

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 834138 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **834138**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D499/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **11.11.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **11.11.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **17.05.1984**

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

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

16.11.1982 CH 6669/82-0

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • CIBA-GEIGY AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Lang, Marc, France, RANSKA, (FR)

(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

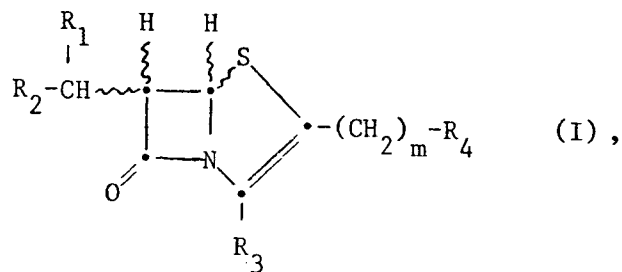
Heterosyklyliyhdisteet, menetelmä niiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet sekä niiden käyttö.

Heterocyklylföreningar, dessa föreningar innehållande farmaceutiska preparat samt deras användning.

Heterosyklyyliyhdisteet, menetelmä niiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet sekä niiden käyttö - Heterocyklylföreningar, dessa föreningar innehållande farmaceutiska preparat samt deras användning

5 Tämän keksinnön kohteena ovat uudet 2-heterosyklyyli-alempialkyyli-penem-yhdisteet, menetelmät niiden valmistamiseksi, tällaisia yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet ja niiden käyttö farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi tai farmakologisesti vaikuttavina yhdisteinä.

10 Keksinnön kohteena ovat etenkin kaavan



mukaiset 2-heterosyklyyलिएmpialkyyli-2-penem-yhdisteet, missä kaavassa R_1 on vety tai metyyli, R_2 merkitsee mahdollisesti suojattua hydroksyyli-ryhmää, R_3 on karboksyyli tai suojattu karboksyyli R'_3 , R_4 merkitsee rengashiiliatomin kautta tähteeseen $-(CH_2)_m$ sidottua, tyydyttämätöntä, monosyklistä heterosyklyylitähdettä ja m on kokonaisluku 1-4. Edelleen keksinnön kohteena ovat kaavan I mukaisten suolan muodostavan ryhmän sisältävien yhdisteiden suolat, kaavan I mukaisten yhdisteiden optiset isomeerit ja näiden optisten isomeerien seokset, menetelmät kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, tällaisia yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet ja niiden käyttö farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi tai farmakologisesti vaikuttavina yhdisteinä.

Edellä ja seuraavassa käytetyillä määritelmillä on tämän selityksen puitteissa ensi sijassa seuraavat merkitykset: Rengashiiliatomin kautta tähteeseen $-(CH_2)_m$ sidottu, tyydyttämätön, monosyklinen heterosyklyylitähde R_4 on etenkin vastaava 5-jäseninen tai 6-jäseninen heteroaryylitähde tai osittain tyydytetty heteroaryylitähde, jossa on 1-4 rengashiiliatomia ja mahdollisesti ylimääräinen rengasheteroatomin, jo-

ka on joko happi tai rikki, kuten vastaava 5-jäseninen atsa-,
diatsa-, triatsa-, tetratsa-, oksatsa-, oksadiatsa-, tiatsa-,
tiadiatsa- tai tiatriatsa-syklinen aromaattis-luonteinen täh-
de tai vastaava dihydro-tähde, tai vastaava 6-jäseninen atsa-,
5 diatsa- ja triatsa-syklinen aromaattisluonteinen tähde sekä
vastaava dihydro-, edelleen myös tetrahydro-tähde. Nämä täh-
teet ovat substituoimattomia tai ne voivat olla mahdollises-
ti eetteröidyllä tai esteröidyllä, mukaanlukien suojatulla
hydroksilla, esim. hydroksilla, alempialkoksilla, alempial-
10 kanoyylioksilla tai halogeenilla, mahdollisesti eetteröidyl-
lä merkaptolla, esim. merkaptolla, alempialkyyliitiolla tai
fenyyliitiolla, alempialkyyllillä, hydroksialempialkyyllillä,
alempialkoksialempialkyyllillä, karboksialempialkyyllillä, mah-
dollisesti N-alempialkylidulla aminoalempialkyyllillä, esim.
15 aminoalempialkyyllillä tai dialempialkyyliaminoalempialkyyllil-
lä, sulfoalempialkyyllillä, mahdollisesti substituidulla, mu-
kaanlukien suojatulla aminolla, esim. aminolla, alempialkyy-
liaminolla, dialempialkyyliaminolla, alempialkyleeniaminolla
tai asyyliaminolla, kuten alempialkanoyliaminolla, mahdoli-
20 sestä funktionaalisesti muunnetulla, mukaanlukien suojatulla
karboksyyllillä tai sulfolla, esim. karboksyyllillä, esteröi-
dyllä karboksyyllillä, kuten alempialkoksikarbonyyllillä, mah-
dollisesti substituidulla karbamoyyllillä, kuten N-mono- tai
N,N-dialempialkylidulla karbamoyyllillä, syanolla, sulfolla
25 tai sulfanoyyllillä, mahdollisesti alempialkyyllillä, nitrolla,
alempialkoksilla ja/tai halogeenilla substituidulla fenyy-
lillä, sykloalkyyllillä, nitrolla, oksolla ja/tai oksidolla
substituoituja, kuten etenkin mono- tai myös poly-, kuten
etenkin disubstituoituja.

30 Tässä selityksessä tarkoittaa ryhmien tai vast. yhdis-
teiden määrityksien yhteydessä käytetty käsite "alempi", et-
tä vastaavat ryhmät tai vast. yhdisteet, mikäli toisin ei
nimenomaan ole määritetty, sisältävät korkeintaan 7, mielui-
min korkeintaan 4 hiiliatomia.

35 Alempialkoksi on esim. metoksi, edelleen etoksi, n-pro-

pyylioksi, isopropyylioksi, n-butylioksi, isobutylioksi tai tert.-butylioksi sekä n-pentyylioksi, n-heksyylioksi tai n-heptylioksi.

5 Alempialkanoyylioksi on esim. asetyylioksi tai propionyylioksi.

Halogeeni on esim. fluori, kloori, bromi tai jodi.

Alempialkyyliitio on esim. metyyliitio, etyyliitio, n-propyyliitio, isopropyyliitio tai n-butyliitio.

10 Alempialkyyli on esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek.-butyli tai tert.-butyli, edelleen n-pentyyli, n-heksyyli tai n-heptyli.

Hydroksialempialkyyli on esim. hydroksimetyyli, 2-hydroksietyyli tai 2,3-dihydroksipropyyli.

15 Alempialkoksialempialkyyli on esim. metoksimetyyli, 2-metoksietyyli, etoksimetyyli tai 2-etoksietyyli.

Karboksialempialkyyli on esim. karboksimetyyli, 1-karboksi-, 2-karboksi- tai 1,2-dikarboksietyyli.

20 Aminoalempialkyyli on esim. aminometyyli tai 2-aminoetyyli, kun taas dialempialkyyliaminoalempialkyyli on esim. dimetyyliaminometyyli, 2-dimetyyliaminoetyyli tai 2-dietyyliaminoetyyli.

Sulfoalempialkyyli on esim. sulfometyyli tai 2-sulfoetyyli.

25 Alempialkyyliamino on esim. metyyliamino, etyyliamino, n-propyyliamino, isopropyyliamino tai n-butyliamino, kun taas dialempialkyyliamino merkitsee esim. dimetyyliaminoa, dietyyliaminoa, di-n-propyyliaminoa tai di-isopropyyliaminoa.

Alempialkyleeniaminossa on etenkin 4-6 hiiliketjujäsentä ja se merkitsee esim. pyrrolidinoa tai piperidinoa.

30 Alempialkanoyyliamino on esim. asetyyliamino tai propionyyliamino.

Alempialkoksikarbonyyli on esim. metoksikarbonyyli tai etoksikarbonyyli.

35 N-mono-alempialkyloitu karbamoyyli on esim. N-metyyli-, N-etyyli- tai N-propyylikarbamoyyli, kun taas N,N-di-alempi-

alkyloitu karbamoyyli merkitsee esim. N,N-dimetyyliä tai N,N-dietyylikarbamoyyliä.

Sykloalkyyli sisältää ennen kaikkea 3-8, ensisijassa 5 tai 6 rengasjäsentä ja se on esim. syklopentyyli tai sykloheksyyli, edelleen syklopropyyli sekä sykloheptyyli.

