähtömateriaalissa mahdollisesti suojatulla 4-karboksiryhmällä on mieluummin α -konfiguraatio.

35 Kaavan V mukaisen 2-kefem-yhdisteen isomerointi vastaa vaksi kaavan I mukaiseksi 3-kefem-yhdisteeksi tapahtuu siten, että kaavan V mukainen 2-kefem-yhdiste hapotetaan 1-asemassa sopivalla hapetusaineella ja haluttaessa eroetaan mahdollisesti saatava 1-oksidien isomeeriseos ja pelkistetään näin saatava kaavan I mukaisen 3-kefem-yhdisteen 1-oksidi, jossa

m on 1, 3-kefem-yhdisteeksi, jossa m on nolla.

Hapetusaineiksi kaavan V mukaisen 2-kefem-yhdisteen 1-asemassa olevan rikkiatomin hapettamiseksi soveltuvan orgaaniset perhapot tai vetyperoksidista ja hapoista muodostetut seokset, etenkin orgaaniset karboksyylihapot, joiden
 5 dissosiaatiovakio on vähintään 10^{-5} . Orgaanisia perhappoja ovat esimerkiksi perkarboksyyli- tai persulfonihapot, jotka lisätään perhapoiksi, tai ne voidaan muodostaa in situ käyttämällä vähintään vetyperoksidin ja karboksyylihapon yhtä
 10 ekvivalenttia. Perhapon in situ-muodostuksessa lisätään liuottimeksi tarkoituksenmukaisesti karboksyylihapon, esim. etikkahapon suuri ylimäärä. Sopivia orgaanisia perhappoja ovat etenkin permuurahaishappo, peretikkahappo, trifluoriperetikkahappo, permaleiinihappo, perbentsoehappo, 3-klooriperbentsoehappo, monoperftaalihappo tai p-tolueenipersulfonihappo.
 15

Hapetus voidaan suorittaa myös käyttämällä vetyperoksidia vähintään 10^{-5} dissosiaatiovakion omaavan hapon katalyyttisten määrien kanssa, jolloin voidaan käyttää kyseisen hapon alhaisia konsentraatioita, esim. 1-2 % ja tämän alle,
 20 mutta myös suurempia määriä. Tällöin hapettava seoksen vaikutus riippuu ensisijassa hapon vahvuudesta. Sopivia seoksia ovat esim. vetyperoksidi ja etikkahappo tai trifluorietikkahappo.

Yllä mainittu hapetus voidaan suorittaa myös sopivien
 25 happamien katalysaattoreiden läsnäollessa. Näin esim. perkarboksyylihapon kanssa suoritettavaa hapetusta katalysoidaan hapon läsnäollessa, jonka dissosiaatiovakio on vähintään 10^{-5} , jolloin sen katalyyttinen teho riippuu sen happovahvuudesta. Katalysaattoreiksi sopivia happoja ovat esim. etikkahappo, perkloorihappo ja trifluorietikkahappo. Tavanomaisesti käytetään vähintään ekvimolaarisia määriä hapetusainetta,
 30 mieluimmin noin 10 - noin 20 %:n pientä ylimäärää, jolloin voidaan käyttää myös suurempia ylimääriä, so. aina hapetusaineen 10-kertaista määrää tai tämän yli. Hapetus suoritetaan
 35 miedoissa olosuhteissa, esim. noin -50 - noin $+100^{\circ}\text{C}$:n, mieluimmin noin -10 - noin 40°C :n lämpötiloissa.

3-kefem-yhdisteen, so. kaavan I mukaisen 3-kefem-yhdis-

teen 1-oksidin pelkistys, jossa yhdisteessä m on nolla, voidaan suorittaa sinänsä tunnetulla tavalla käsittelemällä sopivalla pelkistysaineella, tarvittaessa aktivoivan aineen läsnäollessa. Sopivia pelkistysaineita ovat esimerkiksi: pel-

5 kistävästi vaikuttavat tina-, rauta-, jupari- tai mangaanikationit, jotka käytetään niiden suolojen muodossa, esim. tina-II-kloridina, -asetaattina tai -formiaattina, rauta-II-kloridina, -sulfaattina, -oksalaattina tai -ammoniumrauta-

10 sulfaattina, kupari-I-kloridina tai -oksidina, tai mangaan-II-kloridina, -sulfaattina, -asetaattina tai -oksidina, tai orgaanisina tai epäorgaanisina komplekseina, esim. etyleenidiamiinitetraetikkahapon tai nitrolotrietikkahapon kanssa; pelkistävästi vaikuttavat ditioniitti-, jodi- tai rauta-II-syanidi-anionit, jotka käytetään niiden epäorgaanisten tai

15 orgaanisten suolojen muodossa, esim. alkalimetalli-, esim. natrium- tai kaliumditioniittina, natrium-kaliumjodidina tai natrium- tai kaliumrauta-II-syanidina; jodivetyhappo, pelkistävästi vaikuttavat trivalenttiset, epäorgaaniset tai orgaaniset fosforiyhdisteet, kuten fosfiinit, edelleen fosfonifosfiini- tai fosforihapokkeen esterit, amidit ja halogenidit,

20 sekä näitä fosfori-happi-yhdisteitä vastaavat fosfori-rikkiyhdisteet, jolloin näissä yhdisteissä orgaaniset tähteet merkitsevät ensisijassa alifaattisia, aromaattisia tai aralifaattisia tähteitä, esim. mahdollisesti substituotua alempialkyyliä, fenyyliä tai fenyylialempialkyyliä, esim. tifenyyli-

25 fosfiini, difenyylifosfonihapokemetyyliesteri, difenyylikloorifosfiini, fenyylidikloorifosfiini, bentseenifosfonihapokemetyyliesteri, fosforihapoketrifenyyliesteri, fosforihapoketrimetyyliesteri, fosforitrikloridi, fosforitribromidi, edelleen fosforihapoketrifenyyliesteri-halogeeni-additiosuotteet,

30 esim. kloori- tai bromiadditiotuotteet, joissa fenyyli-tähteet on mahdollisesti substituoitu alempialkyyllillä, esim. metyyllillä, alempialkoksilla, esim. metoksilla, tai halogeenilla, esim. kloorilla, jne.; pelkistävästi vaikuttavat halogeenisilaaniyhdisteet, joissa on vähintään yksi piiatomiin sidottu vetyatomi, ja joissa voi olla halogeenin, kuten kloorin, bromin tai jodin lisäksi myös orgaanisia tähteitä, kuten

35

alifaattisia tai aromaattisia ryhmiä, esim. mahdollisesti substituoitu alempialkyyli tai fenyyli, esimerkiksi difenyylikloorisilaani tai dimetyylikloorisilaani, sekä myös halogeenisilaanyhdisteet, joissa kaikki vedyt on korvattu orgaanisilla tähteillä, kuten trialempialkyylihalogeenisilaani, esim. trimetyylikloorisilaani tai trimetyylijodisilaani jne.; pelkistävästi vaikuttavat kvaternääriset kloorimetyleeniminiumsuolet, etenkin -kloridit tai -bromidit, joissa iminiumryhmät on substituoitu bivalenttisella tai kahdella monovalenttisella orgaanisella tähteellä, kuten mahdollisesti substituoidulla alempialkyleenillä tai vast. alempialkyyllillä, kuten N-kloorimetyleen-N,N-dimetyyli-iminiumkloridi tai N-kloorimetyleen-pyrrolidiniumkloridi; tai kompleksit metallihydridit, kuten natriumboorihydridi, sopivien aktivointiaineiden läsnäollessa, kuten koboltti-II-kloridi, sekä boraanidikloridi.

Aktivoivia aineita käytetään yhdessä sellaisten pelkistysaineiden kanssa, joilla ei ole mitään tai vain heikkoja Lewis-happo-ominaisuuksia. Näitä käytetään ensisijassa yhdessä ditionitti-, jodi- tai rauta-II-syanidisuolojen ja halogeenittomien trivalenttisten fosfori-pelkistysaineiden kanssa ja etenkin niitä ovat orgaaniset karboksyyli- ja sulfonihappohalogenidit, esim. fosgeeni, oksalyylikloridi, etikkahappokloridi tai -bromidi, tai kloorietikkahappokloridi.

Pelkistys suoritetaan mieluummin liuottimien tai niiden seosten läsnäollessa, joiden valinta määräytyy ensisijassa lähtöaineiden liukenevuuden ja pelkistysaineen valinnan mukaan, esim. mahdollisesti substituoidut, esim. halogenoitdut tai nitratut, alifaattiset, sykloalifaattiset, aromaattiset tai aralifaattiset hiilivedyt, esim. bentseeni, metyleenikloridi, kloroformi tai nitrometaani, sopivat happojohdannaiset, kuten alempialkaanikarboksyylihappoesterit tai -nitriilit, esim. etikkahappoetyyliesteri tai asetonitriili, tai epäorgaanisten tai orgaanisten happojen amidit, esim. dimetyyliformamidi tai heksametyylifosforiamidi, ketonit, esim. asetoni, tai sulfonit, etenkin alifaattiset sulfonit, esim. dimetyyli-sulfoni tai tetrametyleenisulfoni jne., yhdessä kemiallisten

pelkistysaineiden kanssa, jolloin nämä liuottimet eivät sisällä vettä.

Tällöin työskennellään tavallisesti noin -20 - noin 100°C:n lämpötiloissa, jolloin käytettäessäerittäin reaktio-
 5 kykyisiä pelkistysaineita tai vast. aktivointiaineita reaktio suoritetaan myös alhaisemmissa lämpötiloissa ja mahdollisesti inertin kaasun, esim. typen atmosfäärissä.

Menetelmä d) (syklisointi):

Kaavan VI mukaisessa lähtömateriaalissa tähteessä R₁
 10 esiintyvä funktionaalinen ryhmä, esim. amino- tai karboksiryhmä on suojattu mahdollisesti aiemmin mainituilla suojaryhmillä. Hal merkitsee halogeenia, mieluummin klooria, edelleen bromia, jodia tai fluoria. Kun kaavan I mukaisessa tuotteessa tähteen R₄ tulee merkitä 2-amino-oksatsol-4-yyliä, käytetään virtsa-ainetta, ja kun R₄ merkitsee 2-aminotiatsol-4-yyliä, käytetään tiiovirtsa-ainetta ekvivalenttisenä määränä tai ylimääränä.

Syklisointi suoritetaan yleensä liuottimessa, kuten vedessä tai orgaanisessa, inertissä liuottimessa tai näiden
 20 seoksessa. Orgaanisiksi liuottimiksi soveltuvat alkoholit, kuten metanoli, etanoli tai isopropanoli, ketonit, kuten asetonit, eetterit, kuten dioksaani tai tetrahydrofuraani, nitriliit, kuten asetonitriili, halogenoidut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, kloroformi tai hiilitetrakloridi, esiterit,
 25 kuten etyyliasetaatti, tai amidit, kuten dimetyyliforamidi tai dimetyyliasetamidi ja vastaavat. Reaktio voidaan suorittaa menetelmän a) yhteydessä mainitun emäksen läsnäollessa. Reaktiolämpötila on huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumislämpötilan välillä, mieluummin 60°C:n ja reaktioseoksen
 30 kiehumislämpötilan välillä.

Syklisointi voi tapahtua myös asteittain siten, että ensin muodostuu esim. osakaavan $\text{NH}_2\text{-C(=NH)-O-CH}_2\text{-CO-CH-NHCO}$ tai vast. $\text{NH}_2\text{-C(=NH)-S-CH}_2\text{-CO-CH-NHCO}$ mukainen avoin välituote, joka sitten dehydratisoidaan toisessa vaiheessa lämmittäen.

35 Menetelmä e) (syklisointi):

Kaavan VII mukaisessa lähtömateriaalissa tähteessä R₁ esiintyvä funktionaalinen ryhmä, esim. amino- tai karboksi-

ryhmä on suojattu mahdollisesti jollakin aiemmin mainituista suojaryhmistä. Kun X_1 merkitsee halogeenia, se on mieluummin bromi, edelleen fluori, kloori tai jodi. Sopivia rodanivetyhapon suoloja ovat esimerkiksi alkali-, maa-alkali- tai raskasmetallirodanidit, esim. natrium-, kalium-, magnesium- tai lyijyrodanidi, tai myös ammoniumrodanidit, joissa ammoniumryhmä on johdettu ammoniakista tai orgaanisista typpemäksistä, esim. ammonium- tai mono-, di-, tri- tai tetra-alempialkyyliammoniumrodanidi, jossa alempialkyyli merkitsee esim. metyyliä, etyyliä tai isopropyyliä.

Reaktio suoritetaan mieluummin inertissä liuottimessa, kuten alempialkanolissa, esim. metanolissa, etanolissa, propanolissa tai isopropanolissa, eetterissä, kuten dietyylieetterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa, amidissa, kuten dimetyyliformamidissa, alifaattisessa tai aromaattisessa hiilivedyissä, kuten heksaanissa, bentseenissä tai tolueenissa, tai myös näiden seoksissa, ja tarvittaessa jäähdyttämällä tai lämmittämällä, so. noin -80 - noin $+100^{\circ}\text{C}$:n, mieluummin noin -20 ja huoneen lämpötilan välillä olevissa lämpötiloissa ja/tai inertin kaasun atmosfäärissä.

Kaavan VII mukainen lähtömateriaali, jossa X_1 on halogeeni, voidaan valmistaa in situ, mahdollisesti rodanivety-suolan läsnäollessa, esimerkiksi siten, että kaavan VII mukainen yhdiste, jossa X_1 merkitsee vetyä, käsitellään jossakin mainituista liuottimista hypohalogeniitilla, esim. natrium- tai kaliumhypobromiitilla, tai halogeenilla ja alkali-metalliemäksellä, kuten hydroksidilla, karbonaatilla tai alempialkanolaatilla, esim. bromilla ja natriummetylaatilla tai kaliumkarbonaatilla. Halogenointi tapahtuu mieluummin jäähdyttämällä, esim. noin -15 - noin 0°C :n lämpötilassa.

Kaavan VII mukainen lähtömateriaali, jossa X on hydroksi, voidaan valmistaa samoin myös in situ, esimerkiksi siten, että kaavan VII mukainen yhdiste, jossa X on vety, käsitellään hapetusaineella, kuten vetyperoksidilla.

Kaavan VII mukaisen lähtömateriaali reaktio, jossa X on vety, dirodanin kanssa suoritetaan mieluummin samoin jos-sakin mainituista inerteistä liuottimista ja samankaltaisissa

reaktio-olosuhteissa. Mahdollisesti voidaan käyttää myös kaa-
van VII mukaista happoadditiosuolaa, joka muunnetaan in situ
vapaaksi yhdisteeksi, tai dirodaani voidaan muodostaa in situ,
esim. rodanidista, esim. lyijyrodanidista ja halogeenista,
5 esim. bromista.

Menetelmä f) (tiokarboksyylihappoesterin reaktio):

Kaavan II mukaisessa lähtömateriaalissa on 7β -aminoryh-
mä mahdollisesti suojattu jollakin menetelmän a) yhteydessä
mainituista, asylointireaktion mahdollistavista ryhmistä,
10 esim. trimetyylisilyylillä, ja 4-karboksiryhmä R_3 jollakin
mainituista tavallisista karboksisuojarahmista, esim. difenyy-
limetyylillä.

Nukleofuginen lähtöryhmä R_2 on esim. halogeeni, esim.
kloori, atsidio, bentsimidatsol-2-yyli- tai mieluimmin ase-
15 toksi.