Vastaavia 5-jäsenisiä, mahdollisesti osittain tyydytetyjä heteroaryylitähteitä R_4 ovat esim. mahdollisesti alempialkyyllillä substituoitu pyrrolyyli tai dihydropyrrolyyli, esim. 1-metyyli-2-pyrrolyyli tai 4,5-dihydro-3-pyrrolyyli, mahdollisesti alempialkyyllillä substituoitu diatsolyyli, kuten imidatsolyyli, esim. 2-imidatsolyyli, mahdollisesti alempialkyyllillä, karboksialemppialkyyllillä tai fenyyllillä substituoitu triatsolyyli, kuten 1H-1,2,3-triatsol-4-yyli, 1H-1,2,4-triatsol-3-yyli, 1H-1,2,4-triatsol-5-yyli tai 4H-1,2,4-triatsol-3-yyli, esim. vastaavat substituoimattomat tähteet, 1-metyyli-1H-1,2,3-triatsol-4-yyli, 5-metyyli-1H-1,2,4-triatsol-3-yyli, 3-metyyli-1-fenyyli-1H-1,2,4-triatsol-5-yyli, 4,5-dimetyyli-, 4-karboksimetyyli- tai 4-fenyyli-4H-1,2,4-triatsol-3-yyli, mahdollisesti alempialkyyllillä, karboksialemppialkyyllillä, sulfoalempialkyyllillä, dialemppialkyyliaminoalempialkyyllillä tai mahdollisesti substituentteja, kuten halogeenin sisältävällä fenyyllillä substituoitu tetratsolyyli, kuten 1H- tai 2H-tetratsol-5-yyli, esim. 1H-tetratsol-5-yyli, 1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli, 1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yyli, 1-(2-karboksietyyli)-1H-tetratsol-5-yyli, 1-sulfometyyli-1H-tetratsol-5-yyli, 1-(2-sulfoetyyli)-1H-tetratsol-5-yyli, 1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yyli, 1-fenyyli-1H-tetratsol-5-yyli tai 2-metyyli-2H-tetratsol-5-yyli, mahdollisesti alempialkyyllillä tai aminolla substituoitu tiatsolyyli, kuten 2-tiatsolyyli, tai isotiatsolyyli, kuten 3-isotiatsolyyli, esim. 2-tiatsolyyli, 4,5-dimetyyli-2-tiatsolyyli tai 3-isotiatsolyyli, mahdollisesti alempialkyyllillä tai aminolla substituoitu tiadiatsolyyli, kuten 1,2,3-tiadiatsol-4-yyli, 1,2,3-tiadiatsol-5-yyli, 1,3,4-tiadiatsol-2-yyli, 1,2,4-tiadiatsol-3-yyli tai 1,2,4-tiadiatsol-5-yyli, esim. vastaa-

vat substituomattomat ryhmät, edelleen 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-amino-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli tai 3-metyyli-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli, tiatriatsolyyli, esim. 1,2,3,4-tiatriatsol-5-yyli, mahdollisesti alempialkyyllillä ja/tai
 5 fenyyllillä substituoitu oksatsolyyli tai isoksatsolyyli, kuten 2-oksatsolyyli, 5-oksatsolyyli tai 5-isoksatsolyyli, esim. vastaavat substituomattomat ryhmät, edelleen 4-metyyli-5-oksatsolyyli, 4,5-difenyyli-2-oksatsolyyli tai 3-metyyli-5-isoksatsolyyli, tai mahdollisesti alempialkyyllillä tai mahdollisesti nitrolla substituoidulla fenyyllillä substituoitu
 10 oksadiatsolyyli, kuten 1,2,4-oksadiatsol-5-yyli, 1,2,4-oksadiatsol-3-yyli tai 1,3,4-oksadiatsol-2-yyli, esim. vastaavat substituomattomat ryhmät, edelleen 2-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli, 2-fenyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli tai 5-(4-nitrofenyyli)-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli.
 15

Vastaavia 6-jäsenisiä mahdollisesti osittain tyydytetyjä heteoraryylitähteitä R_4 ovat esim. mahdollisesti halogeenillä ja/tai oksidolla substituoitu pyridyyli, kuten 2-, 3- tai 4-pyridyyli, esim. 2-pyridyyli, 3-pyridyyli, 1-oksido-
 20 2-pyridyyli tai 4-kloori-1-oksido-2-pyridyyli, mahdollisesti alempialkyyllillä, hydroksilla, alempialkoksilla, halogeenilla ja/tai oksidolla substituoitu pyridatsinyyli, kuten 6-pyridatsinyyli, esim. 3-hydroksi-6-pyridatsinyyli, 2-oksido-6-pyridatsinyyli, 3-kloori-1-oksido-6-pyridatsinyyli, 3-metyyli-2-oksido-6-pyridatsinyyli, 3-metoksi-1-oksido-6-pyridatsinyyli tai 3-etoksi-1-oksido-6-pyridatsinyyli, mahdollisesti alempialkyyllillä, aminolla, dialempialkyyliaminolla, oksolla ja/tai karboksilla substituoitu 1,2-dihydropyrimidinyyli, kuten 1,2-dihydro-4-pyrimidinyyli, esim. 2-okso-1,2-dihydro-4-pyrimidinyyli, 6-metyyli-, 5-metyyli-, 6-amino-, 6-metyyliamino-, 5-karboksi- tai 6-karboksi-2-okso-1,2-dihydro-4-pyrimidinyyli, tai mahdollisesti alempialkyyllillä ja/tai korkeintaan 2 oksolla substituoitu triatsinyyli, kuten 1,2,4-triatsin-3-yyli, etenkin N-alempialkyyli-5,6-diokso-1,2,4-triatsin-3-yyli, esim. 1-, 2- tai 4-metyyli-5,6-diokso-1,2,4-triatsin-3-yyli.
 35

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä esiintyvät funktionaa-

liset ryhmät, kuten hydroksi-, karboksi-, amino- tai sulfo-
syhmät, etenkin hydroksiryhmä R_2 ja karboksyyli-ryhmä R_3 on
suojattu mahdollisesti suojaryhmillä, joita käytetään penem-,
penisilliini-, kefalosporiini- ja peptidikemiassa.

5 Tällaiset suojaryhmät ovat helposti lohkaistavia, so.
ilman että tapahtuu ei-toivottuja sivureaktioita, esimerkik-
si solvolyyttisesti, pelkistyksen avulla tai myös fysiologi-
sissa olosuhteissa.

Tämän tyyppisiä suojaryhmiä sekä niiden liittämistä ja
10 lohkaistua on esitetty esimerkiksi seuraavissa julkaisuissa:
J.F.W.McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry",
Plenum Press, London, New York, 1973,
T.W.Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley,
New York, 1981,
15 "The Peptides", Vol. I, Schroeder und Luebke, Academic Press,
London, New York, 1965 ja
Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Band 15/1,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä hydroksiryhmä R_2 , edel-
20 leen tähteessä R_4 oleva hydroksiryhmä voi olla suojattu esi-
merkiksi asyyli- tai trifluoriasetyyli, mahdollisesti nitrol-
la substituoitu bentsoyyli, esim. bentsoyyli, 4-nitrobentso-
25 yyli tai 2,4-dinitrobentsoyyli, mahdollisesti halogeenilla
substituoitu alempialkoksikarbonyyli, esim. 2-bromietoksikar-
bonyyli tai 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli tai mahdollises-
ti nitrolla substituoitu fenyyli-alempialkoksikarbonyyli, esim.
4-nitrobentsyylioksikarbonyyli. Muita sopivai hydroksisuoja-
30 ryhmiä ovat esim. trisubstituoitu silyyli, kuten trialempi-
alkyyli-alempialkyyli, esim. trimetyyli-alempialkyyli tai tert.-butyyli-
alempialkyyli, 2-halogeeni-alempialkyyli-ryhmät, esim. 2-kloori-
-, 2-bromi-, 2-jodi- ja 2,2,2-trikloorietyyli ja mahdolli-
sesti halogeenilla, esim. kloorilla, alempialkoksilla, esim.
35 metoksilla ja/tai nitrolla substituoitu fenyyli-alempialkyyli,
kuten vastaava bentsoyyli. Parhaimpana hydroksisuoja-ryhmänä
pidetään etenkin trialempialkyyli-alempialkyyli-ryhmää.

Karboksyyliryhmä R_3 , edelleen myös tähteessä R_4 esiintyvät karboksyyliryhmä on tavanomaisesti suojattu esteröityssä muodossa, jolloin esteriryhmä on helposti lohkaistavissa miedoissa olosuhteissa, esim. heikosti pelkistävässä, kuten
 5 hydrogenolyttisissä, tai miedosti solvolyyttisissä tai etenkin emäksisesti tai neutraalisti hydrolyttisissä olosuhteissa. Suojattu karboksyyliryhmä voi merkitä edelleen esim. fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavaa tai helposti joksikin toiseksi funktionaalisesti muunnetuksi karboksyyliryhmäksi,
 10 kuten joksikin toiseksi esteröidyksi karboksyyliryhmäksi muunnettavaa, esteröityä karboksyyliryhmää.

Tällaiset esteröidyt karboksyyliryhmät sisältävät esteröivinä ryhminä ensisijassa 1-asemassa haarautuneita tai 1- tai 2-asemassa sopivasti substituoituja alempialkyyli-
 15 ryhmiä. Parhaimpia esteröidyssä muodossa esiintyviä karboksyyliryhmiä tai mm. alempialkoksikarbonyyli, esim. metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli tai tert.-butoksikarbonyyli ja 1-3 aryyliähdettä tai yhden monosyklisen heteroaryyliähdteen sisältävä (hetero)-aryylimetoksikarbonyyli,
 20 li, jolloin nämä on mahdollisesti esim. alempialkyyllillä, kuten tert.-alempialkyyllillä, esim. tert.-butyyllillä, halogeenilla, esim. kloorilla ja/tai nitrolla mono- tai polysubstituoituja. Esimerkkeinä tällaisista ryhmistä ovat mahdollisesti esim. yllä esitetyllä tavalla substituoitu bentsyylioksi-
 25 karbonyyli, esim. 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli, mahdollisesti esim. yllä esitetyllä tavalla substituoitu difenyyli-
 metoksikarbonyyli, esim. difenyyli-
 metoksikarbonyyli tai trifenyyli-
 metoksikarbonyyli, tai mahdollisesti esim. yllä esitetyllä tavalla substituoitu pikolyylioksikarbonyyli, esim.
 30 4-pikolyylioksikarbonyyli, tai furfuryylioksikarbonyyli, kuten 2-furfuryylioksikarbonyyli. Muita sopivia ryhmiä ovat alempialkanoyylimetoksikarbonyyli, kuten asetonyylioksikarbonyyli, aroyylimetoksikarbonyyli, missä aroyyliryhmä merkitsee mieluummin mahdollisesti esim. halogeenilla, kuten bro-
 35 milla substituotua bentsoyylia, esim. fenasyylioksikarbonyyli, halogeenialem-
 pialkoksikarbonyyli, kuten 2-halogeenialem-
 pialkoksikarbonyyli, esim. 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, 2-

kloorietoksikarbonyyli, 2-bromietoksikarbonyyli tai 2-jodietoksikarbonyyli, tai ω -halogeenialempialkoksikarbonyyli, missä alempialkoksi sisältää 4-7 hiiliatomia, esim. 4-klooributoksikarbonyyli, ftaali-imidometoksikarbonyyli, alempialkenyylioksikarbonyyli, esim. allyylioksikarbonyyli, tai 2-
 5 asemassa alempialkyylisulfonyylillä, syanolla tai trisubstituidulla silyylillä, kuten trialempialkyylisilyylillä tai trifenyylisilyylillä substituoitu etoksikarbonyyli, esim. 2-metyylisulfonyylietoksikarbonyyli, 2-syanoetoksikarbonyyli,
 10 2-trimetyylisilyylietoksikarbonyyli tai 2-(di-n-butyylimetyyli-silyyli)-etoksikarbonyyli.