Kaavan VII mukaisessa yhdisteessä R'_2 on alempialkyyli-
tio, esim. metyyli- tai mieluimmin heterosyklyyli-
tio, esim. 1H-1,2,3-triatsol-4(5)-yyli-
tio, 1H-1,2,4-triatsol-3-yyli-
tio, 1H-tetratsol-5-yyli-
tio, 1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli-
20 tio, 1-etyyli- tai 1-dietyyli-fosfonyylimetyyli-1H-tetratsol-5-
yyli-
tio, 1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yyli-
tio, 1-(2-kar-
boksietyyli)-1H-tetratsol-5-yyli-
tio, 1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yyli-
tio, 1-(2-sulfoetyyli)-1H-tetratsol-5-yyli-
tio, 1-
(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yyli-
25 tio, 1-syaanime-
tyyli-1H-tetratsol-5-yyli-
tio, 1-(1H-tetratsol-5-ylimetyyli)-
1H-tetratsol-5-yyli-
tio, tiatsol-2-yyli-
tio, isotiatsol-3-, -4-
tai -5-yyli-
tio, 1,2,3-tiadiatsol-4- tai -5-yyli-
tio, 1,3,4-
tiadiatsol-2-yyli-
tio, 1,2,4-tiadiatsol-3- tai -5-yyli-
tio, 1,2,5-tiadiatsol-3-yyli-
tio, 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli-
30 tio, 1,2,3,4-tiatriatsol-5-yyli-
tio, oksatsol-2-, -4- tai -5-
yyli-
tio, 1- tai 2-metyyli-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahydro-as-
triatsin-3-yyli-
tio, 4-metyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-
as-triatsin-3-yyli-
tio, 1- tai 2-karboksimetyyli-5,6-diokso-
1,2,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yyli-
35 5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yyli-
tio, 1- tai
2-sulfometyyli-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-
yyli-
tio tai 4-sulfometyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetrahydro-as-

triatsin-3-yyllitio tai niiden tautomeeri.

Kaavan VIII mukaisen tiokarboksyylimahapooesterin reaktio kaavan II mukaisen yhdisteen kanssa, jossa nukleofuginen lähtöryhmä R_2 merkitsee halogeenia, esim. klooria, atsidoa tai asetoksia, tapahtuu neutraaleissa tai heikosti alkalisis-
 5 sa olosuhteissa, mieluummin pH-arvossa n. 7-8 siten, että lisätään esim. vesipitoinen natrium- tai kaliumvetykarbonaattiliuos reaktioseokseen. Reaktio kaavan II mukaisen yhdisteen kanssa, jossa nukleofuginen lähtöryhmä on bentsimidatsolyyli-
 10 tioryhmä, tapahtuu mieluummin happamissa olosuhteissa siten, että lisätään esim. 0,05-1 ekvivalenttia vesipitoista mineraalihappo, esim. laimennettua kloorivety- tai rikkihappoa, sulfonihappoa, esim. metaani- tai p-tolueenisulfonihappoa, tai karboksyylimahappoa, esim. etikkahappoa.

15 Kaavan VIII tiokarboksyylimahapooesterin moolia kohden annetaan reagoida mieluummin 1-2 ekvivalenttia kaavan II mukais- ta yhdistettä.

Reaktio tapahtuu aiemmin menetelmän a) yhteydessä - kaavan II mukaisen karboksyylimahapon reaktio kaavan II mukaisen
 20 7β -aminoyhdisteen kanssa - mainituissa reaktio-olosuhteissa ja siinä mainituissa liuottimissa.

Jälkitoimenpiteet:

Saadussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä voidaan suoja- ta tavanomaisella, sinänsä tunnetulla tavalla vielä suojaa-
 25 mattomat funktionaaliset ryhmät tai vaihtaa esiintyvät suoja- ryhmät toisiksi suojatyhmiksi, esim. lohkaisemalla esiintyvä suojaryhmä ja liittämällä haluttu toinen suojaryhmä.

R_1 -muunnos:

Saadussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa funktio-
 30 naaliset ryhmät on mahdollisesti suojattu, voidaan sinänsä tunnetulla tavalla ryhmä R_1 korvata toisella tähteellä R_1 tai muunetaan se toiseksi tähteeksi R_1 . Näin esimerkiksi kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa R_1 merkitsee kaavan $-CH_2-R_2$ mu- kaista ryhmää ja R_2 merkitsee esim. nukleofiilisellä subs-
 35 tituentilla korvattavaa tähdettä, tai sen suolassa voidaan tällainen tähte R_2 korvata eetteröidyllä merkaptoryhmällä, esim. heterosyklyylimerkaptoryhmällä tai vast. esteröidyllä

merkaptoryhmällä R_2 käsittelemällä merkaptaaniyhdisteellä, esim. heterosyklyylimerkaptaan-yhdisteellä tai tiokarboksyylihappoyhdisteellä.

Sopiva, nukleofiilisillä substituenteilla, esim. esteröidyllä merkaptoryhmällä korvattava tähde on esimerkiksi alempialifaattisella karboksyylihapolla esteröity hydroksiryhmä. Tällainen esteröity hydroksiryhmä on etenkin asetyylioksi tai asetoasetoksi.

Tällaisen kaavan I mukaisen yhdisteen reaktio sopivan merkaptaaniyhdisteen, esim. heterosyklyylimerkaptaan-yhdisteen kanssa voidaan suorittaa happamissa, neutraaleissa tai heikosti emäksissä olosuhteissa. Happamissa olosuhteissa työkennellään konsentroidun rikkihapon läsnäollessa, joka laimennetaan mahdollisesti epäorgaanisella liuottimella, esim. polyfosforihapolla. Neutraaleissa tai heikosti emäksissä olosuhteissa reaktio suoritetaan veden ja mahdollisesti veteen sekoittuvan orgaanisen liuottimen läsnäollessa. Myös puskuriliuoksia voidaan käyttää reaktioväliaineena.

Emäksiset olosuhteet voidaan säätää esimerkiksi lisäämällä epäorgaanista emästä, kutenalkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidia, -karbonaattia tai -vetykarbonaattia, esim. lisäämällä natrium-, kalium- tai kalsiumhydroksidia, -karbonaattia tai -vetykarbonaattia. Orgaanisina liuottimina voidaan käyttää esim. veteen sekoittuvia alkoholeja, esim. alempialkanoleja, kuten metanolia tai etanolia, ketoneja, esim. alempialkanoneja, kuten asetonia, amideja, esim. alempialkaanikarboksyyliahppoamideja, esim. dimetyyliformamidia, tai nitriilejä, esim. alempialkaanihaponitriilejä, esim. asetonitriiliä.

Kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa R_1 merkitsee kaavan $-CH_2-R_2$ mukaista ryhmää, jossa R_2 merkitsee vapaata hydroksia, vapaa hydroksiryhmä voidaan esteröidä mahdollisesti N-substituoidun karbamiinihapon asyyliähteellä. Vapaan hydroksiryhmän esteröinti isosyanaatti-yhdisteellä, esim. halogeenisulfonyyli-isosyanaatilla, esim. kloorisulfonyyli-isosyanaatilla, tai karbamiinihappohalogenidilla, esim. karbamiinihappokloridilla, tuottaa kaavan I mukaisia N-substituoi-

mattomia 3-karbamoyylioksi-metyyli-kefalosporiineja. Vapaan
 hydroksiryhmän esteröinti N-substituoidulla isosyaanaatti-
 yhdisteellä tai N-mono- tai N,N-disubstituoidulla karbamiini-
 happoyhdisteellä, esim. vastaavasti substituoidulla karba-
 5 miinihappohalogenidilla, esim. N-mono- tai N,N-disubstituoi-
 dulla karbamiinihappokloridilla, johtaa kaavan I mukaisiin
 N-mono- tai N,N-disubstituoituihin 3-karbamoyylioksimetyyli-
 kefalosporiineihin. Työskennellään tavanomaisesti liuottimen
 tai laimentimen läsnäollessa ja tarvittaessa jäähdyttämällä tai
 10 lämmittämällä, suljetussa astiassa ja mahdollisesti inertin kaa-
 sun, esim. typen atmosfäärissä. Kaavan I mukainen yhdiste,
 jossa R_1 merkitsee kaavan $-CH_2-R_2$ mukaista ryhmää, jossa R_2
 merkitsee vapaata hydroksia, voidaan valmistaa kaavan IV mu-
 kaisesta yhdisteestä lohkaisemalla asetyyli- tai asetoksi-ryh-
 15 mästä R_2 , esim. hydrolyysillä heikosti emäksisessä väliainees-
 sa, esim. vesipitoisessa natriumhydroksidiliuoksessa pH-arvos-
 sa 9-10, tai käsittelemällä sopivalla esteraasilla, kuten
 vastaavalla entsyymillä, joka on peräisin *Rhizobium tritoli-*,
Rhizobium lupinii-, *Rhizobium japonicum*- tai *Bacillus substi-*
 20 *is*-bakteereista, tai sopivalla sitrus-esteraasilla, joka on
 peräisin esim. appelsiinin kuorista, ja suorittamalla tämän
 jälkeen formylointi menetelmän b) mukaisesti.

Edelleen voidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1
 merkitsee kaavan $-CH_2-R_2$ mukaista ryhmää, jolloin R_2 merkit-
 25 see esim. yllä määriteltä, nukleofiilisillä substituenteil-
 la korvattavaa tähdettä, esim. asetoksia tai asetasetoksia,
 saattaa reagoimaan orgaanisen emäksen, etenkin teritiärisen
 tyypipitoisen emäksen, esimerkiksi tertiärisen, alifaattisen
 amiinin, tai mieluummin tertiärisen, heterosyklisen, aro-
 30 maattisen tyypiemäksen, esim. pyridiinin tai pyrimidiinin
 kanssa, joissa on aiemmin mainitut substituentit, neutraa-
 leissa tai heikosti happamissa olosuhteissa, mieluummin pH-
 arvossa n. 5,6 veden läsnäollessa ja mahdollisesti veteen
 sekoittuvassa orgaanisessa liuottimessa. Näin saadaan kaavan
 35 I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 merkitsee kaavan $-CH_2-R_2$ mu-
 kaista tähdettä ja R_2 merkitsee aiemmin määriteltä ammonio-
 ryhmää, Heikosti happamat olosuhteet voidaan säätää lisää-

mällä sopivaa orgaanista tai epäorgaanista happoa, esimerkiksi etikkahappoa, kloorivetyhappoa, fosforihappoa tai rikkihappoa. Orgaanisina liuottimina voidaan käyttää esimerkiksi edellä mainittuja, veteen sekoittuvia liuottimia. Saannon parantamiseksi voidaan reaktioseokseen lisätä suoloja, esimerkiksi epäorgaanisten happojen, kuten halogeenivetyhapon, esim. kloorivety- tai etenkin jodivedyhapon, sekä tiosyaanihapon, tai orgaanisten happojen, kuten alempialkanaikarboksylihapojen, esim. etikkahapon alkalimetalli-, kuten natrium- ja etenkin kaliumsuoloja. Sopivisa suoloja ovat esimerkiksi natriumjodidi, kaliumjodidi ja kaliumtiosyanaatti. Tähän tarkoitukseen voidaan käyttää myös määrättyjen anioninvaihdinten suoloja, esim. suolan muodossa olevia netemäisiä ioninvaihtimia, kuten esim. Amberlite LA-1:tä (nestemäinen sekunsäärinen amiini, molekyylipaino 351-393; öljyliukoinen ja veteen liukene maton; mekv./g = 2,5-2,7, esim. asetaattimuodossa), happojen, esim. etikkahapon kanssa.

Muunto 1-oksidiksi, 1-dioksidiksi ja sulfidiksi:

Kaavan I mukainen yhdiste, jossa indeksi m on 0, voidaan muuntaa menetelmän c) yhteydessä esitetyillä hapetusaineilla vastaavaksi 1-oksiksi, jossa indeksillä m on arvo 1.

Kaavan I mukaiset 1-oksidit, jotka esiintyvä α - tai β -konfiguraatiossa, voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla saksalaisesta hakemusjulkaisusta 30 13 996 tunnetun menetelmän mukaisesti, nimittäin hapettamalla kaavan II mukainen yhdiste, jossa m on nolla ja 7β -aminoryhmä on suojattu esimerkiksi ylideniryhmillä, jotka muodostavat yhdessä aminoryhmän kanssa Schiffin emäksen, perkarboksyylihapolla esim. m-klooriperbentsoehapolla, erottamalla tämän jälkeen kromatografisesti saadut kaavan II mukaiset α - ja β -1-oksidit ja asyloimalla tämän jälkeen kaavan III mukaisella karboksyylihapolla.

Kaavan I mukainen yhdiste, jossa indeksi m on 0 yai 1, voidaan muuntaa saattamalla reagoimaan sulfidi- tai sulfoksidiryhmät sulfoniryhmiksi muuntavien hapetusaineiden kanssa vastaavaksi 1-dioksidiksi, jossa m on 2.

Tällaisia hapetusaineita ovat etenkin vetyperoksidi

tai orgaaniset perhapot, etenkin alifaattiset perkarboksyy-
 lihapot, esim. peretikkahappo, perbentsoehappo, klooriper-
 bentsoehappo, esim. m-klooriperbentsoehappo, tai monoper-
 ftaalihappo. Hapetus suoritetaan mieluummin sopivassa ei-
 5 vesipitoisessa, inertissä liuottimessa, esimerkiksi halogeeni-
 hiilivedyissä, esim. metyleenikloridissa, kloroformissa tai
 hiilitetrakloridissa, alkoholissa, esim. metanolissa tai eta-
 nolissa, ketonissa, esim. asetonissa, amidissa, esim. dime-
 tyyliformamidissa, tai nestemäisessä orgaanisessa karboksyy-
 10 lihapossa, esim. etikkahapossa, tai näiden liuottimien seok-
 sessa huoneen lämpötilassa, jäädyttäen tai hieman lämmittäen,
 so. noin -50 - noin $+40^{\circ}\text{C}$:ssa, mieluummin noin -20 - noin
 0°C :ssa. Hapetus voidaan suorittaa myös asteittain siten,
 että ensin hapetetaan alahisemmassa lämpötilassa, so. noin
 15 -20 - noin -10°C :ssa sulfoksidiasteeksi ($m = 1$), joka mahdol-
 lisesti eristetään, minkä jälkeen toisessa vaiheessa, mieluum-
 min korkeammassa lämpötilassa, esim. -10 - 0°C :ssa sulfoksidi
 hapetetaan sulfoniksi ($m = 2$).

Viimeistelyä varten voidaan mahdollisesti vielä esiin-
 20 tyvä ylimääräinen hapetusaine hajottaa saattamalla reagoimaan
 pelkistysaineen, esim. tiosulfaatin, esim. natriumtiosulfaa-
 tin kanssa.

Kaavan I mukainen 1-oksidi, jossa indeksillä m on arvo
 1, sekä 1-dioksidi, jossa indeksillä m on arvo 2, voidaan muun-
 25 taa menetelmän c) yhteydessä esitetyillä pelkistysaineilla
 vastaavaksi 1-sulfidiksi, jossa indeksillä m on arvo 0.

Suojaryhmien lohkaus:

Saatavassa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa yksi
 tai useampi funktionaalinen ryhmä on suojattu, nämä suojaryh-
 30 mät, esim. suojatut karboksi-, amino-, hydroksi- ja/tai sul-
 foryhmät voidaan vapauttaa selektiivisesti sinänsä tunnetul-
 la tavalla, solvolyyysillä, etenkin hydrolyysillä, alkoholyy-
 sillä tai asidolyyysillä, tai pelkistuksen avulla, etenkin hyd-
 rogenolyyysillä. Lohkaistaessa suojaryhmiä on vältettävä reak-
 35 tio-olosuhteita, jotka johtavat formamidoryhmän lohkaistukseen.
 Noudatettavat reaktio-olosuhteet on esitetty julkaisussa
 Lakshmi P.U. ja Ramachandra L.K. J.Sci.Ind.Res. 30 (12) 680-

688 (1971).

Suojattu karboksyyli-ryhmä vapautetaan sinänsä tunnetulla ja suojaryhmien laadusta riippuen erityyppisellä tavalla, mieluummin solvolyyysin tai pelkistyksen avulla.