Muita esteröidyssä muodossa esiintyviä suojattuja karboksyyli-ryhmiä ovat vastaavat orgaaniset silyylioksikarbonyyli-, edelleen vastaavat orgaaniset stannyylioksikarbonyyli-
 15 ryhmät, Näissä pii- tai tina-atomi sisältää substituentteina mieluimmin alempialkyylin, etenkin metyylin tai etyylin, edelleen alempialkoksi, esim. metoksin. Sopivia silyyli- tai vast. stannyyli-ryhmiä ovat ensisijassa trialempialkyylisilyyli, etenkin trimetyylisilyyli tai dimetyyli-tert.-butyylisilyyli
 20 tai vastaavasti substituoitunut stannyyli-ryhmät, esim. tri-n-butyylisannyyli.

Fysiologisissa olosuhteissa lohkaistava esteröity karboksyyli-ryhmä on ensisijassa asyylioksimetoksikarbonyyli-ryhmä, missä asyyli merkitsee esim. orgaanisen karboksyylihapon,
 25 ensisijassa mahdollisesti substituoitunut alempialkaanikarboksyylihapon tähdettä, tai jossa asyylioksimetyyli muodostaa laktonin tähteen, 1-alempialkoksialempialkoksikarbonyyli tai myös 1-alempialkoksikarbonyylioksialempialkoksikarbonyyli, jossa alempialkyyli on esim. metyyli, propyyli, butyyli tai
 30 etenkin etyyli ja alempialkoksi on esim. metoksi, etoksi, propoksi tai butoksi. Tällaisia ryhmiä ovat esim. alempialkanoyylioksimetoksikarbonyyli, esim. asetoksimetoksikarbonyyli tai pivaloyylioksimetoksikarbonyyli, alempialempialkanoyylioksimetoksikarbonyyli, etenkin α -aminoalempialkanaoyylioksimetoksikarbonyyli, esim. glysyylioksimetoksikarbonyyli,
 35 L-valyylioksimetoksikarbonyyli, L-leusyylioksimetoksikarbonyyli, ftalidyylioksimetoksikarbonyyli, 4-krotonolaktonyyli tai 4-

butyrolakton-4-yyli, indanyylioksikarbonyyli, esim. 5-indanyylioksikarbonyyli, 1-etoksikarbonyylioksietoksikarbonyyli, metoksimetoksikarbonyyli tai 1-metoksietoksikarbonyyli.

Parhaimpina pidettyjä suojattuja karboksyyli-ryhmiä R'_3 ovat 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli, alempialkenyylioksikarbonyyli- ja 2-asemassa alempialkyylisulfonyylillä, syanolla tai trialempialkyylisilyylillä substituoitu etoksikarbonyyli-ryhmä sekä fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavat esteröidyt karboksyyli-ryhmät, kuten alempialkanoyylioksietoksikarbonyyli tai 1-alempialkoksikarbonyylioksi-alempialkoksikarbonyyli.

Suojattu aminoryhmä voi esiintyä esimerkiksi helposti lohkaistavan asyyliamino-, asyyli-imino-, eetteröidyn merkaptamino-, silyyli- tai stanyyliaminoryhmän muodossa tai enamino-, nitro- tai atsidoryhmänä.

Vastaavassa asyyliaminoryhmässä asyyli on esimerkiksi orgaanisen, esim. korkeintaan 18 hiiliatomia sisältävän hapon, etenkin mahdollisesti esim. halogeenilla tai fenyyllillä substituoidun alkaanikarboksyylihapon tai mahdollisesti esim. halogeenilla, alempialkoksilla tai nitrolla substituoidun bentsoehapon tai hiilihappopuoliesterin asyyli-tähtä. Tällaisia asyyli-ryhmiä ovat esimerkiksi alempialkanoyyli, kuten formyyli, asetyyli tai propionyyli, halogeenialempialkanoyyli, kuten 2-halogeeniasetyyli, etenkin 2-fluori-, 2-bromi-, 2-jodi-, 2,2,2-trifluori- tai 2,2,2-triklooriasetyyli, mahdollisesti substituoitu bentsoyyli, esim. bentsoyyli, halogeenibentsoyyli, kuten 4-klooribentsoyyli, alempialkoksibentsoyyli, kuten 4-metoksibentsoyyli, tai nitrobentsoyyli, kuten 4-nitrobentsoyyli. Etenkin sopiva on myös alempialkenyylioksikarbonyyli, esim. allyylioksikarbonyyli tai mahdollisesti 1- tai 2-asemassa substituoitu alempialkoksikarbonyyli, kuten alempialkoksikarbonyyli, esim. metoksi- tai etoksikarbonyyli, mahdollisesti substituoitu bentsyylioksikarbonyyli, esim. bentsyylioksikarbonyyli tai 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli, aroyylimetoksikarbonyyli, jossa aroyyli-ryhmä merkitsee ensisijassa mahdollisesti esim. halogeenilla, kuten bromilla substituotua bentsoyyliä, esim. fenasyylioksikarbonyyli,

2-halogeeniaalempialkoksikarbonyyli, esim. 2,2,2-trikloori-
etoksikarbonyyli, 2-kloorietoksikarbonyyli, 2-bromietoksi-
karbonyyli tai 2-jodietoksikarbonyyli, tai 2-(tris-substi-
tuoitu silyyli)-etoksikarbonyyli, kuten 2-trialempialkyyli-
5 silyylietoksikarbonyyli, esim. 2-trimetyylisilyylietoksikar-
bonyyli tai 2-(di-n-butyylimetyyli-silyyli)-etoksikarbonyy-
li, tai triaryylisilyylietoksikarbonyyli, kuten 2-trifenyy-
lisilyylietoksikarbonyyli.

Asyyli-iminoryhmässä asyyli on esimerkiksi orgaanisen,
10 esim. korkeintaan 12 hiiliatomia sisältävän dikarboksyyliaha-
pon, etenkin vastaavan aromaattisen dikarboksyyliaha-
pon, kuten ftaalihapon asyyli-tähtä. Tällainen ryhmä on ensisijassa
ftalli-imino.

Eetteröity merkaptaminoryhmä on ensisijassa mahdolli-
15 sesti alempialkyyllillä, kuten metyyllillä tai tert.-butyyllil-
lällä, alempialkoksilla, kuten metoksilla, halogeeneilla, kuten
kloorilla tai bromilla ja/tai nitrolla substituoitu fenyyli-
tioaminoryhmä tai pyridyyli-tioaminoryhmä. Vastaavia ryhmiä
ovat esimerkiksi 2- tai 4-nitrofenyyli-tioamino tai 2-pyridyy-
20 dyli-tioamino.

Silyyli- tai stannyyliaminoryhmä on ensisijassa orgaa-
ninen silyyli- tai vast. stannyyliaminoryhmä, missä pii- tai
tina-atomi sisältää substituenttina mieluummin alempialkyy-
lin, esim. metyylin, etyylin, n-butyylin tai tert.-butyylin,
25 edelleen alempialkoksien, esim. metoksin.

Vastaavia silyyli- tai stannyyli-ryhmiä ovat ensisijas-
sa trialempialkyyllisilyyli, etenkin trimetyyllisilyyli, edel-
leen dimetyyli-tert.-butyyllisilyyli, tai vastaavasti substi-
tuoitu stannyyli, esim. tri-n-butyylis-tannyyli.

30 Muita suojattuja aminoryhmiä ovat esim. enaminoryhmät,
jotka sisältävät kaksoissidoksessa 2-asemassa elektroneja
puoleensa vetävän substituentin, esimerkiksi karbonyyli-ryh-
män. Tämän tyyppisiä suojaryhmiä ovat esimerkiksi 1-asyyli-
alempialk-1-en-2-yyli-tähteet, joissa asyyli merkitsee esim.
35 alempialkaanikarboksyyliaha-
pon, esim. etikkahapon, mahdolli-
sesti alempialkyyllillä, kuten metyyllillä tai tert.-butyyllil-
lällä, alempialkoksilla, kuten metoksilla, halogeeneilla, kuten

kloorilla ja/tai nitrolla substituoidun bentsoehapon, tai etenkin hiilihappopuoliesterin, kuten hiilihappo-alempialkyy-
lipuoliesterin, esim. -metyylipuoliesterin tai etyylipuoli-
esterin tähdettä ja alempialk-1-eeni merkitsee etenkin 1-
5 propeenaa. Vastaavia suojaryhmiä ovat ensisijassa 1-alempi-
alkanoyyli-prop-1-en-2-yyli, esim. 1-asetyyli-prop-1-en-2-
yyli, tai 1-alempialkoksi-karbonyyli-prop-1-en-2-yyli, esim.
etoksikarbonyyli-prop-1-en-2-yyli.