5 Siten tert.-alempialkoksikarbonyyli tai 2-asemassa orgaanisella silyyli-ryhmällä tai 1-asemassa alempialkoksilla tai alempialkyylitiolla substituoitu alempialkoksikarbonyyli tai mahdollisesti substituoitu difenyylimetoksikarbonyyli voidaan muuntaa vapaaksi karboksiksi esim. käsittelemällä sopivalla hapolla, kuten muurahaishapolla tai trifluorietikkahapolla, mahdollisesti lisäämällä nukleofiilistä yhdistettä, kuten fenolia, anisolia tai etyleenitioglykolia. Sopivasti substituoitu bentsyylioksikarbonyyli, kuten 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli voidaan muuntaa pelkistyksen avulla vappaksi karboksiksi, esim. käsittelemällä alkalimetalli-, esim. natriumditioniitillä, tai pelkistäväällä metallilla, esim. sinkillä tai metallisuolalla, kuten kromi-II-suolalla, esim. klori-II-kloridilla, tavanomaisesti vetyioneja luovuttavan aineen läsnäollessa, joka pystyy tuottamaan yhdessä metallin tai metallisuolan kanssa kehittyvää vetyä, kuten hapon, ensisijassa sopivan karboksyylihapon, kuten mahdollisesti esim. hydroksilla substituoitun alempialkaanikarboksyylihapon, esim. etikkahapon, muurahaishapon, glykolihapon, difenyyliglykolihapon, maitohapon, manterlihapon, 4-kloori-mantelihapon tai viinihapon, tai alkoholin tai tiolin läsnäollessa, jolloin lisätään mahdollisesti vettä. Käsittelemällä pelkistäväällä metallilla tai metallisuolalla, kuten yllä on esitetty, myös 2-halogeeniaalempialkoksikarbonyyli, mahdollisesti 2-bromiaalempialkoksikarbonyyli-ryhmän vastaavaksi 2-jodiaalempialkoksikarbonyyli-ryhmäksi suoritettun muunnon jälkeen tai aroyylimetoksikarbonyyli voidaan muuntaa vapaaksi karboksiksi, jolloin aroyylimetoksikarbonyyli voidaan lohkaista samoin käsittelemällä nukleofiilisellä, mieluummin suolan muodostavalla reagenssilla, kuten natriumtiofenolaatilla tai natriumjodidilla. Substituoitu 2-silyylietoksikarbonyyli voidaan muuntaa vapaaksi karboksiksi myös käsittelemällä fluoridianionin tuottavalla fluorivetyhapon suolalla, kuten alkalimetallifluori-

dilla, esim. natrium- tai kaliumfluoridilla, makrosylisen polyeetterin ("kruunueetterin") läsnäollessa tai orgaanisen kvaternäärisen emäksen fluoridilla, kuten tetra-alempialkyyliammoniumfluoridilla tai trialempialkyyliaryyliammoniumfluoridilla, esim. tetraetyyliammoniumfluoridilla tai tetrabutyyliammoniumfluoridilla, aproottisen polaarisen liuottimen, kuten dimetyylisulfoksidin tai N,N-dimetyyliasetamidin läsnäollessa. Orgaanisella silyyliryhmällä, kuten trialempialkyyli-silyylillä, esim. trimetyylisilyylillä esteröity karboksi voidaan vapauttaa tavanomaisesti solvolyyttisesti, esim. käsittelemällä vedellä, alkoholilla tai hapolla.

Suojattu aminoryhmä vapautetaan sinänsä tunnetulla ja riippuen suojaryhmistä erityyppisellä tavalla, mieluummin solvolyyysin tai pelkistyksen avulla. 2-halogeenailempialkoksikarbonyyliamino, mahdollisesti 2-bromialempialkoksikarbonyyliaminoryhmän 2-jodialempialkoksikarbonyyliaminoryhmäksi suoritettun muunnon jälkeen, aroyylimetoksikarbonyyliryhmä tai 4-nitrobentsyylioksikarbonyyliryhmä voidaan lohkaista esim. käsittelemällä sopivalla kemiallisella pelkistysaineella, kuten sinkillä sopivan karboksyylihapon, kuten vesipitoisen etikkahapon läsnäollessa. Aroyylimetoksikarbonyyliamino voidaan lohkaista myös käsittelemällä nukleofiilisellä, mieluummin suolan muodostavalla reagenssilla, kuten natriumtiofenolaatilla, ja 4-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino voidaan lohkaista myös käsittelemällä alkalimetalli-, esim. natriumditioniitillä. Mahdollisesti substituoitu difenyyylimetoksikarbonyyliamino, tert.-alempialkoksikarbonyyliamino, esim. BOC, tai 2-trisubstituoitu silyylietoksikarbonyyliamino tai 4-nitrofenyylietio voidaan lohkaista käsittelemällä sopivalla hapolla, esim. muurahais- tai trifluorietikkahapolla, ja orgaanisella silyyliryhmällä suojattu aminoryhmä hydrolyysin tai alkoholyysin avulla. 2-halogeeniasetyylillä, esim. 2-klooriasetyylillä suojattu aminoryhmä voidaan lohkaista käsittelemällä tiovirtsa-aineella emäksen läsnäollessa ja muodostuneen kondensaatiotuotteen tämän jälkeen suoritettavan solvolyyysin, kuten alkoholyysin tai hydrolyysin avulla. 2-substituoidulla silyylietoksikarbonyylillä suojattu aminoryhmä voidaan muun-

taa vapaaksi aminoryhmäksi myös käsittelemällä fluorivetyhapon fluoridianioneja tuottavalla suolalla, kuten yllä on esitetty vastaavasti suojatun karboksiryhmän vapautuksen yhteydessä.

- 5 Atsidoryhmän muodossa suojattu amino muunnetaan vapaaksi aminoksi esim. pelkistyksen avulla käsittelemällä sinkillä hapon, kuten etikkahapon läsnäollessa. Katalyyttinen hydrolyysi suoritetaan mieluummin inertissä liuottimessa, kuten halogenoidussa hiilivedyissä, esim. metyleenikloridissa, tai myös vedessä tai veden ja orgaanisen liuottimen, kuten alkoholin tai dioksaanin seoksessa, noin 20-25°C:ssa, tai myös jäähdyttäen tai lämmittäen.

- 15 Sopivalla asyyli-ryhmällä, orgaanisella silyyli-ryhmällä tai mahdollisesti substituoidulla 1-fenyylialkylillä suojattu hydroksiryhmä voidaan vapauttaa kuten vastaavasti suojattu aminoryhmä. 2,2-diklooriasetyylillä suojattu hydroksiryhmä vapautetaan esim. emäksisen hydrolyysin avulla, kun taas tert.-alkylillä tai 2-oksa- tai 2-tia-alkylillä tai -sykloalkylillä tai -sykloalkylillä hiilivetytähteellä eetteröity hydroksiryhmä vapautetaan asidolyysillä, esim. käsittelemällä halogenoidulla karboksyylihapolla, esim. trifluorietikkahapolla.

Suojattu, etenkin esteröity sulforyhmä vapautetaan suojatun karboksyyli-ryhmän mukaisesti.

- 25 Esitetyt lohkaisureaktiot suoritetaan sinänsä tunnetuissa olosuhteissa, tarvittaessa jäähdyttäen tai lämmittäen ja mahdollisesti inertin kaasun, esim. typen atmosfäärissä.

- 30 Mieluummin useiden suojattujen funktionaalisten, esim. suojatun amino- ja suojatun karboksiryhmän esiintyessä suojaryhmät valitaan niin, että nämä voidaan lohkaista samanaikaisesti ilman, että formamidoryhmä lohkaistaan, esim. asidolyysittisesti, kuten käsittelemällä trifluorietikkahapolla tai muurahaishapolla, tai pelkistyksen avulla, kuten käsittelemällä sinkillä ja etikkahapolla.

- 35 Vapaan karboksiryhmän esteröinti:

Vapaan karboksiryhmän, esim. vapaan karboksiryhmän R_3 muunto esteröidyksi karboksiryhmäksi, etenkin karboksiryhmäk-

si, joka voidaan lohkaista fysiologisissa olosuhteissa, tapahtuu sinänsä tunnettujen esteröintimenetelmien mukaisesti. Esimerkiksi kaavan I mukainen yhdiste, jossa esteröitävä karboksiryhmä esiintyy vapaassa muodossa ja muut funktionaaliset ryhmät, esim. amino- tai hydroksiryhmän esiintyvät suojatussa muodossa, tai kaavan I mukainen yhdiste, jossa esteröitävä karboksiryhmä esiintyy reaktiokykyisen, funktionaalisen johdannaisen muodossa, tai kaavan I mukaisen yhdisteen suola saatetaan reagoimaan vastaavan alkoholin tai tämän alkoholin reaktiokykyisen, funktionaalisen johdannaisen kanssa.

Esteröitäessä kaavan I mukainen yhdiste, jossa esteröitävä karboksiryhmä esiintyy vapaassa muodossa, halutulla alkoholilla käytetään samoja kondensointiaineita, esim. karbodi-imidejä, samoja liuottimia ja noudatetaan samoja reaktioolosuhteita, kuin asylointaessa menetelmän a) mukaisesti.

Kaavan I mukainen yhdiste, jossa esteröitävä karboksiryhmä esiintyy reaktiokykyisen, funktionaalisen johdannaisen muodossa, on esimerkiksi seka-anhydridi tai aktivoitu esteri, joka voidaan saada menetelmän a) (asyloinnin) yhteydessä esitetyllä tavalla kondensoimalla kaavan I mukainen karboksyylihappo epäorgaanisen hapon, karboksyylihapon, hiilihapon puoliesterin, sulfonihapon kanssa tai kondensoimalla vinylogisen alkoholin kanssa.

Esteröitävän alkoholin reaktiokykyinen, funktionaalinen johdannainen on ensisijassa esteri, joka muodostetaan kondensoimalla vahvan epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa, esimerkiksi vastaava halogenidi, esim. kloridi, bromidi tai jodidi, tai vastaava alempialkaani-, esim. metaanisulfonyylioksiyhdiste.

Esteröitäessä kaavan I mukainen yhdiste, jossa esteröitävä karboksyyli-ryhmä esiintyy reaktiokykyisen funktionaalisen johdannaisen muodossa, vastaavalla alkoholilla tai esteröitäessä kaavan I mukainen yhdiste, jossa esteröitävä karboksyyli-ryhmä esiintyy vapaassa muodossa, vastaavan alkoholin reaktiokykyisellä funktionaalisella johdannaisella käytetään samoja liuottimia ja noudatetaan samoja reaktio-olosuhteita kun asyloitaessa kaavan III mukaisella reaktiokykyisellä,

funktionaalisella johdannaisella menetelmän a) mukaisesti.

Kaavan I mukainen yhdiste, jossa esteröitävä karboksyyliryhmä esiintyy reaktiokykyisen, funktionaalisen johdannaisen muodossa, voidaan valmistaa myös menetelmässä a) (asylointi) esitetyn menetelmän mukaisesti in situ ja saat-
5 taa reagoimaan eristämättä vastaanvan alkoholin kanssa.

Suolanmuodostus:

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla. Näin voidaan muodostaa kaa-
10 van I mukaisia suoloja esimerkeissä esitetyn menetelmän mukaisesti tai esim. saattamalla happamet ryhmät reagoimaan metalliyhdisteiden, kuten sopivien karboksyylihappojen alkalimetallisuolojen, esim. α -etyylikapronihapon natriumsuolan tai natriumkarbonaatin, tai ammoniakin tai sopivan orgaanisen
15 amiinin kanssa, jolloin käytetään mieluummin suolan muodostavan aineen stökiömetrisiä määriä tai vain pientä ylimäärää. Kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat saadaan tavanomaisella tavalla esim. käsittelemällä hapolla tai sopi-
valla anioninvaihdinhartisilla. Kaavan I mukaisten yhdistei-
20 den sisäisiä suoloja voidaan valmistaa esim. neutraloimalla suolat, kuten happoadditiosuolat isoelektriseen pisteeseen, esim. heikoilla emäksillä tai käsittelemällä nestemäisillä ioninvaihtimilla.

Suolat voidaan muuntaa tavanomaisella tavalla vapaiksi
25 yhdisteiksi, metalli- ja ammoniumsuolat esim. käsittelemällä sopivilla hapoilla, ja happoadditiosuolat esim. käsittelemäl-
lä sopivilla emäksisillä aineilla.

Kaikkissa edellä mainituissa reaktioissa, jotka suori-
tetaan emäksisissä olosuhteissa, voidaan 3-kefem-yhdisteet
30 isomeroida, mahdollisesti osittain, 2-kefem-yhdisteiksi. Saa-
tu 2-kefem-yhdiste tai 2- ja 3-kefem-yhdisteen seos voidaan isomeroida sinänsä tunnetulla tavalla halutuksi 3-kefem-yhdis-
teeksi.

Kaavan I mukaisten diastereomeerien seokset, esim. 2R,S-
35 yhdisteet voidaan erottaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. välituotteen fraktioidun kiteytyksen, kromatografian jne. avulla yksittäisiksi isomeereiksi.

Menetelmä käsittää myös ne suoritustyydytykset, joiden mukaisesti välituotteina saatavat yhdisteet käytetään lähtöaineina ja suoritetaan näillä puuttuvat menetelmän vaiheet tai menetelmä katkaistaan jollakin asteella; edelleen lähtöaineet voidaan käyttää johdannaisten muodossa tai ne voidaan muodostaa reaktion kuluessa.

Mieluummin käytetään sellaisia lähtöaineita ja reaktioolosuhteet valitaan niin, että saadaan alussa erittäin edulliseksi esitettyjä yhdisteitä.

10 Farmaseuttiset valmisteet:

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

15 Farmaseuttiset valmisteet sisältävät vaikuttavan määrän itse kaavan I mukaista puhdasta vaikuttavaa ainetta tai vaikuttavan määrän kaavan I mukaista vaikuttavaa ainetta sekoitettuna epäorgaanisiin tai orgaanisiin, kiinteisiin tai nestemäisiin, farmakologisesti käyttökelpoisiin kantoaineisiin, joita voidaan käyttää parenteraalisesti tai peroraalisesti.

20 Esimerkiksi käytetään esillä olevan keksinnön mukaisia kaavan I vaikuttavia aineita injisoitavien, esim. intravenöosisesti annettavien valmisteiden tai infuusioliuosten muodossa. Tällaiset liuokset ovat mieluummin isotonisia vesipitoisia liuoksia tai suspensioita, jotka voidaan valmistaa
25 ennen kääntöä lyofilisoiduista valmisteista, jotka sisältävät puhtaan vaikuttavan aineen tai vaikuttavan aineen yhdessä kantomateriaalin, esim. manniitin kanssa. Peroraaliseen käyttöön tarkoitetut farmaseuttiset valmisteet ovat steriloituja ja ne voivat sisältää apunaieinta, esim. säilöntä-, stabilointi-, kostutus- ja/tai emulgointiaineita, liukoiseksi tekeviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskuriaineita. Esillä olevat farmaseuttiset valmisteet, jotka haluttaessa voivat sisältää muita farmakologisesti arvokkaita aineita, esim. muita vaikuttavia aineita, sisältävät noin 0,1-100 %, etenkin noin 1 - korkeintaan 100 %
35 vaikuttavaa ainetta.

Farmaseuttiset valmisteet valmistetaan sinänsä tunne-

tulla tavalla, esim. tavanomaisten liuotis- tai lyofilisointimenetelmien mukaisesti.

Käyttö:

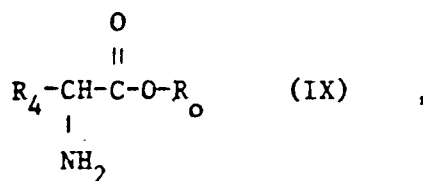
Kaavan I mukaisia yhdisteitä, niiden hydraatteja tai
 5 farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja voidaan käyttää antioottisesti vaikuttavina aineina farmaseuttisten valmisteiden muodossa ihmisten tai eläinten terapeuttisessa hoito-
 menetelmässä, esim. infektioiden hoitamiseksi, jotka ovat
 aiheutuneet gram-positiivisista (esim. *Staphylococcus aureus*)
 10 tai gram-neganiittisista bakteereista ja kokeista, esim. enterobakteereista (esim. *Escheria coli*, *Klebsiella pneumoniae* tai *Proteus spp.*).

Riippuen infektion laadusta ja infektoituneen organismin tilasta käytetään päivittäisinä annoksina noin 0,5 - noin
 15 5 g s.c., i.v., i.m. tai p.o. noin 70 kg painavien henkilöiden tai lämminveristen hoitamiseksi.

Lähtöaineet:

Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistus-
 menetelmässä käytetyt kaavan II ja IV mukaiset lähtömateriaa-
 20 lit ovat sinänsä tunnettuja tai ne voidaan, mikäli ne ovat uusia, valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla.