Suojattu sulforyhmä on ensisijassa esteröity, kuten ali-
10 faattisella, sykloalifaattisella, sykloalifaattis-alifaatti-
sella, aromaattisella tai aralifaattisella alkoholilla, esim.
alempialkanolilla tai silyyli- tai stannyyliähteellä, kuten
trialempialkyyilisilyyllillä esteröity sulforyhmä. Sulforyhmäs-
sä hydroksiryhmä voi olla eetteröity esimerkiksi kuten este-
15 röidyssä karboksyyli ryhmässä esiintyvä hydroksiryhmä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden suolat ovat ensisijas-
sa farmaseuttisesti käyttökelpoisia ei-toksisia kaavan I mu-
kaisten yhdisteiden suoloja. Tällaiset suolat muodostetaan
esimerkiksi kaavan I mukaisissa yhdisteissä esiintyvistä hap-
20 pamista ryhmistä, esim. karboksyyli- tai sulforynmistä ja ne
ovat ensisijassa metalli- tai ammoniumsuoloja, kuten alkali-
metalli- ja maa-alkalimetalli-, esim. natrium-, kalium-, mag-
nesium- tai kalsiumsuoloja samoin kuin ammoniumsuoloja, jot-
ka on muodostettu sekä ammoniakkin tai sopivien orgaanisten
25 amiinien, kuten alempialkyyliamiinien, esim. trietyyliamii-
nin, hydroksialempialkyyliamiinien, esim. 2-hydroksietyyli-
amiinin, bis-(2-hydroksietyyli)-amiinin tai tris-(2-hydrok-
sietyyli)-amiinin, karboksyylihappojen emäksisten alifaattis-
ten estereiden, esim. 4-aminobentsoehappo-2-dietyyliamino-
30 etyyliesterin, alempialkyleeniamiinien, esim. 1-etyylipipe-
ridiinin, sykloalkyyliamiinien, esim. disykloheksyyliamiinin,
tai bentsyyliamiinien, esim. N,N'-dibentsyylietyleenidiami-
nin, dibentsyyliamiinin tai N-bentsyyli- β -fenetyyliamiinin
kanssa. Emäksisen ryhmän, esim. aminoryhmän sisältävät kaavan
35 I mukaiset yhdisteet voivat muodostaa happoadditiosuoloja,
esim. epäorgaanisten happojen, kuten suolahapon, rikkihapon
tai fosforihapon, tai sopivien orgaanisten karboksyyli- tai

sulfonihappojen, esim. etikkahapon, meripihkahapon, fumaarihapon, maleiinihapon, viinihapon, oksaalihapon, sitruunahapon, bentsoehapon, mantelihapon, omenahapon, askorbiinihapon, metaanisulfonihapon tai 4-tolueenisulfonihapon kanssa. Kaavan I mukaiset happamen tai emäksisen ryhmän sisältävät yhdisteet voivat esiintyä myös sisäisten suolojen muodossa, so. amfoteerisen ionin muodossa.

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

Kaavan I mukaisissa penem-yhdisteissä molemmat asymmetriset hiiliatomit 5- tai 6-asemassa voivat esiintyä R-, S- tai raseemisessa R,S-konfiguraatiossa. Etusijalla ovat ne yhdisteet, joissa 5-hiiliatomin konfiguraatio vastaa luonnollisen penisilliinin konfiguraatiota (5R-konfiguraatio). 5- ja 6-asemassa olevat vetyatomit voivat olla cis- tai mieluummin trans-asemassa toistensa suhteen. Parhaimpana pidetyssä konfiguraatiossa 6-asemassa oleva substituentti tulee S-konfiguraatioon. Kaavan I mukaisilla yhdisteillä, joissa R_1 on metyyli, on sivuketjun hiiliatomissa 1 toinen kiraalisuuskeskus, joka voi esiintyä raseemisessa R,S-konfiguraatiossa, S- tai etenkin R-konfiguraatiossa.

Keksinnön kohteena ovat etenkin kaavan I mukaiset yhdisteet, kaavan I mukaisten suolan muodostavan ryhmän sisältävien yhdisteiden suolat, kaavan I mukaisten yhdisteiden optiset isomeerit ja näiden optisten isomeerien seokset, joissa yhdisteissä R_1 on vety tai metyyli, R_2 merkitsee hydroksyyliä tai suojattua hydroksyyliä, R_3 merkitsee karboksyyliä tai suojattua karboksyyliä R'_3 , etenkin fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavaa esteröityä hydroksia R'_3 , R_4 merkitsee rengashiiliatomin kautta tähteeseen $-(CH_2)_m-$ sidottua 5-jäsenistä tai 6-jäsenistä heteroaryyli-tähdettä tai osittain kyllästetty heteroaryyli-tähdettä, jossa on 1-4 rengashiiliatomia ja mahdollisesti yksi ylimääräinen rengasheteroatomi, joka on happi tai rikki, kuten vastaavaa 5-jäsenistä atsa-, diatsa-, triatsa-, tetratsa-, oksatsa-, oksadiatsa-, tiatsa-, tiadiat-

sa- tai tiatriatsa-syklistä aromaattisluonteista tähdettä tai vastaavaa dihydro-tähdettä, tai vastaavaa 6-jäsenistä atsa-, diatsa- tai triatsa-syklistä aromaattisluonteista tähdettä tai vastaavaa dihydro- tai tetrahydrotähdettä, jolloin
 5 nämä tähteet ovat substituoimattomia tai hydroksilla, alempialkoksilla, alempialkanoyylioksilla, halogeenilla, merkaptolla, alempialkyyliitiolla, fenyyliitiolla, alempialkyyllillä, hydroksialempialkyyllillä, alempialkoksialempialkyyllillä, karboksialempialkyyllillä, aminoalempialkyyllillä, dialempialkyyliaminoalempialkyyllillä, sulfoalempialkyyllillä, aminolla,
 10 alempialkyyliaminolla, dialempialkyyliaminolla, alempialkyylieniäminolla, karboksyyllillä, alempialkoksikarbonyyllillä, mahdollisesti N-mono- tai N,N-dialempialkyyloidulla karbamoyyllillä, syanolla, sulfolla, sulfamoyyllillä, mahdollisesti
 15 alempialkyyllillä, nitrolla, alempialkoksilla ja/tai halogeenilla substituoidulla fenyyllillä, sykloalkyyllillä, nitrolla, oksolla ja/tai oksidolla substituoitu ja m merkitsee kokonaislukua 1-4.

Keksinnön kohteena ovat ensisijassa kaavan I mukaiset
 20 yhdisteet, kaavan I mukaisten suolan muodostavan ryhmän sisältävien yhdisteiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat, kaavan I mukaisten yhdisteiden optiset isomeerit, esim. (5R,6S)-isomeerit ja näiden optisten isomeerien seokset, joissa yhdsiteissä R_1 on vety tai metyyli, R_2 merkitsee hydroksyyliä, R_3 merkitsee karboksyyliä, alempialkanoyylioksimetoksikarbonyyliä, esim. pivaloyylioksimetoksikarbonyyliä tai 1-alempialkoksikarbonyylioksi-alempialkoksikarbonyyliä, esim. 1-etoksikarbonyylioksietoksikarbonyyliä, R_4 merkitsee rengas-
 25 hiiliatomin kautta tähteeseen $-(CH_2)_m-$ sidottua mahdollisesti alempialkyyllillä, karboksialempialkyyllillä, sulfoalempialkyyllillä tai dialempialkyyliaminoalempialkyyllillä substituoitua tetratsolyyliä, kuten 1H- tai 2H-tetratsol-5-yyliä, esim. 1H-tetratsol-5-yyliä, 1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliä, 1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yyliä, 1-sulfometyyli-1H-
 30 tetratsol-5-yyliä, 1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yyliä tai 2-metyyli-2H-tetratsol-5-yyliä, mahdollisesti alempialkyyllillä tai aminolla substituoitua tiadiatsolyyliä,

kuten 1,3,4-tiadiatsol-2-yyliä, esim. 1,3,4-tiadiatsol-2-yyliä tai 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyliä, mahdollisesti alempialkyyllillä substituotua oksadiatsolyyliä, kuten 1,3,4-oksadiatsol-2-yyliä, esim. 2-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyliä tai pyridyyliä, esim. 2-pyridyyliä, ja m kokonaisluku 2-4.

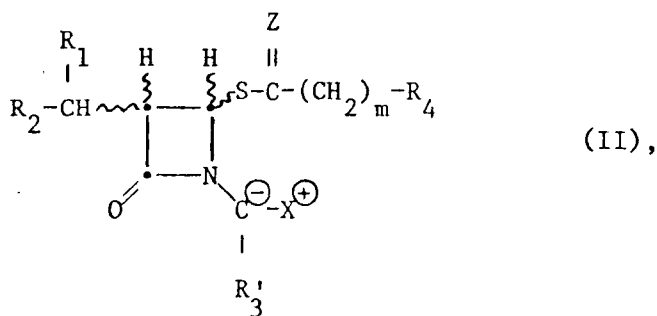
Keksinnön kohteena ovat pääasiassa kaavan I mukaiset (5R,6S)-konfiguraation omaavat yhdisteet ja kaavan I mukaisen yhdisteiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat, joissa yhdisteissä R_1 on vety, R_2 merkitsee hydroksyyliä, R_3 on karboksyyli, R_4 on alempialkyyllillä tai dialempialkyyliaminoalempialkyyllillä substituoitu tetratsol-5-yyli, esim. 1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli, 1-(2-dimetyylaiminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yyli tai 2-metyyli-2H-tetratsol-5-yyli, tai alempialkyyllillä substituoitu 1,3,4-oksadiatsol-2-yyli, esim. 2-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli ja m on 3.

Keksinnön kohteena ovat ennen kaikkea esimerkeissä mainitut kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Uudet yhdisteet valmistetaan esim. siten, että

a) suljetaan renkaaksi kaavan



mukainen ylidi-yhdiste, jossa symboleilla R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja m on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset, jolloin tähteiisiin R_2 ja/tai R_4 sisältyvät funktionaaliset ryhmät esiintyvät mahdollisesti suojatussa muodossa, Z merkitsee happea tai rikkiä ja $X^{\oplus}$ on joko kolminkertaisesti substituoitu fosfonoryhmä tai kaksinkertaisesti esteröity fosfonoryhmä yh-

kationin kanssa, tai

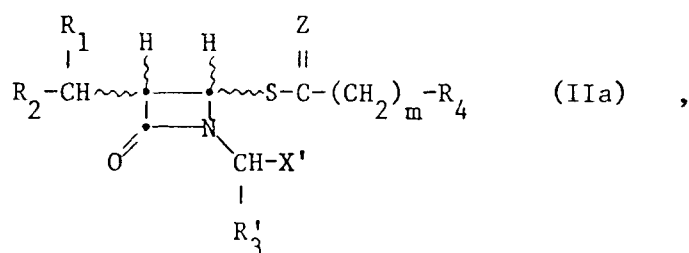
alkalimetalli-, esim. natriumionin kanssa.