Kaavan III mukaiset yhdisteet, jotka on kehitetty kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusta varten, ovat uusia ja samoin esillä olevan yhdisteen kohteena. Nämä valmistetaan
 25 esimerkiksi siten, että kaavan



mukaisessa aminohappoesterissä, jossa tähteellä R_4 on kaavan I yhteydessä esitetty merkitys ja R_0 merkitsee esteröivää ryhmää ja tähteessä R_4 esiintyvä funktionaalinen ryhmä esiintyy mahdollisesti suojatussa muodossa, ja 2-aminoryhmä on suojat-
 30 tu mahdollisesti formylointireaktion mahdollistavalla ryhmällä, muunnetaan 2-aminoryhmä saattamalla reagoimaan formyloin-

tiaineen kanssa 2-formamidoryhmäksi ja lohkaistaan esteröivä ryhmä R_O ja haluttaessa erotetaan saatava raseeminen 2R- ja 2S-yhdisteiden seos ja eristetään 2R- tai 2S-yhdisteet ja/ tai muunnetaan saatava karboksyylihappo menetelmässä a) mai-
 5 nituiksi reaktiokykyisiksi johdannaisiksi.

Aminohappojohdannaisessa on esteröivä ryhmä R_O esimerkiksi alempialkoksi, esim. metoksi, etoksi, n-propoksi, haaurautunut alempialkoksi, esim. tert.-butoksi, substituoitu alempialkoksi, esim. bentsyylioksi, 4-nitrobentsyylioksi, 4-
 10 metoksibentsoyylioksi tai difenyylietoksi, tai sulfonyylioksi, esim. alempialkyyli-sulfonyylioksi, esim. metyylioksi tai aryyli-sulfonyylioksi, esim. tosylioksi.

Tähteessä R_4 esiintyvä funktionaalinen ryhmä, esim. 2-aminotiastol-4-yyli-, 2-amino-oksatsol-4-yyli- tai 5-amino-
 15 1,2,4-tiadiatsol-3-yyli-ryhmän aminoryhmä on suojattu tavanomaisilla suojaryhmillä, esim. tavanomaisilla aminosuojaryhmillä, esim. tert.-butoksikarbonyylillä (BOC).

Formylointireaktion mahdollistava 2-aminoryhmän suojaryhmä on esitetty menetelmän b) yhteydessä ja se on esim.
 20 trialempialkyyli-silyyli, esim. trimetyyli-silyyli.

2-aminoryhmän muunto 2-formamidoryhmäksi tapahtuu menetelmän b) yhteydessä mainituilla formylointiaineilla, esim. muurahaishapon ja mesyylikloridin seka-anhydridillä siinä mainituissa reaktio-olosuhteissa.

25 Esillä olevan ryhmän R_O lohkaistu tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla, esim. saippuoimalla emäksisellä aineella, esim. natrium- tai kaliumhydroksidilla.

Formyloinnissa voidaan käyttää kaavan IX mukaisia, 2R- tai 2S-konfiguraation omaavia aminohappojohdannaisia tai
 30 2R,S-yhdisteitä.

Saatavan 2R- ja 2S-yhdisteen seoksen erottaminen ja optisesti puhtaan kaavan III mukaisen 2R- tai 2S-yhdisteen eristys voi tapahtua lukyisilla kirjallisuudessa raseemisten seosten lohkaistua varten esitetyillä menetelmillä.

35 Esimerkiksi voidaan saada kaavan III mukaisia karboksyyli-happoja, joissa 2-C-atomilla on S-konfiguraatio, julkaisussa Roper J.M. ja Bauer D.P., Synthesis, s. 1041-1043 (1983)

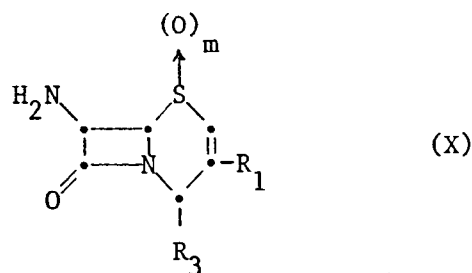
esitetyn menetelmän mukaisesti entysmaattisesti saattamalla kaavan III mukaisen alempialkyyliesterin, esim. etyyliesterin isomeeriseos reagoimaan ei-spesifisen seriiniproteiinaasin (esim. Subtilisin Carlsberg) kanssa, jolloin muodostetaan
 5 ainoastaan kaavan III mukainen S-karboksyylihapo, ja erottamalla kaavan III mukainen S-karboksyylihapo R-estereistä.

Mieluimmin saatava kaavan III mukaisen 2R,S-yhdisteen raseeminen seos saatetaan metanolisessa liuoksessa reagoimaan (S)-1-fenyylityyliamiinin kanssa. Tällöin kiteytyy 2S-yhdisteen III (S)-1-fenyylityyliamiinin kanssa muodostettu
 10 suola. Tämä suola puhdistetaan ja saattamalla reagoimaan hapon, esim. laimennetun vesipitoisen mineraalihapon, esim. vesipitoisen HCl-liuoksen kanssa, saadaan kaavan III mukainen 2S-karboksyylihapo. Metanliseen emäliuokseen jäänyt 2R-karboksyylihapposuola voidaan eristää tarvittaessa saostamalla
 15 eetterillä. Saattamalla tämä suola reagoimaan mineraalihapon kanssa saadaan kaavan III mukainen R-karboksyylihapo.

Muunto menetelmän a) yhteydessä mainituiksi reaktiokykyisiksi funktionaalisiksi johdannaisiksi tapahtuu karboksyylihappojen yhteydestä tunnetuilla johtamismenetelmillä.
 20

Kaavan IV mukaiset yhdisteet ja niidenvalmistus ovat tunnettuja ja niitä on esitetty esim. US-patenttijulkaisussa 4 098 888 tai ne voidaan, mikäli ne ovat uusia, valmistaa saattamalla kaavan II mukainen yhdiste reagoimaan kaavan IX
 25 ($R_O = H$) mukaisen aminohapon tai sen reaktiokykyisen funktionaalisen johdannaisten, esim. happokloridin kanssa menetelmän a) mukaisesti.

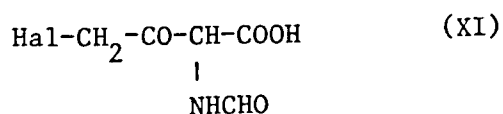
Kaavan V mukaiset 2-kefem-yhdisteet ovat uusia. Ne voidaan valmistaa asylointimenetelmän a) mukaisesti tai formylointimenetelmän b) mukaisesti lähdettäessä tunnetusta tai
 30 sinänsä tunnetulla tavalla valmistettavasta kaavan



mukaisesta 2-kefem-yhdisteestä. Tämän lisäksi voidaan kaavan V mukaisia 2-kefem-yhdisteitä muodostaa sivutuotteina menetelmässä a), etenkin kun työskennellään emäksisissä olosuhteissa.

5 Kaavan VI mukaiset yhdisteet ovat uusia ja ne voidaan esimerkiksi valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla siten, että kaavan II mukaisessa yhdisteessä, jossa 7β-aminoryhmä ja 4-karboksiryhmä on mahdollisesti suojattu asylointireaktion mahdollistavalla ryhmällä, asyloidaan 7β-aminoryhmä saatta-

10 malla reagoimaan kaavan



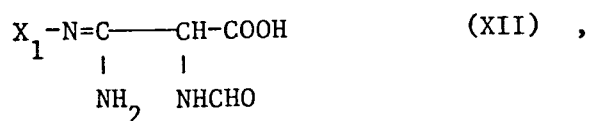
mukaisen karboksyylihapon, jossa Hal merkitsee halogeenia, asyylitähteen liittävän asylointiaineen kanssa.

Kaavan II mukaisen yhdisteen asylointi kaavan XI mukaisen karboksyylihapon tai tämän karboksyylihapon reaktiokykyisen funktionaalisen johdannaisen, esim. happokloridin kanssa

15 tapahtuu menetelmän a) mukaisesti.

Kaavan VII mukaiset yhdisteet ovat uusia ja ne voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla siten, että kaavan II mukaisessa yhdisteessä, jossa 7β-aminoryhmä ja 4-karboksiryhmä on suojattu mahdollisesti asylointireaktion mahdollistavalla ryhmällä, asyloidaan 7β-aminoryhmä saattamalla reagoi-

20 maan kaavan



mukaisen karboksyylihapon, jossa X₁ merkitsee vetyä, halogeenia tai hydroksia, asyylitähteen liittävän asylointiaineen

25 kanssa.

Kaavan II mukaisen yhdisteen asylointi kaavan XII mukaisella karboksyylihapolla tai tämän karboksyylihapon reaktiokykyisellä funktionaalisella johdannaisella, esim. happokloridilla, tapahtuu menetelmän a) mukaisesti.

30 Kaavan VIII mukaiset yhdisteet ovat uusia ja ne voidaan

valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla eurooppalaisessa patenttihakemuksessa 47 014 esitetyn menetelmän mukaisesti saattamalla kaavan III mukainen yhdiste tai sen reaktionkykyinen funktionaalinen johdannainen reagoimaan kaavan R'_2-H mukaisen merkaptaanin kanssa.

Kaavan IX ja X mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja.

Kaavojen XI ja XII mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi formyloimalla vastaavien aminohappojen menetelmän b) mukaisesti.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä. Lämpötilat on esitetty Celsius-asteina, UV-spektriin aaltopituudet nanometreinä (nm), ϵ -arvot suluissa ja IR-spektreille aaltoluvut (cm^{-1}).

Esimerkeissä käytetään seuraavia lyhenteitä:

BOC : tert.-butoksikarbonyyli

Sp. : sulamispiste

(α) : $(\alpha)_D^{20}$

Esimerkki 1:

a) 3-asetoksimetyyli-7 β -(2R,S)-2-(2-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamido-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylimetyleenijohdannaisen natriumsuola

Liuosta, jossa on 4,4 g 3-asetoksimetyyli-7 β -(2R,S)-2-(2-BOC-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimetyleenijohdannaisen difenyyliesteriä 20 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitetaan tunnin ajan trifluorietikkahapon (19,7 ml) ja anisolin (3,3 ml) kanssa, siihen lisätään 250 ml jääkylmää tolueenia ja haihdutetaan. Jäännös digeroidaan eetterillä, imusuodatetaan ja kuivataan, minkä jälkeen saadaan ottikkoyhdisteen trifluorietikkahapposuola beigenä jauheena. Tämä suspendoidaan 20 ml:aan vettä ja liuos satetaan 0 $^{\circ}$:ssa 1 N natriumhydroksidiliuoksella pH-arvoon 7,2 ja kromatografoidaan adsorberihartsin, esim. Amberlite ER-180 $^{\circ}$ -adsorberihartsin kautta (valmistaja: Rohm + Haas, Milao). Saadaan ottikkoyhdiste R_f-arvosta 0,9 (piihappogeeli 60; asetonitriili/vesi 1:1), UV (vesi): 218 (11500) ja 265 (10100); $(\alpha) = +77 \pm 1^{\circ}$ (0,969 % H₂O:ssa).

b) 3-asetoksimetyyli-7 β -(2R,S)-2-(2-BOC-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimetyyliesteri

Liuokseen, jossa on 2,8 g 2-(2-BOC-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappoa, 4,4 g 3-asetoksimetyyli-7 β -amino-3-kefem-4-karboksyylimetyyliesteriä ja 1,8 g 1-hydroksibentstriatsolia 30 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tipoittain -5 $^{\circ}$:ssa liuos, jossa on 2,5 g N,N'-di-sykloheksyylikarbodi-imidiä 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Annetaan sekoittua tunnin ajan 0 $^{\circ}$:ssa ja 1 tuntia n. 25 $^{\circ}$:ssa. Viimeistelyn jälkeen sakka suodatetaan pois, reaktioseos haihdutetaan, otetaan jäännös etikkahappoetyyliesteriin ja ravistetaan peräkkäin kylmällä, kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, n. 2N sitruunahapolla ja vielä kerran kyllästetyllä natriumvetykarbonaatti- ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, minkä jälkeen saadaan otsikkoyhdiste b) raakatuotteena, joka puhdistetaan pylväskromatografialla (piihappogeeli M+N; tolueeni/etikkahappoetyyliesteri); Rf-arvo 0,85 (piihappogeeli 60 (Merck) metyleenikloridi/etanoli 9:1).

Lähtömateriaalit valmistetaan seuraavasti:

c) 2-(2-BOC-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappo

Liuokseen, jossa on 2,8 g 2-(di-BOC-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappometyyliesteriä 50 ml:ssa etanolia, lisätään liuos, jossa on 2,2 g kaliumhydroksidia 20 ml:ssa vettä, ja sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos haihdutetaan tyhjöissä, laimennetaan etikkahappoetyyliesterillä ja tehdään happameksi 4N suolahapolla pH-arvoon 1,5. Orgaaninen faasi erotetaan, ravistetaan kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Jäännös digeroidaan eetterillä, jolloin saadaan otsikkoyhdiste c), sp. 107-109 $^{\circ}$.

d) 2-(2-di-BOC-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappometyyliesteri

Liuokseen, jossa on 5,5 g 2-(di-BOC-amino-oksatsol-4-yyli)-2-aminoetikkahappometyyliesterin formiaattisuolaa 15

ml:ssa metyleenikloridia, lisätään tipoittain $-5-0^{\circ}$:ssa 4 ml trietyyliamiinia ja sitten liuos, jossa on 1,6 g metaanisulfokloridia 7 ml:ssa metyleenikloridia. Annetaan sekoittua edelleen 90 minuuttia. Viimeistelyä varten reaktioseos haihdutetaan, jäännös liuotetaan etikkahappoetyyliesteriin ja ravistetaan peräkkäin kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, vedellä, 1N suolahapolla ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste d) raakatuotteena, joka käsitellään puhdistamalla edelleen.

e) 2-(2-di-BOC-amino-oksatsol-4-yyli)-2-aminoetikkahappometyyliesteriformiaatti

2 g 2-(2-di-BOC-amino-oksatsol-4-yyli)-2-Z-metoksi-iminoetikkahappometyyliesteriä liuotetaan 12,5 ml:aan muurahais-happoa, 12,5 ml:aan metanolia ja 1,25 ml:aan vettä, N. $0-10^{\circ}$:ssa siihen lisätään 30 minuutin kuluessa 15,9 g sinkkipölyä. Sekoitetaan 30 minuuttia tässä lämpötilassa, minkä jälkeen kiintoaine imusuodatetaan ja suodos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan veteen ja ravistetaan eetterillä. Lyofilisoidaan vesipitoinen faasi, minkä jälkeen saadaan otsikkoyhdiste e) formiaattisuolana.

f) 2-(2-di-BOC-amino-oksatsol-4-yyli)-2-Z-metoksi-iminoetikkahappometyyliesteri

9,9 g 2-(2-amino-oksatsol-4-yyli)-2-Z-metoksi-iminoetikkahappometyyliesteriä suspendoidaan 32,7 g:aan di-tert.-butyyliidikarbonaattia. Lisätään 0,5 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä, minkä jälkeen sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa, jolloin vähitellen muodostuu liuos. Liuos laimennetaan etikkahappoetyyliesterillä ja ravistetaan peräkkäin kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, 0,1 N suolahapolla ja uudestaan kyllästetyllä keittosuolaliuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös kitetytetään heksaanilla. Otsikkoyhdiste f) sulaa $85-87^{\circ}$:ssa.

g) 2-(2-amino-oksatsol-4-yyli)-2-Z-metoksi-iminoetikkahappometyyliesteri

47,6 g 4-bromi-2-metoksi-iminoasetetikkahappometyyli-

esteriä ja 120 g virtsa-ainetta, jotka ovat 480 ml:ssa dimetyyliformamidia, annetaan lämmitä tunnin kuluessa 100^o:seen, siihen lisätään vielä 30 g virtsa-ainetta ja annetaan reagoida vielä tunnin ajan 100^o:ssa. Tumma reaktioseos kaadetaan
 5 jääveden päälle, uutetaan perusteellisesti etikkahappoetyyliesterillä, orgaaninen faasi ravistetaan kolme kertaa vedellä ja kaksi kertaa kyllästetyllä keittosuolaliuoksella ja kuivataan natriumsulfaatin päällä. Haihdutetaan tyhjössä, minkä jälkeen otsikkoyhdiste g) kiteytetään etikkahappoetyyli-
 10 liesteri-dietyylieetteri-seoksesta. Sp. 142-147^o.

Esimerkki 2:

3-asetoksimetyyli-7β-((2R,S)-2-(2-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappopivaloyylioksimetyyliesteri

15 Liuokseen, jossa on 2,4 g 3-asetoksimetyyli-7β-((2R,S)-2-(2-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappo-natriumsuolaa 15 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään tipoittain 0^o:ssa 5 minuutissa 1,8 ml jodimetyylipivalaattia ja sekoitetaan edelleen tunnin ajan huoneen
 20 lämpötilassa. Reaktioseos laimennetaan etikkahappoetyyliesterillä, liuos ravistetaan kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan piihappogeeli 60:ssä metyleenikloridi-etikkahappoetyyliesterillä 1:1 ja etikkahappoetyyliesterillä ja se tuottaa otsikkoyhdisteen.
 25

Esimerkki 3:

a) 3-asetoksimetyyli-7β-((2R,S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuola

Esimerkin 3 b) mukaisesti saatava raaka 3-asetoksimetyyli-7β-((2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetanido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyyylimetyyliesteri
 30 suspendoidaan 2 ml:aan anisolia. Lisätään 10 ml trifluori-etikkahappoa, minkä jälkeen reaktioseosta sekoitetaan puolen tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja haihdutetaan tyhjössä
 35 alle 40^o:ssa. Öljyiseen jäännökseen lisätään sekoittaen 100 ml eetteriä. Tällöin muodostunut kiteinen sakka suodatetaan pois, pestään eetterillä, liuotetaan veden (5 ml) ja metano-

lin (25 ml) seokseen ja liuos saatetaan 1 N natriumhydroksidiliuoksella pH-arvoon 7,2. Liuos haihdutetaan tyhjöissä ja konsentraatti kromatografoidaan adsorberihartsissa, esim. Amerlite ER-180[®]-adsorberihartsissa. Vedellä eluoidut tuotepitoiset fraktiot yhdistetään, haihdutetaan tyhjöissä ja luofilisoidaan tämän jälkeensuurtyhjöissä. Saatu otsikkoyhdiste sisältää 5,3 % vettä ja se esiintyy diastereomeeriseoksena, jossa S-diastereomeeri on vallitseva R-diastereomeerin suhteen suhteessa n. 3,5:1, IR (nujoli): 3310, 3200, 1765, 1670, 1610, 1520, 1235.

b) 3-asetoksimetyyli-7 β -((2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyyli-metyyliesteri

Liuokseen, joka on jäähdytetty -5^o:seen ja jossa on 1,5 g (0,005 moolia) (2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappoa, 2,19 g (0,005 moolia) 3-asetoksimetyyli-7 β -amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyyli-metyyliesteriä ja 0,90 g (0,006 moolia) 1-hydroksibentstriatsoli (vesipiroisuus n. 10 %) 30 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tipoittain liuos, jossa on 1,13 g (0,0055 moolia) disykloheksyylikarbodi-imidiä 15 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan tunnin ajan 0^o:ssa ja 12 tuntia huoneen lämpötilassa, tämän jälkeense suodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjöissä. Jäännökseen lisätään etyyliasetaattia, niin että otsikkoyhdiste b) saostuu.

c) (2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappo

Suspensioon, joka on jäähdytetty 0^o:seen ja jossa on 10 g (0,0366 moolia) (2R,S)-2-amino-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-etikkahappoa tetrahydrofuraanin (100 ml) ja jäädetikan (100 ml) seoksessa, lisätään tipoittain sekoittaen 5 minuutin kuluessa 80 ml muurahais-etikkahappoanhydridiä. Vähitellen liukenevaa reaktioseosta sekoitetaan vielä tunnin ajan 0^o:ssa ja tämän jälkeen se haihdutetaan tyhjöissä alle 40^o:ssa. Keittopullon sisällys liuotetaan 100 ml:aan tolueenia, haihdutetaan uudestaan tyhjöissä ja jäännös liuotetaan 100 ml:aan etyyliasetaattia. Sen jäähtyessä 0^o:seen kiteytyy otsikkoyh-

diste c), joka pestään etyyliasetaatilla ja eetterillä, minkä jälkeen se sulaa 127^o:ssa hajaantuen.

- d) (2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappoetyyliesteri ja (2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappo

33 ml muurahaisetikkahappoanhydridiä lisätään 10 minuutin kuluessa 5-10^o:ssa hyvin sekoitettuun liuokseen, jossa on 10 g (0,0332 moolia) (2R,S)-2-amino-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-etikkahappoetyyliesteriä 30 ml:ssa etikkahappoa. 20 minuutin kuluttua poistetaan jäähdytyschaude, reaktioseosta sekoitetaan vielä puoli tuntia edelleen ja sitten se haihdutetaan tyhjiössä alle 40^o:ssa. Jäännös haetaan etyyliasetaatin ja jääkylmän vesipitoisen natriumbikarbonaattiliuoksen välillä, orgaaninen faasi pestään peräkkäin 2N sitruunahapolla, vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, tämän jälkeen se kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Raakatuote puhdistetaan kromatografoimalla siligaagelillä, reakoko 0,063-0,22 mm, käyttämällä eluointiaineenä metyleenikloridia ja metyleenikloridi/metanolia (30:1). Tuotteen sisältävät fraktio haihdutetaan ja kiteytetään uudelleen eetteri/heksaanista. Saatua (2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappoetyyliesteriä, joka sulaa 110-114^o:ssa, liuotetaan metanolin (10 ml) ja 1N natriumhydroksidin (30 ml) seokseen. Sekoietaan 20 minuuttia huoneen lämpötilassa, sitten lisätään 30 ml 1N suolahappoa ja reaktioseos uutetaan etyyliasetaatilla. Veden pienellä määrällä pesty orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Tällöin kiteytyy (2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappo, joka pestään eetterillä, minkä jälkeen se sulaa 125^o:ssa hajaantuen.

Esimerkki 4:

- a) 3-asetoksimetyyli-7β-((2R)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimetyleenonatriumsuola
- 35 3,4 g (0,0047 moolia) 3-asetoksimetyyli-7β-((2R)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimetyleenonatriumdietyyliesteriä suspendoidaan 3 ml:aan

anisolia. Lisätään tämän jälkeen tipoittain 15 ml trifluori-
 etikkahappoa viiden minuutin kuluessa, minkä jälkeen reaktio-
 seosta sekoitetaan vielä puolen tunnin ajan huoneen lämpöti-
 lassa, haihdutetaan alle 40^o:ssa ja lisätään sekoittaen 100
 5 ml eetteriä öljyiseen jäännökseen. Tällöin muodostunut sak-
 ka suodatetaan pois, pestään eetterillä, liuotetaan seokseen,
 jossa on 40 ml metanolia ja 10 ml vettä, ja säädetään liuos
 1 N natriumhydroksidi-liuoksella pH-arvoon 7,2. Liuos haih-
 dutetaan tyhjössä n. 10 ml:n tilavuuteen ja konsentraatti
 10 kromatografoidaan adsoeberihartsissa, esim. Amberlite ER-
 180[®]-adsorberihartsissa. Vedellä ja vesi/isopropanoli-seok-
 sella (92,5:7,5) eluoidut tuotteet sisältävät fraktiot yhdis-
 tetään, haihdutetaan tyhjössä ja luofilisoidaan suurtyhjössä.
 Saatu otsikkoyhdiste sisältää 4,8 % vettä; (α) = +36 $\pm$ 1^o
 15 (0,517 % H₂O:ssa); IR (nujoli): 3310, 3200, 1765, 1670, 1610,
 1520, 1235.

b) 3-asetoksimetyyli-7 β -(2S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-
 formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimahaponatriumsuola

Esimerkin 4 a) mukaisesti lähdettäessä 3,3 g:sta 3-ase-
 20 toksimetyyli-7 β -(2S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-3-form-
 amidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimahapodifenyyylimetyyli-
 esterii lisättäessä 3 ml anisolia ja 15 ml trifluorietikka-
 happoa saadaan otsikkoyhdiste b), jonka vesipitoisuus on 4,8
 %; (α) = +102^o $\pm$ 1^o (0,366 % H₂O:ssa); IR (nujoli): 3310,
 25 3200, 1765, 1670, 1610, 1520, 1235.

c) 3-asetoksimetyyli-7 β -(2R)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-
 2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimahapodifenyyli-
 metyylimesteri ja 3-asetoksimetyyli-7 β -(2S)-2-(2-BOC-aminoti-
 30 atsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimahapo-
 difenyylimetyylimesteri

Liuokseen, joka on jäädytetty -5^o:seen ja joka sisäl-
 tää 3,01 g (0,01 moolia) (2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-
 yyli)-2-formamidoetikkahappoa, 4,38 g (0,01 moolia) 3-asetok-
 simetyyli-7 β -amino-3-kefem-4-karboksyylimahapodifenyylimetyy-
 35 liesteriä ja 1,8 g (0,012 moolia) 1-hydroksibentstriatsolia
 (vesipitoisuus n. 10 %) 70 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisä-
 tään tipoittain liuos, jossa on 2,26 g (0,011 moolia) disyk-

loheksyylikarbodi-imidiä 20 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan tunnin ajan 0^o:ssa ja kaksi tuntia huoneen lämpötilassa, jätetään seisomaan yön yli, suodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös liuotetaan 100 ml:aan tetrahydrofuraania. liuokseen listään 50 g silikageeliä, raekoko 0,063-0,200 mm, ja liete haihdutetaan kierto haihduttimessa alle 40^o:ssa. Seokseen listään 100 ml heksaania, haihdutetaan, suspendoidaan 100 ml:aan heksaania ja asetetaan 600 g:lla silikageeliä (raekoko 0,04-0,63 mm) päällystetyn flash-kromatografiapylvään päälle. Erotetaan etyyliasetatti/heksaaniseoksella (4:1) 0,4 baarin paineessa. Saadaan R-otsikkoyhdiste, sp. 128-132^o, ja S-otsikkoyhdiste, sp. 163-167^o.

Esimerkki 5:

3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli)-7 β -((2R,S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamido-asetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuola

Esimerkin 3 b) mukaisesti saattamalla reagoimaan liuos, jossa on 2,26 g (0,0075 moolia) (2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappoa, 3,71 g (0,0075 moolia) 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli)-7 β -amino-3-kefem-4-karboksyylihapodifenyyylimetyyliesteriä ja 1,24 g (0,0083 moolia) 1-hydroksibentstriatsolia 60 ml:ssa tetrahydrofuraania, sekä liuos, jossa on 1,63 g (0,0079 moolia) disykloheksyylikarbodi-imidiä 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, saadaan 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli)-7 β -((2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamino)-3-kefem-4-karboksyylihapodifenyyylimetyyliesteri, sp. 182^o (hajaantuen).

Tämä käsitellään esimerkin 3 a) mukaisesti seoksella, jossa on 15 ml trifluorietikkahappoa ja 3 ml anisolia. Tuotteen eristäminen tapahtuu kromatografisesti adsorberihartsissa, esim. Amberlite ER-180[®]-adsorberihartsissa, jolloin eluointiaineena käytetään vettä ja vesi/isopropanoli-seosta (19:1). Lyofilisoinnin jälkeensaatu otsikkoyhdiste sisältää 4,1 % vettä; (α) = -19^o $\pm$ 1^o (0,516 % H₂O:ssa); IR (nujoli): 3315, 3200, 1768, 1670, 1610, 1520.

Esimerkki 6:

a) 3-karbamoyylioksimetyyli-7 β -((2R)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuola

Esimerkin 4 a) mukaisesti lähdettäessä 3,3 g:sta 3-karbamoyylioksimetyyli-7 β -((2R)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapodifenyyylimetyyliesteriä lisäämällä 3 ml anisolia ja 15 ml trifluorietikkahappoa saadaan otsikkoyhdiste a), jonka vesipitoisuus on 6,6 %; $[\alpha] = +29^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (0,552 % H₂O:ssa); IR (nujoli): 3318, 3200, 1765, 1668, 1610, 1518.

b) 3-karbamoyylioksimetyyli-7 β -((2S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuola

Esimerkin 4 a) mukaisesti lähdettäessä 3,3 g:sta 3-karbamoyylioksimetyyli-7 β -((2S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapodifenyyylimetyyliesteriä lisäämällä 3 ml anisolia ja 15 ml trifluorietikkahappoa saadaan otsikkoyhdiste b), jonka vesipitoisuus on 6,5 %; $[\alpha] = +92^{\circ} \pm 1^{\circ}$; IR (nujoli): 3318, 3200, 1765, 1668, 1610, 1518.

c) 3-karbamoyylioksimetyyli-7 β -((2R)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapodifenyyylimetyyliesteri ja 3-karbamoyylioksimetyyli-7 β -((2S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karbonyylihapodifenyyylimetyyliesteri

Liuokseen, joka on jäädytetty -5 $^{\circ}$:seen ja joka sisältää 1,13 g (0,00375 moolia) (2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappoa, 1,65 g (0,00375 moolia) 3-karbamoyylioksimetyyli-7 β -amino-3-kefem-4-karboksyylihapodifenyyylimetyyliesteriä ja 0,62 g (0,00413 moolia) 1-hydroksibentstriatsolia (vesipitoisuus n. 10 %) 30 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tiipoittain liuos, jossa on 0,81 g (0,00393 moolia) disykloheksyylikarbodi-imidiä 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan tunnin ajan 0 $^{\circ}$:ssa ja 12 tuntia huoneen lämpötilassa, suodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjiössä. Jäänös jaetaan etyyliasetatiin ja jääkylmän vedettömän natriumbikarbonaattiliuoksen välil-

lä, orgaaninen faasi pestään peräkkäin 2N sitruunahapolla, vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös puhdistetaan flash-kromatografiolla 280 g:ssa silikageeliä, rake-
 5 koko 0,04-0,06 mm. 0,25 baarin paineessa eluoidaan etyyliasetaatilla/heksaani-seoksella (2:1) R-otsikkoyhdiste ja etyyliasetaatilla S-otsikkoyhdiste.

Esimerkki 7:

10 a) 7β -((2R)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karbonyylihapponatriumsuola

2,5 g (0,00385 moolia) 7β -((2R)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksylihappodifenyyylimetyyliesteriä suspendoidaan 3 ml:aan anisolia. Lisätään
 15 15 ml trifluorietikkahappoa, minkä jälkeen reaktioseosta sekoitetaan 15 minuuttia huoneen lämpötilassa, haihdutetaan alle 40° :ssa tyhjössä ja lisätään sekoittaen 100 ml eetteriä öljyiseen jäännökseen. Tällöin muodostunut sakka (otsikkoyhdisteen trifluorietikkahapposuola) suodatetaan pois, pestään
 20 eetterillä ja siihen lisätään seos, jossa on 30 ml vettä ja 30 ml metanolia. Sitten 1N natriumhydroksidi-liuoksella pH-arvoon 7,2 säädetty liuos haihdutetaan tyhjössä ja konsentraatti kromatografoidaan adsorberihartsissa, esim. Amberlite ER-180[®]-adsorberihartsissa. Vedellä eluoidut tuotteet sisältävät fraktio yhdistetään, haihdutetaan tyhjössä ja lyofiloidaan tämän jälkeen suurtyhjössä. Saatu otsikkoyhdiste a) sisältää 6,3 % vettä; $[\alpha] = +95 \pm 1^{\circ}$ (0,559 % H₂O:ssa); IR (nujoli): 3290, 3185, 1755, 1680, 1645, 1595, 1515.