Kaavan II mukaisia ylidi-yhdisteitä nimitetään isomeerisessä yleenimuodossa myös fosforaani-yhdisteiksi. Kaavan II mukaisissa fosfonio-yhdisteissä neutraloidaan negatiivinen varaus positiivisesti varautuneella fosfonioryhmällä.

Kaavan II mukaisissa fosfonoyhdisteissä neutraloidaan negatiivinen varaus vahvan emäksen kationilla, joka voi olla fosfono-lähtömateriaalin valmistustavasta riippuen esim. alkalimetalli-, esim. natrium-, litium- tai kaliumioni. Fosfono-lähtöaineet käytetään tästä syystä reaktioon suoloina.

Renkaan sulketuminen voi tapahtu spontaanisti, so. lähtöaineiden valmistuksen yhteydessä, tai lämmittäen, esim. noin 30-160°C:n lämpötila-alueella, edullisesti noin 50 - noin 100°C:n lämpötila-alueella. Reaktio suoritetaan mieluummin sopivassa inertissä liuottimessa, kuten alifaattisessa, sykloalifaattisessa tai aromaattisessa hiilivedyissä, esim. heksaanissa, sykloheksaanissa, bentseenissä tai tolueenissa, halogenoidussa hiilivedyissä, esim. metyleenikloridissa, eetterissä, esim. dietyylieetterissä, dimetoksietaanissa tai dietyleeniglykolidimetyylieetterissä, syklisessä eetterissä, esim. dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa, karboksyylihap-poamidissa, esim. dimetyyliformamidissa, dialempialkyyli-sulfoksidissa, esim. dimetyylisulfoksidissa tai alempialkanolis-sa, esim. metanolissa, etanolissa tai tert.-butanolissa tai näiden seoksessa ja tarvittaessa inertin kaasun, esim. typen atmosfäärissä.

Kaavan II mukaiset lähtöyhdisteet, joissa $X^{\oplus}$ on fosfonoryhmä yhdessä kationin kanssa, valmistetaan mieluummin in situ siten, että kaavan



mukainen yhdiste, jossa X' merkitsee fosfonoryhmää, käsitellään sopivalla emäksiellä reagenssilla, kuten epäorgaanisel-

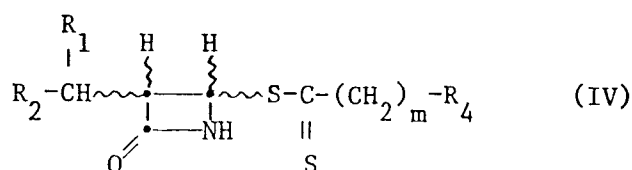
la emäksellä, esim. alkalimetallikarbonaatilla, kuten natrium- tai kaliumkarbonaatilla, tai orgaanisella emäksellä, kuten trialempialkyyliamiinilla, esim. trietyyliamiinilla tai amidiinityyppisellä syklisellä emäksellä, kuten vastaavalla diatsabisykloalkeeniyhdisteellä, esim. 1,5-diatsabisyklo-(5.4.0)undek-5-eenillä.

b) Kaavan III mukaisen yhdisteen syklistointi

Kolmiarvoisen fosforin orgaaninen yhdiste johtuu esim. fosforihapokkeesta ja se on etenkin sen esteri, joka on muodostettu alempialkanolin, esim. metanolin tai etanolin ja/tai mahdollisesti substituoidun aromaattisen hydroksiyhdisteen, esim. fenolin tai pyrakatekiinin tai sen kaavan $P(OR_a)_2-N(R_b)_2$ mukaisen amidiesterin kanssa, jossa R_a ja R_b merkitsevät toisistaan riippumatta alempialkyyliä, esim. metyyliä tai aryyliä, esim. fenyyliä. Kolmiarvoisen fosforin parhaimpina pidettyjä yhdisteitä ovat trialempialkyylifosfiitit, esim. trimetyylifosfiitti tai trietyylifosfiitti.

Reaktio suoritetaan mieluummin inertissä liuottimeessa, kuten aromaattisessa hiilivedyssä, esim. bentseenissä tai toluenissa, eetterissä, esim. dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa, tai halogenoidussa hiilivedyssä, esim. metyleenikloridissa tai kloroformissa noin 20 - noin 80°C:n, mieluummin noin 40 - noin 60°C:n lämpötilassa, jolloin saatetaan reagoimaan 1 mooliekvivalentti kaavan III mukaista yhdistettä fosforiyhdisteen 2 mooliekvivalentin kanssa. Mieluummin kaavan III mukainen yhdiste pannaan inerttiin liuottimeen ja lisätään fosforiyhdiste, joka on mieluummin liuotettu samaan inerttiin liuottimeen, tipoittain pitkäähkön ajan kuluessa, esim. 2-4 tunnin kuluessa.

Kaavan III mukaiset lähtöyhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi siten, että kaavan



mukainen atsetidinoni käsitellään kaavan $R'_3\text{-COOH}$ mukaisella yhdisteellä tai etenkin sen reaktiokykyisellä johdannaisella, kuten happohalogenidilla, esim. happokloridilla $20\text{-}80^\circ\text{C}$:n lämpötilassa, mieluummin $40\text{-}60^\circ\text{C}$:ssa inertissä liuottimessa, 5
kuten jossakin kaavan III mukaisten yhdisteiden kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi tapahtuvan reaktion yhteydessä mainituista. Käytettäessä happohalogenidia työskennellään mieluummin happoa sitovan aineen, kuten tertiäärisen alifaattisen amiinin, esim. trietyyliamiinin, aromaattisen amiinin, esim. pyridiinin tai etenkin alkalimetalli- tai maa-alkalimetallikar- 10
bonaatin tai -vetykarbonaatin, esim. kaliumkarbonaatin tai kalsiumkarbonaatin läsnäollessa.

Menetelmän eräässä parhaimpana pidetyssä suoritustavassa valmistetaan kaavan III mukainen lähtöamateriaali esitetyllä tavalla ja saatetaan se eristämättä reaktioseoksesta 15
reagoimaan kolmiarvoisen fosforin yhdisteen kanssa, jolloin muodostuu kaavan I mukaisia lopputuotteita.

Ensisijaisesti käytetään sellaisia kaavojen II ja III mukaisia yhdisteitä, jotka johtavat alussa erityisesti parhaimpina pidetyiksi mainittuihin kaavan I mukaisiin yhdisteisiin, etenkin kaavojen II ja III mukaisia yhdisteitä, joilla on 4R,3S-konfiguraatio. 20

Saadussa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa yksi tai useampi funktionaalinen ryhmä on suojattu, nämä, esim. 25
suojatut amino-, karboksyyli-, hydroksi- ja/tai sulforyhmät voidaan vapauttaa sinänsä tunnetulla tavalla solvolyyysillä, etenkin hydrolyysillä, alkoholyysillä tai asidolyysillä, tai pelkistyksen avulla, etenkin hydrogenolyysillä tai kemiallisen pelkistyksen avulla mahdollisesti asteittain tai samanaikaisesti. 30

Keksinnön mukaisesti saatavassa kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa on suojattu aminoryhmä, tämä voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. riippuen suojaryhmän laadusta, mieluummin solvolyyysin tai pelkistyksen avulla va- 35
paaksi aminoryhmäksi. Esimerkiksi 2-halogeenialempialkoksikarbonyyliamino (mahdollisesti sen jälkeen kun 2-bromialempi-alkoksikarbonyyliaminoryhmä on muunnettu 2-jodialempialkok-

sikarbonyyliaminoryhmäksi), aroyylimetoksikarbonyyliamino tai 4-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino voidaan lohkaista käsittelemällä sopivalla kemiallisella pelkistysaineella, kuten sinkillä sopivan karboksyylihapon, kuten vesipitoisen etikkahapon läsnäollessa tai katalyyttisesti vedyllä palladiumkatalysaattorin läsnäollessa. Aroyylimetoksikarbonyyliamino voidaan lohkaista myös käsittelemällä nukleofiilisel-
5 etikkahapon läsnäollessa tai katalyyttisesti vedyllä palladiumkatalysaattorin läsnäollessa. Aroyylimetoksikarbonyyliamino voidaan lohkaista myös käsittelemällä nukleofiilisel-
lä, mieluummin suolan muodostavalla reagenssilla, kuten natriumtiofenolaatilla, ja 4-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino
10 voidaan lohkaista myös käsittelemällä alkalimetalli-, esim. natriumditioniitillä. Mahdollisesti substituoitu bentsyylioksikarbonyyliamino voidaan lohkaista esim. hydrogenolyysin avulla, so. käsittelemällä vedyllä sopivan hydrauskatalysaattorin, kuten palladiumkatalysaattorin läsnäollessa, ja allyylioksikarbonyyliamino voidaan lohkaista saattamalla reagoi-
15 maan palladiumyhdisteen, esim. tetrakis(trifenyylifosfiini)-palladiumin kanssa trifenyylifosfiinin läsnäollessa käsittelemällä karboksyylihapolla, esim. 2-etyyliheksaanihapolla tai sen suolalla. Orgaanisella silyyli- tai stannyyli-ryhmällä
20 suojattu aminoryhmä voidaan vapauttaa esim. hydrolyysin tai alkoholyysin avulla, 2-halogeenialempiaalkanoyylillä, esim. 2-klooriasetyylillä suojattu aminoryhmä voidaan vapauttaa käsittelemällä tiovirtsa-aineella emäksen läsnäollessa tai tiovirtsa-aineen tiolaattisuolalla, kuten alkalimetallitiolaatilla ja tämän jälkeen suoritettavan muodostuneen kondensointi-
25 tituotteen solvolyyysin, kuten alkoholyysin tai hydrolyysin avulla. 2-substituoidulla silyylietoksikarbonyylillä suojattu aminoryhmä voidaan muuntaa vapaaksi aminoryhmäksi käsittelemällä fluorivetyhapon fluoridianioneja tuottavalla suolalla, kuten alkalimetallifluoridilla, esim. natriumfluoridilla
30 makrosyklisen polyeetterin ("kruunueetterin") läsnäollessa tai orgaanisen kvaternääisen emäksen fluoridilla, kuten tetra-alempialkyyliammoniumfluoridilla, esim. tetraetyyliammoniumfluoridilla. Atsido- tai nitroryhmän muodossa suojattu
35 aminoryhmä muunnetaan esim. pelkistyksen avulla vapaaksi aminoksi, esimerkiksi hydraamalla katalyyttisesti vedyllä hydrauskatalysaattorin, kuten platinaoksidin, palladiumin tai