25 b) 7β -((2S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksylihapponatriumsuola
 30

Esimerkin 7 a) mukaisesti lähdettäessä 2,1 g:sta (0,00323 moolia) 7β -((2S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetanido)-3-kefem-4-karboksylihappodifenyyylimetyyliesteriä saadaan otsikkoyhdiste b), jonka vesipitoisuus on 5,4 %; $[\alpha]$
 35 $= +160 \pm 1^{\circ}$ (c = 0,584 % H₂O:ssa); IR (nujoli): 3270, 3190, 1755, 1650, 1600, 1520.

c) 7β -((2R,S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuola

7,14 g (0,11 moolia) 7β -((2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyyylimetyyliesteriä suspendoidaan 6 ml:aan anisolia ja siihen lisätään huoneen lämpötilassa sekoittaen 5 minuutin kuluessa 30 ml trifluorietikkahappoa. Sekoitetaan 20 minuuttia edelleen ja sitten reaktioseos haihdutetaan n. 30^o:ssa tyhjössä. Lisätään 150 ml eetteriä öljyiseen jäännökseen, minkä jälkeen muodostunut sakka (otsikkoyhdisteen trifluorietikkahapposuola) suodatetaan pois, pestään eetterillä ja liuotetaan seokseen, jossa on 30 ml metanolia ja 7,5 ml vettä. Sitten 1N natriumhydroksidilla pH-arvoon 7,2 säädetty liuos haihdutetaan tyhjössä ja konsentraatti kromatografoidaan adsorberihartsissa, esim. Amberlite ER-180[®]-adsorberihartsissa, jolloin ensin eluoidaan vedellä ja sitten vesi/isopropanoli-seoksella (19:1). Tuotteen sisältävät fraktiot yhdistetään, haihdutetaan tyhjössä ja luofilisoidaan suurtyhjössä. Saatu otsikkoyhdiste c) sisältää 7,1 % vettä ja se esiintyy diastereomeerien seoksena, jolloin R-komponentti on vallitsevat S-komponentin suhteen suhteessa n. 4:3; $[\alpha] = +107 \pm 1^{\circ}$ (0,487 % H₂O:ssa); IR (nujoli): 3300, 3195, 1760, 1665, 1600, 1515.

d) 7β -((2R)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyyylimetyyliesteri ja 7β -((2S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyyylimetyyliesteri

Esimerkin 4 c) mukaisesti saatetaan 10 g (0,0332 moolia) (2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappoa reagoimaan 12,16 g:n kanssa (0,0332 moolia) 7β -amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyyylimetyyliesteriä. Muodostuneen diastereomeeriseoksen erotus tapahtuu flash-kromatografialla 1000 g:ssa silikageeliä, reakoko 0,04-0,063 mm, jolloin eluoimalla etyyliasetaatti/heksaanilla (3:1) saadaan raakatuotteina (R)-otsikkoyhdiste ja etyyliasetaatti/heksaanilla (4:1). (S)-otsikkoyhdiste.

e) 7β -((2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyyylimetyyliesteri

Esimerkin 4 c) mukaisesti saatetaan reagoimaan 5 g (0,0166 moolia) (2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappoa ja 6,08 g (0,0166 moolia) 7β -amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyyylimetyyliesteriä. Tuotteen puhdistus tapahtuu flash-kromatografialla 600 g:ssa silikageeliä, raekoko 0,04-0,063 mm, jolloin eluoimalla seoksella metyleenikloridi/metanoli (25:1) saadaan raakatuotteena otsikkoyhdiste e).

Esimerkki 8:

a) 7β -((2R)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappopivaloyylioksimetyyliesteri

Suspensioon, jossa on 0,746 g (0,00172 moolia) 7β -((2R)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa (vesipitoisuus 6,3 %) 7 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 5^o:ssa 0,52 g (0,00215 moolia) jodimetyylipivalaattia. Reaktioseosta sekoitetaan tunnin ajan 10^o:ssa ja sitten se jaetaanetyyliasetaatin (50 ml) ja veden (20 ml) välillä. Orgaaninen faasi pestään peräkkäin jääkylmällä kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, vedellä ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, haihdutetaan tyhjössä ja jäännökseen lisätään sekoittaen 30 ml eetteriä. Tällöin saostuu haluttu yhdiste kiteisessä muodossa. Edelleenpuhdistus tapahtuu flash-kromatografialla silikageelissä, raekoko 0,04-0,64 mm. Eluoimiseen käytetään metyleenikloridi/metanoliseosta (15:1). Saatu (R)-otsikkoyhdiste sulaa 175-180^o:ssa; $[\alpha] = +52 \pm 1^{\circ}$ (0,465 % H₂O:ssa).

b) 7β -((2S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappopivaloyylioksimetyyliesteri

Esimerkin 8 a) mukaisesti lähdettäessä 7β -((2S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolasta ja jodimetyylipivalaattista saadaan S-otsikkoyhdiste, sp. 173-175^o; $[\alpha] = +105 \pm 1^{\circ}$ (0,464 % H₂O:ssa).

Esimerkki 9:

3-(1,2,3-tiadiatsol-5-yyliitiometyyli)- 7β -((2R,S)-2-(2-amino-

tiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyyliahaponatriumsuola

pH-arvoon 7 säädettyä liuosta, jossa on 1,6 g (0,00319 moolia) 3-asetoksimetyyli-7 β -(2R)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyyliahaponatriumsuola ja 0,64 g natrium-1,2,3-tiadiatsoli-5-tiolaatti-dihydraattia (0,00363 moolia) 20 ml:ssa vettä, sekoitetaan 5 tuntia 75 $^{\circ}$:ssa. Lisäämällä peräkkäin (45 minuutin välein) 0,1 N natriumhydroksidia reaktioseokseen säilytetään neutraalit reaktio-olosuhteet. Reaktioseos haihdutetaan sitten n. 5 ml:n tilavuuteen ja kromatografoidaan adsorberihartsissa, esim. Amberlite ER-180 $^{\circ}$ -adsorberihartsissa, jolloin ensin eluoidaan vedellä, sitten seoksella vesi/isopropanoli (19:1). Tuotteen sisältävät fraktiot yhdistetään, haihdutetaan tyhjössä ja tämän jälkeen lyofilisoidaan suurtyhjössä. Saatu otsikkoyhdiste sisältää 8 % vettä ja se esiintyy diastereomeerien seoksena, jolloin R-komponentti on vallitseva S-komponentin suhteen suhteessa n. 2:1; $[\alpha] = -30 \pm 1^{\circ}$ (0,582 % H₂O:ssa); IR (nujoli): 3300, 3190, 1760, 1660, 1600, 1515.

20 Esimerkki 10:

a) 3-(1,2,3-tiadiatsol-5-yyilitiometyyli)-7 β -(2R)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyyliahaponatriumsuola

Liuosta, jossa on 5,4 g (0,00692 moolia) 3-(1,2,3-tiadiatsol-5-yyilitiometyyli)-7 β -(2R)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyyliahappodifenyylimetyyliesteriä 7,5 ml:ssa anisolia ja 37,5 ml:ssa trifluorietikkahappoa, sekoitetaan puolen tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja tämän jälkeen se haihdutetaan tyhjössä korkeintaan 40 $^{\circ}$:ssa. Lisätään 160 ml eetteriä öljyiseen jäännökseen, jolloin sekoittaessa muodostuu sakka, joka suodatetaan, pestään eetterillä, kuivataan ja suspendoidaan seokseen, jossa on 40 ml metanolia ja 20 ml vettä. Suspensio saatetaan 2N natriumhydroksidi-liuoksella pH-arvoon 7,2, tällöin tuloksena saatava liuos haihdutetaan tyhjössä korkeintaan 40 $^{\circ}$:ssa ja saatu konsentraatti kromatografoidaan adsorberihartsissa, esim. Amberlite ER-180 $^{\circ}$ -adsorberihartsissa (pylvään läpimit-

- ta 3 cm, korkeus 30 cm). Eluoidaan ensin vedellä, sitten seoksella vesi/isopropanoli (19:1). Vielä hieman epäpuhtaan tuotteen sisältävät fraktiot yhdistetään, haihdutetaan tyhjössä korkeintaan 40^o:ssa ja lyofilisoidaan suurtyhjössä.
- 5 Edelleenpuhdistusta varten lyofilisatti (2,1 g) liuotetaan veteen ja kromatografoidaan 150 g:ssa silyloitua silkalgeeliä, esim. OPTI-UP C₁₂[®] silikageeli, raekoko 0,04-0,063 mm (tuote n:o 2067, Antec AG, CH-4431 Bennwil). Eluoidaan ensin vedellä (500 ml) ja tämän jälkeen seoksella (2000 ml) vesi/
- 10 asetonitriili (97:3). Tuotteen sisältävät fraktio yhdistetään, haihdutetaan tyhjössä 40^o:ssa ja lyofilisoidaan suurtyhjössä. Saatu otsikkoyhdiste b) sisältää 5,9 % vettä; (α) = -55 $\pm$ 1^o (0,491 % H₂O:ssa); IR (nujoli): 3305, 3190, 1765, 1668, 1605, 1505.
- 15 b) 3-(1,2,3-tiadiatsol-5-yyliitiometyyli)-7 β -((2S)-2-(2-amino-tiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyyliahponatriumsuola
- Liuosta, jossa on 3,1 g (0,00397 moolia) 3-(1,2,3-tiadiatsol-5-yyliitiometyyli)-7 β -((2S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyyliahpodifenyylimetyyliesteriä 5 ml:ssa anisolia ja 15 ml:ssa trifluorietikkahappoa, sekoitetaan puoli tuntia huoneen lämpötilassa ja tämän jälkeen se haihdutetaan tyhjössä korkeintaan 40^o:ssa. Lisätään n. 50 ml eetteriä öljyiseen jäännökseen,
- 25 minkä jälkeen muodostuu sekoitettaessa sakka, joka suodatetaan pois, pestään eetterillä, kuivataan ja suspendoidaan esokseen, jossa on 30 ml metanolia ja 10 ml vettä. Suspensio saatetaan 2 N natriumhydroksidi-liuoksella pH-arvoon 7,2. Tällöin saadaan lähes kirkas liuos, joka suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä korkeintaan 40^o:ssa n. 10 ml:n tilavuuteen.
- 30 Konsentraatti kromatografoidaan adsorberihartsissa, esim. Amberlite ER-180[®]-adsorberihartsissa (pylvään läpimitta 3 cm, korkeus 30 cm), jolloin eluoidaan ensin vedellä, sitten seoksella vesi/isopropanoli (97:3). Tuotteen sisältävät fraktiot yhdistetään, haihdutetaan tyhjössä korkeintaan 40^o:ssa ja
- 35 lyofilisoidaan suurtyhjössä. Epäpuhtauksien pienien määrien poistamiseksi lyofilisaatti liuotetaan n. 15 ml:aan vettä ja

se puhdistetaan flash-kromatografiolla 90 g:ssa silyloitua silikageeliä, esim. OPTI-UP C₁₂[®]-silikageeli, raekoko 0,04-0,063 mm, jolloin ensin eluoidaan vedellä (500 ml) ja tämän jälkeen seoksella (1000 ml) vesi/asetonitriili (98:2). Tuotteen sisältävät fraktiot yhdistetään, haihdutetaan tyhjiössä korkeintaan 40^o:ssa ja lyofilisoidaan suurtyhjiössä. Saatu

5 otsikkoyhdiste c) sisältää 6,4 % vettä; $[\alpha] = +2 \pm 1^{\circ}$ (0,421 % H₂O:ssa); IR (nujoli); 3305, 3200, 1762, 1668, 1605, 1515.

c) 3-(1,2,3-tiadiatsol-5-yyli)-7 β -((2R)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karbok-

10 syylihappodifenyyylimetyyliesteri ja 3-(1,2,3-tiadiatsol-5-yyli)-7 β -((2S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyyylimetyyliesteri

15 -5^o:seen jäädytettyyn liuokseen, jossa on 9,0 g (0,0181 moolia) 3-(1,2,3-tiadiatsol-5-yyli)-7 β -amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyyylimetyyliesteriä (valmistus, ks. J.Med.Chem. 22, 1214 (1974)), 5,46 g (0,0181 moolia) (2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappoa

20 ja 3,26 g (0,0217 moolia) 1-hydroksibentstriatsolia (vesipitoisuus n. 10 %) 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tiipottain 15 minuutin kuluessa liuos, jossa on 4,12 g (0,02 moolia) disykloheksyylikarbodi-imidiä 40 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan tunnin ajan 0^o:ssa ja 14

25 minuuttia huoneen lämpötilassa, tämän jälkeen suodatetaan ja imusuodos pestään tetrahydrofuraanilla. Suodokseen lisätään 60 g silikageeliä, raekoko 0,06-0,2 mm, minkä jälkeen liete haihdutetaan kuivaksi kiertohaihduttimessa korkeintaan 40^o:ssa ja ainesekoksella varustettu silikageeli siirretään 1 kg:

30 lla silikageeliä, raekoko 0,04-0,06 mm (etyyliasetatti/heksaanissa 2:1) päällystetyn flash-kromatografiapylvään päälle. Eluoimalla etyyliasetatti/heksaani-seoksella (sekoitussuhde etyyliasetatti/heksaani kromatografoinnissa kasvaa suhteesta 2:1 suhteeseen 9:1) eluoidaan peräkkäin raaka (R)-otsikko-

35 yhdiste, R_f-arvo 0,18 (DC-valmistlevyt, Merck, silikageeli 60 F₂₅₄, etyyliasetatti/heksaani 4:1), ja sulamispiste (vaahdoten) n. 120^o, R- ja S-otsikkoyhdisteen seos sekä raaka S-

- otsikkoyhdiste, Rf-arvo 0,11. Kiteytetään sekafraktio uudelleen metanoli/etyyliasetaatista, minkä jälkeen saadaan vielä kerran S-otsikkoyhdiste. Flash-kromatografilla ja uudelleenkiteyttämällä saadun S-otsikkoyhdisteen molemmat fraktiot
- 5 yhdistetään ja suspendoidaan n. 40 ml:aan metanolia. Sekoitetaan kolme tuntia huoneen lämpötilassa, suodatetaan ja pestään imusuodos pienellä määrällä metanolia ja eetteriä. Tällä tavalla saatu S-otsikkoyhdiste sulaa 164-166^o:ssa (vaahdoten).
- 10 d) 3-(1,2,3-tiadiatsol-5-yyliitiometyyli)-7β-((2S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-4-kefem-4-karboksyylihappodifenyyylimetyyliesteri voidaan saada myös seuraavasti.
- 5^o:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 4,92 g (0,01
- 15 moolia) 3-(1,2,3-tiadiatsol-5-yyliitiometyyli)-7β-amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyyylimetyyliesteriä, 3,01 g (0,01 moolia) (2S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappoa ja 1,80 g (0,012 moolia) 1-hydroksibentstriatsolia (vesipitoisuus n. 10 %) 75 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään
- 20 tipoittain 10 minuutin kuluessa liuos, jossa on 2,27 g (0,011 moolia) disykloheksyylikarbodi-imidiä 25 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan tunnin ajan 0^o:ssa ja 5 tuntia huoneen lämpötilassa, tämän jälkeen se suodatetaan ja suodos haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös jaetaan etyyliasetaatin
- 25 ja jääkylmän vesipitoisen natriumbikarbonaattiliuoksen välillä, orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä vesipitoisella natriumkloridiliuoksella, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjöissä. Jäännös kiteytetään uudelleen metanoli/etyyliasetaatista, jolloin saadaan otsikkoyhdiste, sp. 164-
- 30 166^o (vaahdoten). Se on identtinen esimerkin 10 d) mukaisesti saadun (S)-otsikkoyhdisteen kanssa.

Esimerkki 11:

(2S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappo

- Liuokseen, jossa on 21,09 g (0,07 moolia) (2R,S)-2-(2-
- 35 BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappoa 250 ml:ssa metanolia, lisätään sekoittaen huoneen lämpötilassa liuos, jossa on 8,48 g (0,07 moolia) S(-)-1-fenyylietyyliamiinia

50 ml:ssa metanolia. Jo n. 2 minuutin kuluttua tapahtuu kiteytyminen, minkä jälkeen kidemassaa sekoitetaan vielä puolen tunnin ajan edelleen huoneen lämpötilassa. Imusuodatetaan ja suodatusjäännös pestään kaksi kertaa kulloinkin 50 ml:ssa metanolia, minkä jälkeen (2S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahapon raaka S(-)-1-fenyyli-etyyliammonium-suola suspendoidaan 400 ml:aan etanolia ja suspensiota keitetään 45 minuuttia palautusjäähdyttären. Jäähdytetään huoneen lämpötilaan, suodatetaan ja pestään 100 ml:lla kylmää etanolia. Jäännös suspendoidaan vielä kerran 400 ml:aan etanolia, keitetään 15 minuuttia palautusjäähdyttären, jäähdytetään huoneen lämpötilaan, minkä jälkeen se suodatetaan ja pestään 100 ml:lla kylmää etanolia. 60⁰:ssa suurtyhjössä kuivatettu S(-)-1-fenyyli-etyyliammonium-(2S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetaatista sulaa hajaantuen 201-202⁰:ssa.

11,5 g (0,027 moolia) tätä suolaa jaetaan voimakkaasti sekoittaen seokseen, jossa on 186 ml vettä plus 37 ml 1N suolahappoa, ja etyyliasetaatista/metanoliseoksen (9:1, 310 ml) välillä. Orgaaninen faasi erotetaan pois ja vesipitoinen faasi pestään kolme kertaa kulloinkin 50 ml:lla etyyliasetaatista. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 50 ml:lla kylmistettyä vesipitoista natriumkloridiliuosta, kuivatetaan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös kiteytetään kaksi kertaa kulloinkin 200 ml:sta asetonitriiliä. Kuivatetaan 60⁰:ssa suurtyhjössä, minkä jälkeen otsikkoyhdiste sulaa hajaantuen 115-120⁰:ssa; (α) = +169,9 $\pm$ 1,8⁰ (0,562 % metanolissa).

Esimerkki 12:

a) 3-(1H-1,2,3-triatsol-4(5)-yyliitiometyyli)-7 β -(2R,S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylisapponatriumsuola

0,53 g (0,695 moolia) 3-(1H-1,2,3-triatsol-4(5)-yyliitiometyyli)-7 β -(2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylisapponidifenyyliesteriä sekoitetaan puolen tunnin ajan huoneen lämpötilassa seoksessa, jossa on 2 ml anisolia ja 10 ml trifluorietikkahappo. Sitten reaktioseos haihdutetaan korkeintaan 30⁰:ssa

tyhjössä. Lisätään n. 30 ml eetteriä öljyiseen jäännökseen, minkä jälkeen sekoitettaessa muodostuu sakka, joka suodataan, pestään eetterillä, kuivataan ja suspendoidaan seokseen, jossa on 4 ml metanolia ja 2 ml vettä. Suspensio sää-

5 detään 1N natriumhydroksidi-liuoksella pH-arvoon 7,2, tällöin muodostunut liuos haihdutetaan tyhjössä ja konsentraatti kromatografoidaan adsorberihartsissa, esim. Amberlite ER-180[®]-adsorberihartsissa, jolloin ensin eluoidaan vedellä, sitten vesi/isopropanoli-seoksella (97,5:2,5). Tuotteen si-

10 sältävät fraktiot yhdistetään, haihdutetaan tyhjössä ja lyofilisoidaan suurtyhjössä. Saatu otsikkoyhdiste a) sisältää 6,2 % vettä; $[\alpha] = -27^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (0,537 % H₂O:ssa); IR (nujoli): 3305, 3192, 1760, 1670, 1600, 1518.

b) 3-(1H-1,2,3-triatsol-4(5)-yyliitiometyyli)-7 β -(2R,S)-2-

15 (2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimahppodifenyyliimetyyliesteri

-5⁰:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa on 0,301 g (0,001 moolia) (2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappoa, 0,48 g (0,001 moolia) 3-(1H-1,2,3-triatsol-

20 4(5)-yyliitiometyyli)-7 β -amino-3-kefem-4-karboksyylimahppodifenyyliimetyyliesteriä ja 0,18 g (0,0012 moolia) 1-hydroksibentstriatsolia (vesipitoisuus n. 10 %) 7,5 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tipoittain liuos, jossa on 0,226 g (0,0011 moolia) disykloheksyylikarbodi-imidiä 5 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan tunnin ajan 0⁰:

25 ssa ja viisi tuntia huoneen lämpötilassa, suodatetaan tämän jälkeen ja suodos haihdutetaan tyhjössä. Jäännös otetaan etyyliasetaattiin, orgaaninen faasi pestään vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä vesipitoisella

30 la natriumkloridi-liuoksella, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjössä. Jäännös puhdistetaan flash-kromatografialla silikageelissä, raekoko 0,04-0,063 mm, jolloin eluoimalla etyyliasetaatilla raakatuotteena saadaan otsikkoyhdiste b).

35 Esimerkki 13:

a) 3-atsidometyyli-7 β -(2R,S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimahpponatriumsuola

Esimerkin 12 a) mukaisesti lähdeettäessä 0,4 g:sta 3-

atsitometyyli-7 β -(2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyyylimetyyliesteriä saadaan otsikkoyhdiste a), jonka vesipitoisuus on 6,2 %; $[\alpha] = +76 \pm 1^{\circ}$ (0,415 % H₂O:ssa); IR (nujoli): 3310, 3195, 2112, 1765, 1672, 1610, 1520.

b) 3-atsidometyyli-7 β -(2R)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihaponnatriumsuola

Esimerkin 12 a) mukaisesti lähdettäessä 0,8 g:sta 3-atsidometyyli-7 β -(2R)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyyylimetyyliesteriä saadaan otsikkoyhdiste b), jonka vesipitoisuus on 3,8 %; $[\alpha] = +34 \pm 1^{\circ}$ (0,494 % H₂O:ssa); IR (nujoli): 3305, 3192, 2110, 1763, 1670, 1605, 1518.

c) 3-atsisometyyli-7 β -(2S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihaponnatriumsuola

Esimerkin 12 a) mukaisesti lähdettäessä 0,8 g:sta 3-atsidometyyli-7 β -(2S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyyylimetyyliesteriä saadaan otsikkoyhdiste c), jonka vesipitoisuus on 7,3 %; $[\alpha] = +100 \pm 1^{\circ}$ (0,517 % H₂O:ssa); IR (nujoli): 3305, 3190, 2110, 1762, 1668, 1606, 1516.

d) 3-atsidometyyli-7 β -(2R)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyyylimetyyliesteri ja 3-atsidometyyli-7 β -(2S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyyylimetyyliesteri

Esimerkin 12 b) mukaisesti saatetaan reagoimaan 2,14 g (0,0071 moolia) (2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappoa ja 3 g (0,0071 moolia) 3-atsidometyyli-7 β -amino-3-kefem-4-karboksyylihappodifenyyylimetyyliesteriä. Muodostuneen diastereomeeriseoksen erotus tapahtuu flash-kromatografialla silikageelissä, raekoko 0,04-0,063 mm, jolloin eluoimalla heksaani/etyyliasetatti-seoksella (sekoitussuhde heksaani/etyyliasetatti kasvaa kromatografian kulussa suhteesta 2:1 suhteeseen 1:4) saadaan raakatuotteina peräkkäin (R)-otsikkoyhdiste, sp. 151-160 $^{\circ}$ (haj.) ja (S)-otsikkoyhdiste, sp. 161-166 $^{\circ}$ (haj.).

e) 3-atsidometyyli-7 β -((2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimetyyli-metyyliesteri

Esimerkin 12 b) mukaisesti saatetaan reagoimaan 0,461 g (0,00153 moolia) (2R,S)-2-(2-BOC-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoetikkahappoa ja 0,645 g (0,00153 moolia) 3-atsidometyyli-7 β -amino-3-kefem-4-karboksyylimetyyli-metyyliesteriä. Tuotteen puhdistus tapahtuu flash-kromatografialla silikageelissä, raekoko 0,04-0,063 mm, jolloin eluoimalla etyyliasetatti/heksaanilla (2:1) saadaan raakatuotteena ot-sikkoyhdiste e).

Esimerkki 14:

3-(2,3-syklopentenopyridiniometyyli)-7 β -((2,S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksy-laatti

Liuokseen, jossa on 0,477 g (0,001 moolia) 3-asetoksi-metyyli-7 β -((2R)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimetyyli-natriumsuolaa ja 2,25 g (0,015 moolia) natriumjodidia 2 ml:ssa vettä, lisätään 0,238 g (0,002 moolia) 2,3-syklopentenopyridiiniä. Reaktioseosta sekoitetaan 2,5 tuntia 75^o:ssa ja tämän jälkeen se kromatografoidaan adsorberihartissa, esim. Amberlite ER-180[®]-adsorberihartsissa, jolloin eluointiaineen käytetään vettä ja seosta vesi/isopropanoli (19:1). Tuotteen sisältävät fraktiot yhdistetään, haihdutetaan tyhjössä ja lyofilisoidaan suurtyhjössä. Saatu ot-sikkoyhdiste sisältää 10,0 % vettä; IR (nujoli): 3305, 3200, 1769, 1666, 1615, 1515.

Esimerkki 15:

Esimerkkien 1-14 mukaisesti voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

12.1

7 β -((2R,S)-2-(2-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylimetyyli-natriumsuola, IR (nujoli): 3300, 3195, 1760, 1658, 1602, 1520.

12.2

3-(1H-1,2,3-triatsol-4(5)-yyliitiometyyli)-7 β -((2R,S)-2-(2-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-3-kar-

boksyyliahaponatriumsuola, IR (nujoli): 3310, 3195, 1760, 1662, 1600, 1515.

12.3

5 3-(1,2,4-triatsol-5-yyliitiometyyli)-7 β -(2R,S)-2-(2-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyyliahaponatriumsuola, IR (nujoli): 3305, 3190, 1762, 1660, 1605, 1517.

12.4

10 3-(2-metyyli-1,3,4-tiatsol-5-yyliitiometyyli)-7 β -(2R,S)-2-(2-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyyliahaponatriumsuola, IR (nujoli): 3315, 3200, 1765, 1668, 1610, 1522.

12.5

15 3-(2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyliitiometyyli)-7 β -(2R,S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyyliahaponatriumsuola, IR (nujoli): 3310, 3197, 1760, 1665, 1602, 1515.

12.6

20 3-(1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli)-7 β -(2R,S)-2-(2-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyyliahappodinatriumsuola, IR (nujoli): 3320, 3202, 2768, 1610, 1522.

12.7

25 3-(1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli)-7 β -(2R,S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyyliahappodinatriumsuola, IR (nujoli): 3315, 3198, 1766, 1665, 1608, 1520.

12.8

30 3-(1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli)-7 β -(2R,S)-2-(2-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyyliahappodinatriumsuola, IR (nujoli): 3315, 3200, 1765, 1668, 1605, 1520.

12.9

35 2-(1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yyliitiometyyli)-7 β -(2R,S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyyliahappodinatriumsuola, IR (nujoli): 3312, 3200, 1765, 1670, 1608, 1522.

12.10

3-(3-bromipyridiniometyyli)-7 β -(2R,S)-2-(2-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylaatti, IR (nujoli): 3310, 3195, 1765, 1665, 1608, 1515.

5 12.11

3-(3-bromipyridiniometyyli)-7 β -(2R,S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylaatti, IR (nujoli): 3315, 3198, 1769, 1664, 1610, 1515.

12.12

10 3-(4-karbamoyylipyridiniometyyli)-7 β -(2R,S)-2-(2-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylaatti, IR (nujoli): 3320, 3200, 1765, 1665, 1605, 1518.

12.13

15 3-(4-karbamoyylipyridiniometyyli)-7 β -(2R,S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylaatti, IR (nujoli): 3315, 3198, 1765, 1667, 1610, 1515.

12.14

20 7 β -(2R,S)-2-(5-amono-1,2,4-tiatsol-3-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylisahponatriumsuola, IR (nujoli): 3308, 3202, 1755, 1663, 1595, 1517.

12.15

25 3-(2,3-syklopentenopyridiniometyyli)-7 β -(2R,S)-2-(2-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylaatti, IR (nujoli): 3310, 3200, 1768, 1660, 1612, 1518.

12.16

2-(1,2,4-tiadiatsol-5-yyli)-7 β -(2R,S)-2-(2-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylisahponatriumsuola, IR (nujoli): 3312, 2195, 1760, 1655, 1600, 1520.

30 12.17

3-atsidometyyli-7 β -(2R,S)-2-(2-amino-oksatsol-4-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylisahponatriumsuola, IR (nujoli): 3310, 3200, 2113, 1765, 1670, 1608, 1520, niiden R- ja S-johdannaiset, karboksyylihapot ja fysiologisesti lohkaistavat esterit, esim. pivaloyylioksimetyyliesteri tai 1-etoksikarbonyylioksimetyyliesteri.

Esimerkki 16:

Kuiva-ampullit tai pienpullot, jotka sisältävät 0,5 g
 esim. 3-asetoksimetyyli-7 β -((2R,S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-
 2-foramidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolaa,
 5 voidaan valmistaa seuraavasti:

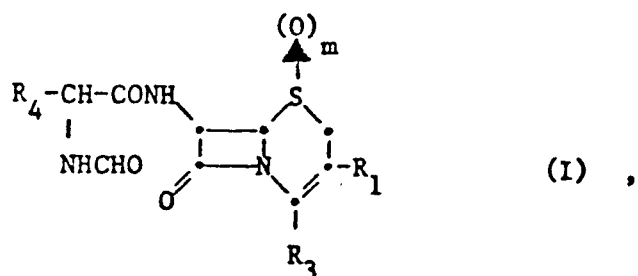
Koostumus (1 ampullille tai pienpullolle)

vaikuttavaa ainetta	0,5 g
manniittia	0,05 g

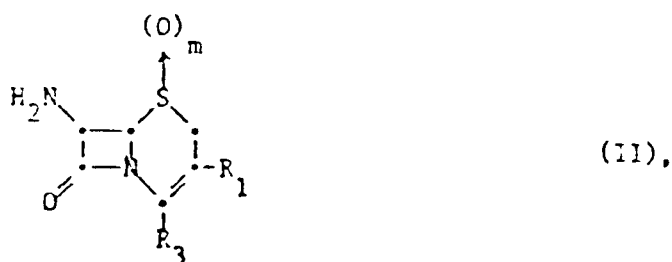
10 Vaikuttavan aineen ja manniitin steriili vesipitoinen
 liuos täytetään aseptisissa olosuhteissa 5 ml:n ampulleihin
 tai 5 ml:n pienpulloihin, minkä jälkeen nämä suljetaan ja
 tarkastetaan.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan



- 15 mukaisten 7 β -asyyliamino-3-kefem-4-karboksyylihappo-yhdistei-
sen ja näiden yhdisteiden suolojen valmistamiseksi, jossa kaa-
vassa m on nolla, yksi tai kaksi,
R₁ merkitsee vetyä, alempialkyyliä, alempialkenyyliä, alempi-
alkoksia, halogeenia, kaavan -CH₂-R₂ mukaista ryhmää, jossa
20 R₂ on vapaa, esteröity tai eetteröity hydroksi- tai merkaptor-
ryhmä, atsido- tai ammonioryhmä, tai kaavan -CH=CHR₂ mukais-
ta ryhmää, jossa R₂ on eetteröity merkaptoryhmä,
R₃ merkitsee karboksia tai suojattua karboksia, ja
R₄ merkitsee heterosyklyyliä, joka on yhdestä C-atomistaa si-
25 dottu 7 β -sivuketjun 2-C-atomiin,
t u n n e t t u siitä, että
a) kaavan



mukaisessa yhdisteessä, jossa symboleilla m ja R_1 on kaavan I yhteydessä esitetty merkitys, R_3 merkitsee suojattu karbok-

sia, tähteessä R_1 esiintyvä funktionaalinen ryhmä on suojat-

tu ja 7 β -aminoryhmä on suojattu mahdollisesti asylointireak-

tion mahdollistavalla ryhmällä, asyloindaan 7 β -aminoryhmä

saattamalla reagoimaan kaavan



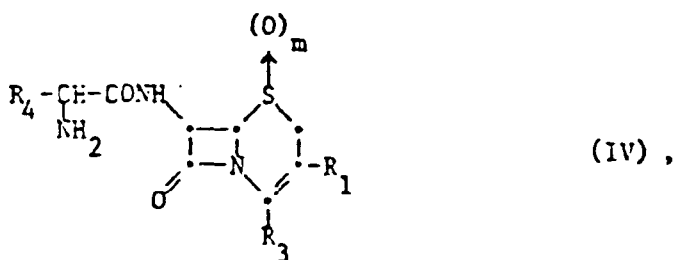
mukaisen karboksyylihapon asyylitähteen liittävällä asyloin-

tiaineella, jossa kaavassa tähteellä R_4 on kaavan I yhteydes-

sä esitetty merkitys, ja tähteessä R_4 esiintyvä funktionaa-

linen ryhmä esiintyy mahdollisesti suojatussa muodossa, tai

b) kaavan



mukaisessa yhdisteessä, jossa symboleilla m , R_1 , R_3 ja R_4 on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset, ja tähteessä R_1 ja/

tai R_4 esiintyvä funktionaalinen ryhmä on mahdollisesti suo-

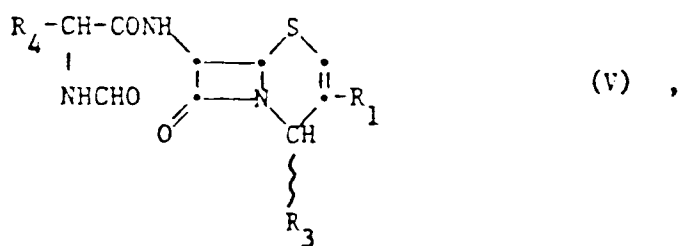
jattu, ja 2-aminoryhmä on mahdollisesti suojattu formylointi-

reaktion mahdollistavalla ryhmällä, muunnetaan 2-aminoryhmä

saattamalla reagoimaan formylointiaineen kanssa 2-formamido-

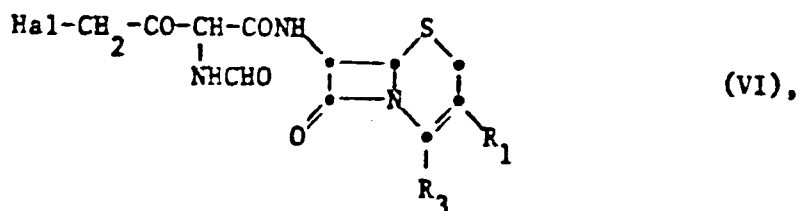
ryhmäksi, tai

c) kaavan



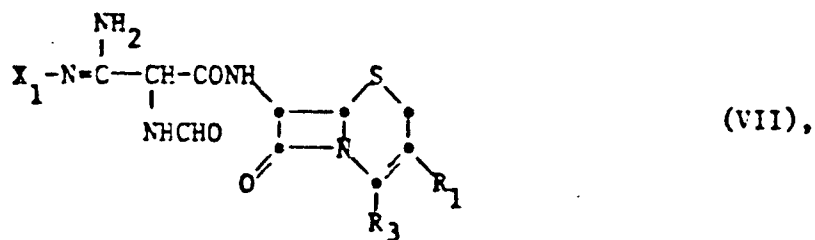
mukainen 2-kefem-yhdiste, jossa tähteillä R_1 , R_3 ja R_4 on
 kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset ja tähteessä R_1 ja/
 tai R_4 esiintyvä funktionaalinen ryhmä esiintyy mahdollises-
 5 ti suojatussa muodossa, isomeroidaan vastaavaksi 3-kefem-yh-
 disteeksi, tai

d) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa
 R_4 merkitsee 2-amino-oksatsol-4-yyliä tai 2-aminotiatsol-4-
 yyliä, kaavan