Raney-nikkelin läsnäollessa tai käsittelemällä sinkillä hap-
pon, kuten etikkahapon läsnäollessa. Ftaali-imidoryhmän muo-
dossa suojattu aminoryhmä voidaan muuntaa vapaaksi aminoryh-
mäksi saattamalla reagoimaan hydratsiinin kanssa. Edelleen
5 voidaan aryyliitioaminoryhmä muuntaa aminoksi käsittelemällä
nukleofiilisellä reagenssilla, kuten rikkihapokkeella.

Menetelmän mukaisesti saatavassa kaavan I mukaisessa
yhdisteessä, jossa R_3 merkitsee suojattua karboksyyli ryhmää
ja/tai jossa tähde R_4 sisältää suojatun karboksyylin substi-
10 tuenttina, karboksyyli ryhmä voidaan vapauttaa sinänsä tunne-
tulla tavalla. Siten tert.-alempialkoksikarbonyyli tai 2-ase-
massa trisubstituoidulla silyyli ryhmällä tai 1-asemassa alem-
pialkoksilla substituoitu alempialkoksikarbonyyli tai mahdol-
lisesti substituoitu difenyyli metoksikarbonyyli voidaan muun-
15 taa vapaaksi karboksyyliksi esim. käsittelemällä karboksyyli-
hapolla, kuten muurahaishapolla tai trifluorietikkahapolla,
mahdollisesti lisäämällä nukleofiilistä yhdistettä, kuten fe-
nolia tai anisolia. Mahdollisesti substituoitu bentsyylioksi-
karbonyyli voidaan lohkaista esim. hydrogenolyysillä, so. kä-
20 sittelemällä vedyllä metallisen hydrauskatalysaattorin, kuten
palladiumkatalysaattorin läsnäollessa. Edelleen sopivasti
substituoitu bentsyylioksikarbonyyli, kuten 4-nitrobentsyyli-
oksikarbonyyli voidaan muuntaa vapaaksi karboksyyliksi myös
kemiallisen pelkistyksen avulla, esim. käsittelemällä alkali-
25 metalli-, esim. natriumditioniitillä, tai pelkistävällä me-
tallilla, esim. tinalla tai metallisuolalla, kuten kromi-II-
suolalla, esim. kromi-II-kloridilla, tavanomaisesti vetyä
luovuttavan aineen läsnäollessa, joka pystyy tuottamaan yh-
dessä metallin kanssa kehittyvää vetyä, kuten sopivan karbok-
30 syyli hapon, esim. mahdollisesti esim. hydroksilla substituoi-
dun alempialkaanikarboksyyli hapon, esim. etikkahapon, muura-
haishapon tai glykoli hapon tai alkoholin tai tiolin läsnäol-
lessa, jolloin lisätään erityisesti vettä. Alkyylisuojarah-
män lohkaistu voi tapahtua esim. saattamalla reagoimaan palla-
35 diumin yhdisteen, esim. tetrakis(trifenyyli fosfiini)palla-
diumin kanssa, trifenyylifosfiinin läsnäollessa ja lisäämäl-
lä karboksyyli happoa, esim. 2-etyyliheksaani happoa tai sen

suolaa. Käsittelemällä yllä esitetyllä tavalla pelkistävällä metallilla tai metallisuolalla myös 2-halogeenialempi-
sialkoksikarbonyyli (mahdollisesti 2-bromialempi-
sialkoksikarbonyyliryhmän vastaavaksi 2-jodialempi-
sialkoksikarbonyyliryhmän suo-
5 ritetun muunnon jälkeen) tai aroyylimetoksikarbonyyli voi-
daan muuntaa vapaaksi karboksyyliksi, jolloin aroyylimetok-
sikarbonyyli voidaan lohkaista samoin käsittelemällä nukleo-
fiilisellä, mieluummin suolan muodostavalla reagenssilla, ku-
ten natriumtiofenolaatilla tai natriumjodidilla. Substituoitu
10 2-silyylietoksikarbonyyli voidaan muuntaa vapaaksi karboksyy-
liksi myös käsittelemällä fluorivetyhapon fluoridianionin
tuottavalla suolalla, kuten alkalimetallifluoridilla, esim.
natriumfluoridilla makrosyklisen polyeetterin ("kruunueette-
rin") läsnäollessa tai orgaanisen kvaternäärisen emäksen fluo-
15 ridilla, kuten tetra-alempialkyyliammoniumfluoridilla, esim.
tetrabutyyliammoniumfluoridilla. Orgaanisella silyyli- tai
stannyyli- tai -stannyyliryhmällä, kuten trialempialkyyli- tai -stan-
nyyliryhmällä esteröity karboksyyli voidaan vapauttaa tavanomai-
sella tavalla solvolyyttisesti, esim. käsittelemällä vedellä
20 tai alkoholilla. 2-asemassa alempialkyyli- tai
sulfonyyliryhmällä tai
syanolla substituoitu alempialkoksikarbonyyliryhmä voidaan
muuntaa vapaaksi karboksyyliksi käsittelemällä emäksisellä
aineella, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksi-
dilla tai -karbonaatilla, esim. natrium- tai kaliumhydroksi-
25 dilla tai natrium- tai kaliumkarbonaatilla.

Menetelmän mukaisesti saatavissa kaavan I mukaisissa yhdisteissä, joissa R_2 merkitsee suojattua hydroksiryhmää ja/ tai joissa tähde R_4 sisältää suojatun hydroksyylin substituenttina, tämä suojattu hydroksiryhmä voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla vapaaksi hydroksiryhmäksi. Esimerkiksi vapautetaan sopivalla asyyliiryhmällä tai orgaanisella silyyli- tai stannyyliiryhmällä suojattu hydroksiryhmä kuten vastaavasti suojattu aminoryhmä, trialempialkyyilisilyyliiryhmä esim. tetrabutyyliammoniumfluoridilla tai etikkahapolla (näissä olosuhteissa ei lohkaista trisubstituoidulla silyylietoksilla suojattuja karboksyyliiryhmiä). 2-halogeenialempialkyyliiryhmä ja mahdollisesti substituoitu bentsyyliiryhmä lohkais-

taan pelkistuksen avulla.

Suojattu, etenkin esteröity sulforyhmä vapautetaan suojatun karboksyyliiryhmän mukaisesti.

Toisaalta myös kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_3 merkitsee karboksi, voidaan muuntaa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_3 merkitsee suojattua karboksyyliiryhmää, etenkin esteröityä karboksyyliiryhmää. Siten voidaan vapaa karboksyyliiryhmä esteröidä esim. käsittelemällä sopivalla diatsoyhdisteellä, kuten diatsoalempialkaanilla, esim. diatsometaanilla tai fenyylidiatsoalempialkanilla, esim. difenyylidiatso metaanilla tarvittaessa Lewis-hapon, kuten booritrifluoridin läsnäollessa tai saattamalla reagoimaan esteröintiin sopivan alkoholin kanssa esteröintiaineen, kuten karbodiimidin, esim. disykloheksyylikarbodiimidin, sekä karbonyylidimidatsolin läsnäollessa. Esterit voidaan valmistaa myös saattamalla mahdollisesti in situ valmistettu hapon suola reagoimaan alkoholin ja vahvan epäorgaanisen hapon, kuten rikkihapon, tai vahvan orgaanisen sulfonihapon, kuten 4-tolueenisulfonihapon reaktiokykyisen esterin kanssa. Edelleen happohalogenidit, kuten kloridit (valmistettu esim. käsittelemällä oksalyylikloridilla), aktivoituneet esterit (muodostettu esim. N-hydroksityyppiyhdisteiden, kuten N-hydroksisukkinimidin kanssa) tai seka-anhydridit (saatu esim. halogeenimuurahais-happo-alempialkyyliesterien, kuten kloorimuurahais-happo-etyyli- tai kloorimuurahais-happoisobutyyliesterin tai halogeenietikkahappohalogenidien, kuten trikloorietikkahappokloridin kanssa) voidaan muuntaa esteröidyksi karboksyyliiryhmäksi saattamalla reagoimaan alkoholien kanssa, mahdollisesti emäksen, kuten pyridiinin läsnäollessa.

Kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa on esteröity karboksyyliiryhmä, tämä ryhmä voidaan muuntaa myös joksikin toiseksi esteröidyksi karboksyyliiryhmäksi, esim. 2-kloorietoksikarbonyyli tai 2-bromietoksikarbonyyli 2-jodietoksikarbonyyliksi käsittelemällä jodisuolalla, esim. natriumjodidilla. Edelleen kaavan I mukaisissa yhdisteissä, jotka sisältävät esteröidyssä muodossa suojatun karboksyyliiryhmän, voidaan karboksyyliisuojarahmā lohkaista yllä esitetyllä ta-

valla ja muodostunut kaavan I mukainen yhdiste, jossa on vapaa karboksyyli-ryhmä, tai sen suola voidaan muuntaa saattamalla reagoimaan vastaavan alkoholin reaktiokykyisen esterin kanssa kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_3 merkitsee fysiologisissa olosuhteissa lohkaistavaa esteröity karboksyyli-ryhmää R'_3 .