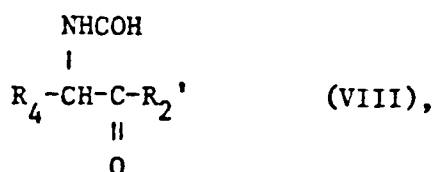
10 mukainen yhdiste, jossa Hal merkitsee halogeenia, tähteillä
 R_1 ja R_2 on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset ja täh-
 teessä R_1 esiintyvä funktionaalinen ryhmä on mahdollisesti
 suojattu, kondensoidaan virtsa-aineen tai vast- tiiovirtsa-
 aineen kanssa, tai

15 e) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa
 R_4 merkitsee 5-amino-1,2,4-tiadiatsol-3-yyliä, kaavan



jossa X_1 merkitsee vetyä, halogeenia tai hydroksia, tähteillä R_1 ja R_3 on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset ja tähteessä R_1 esiintyvä funktionaalinen ryhmä on mahdollisesti suojattu, saatetaan reagoimaan rodaanivetyhapon suolan,
 5 tai mikäli X_1 on vety, dirodaanin kanssa, tai

f) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 merkitsee kaavan $-CH_2-R_2$ mukaista ryhmää ja R_2 merkitsee eetteröityä merkapttoa, kaavan II mukainen yhdiste, jossa symboleilla m ja R_3 on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset
 10 ja R_1 merkitsee kaavan $-CH_2-R_2$ mukaista ryhmää, jossa R_2 merkitsee nukleofugista lähtöryhmää, saatetaan reagoimaan kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa tähteellä R_4 on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset, ja R_2' merkitsee alempialkyyli-
 15 litioa tai heterosyklyylitioa, ja haluttaessa muunnetaan keksinnön mukaisesti saatava kaavan I mukainen yhdiste joksikin toiseksi määritelmän mukaiseksi kaavan I yhdisteeksi ja/tai muunnetaan keksinnön mukaisesti saatava kaavan I mukainen
 yhdiste, jossa m on 0, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa m on 1 tai 2, ja/tai muunnetaan kaavan I mukainen yhdiste,
 20 te, jossa m on 1 tai 2, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa m on 0, ja/tai muunnetaan kaavan I mukaisessa yhdisteessä suojatussa muodossa esiintyvät funktionaaliset ryhmät vapaiksi funktionaalisiksi ryhmiksi ja/tai muunnetaan saatava suola
 vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi ja/
 25 tai muunnetaan saatava vapaa, suolan muodostavan ryhmän sisältävä yhdiste suolaksi ja/tai erotetaan saatava kaavan I mukaisten isomeeristen yhdisteiden seos yksittäisiksi isomeereiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset kaavan I yhdisteet
 30 sekä tällaisten suolan muodostavia ryhmiä sisältävien yhdisteiden farmaseuttisesti sopivat suolat, joissa yhdisteissä

m on nolla, R_1 merkitsee vetyä, alempialkyyliä, alempialkoksia, halogeenia tai kaavan $-CH_2-R_2$ mukaista ryhmää, jossa R_2 on alempialkanoyylioksi, karbamoyylioksi, substituomaton tai substituoitu, minosyklinen, aromaattinen tai bisyklinen, 5 aromaattinen tai osittain tyydytetty heterosyklyylitio, joka sisältää vähintään yhden C-atomin ja on yhdestä C-atomistaan yhdistetty rikkiin, atside tai tertiäärisestä, alifaattisesta tai aromaattisesta typpiemäksistä johdettu ammonio, R_3 merkitsee karboksia tai fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavaa, esteröityä karboksia ja R_4 merkitsee substituomatonta 10 tia substituotua, monosyklistä, aromaattista oksatsa-, tiatsa-, diatsa-, tiadiatsa-, triatsa- tai tetratsasyklyyliä, t u n n e t t u siitä, että suoritetaan patenttivaatimuksessa 1 esitetyt toimenpiteet.

15 3. Menetelmä patenttivaatimuksen 2 mukaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden sekä tällaisten suolan muodostavia ryhmiä sisältävien yhdisteiden farmaseuttisesti sopivien suolojen valmistamiseksi, joissa m on nolla ja R_1 merkitsee vetyä, alempialkyyliä, esim. metyyliä, alempialkoksia, esim. metoksia, halogeenia, esim. klooria, tai kaavan $-CH_2-R_2$ mukaista 20 ryhmää, jossa R_2 on alempialkanoyylioksi, esim. asetoksi, karbamoyylioksi, substituomaton tai substituoitu, monosyklinen, aromaattinen, viisi tai kuusi rengasatomia sisältävä heterosyklyylitio, jossa on 1-4 typpiatomia tai yksi happi- tai rikkiatomi ja mahdollisesti 1-3 typpiatomia, tai bisykli- 25 nen aromaattinen, viisi tai uusi atomia rengasta kohden sisältävä heterosyklyylitio, jossa on 1-5 typpiatomia ja mahdollisesti 1 happi- tai rikkiatomi, atside tai substituomattomasta tai substituoidusta aromaattisesta, 1-3 typpiatomia ja 30 kaikkiaan 5 tai 6 rengasatomia sisältävästä heterosyklistä muodostettu ammonioryhmä, R_3 merkitsee karboksia tai asyylioksiaalempialkoksikarbonyyliä ja R_4 merkitsee substituomatonta tai substituotua oksatsolyyliä, tiatsolyyliä, isotiatsolyyliä, imidatsolyyliä, tiadiatsolyyliä, triatsolyyliä tai 35 tetratsolyyliä, t u n n e t t u siitä, että suoritetaan patenttivaatimuksessa 1 esitetyt toimenpiteet.

4. Menetelmä patenttivaatimuksen 3 mukaisten kaavan I

mukaisten yhdsiteiden ja tälllaisten yhdisteiden farmaseutti-
sesti käyttökelpoisten suolojen valmistamiseksi, joissa yh-
disteissä m on nolla, ja R_1 merkitsee vetyä tai kaavan $-CH_2-$
 R_2 mukaista ryhmää, jossa R_2 on alempialkanoyylioksi, karba-
moyylioksi, diatsa-, triatsa-, tetratsa-, tiatsa-, tiadiatsa-,
5 oksatsa- tai oksadiatsasyklyylitio, jotka voivat olla alempi-
alkyyllillä, dialempialkyyliaminoalempialkyyllillä, sulfoalem-
pialkyyllillä, karboksialempialkyyllillä, karbamoyyllillä, syaa-
nialempialkyyllillä, tetratsolyylialempialkyyllillä tai oksol-
10 la substituoituja, atsidio, pyridinio, alempialkyyllillä, kar-
bamoyyllillä, alempialkyylikarbamoyyllillä, hydroksialempial-
kyyllillä, alempialkoksialempialkyyllillä, syaanialempialkyy-
lillä, karboksialempialkyyllillä, sulfoalempialkyyllillä, kar-
boksialempialkenyyllillä, karboksialempialkyyllitiolla, tiokar-
15 bamoyyllillä, bromilla, kloorilla, karboksilla, sulfolla tai
syaanilla mono- tai disubstituoitu pyridinio, alempialkoksi-
iminoalempialkyyllillä tai alempialkyleenillä monosubstituoitu
pyridinio tai bentseenillä kondensoitu pyridinio, R_3 mer-
kitsee karboksia, alempialkanoyylioksialempialkoksikarbonyy-
20 liä tai alempialkoksikarbonyylioksialempialkoksikarbonyyliä,
 R_4 merkitsee amino-oksatsolyyliä, aminotiatsolyyliä, amino-
tiadiatsolyyliä, hydroksitiadiatsolyyliä tai aminotriatsolyy-
liä, t u n n e t t u siitä, että suorietaan patenttivaati-
muksessa 1 mainitut toimenpiteet.

25 5. Menetelmä patenttivaatimuksen 4 mukaisten kaavan I
yhdisteiden ja tälllaisten yhdisteiden stereoisomeerien, näi-
den stereoisomeerien seoste, hydraattien ja farmaseuttisesti
käyttökelpoisten suolojen valmistamiseksi, joissa yhdisteissä
m on nolla ja R_1 merkitsee vetyä tai kaavan $-CH_2-R_2$ mukaista
30 ryhmää, jossa R_2 on alempialkanoyylioksi, esim. asetoksi,
karbamaoyylioksi, imidatsolyyllitiot, triatsolyyllitio, alempi-
alkyyllillä substituoitu triatsolyyllitio, tetratsolyyllitio,
alempialkyyllillä, dialempialkyyliaminoalempialkyyllillä, sul-
foalempialkyyllillä, karboksialempialkyyllillä, karbamoyyllillä
35 tai tetratsolyylialempialkyyllillä substituoitu tetratsolyy-
litio, diadiatsolyyllitio, karboksialempialkyyllillä ja/tai
alempialkyyllillä substituoitu tiatsolyyllitio, isotiatsolyyli-

tio, tiadiatsolyylitio, alempialkyyllillä substituoitu tiadiatsolyylitio, tiatriatsolyylitio, oksatsolyylitio, alempialkyyllillä substituoitu oksatsolyylitio, alempialkyyllillä substituoitu isoksatsolyylitio, oksadiatsolyylitio, alempialkyyllillä substituoitu oksadiatsolyylitio, alempialkyyllillä substituoitu 5,6-dioksotetrahydro-as-triatsin-3-yylitio, atside, pyridinio, hydroksialempialkyyllillä, karboksilla, karboksialempialkyyllillä, halogeenilla, karbamoyyllillä tai alempialkyyllienillä substituoitu tai bentseenillä kondensoitu pyridinio, 2,3-syklopentenopyridinio tai kinolinio, R_3 merkitsee karboksia, alempialkanoyylioksisalempialkoksikarbonyyliä tai alempialkoksikarbonyylioksisalempialkoksikarbonyyliä, ja R_4 merkitsee amino-oksatsolyyliä, aminotiatsolyyliä, aminotiadiatsolyyliä tai aminotriatsolyyliä, t u n n e t t u siitä, että

15 suoritetaan patenttivaatimuksessa 1 mainitut toimenpiteet.

6. Menetelmä patenttivaatimuksen 5 mukaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden sekä tällaisten yhdisteiden stereoisomeerien, näiden stereoisomeerien seosten, hydraattien ja farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolojen valmistamiseksi, joissa m on nolla ja R_1 merkitsee vetyä tai kaavan $-CH_2-R_2$ mukais-
 20 ta ryhmää, jossa R_2 on asetoksi, karbamoyylioksi, 1H-1,2,3-triatsol-4(5)-yylitio, 1H-tetratsol-5-yylitio, 1-metyyli-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-sulfo-
 25 metyyli-1H-tetratsol-5-yylitio, 1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yylitio, 1,2,3-tiadiatsol-4- tai -5-yylitio, 1,3,4-tiadiatsol-2-yylitio, 1,2,4-tiadiatsol-3- tai -5-yylitio, 1,2,5-tiadiatsol-3-yylitio, 2-metyyli-5,6-diokso-1,2,5,6-tetrahydro-as-triatsin-3-yylitio, 4-metyyli-5,6-diokso-1,4,5,6-tetra-
 30 hydros-as-triatsin-3-yylitio, atside, pyridinio, 3- tai 4-hydroksimetyyllipyridinio, 4-karboksipyridinio, 3- tai 4-karboksimetyyllipyridinio, 3- tai 4-klooripyridinio, 3- tai 4-bromipyridinio, 3- tai 4-karbamoyyllipyridinio, 2,3-syklopentenopyridinio tai kinolinio, R_3 merkitsee karboksia, pivaloyylioksimetoksikarbonyyliä, 1-propionyylioksioksimetoksikarbonyyliä, 1-etoksikarbonyylioksioksimetoksikarbonyyliä tai tert.-butoksi-
 35 barbonyylioksimetoksikarbonyyliä ja R_4 merkitsee 2-amino-

oksatsol-4-yyliä, 2-aminotiatsol-4-yyliä, 5-amino-1,2,4-tia-
diatsol-3-yyliä, t u n n e t t u siitä, että suorietaan pa-
tenttivaatimuksessa 1 mainitut toimenpiteet.

7. Menetelmä 3-asetoksimetyyli-7 β -((2R,S)-2-(2-amino-
5 4-oksatsolyyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyyli-
happo-natriumsuolan valmistamiseksi patenttivaatimuksen 6 mu-
kaisesti, t u n n e t t u siitä, että suoritetaan patentti-
vaatimuksessa 1 mainitut toimenpiteet.

8. Menetelmä 3-asetoksimetyyli-7 β -((2R,S)-2-(2-amino-
10 tiatsol-3-yyli)-2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyyli-
happo-natriumsuolan valmistamiseksi patenttivaatimuksen 6 mu-
kaisesti, t u n n e t t u siitä, että suoritetaan patentti-
vaatimuksessa 1 mainitut toimenpiteet.

9. Menetelmä 3-(1-metyyli-1H-teratsol-5-yyliotiome-
15 li)-7 β -((2R,S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-formamidoasetami-
do)-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuolan ja 3-(1,2,3-tia-
diatsol-5-yyliotiomeyli)-7 β -((2S)-2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-
2-formamidoasetamido)-3-kefem-4-karboksyylihapponatriumsuo-
lan valmistamiseksi patenttivaatimuksen 6 mukaisesti, t u n -
20 n e t t u siitä, että suoritetaan patenttivaatimuksessa 1
mainitut toimenpiteet.

10. Menetelmä farmaseuttisten valmisteiden valmistami-
seksi, jotka sisältävät patenttivaatimuksen 1 mukaisia kaa-
van I yhdisteitä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan
25 kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden suola patenttivaati-
muksen 1 mukaisen menetelmän mukaisesti ja sekoitetaan tämä
farmaseuttisesti sopivaan kantomateriaaliin.

Viltejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI

CH

DE

H 244762 (070507/20)

DK

FR

GB

NO

SE

US

P 3996216 (070507/24)

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

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

11.10.88 Riem Dahl

Allekirjoitus