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä voidaan edelleen tähde R_4 muuntaa joksikin toiseksi tähteeksi R_4 .

Näin esimerkiksi kaavan I mukaisissa yhdisteissä. joissa heterosyklyyli-tähde R_4 on substituoitu karboksyyli-ryhmällä, voidaan tämä karboksyyli-ryhmä muuntaa sinänsä tunnettu-jen menetelmien mukaisesti funktionaalisesti muunnetuksi karboksyyli-ryhmäksi, kuten esteröidyksi karboksyyli-ryhmäksi tai mahdollisesti substituoituksi karbamoyyliksi. Esimerkiksi saattamalla kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 on karboksyyli-ryhmällä substituoitu heterosyklyyli, reagoimaan alkoholin, etenkin alempialkanolin kanssa saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 on esteröidyllä karboksyyli-ryhmällä, etenkin alempialkoksikarbonyyli-ryhmällä substituoitu heterosyklyyli, jolloin työskennellään mieluummin sopivan kondensointiaineen, esim. karbodi-imidin läsnäollessa tai muodostuva vesi poistetaan tislamalla atseotrooppisesti. Toisaalta voidaan tähteissä R_4 esiintyvät karboksyyli-ryhmät muuntaa myös reaktiokykyisiksi funktionaalisiksi johdannaisiksi, kuten seka-anhydrideiksi, esim. happohalogenideiksi, tai aktivoituiksi estereiksi ja muuntaa nämä vastaavasti esteröidyksi tai amidoituksi karboksyyli-ryhmiksi saattamalla reagoimaan alkoholin, esim. alempialkanolin, ammoniakkin tai primäärisen tai sekundäärisen amiinin, esim. alempialkyyli- tai dialempialkyyli-amiinin kanssa, jolloin työskennellään käytettäessä seka-anhydridejä mieluummin happoa sitovan aineen, kuten aromaattisen tai teritäärisen amiinin tai alkalimetalli- tai maa-alkalimetallikarbonaatin läsnäollessa.

Jos heteroaryyli-tähteessä R_4 on hydroksiryhmä, niin tämä voidaan eetteröidä tavanomaista tietä. Reaktio vastaviksi alempialkyyliheteroaryylieettereiksi tapahtuu esimerkiksi emästen, kuten alkalimetallihydroksidien tai -karbo-

naattien, esim. natriumhydrosidin tai kaliumkarbonaatin läsnäollessa, dialempialkyyli-sulfaattien tai alempialkyylihalogenidien avulla, tai diatsoalempialkaaneilla, tai dehydrotointiaineen, esimerkiksi disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa, alempialkanolien avulla. Edelleen voidaan hydroksi muuntaa esteröidyksi hydroksiksi, esim. alempialkanoyylioksiksi, esimerkiksi saattamalla reagoimaan vastaavan alempialkaanikarboksyylihapon, esim. etikkahapon, kuten sen anhydridin, esim. sen symmetrisen anhydridin tai halogeenivetyhapon kanssa muodostetun seka-anhydridin reaktiokykyisen johdannaisen kanssa, tarvittaessa emäksisen kondensointiaineen, kuten alkalimetallihydroksidin tai -karbonaatin, tai typpi-emäksen, esim. pyridiinin läsnäollessa. Muunto alempialkanoyylioksista hydroksiksi tapahtuu esimerkiksi alkoholyysillä tai mieluummin hydrolyysillä, esim. emäskatalysoidulla hydrolyysillä, esim. natriumhydroksidin läsnäollessa.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä, joissa R_4 merkitsee aminolla substituotua heterosyklyyliä, aminoryhmä voidaan muuntaa substituoiduksi aminoryhmäksi, kuten alempialkyyliamino-, dialempialkyyliamino-, alempialkyleeniamino- tai alempialkanoyyliaminoryhmäksi. Muunto alempialkyyliamino- tai dialempialkyyliaminoryhmäksi tapahtuu esimerkiksi reaktiolla reaktiokykyisen esteröidyn alempialkanolin, esimerkiksi alempialkyylihalogenidin tai -sulfonaatin kanssa, emäksisen kondensointiaineen, kuten alkalimetallin tai maa-alkalimetallin hydroksidin tai karbonaatin tai heteroaromaattisen typpi-emäksen, esim. pyridiinin läsnäollessa. Vastaavalla tavalla voidaan amino muuntaa alempialkyleeniaminoksi käsittelemällä alempialkyleenidihalogenidilla tai -disulfonaatilla ja alempialkanoyyliaminoksi käsittelemällä alempialkaanikarboksyylihapon reaktiokykyisellä funktionaalisella johdannaisella, esim. vastaavalla karboksyylihappohalogenidilla.

Kaavan I mukaisten suolan muodostavia ryhmiä sisältävien yhdisteiden suolat voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla. Näin voidaan kaavan I mukaisten vapaan karboksyyli-ryhmän sisältävien yhdisteiden suolat muodostaa käsittelemällä esim. metalliyhdisteillä, kuten sopivien orgaanisten

karboksyylihapponen alkalimetallisuoloilla, esim. α -etyyli-
 kapronihapon natriumsuolalla, tai epäorgaanisilla alkali-
 tai maa-alkalimetallisuoloilla, esim. natriumvetykarbonaa-
 tilla, tai ammoniakilla tai sopivalla orgaanisella amiinilla,
 5 jolloin käytetään mieluummin stökiömetrisiä määriä tai vain
 pientä ylimäärää suolan muodostavaa ainetta. Kaavan I mukais-
 ten yhdisteiden happoadditiosuolat saadaan tavanomaisella ta-
 valla, esim. käsittelemällä sopivalla hapolla tai sopivalla
 anioninvaihtoreagenssilla. Kaavan I mukaisten yhdisteiden
 10 sisäiset suolat voidaan muodostaa esim. neutraloimalla suo-
 lat, kuten happoadditiosuolat isoelektriseen pisteeseen,
 esim. vahvoilla emäksillä tai käsittelemällä ioninvaihtimilla.

Suolat voidaan muuntaa tavanomaisella tavalla vapaik-
 si yhdisteiksi, metalli- ja ammoniumsuolat esim. käsittele-
 15 mällä sopivilla hapoilla ja happoadditiosuolat esim. käsitte-
 lemällä sopivilla emäksisillä aineilla.

Saadut isomeerien seokset voidaan erottaa sinänsä tun-
 nettujen menetelmien mukaisesti yksittäisiksi isomeereiksi,
 diastereomeeristen isomeerien seokset esim. jakokiteytyksen,
 20 adsorptiokromatografian (pylväs- tai ohutkerroskromatogra-
 fian) tai muidensopivien erotusmenetelmien avulla.

Saatujen rasemaattien lohkaaisu niiden optisiksi anti-
 podeiksi voi tapahtua eri tavoin.

Eräs näistä tavoista on se, että rasemaatin annetaan
 25 reagoida optisesti aktiivisen apuaineen kanssa, tälläin muo-
 dostunut kahden diastereomeerisen yhdisteen seos erotetaan
 sopivien fysikaalis-kemiallisten menetelmien avulla ja yksit-
 täiset diastereomeeriset yhdisteet lohkaistaan sitten opti-
 sestä aktiivisiksi yhdisteiksi.

30 Antipodeiksi suoritettavaan erotukseen erittäin sopi-
 via rasemaatteja ovat sellaiset, joissa on hapan ryhmä, kuten
 esim. kaavan I mukaisten yhdisteiden rasemaatit, joissa R_3
 on karboksi. Nämä happamet rasemaatit voidaan saattaa reagoi-
 maan optisesti aktiivisten emästen, esim. optisesti aktii-
 35 visten aminohapponen estereiden, tai (-)-brusiinin, (+)-ki-
 nidiinin, (-)-kiniinin, (+)-kinkoniinin, (+)-dehydroabietyy-
 liamiinin, (+)- ja (-)-efedriinin, (+)- ja (-)-1-fenyylili-

etyyliamiinin tai näiden N-mono- tai N,N-dialkyloitujen johdannaisten kanssa seoksiksi, jotka koostuvat kahdesta diastereomeerisestä suolasta.

Karboksyyliryhmiä sisältävissä rasemaateissa tämä karboksyyli-ryhmä voi olla esteröity tai se voidaan esteröidä myös optisesti aktiivisella alkoholilla, kuten (-)-mentolilla, (+)-borneolilla, (+)- tai (-)-2-oktanolilla, minkä jälkeen karboksyyli-ryhmä vapautetaan halutun diastereomeerin eristämisen jälkeen.

Rasemaattien erottamiseksi voidaan myös hydroksiryhmä esteröidä optisesti aktiivisilla hapoilla tai niiden reaktiokykyisillä, funktionaalisilla johdannaisilla, jolloin muodostuu diastereomeerisiä estereitä. Tällaisia happoja ovat esimerkiksi (-)-abietiinihappo, D(+)- ja L(-)-omenahappo, N-asyloitu optisesti aktiivinen aminohappo, (+)- ja (-)-kamfaanihappo, (+)- ja (-)-ketopiinihappo, L(+)-askorbiinihappo, (+)-kamferihappo, (+)-kamferi-10-sulfonihappo(β), (+)- tai (-)- α -bromikamferi- π -sulfonihappo, D(-)-kiinahappo, D(-)-isoaskorbiinihappo, D(-)- ja L(+)-mantelihappo, (+)-1-metoksietikkahappo, D(-)- ja L(+)-viinihappo ja niiden di-O-bentsoyyli- ja di-O-p-toluyyli-johdannaiset.

Saattamalla reagoimaan optisesti aktiivisten isosyanaattien, kuten (+)- tai (-)-1-fenyylitetyyli-isosyanaatin kanssa kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_3 merkitsee suojattua karboksia ja R_2 merkitsee hydroksia, voidaan muuntaa diastereomeeristen uretaanien seokseksi.

Emäksiset rasemaatit, esim. kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa tähde R_4 on substituoitu aminolla, voivat muodostaa mainittujen optisten aktiivisten happojen kanssa diastereomeerisiä suoloja.

Erotettujen diastereomeerien lohkaus optisesti aktiiviseksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi tapahtuu samoin tavanomaisten menetelmien mukaisesti. Suoloista vapautetaan hapot tai emäkset esim. käsittelemällä vahvemmillä hapoilla tai vast. emäksillä kuin alunperin käytetyt. Estereistä ja uretaaneista saadaan halutut optisesti aktiiviset yhdisteet esimerkiksi alkalisen hydrolyysin jälkeen tai kompleksilla

hydriidillä, kuten litiumaluminiumhydriidillä suoritettua pelkistystyön jälkeen.

Eräs toinen menetelmä rasemaattien erottamiseksi on kromatografia optisesti aktiivissa absorptiokerroksissa, esimerkiksi raakasokerissa.

Kolmannen menetelmän mukaisesti rasemaatit voidaan liuottaa optisesti aktiivisiin liuottimiin ja kiteyttää vaikeammin liukeneva optinen antipodi.

Neljännessä menetelmässä käytetään optisten antipodien erilaista reaktiokykyisyyttä biologisen materiaalin, kuten mikro-organismien tai eritettyjen entsyymien suhteen.

Viidennen menetelmän mukaisesti rasemaatit liuotetaan ja kiteytetään jokin optisista antipodeista ydintämällä pienellä määrällä jonkin yllä mainitun menetelmän mukaisesti saatua optisesti aktiivista tuotetta.

Diastereomeerien erotus yksittäisiksi rasemaateiksi ja rasemaattien erotus optisiksi antipodeiksi voidaan suorittaa mielivaltaisessa menetelmän vaiheessa, so. esim. myös vaiheessa, jossa esiintyvät kaavojen II ja III mukaiset lähtöyhdisteet tai seuraavassa kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi selitetyn menetelmän mielivaltaisessa vaiheessa.

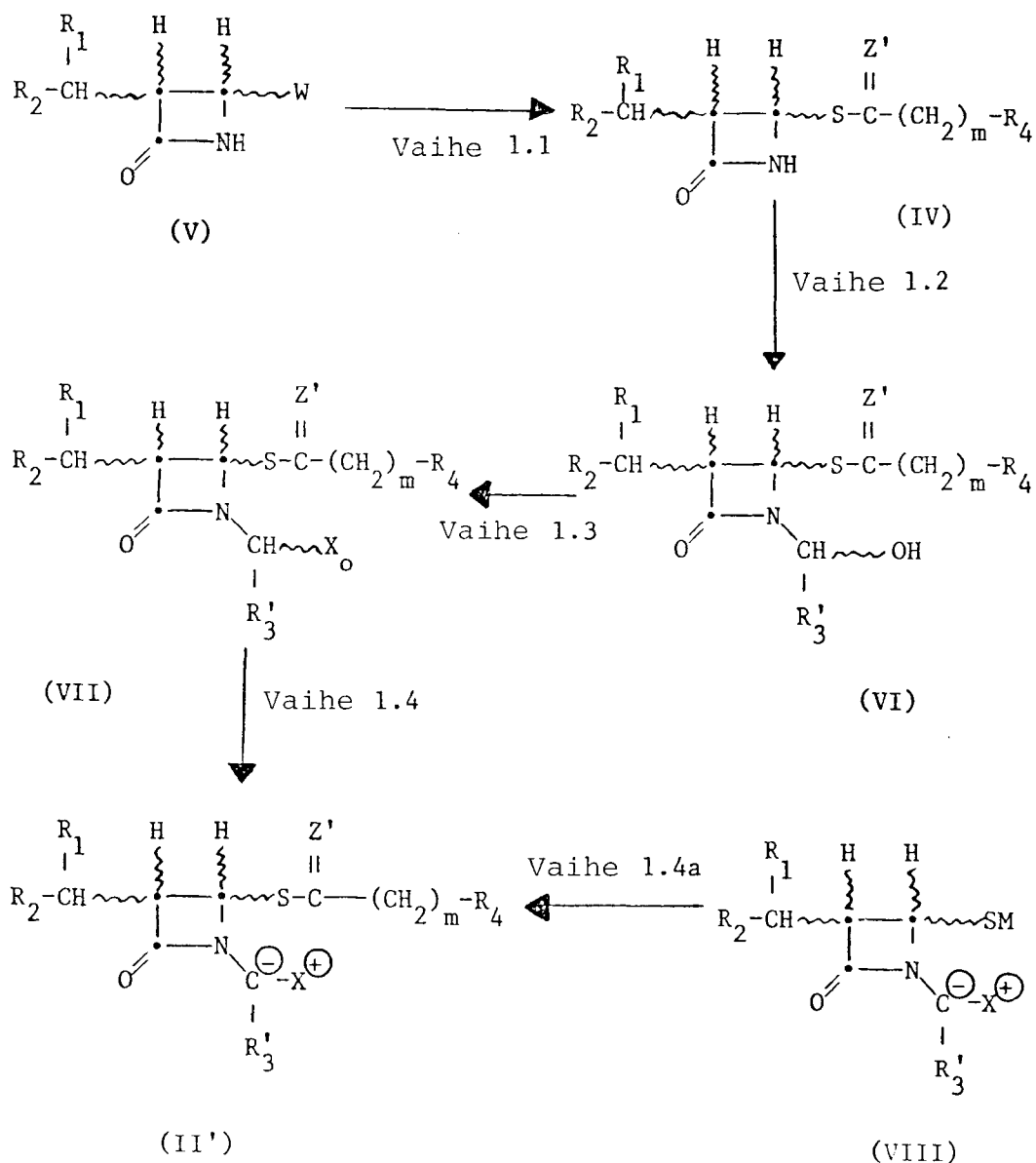
Saatujen kaavan I mukaisten yhdisteiden kaikissa jälkikäteen tapahtuvissa muunnoissa ovat sellaiset reaktiot etusijalla, jotka tapahtuvat neutraaleissa, alkalisisissa tai hie-
man happamissa olosuhteissa.

Menetelmä käsittää myös ne suoritusmuodot, joiden mukaisesti käytetään välituotteina saatavia yhdisteitä lähtöaineina ja suoritetaan loput menetelmän vaiheet näillä tai menetelmä keskeytetään jossakin vaiheessa. Edelleen voidaan lähtöaineita käyttää johdannaisten muodossa tai ne voidaan muodostaa in situ, mahdollisesti reaktio-olosuhteissa. Esimerkiksi kaavan II mukainen lähtömateriaali, jossa Z on happi, voidaan valmistaa in situ kaavan II mukaisesta yhdisteestä, jossa Z on, kuten seuraavassa esitetään, mahdollisesti substituoitu metylideeniryhmä, otsonoimalla ja pelkistämällä tämän jälkeen muodostunut otsonidi, myöhemmin esitetyn menetelmän (vaihe 3.3) mukaisesti, minkä jälkeen reaktioluok-

sessä tapahtuu syklisointi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi.

Kaavojen II ja IV mukaiset lähtöyhdisteet ja esiasteet voidaan valmistaa kuten reaktiokaavioissa I, II ja III on esitetty.

5 Reaktiokaavio I



Kaavojen IV, VI, VII ja II' mukaisissa yhdisteissä Z' on happi, rikki tai myös mahdollisesti yhdellä tai kahdella substituentilla Y substituoitu metylideeniryhmä, joka voidaan muuntaa hapetuksen avulla oksoryhmäksi Z . Tämän metyli-

10 deeniryhmän substituentti Y on orgaaninen tähde, esimerkiksi mahdollisesti substituoitu alempialkyyli, esim. metyyli tai

etyyli, sykloalkyyli, esim. syklopentyyli tai sykloheksyyli, fenyyli tai fenyylialempialkyyli, esim. bentsyyli, tai etenkin, mukaanlukien optisesti aktiivisella alkoholilla, kuten 1-mentolilla esteröity karboksyyli-ryhmä, esim. jokin tähteen

5 R_3 yhteydessä mainituista mahdollisesti substituoiduista alempialkoksikarbonyyli- tai aryyli- metoksikarbonyylitähteis- tä tai myös 1-mentyylioksikarbonyyli. Metylideeniryhmä Z' sisältää mieluummin jonkin mainituista substituentaista. Korostettavia ovat metoksikarbonyylimetylideeni-, etoksikarbonyylimetylideeni- ja 1-mentyylioksikarbonyylimetylideeniryhmä

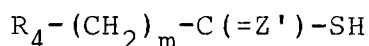
10 Z' . Viimeksi mainittua voidaan käyttää myös kaavojen IV, VI, VII ja II mukaisten optisesti aktiivisten yhdisteiden valmistukseen.

Kaavojen IV-VIII sekä II' mukaisissa yhdisteissä tähde

15 R_2 on mieluummin jokin mainituista suojatuista hydroksiryhmistä, esim. mahdollisesti substituoitu 1-fenyylialempialkoksi, mahdollisesti substituoitu fenyylialempialkoksikarbonyylioksi tai trisubstituoitu silyylioksi.

Vaihe 1.1:

20 Kaavan IV mukainen tio-atsetidinoni saadaan siten, että kaavan V mukainen 4-W-atsetidinoni, jossa W merkitsee nukleofugista lähtöryhmää, käsitellään kaavan



mukaisella merkaptoyhdisteellä tai sen suolalla, esim. sen

25 alkalimetalli-, kuten natrium- tai kaliumsuolalla ja haluttaessa kaavan IV mukaisessa saatavassa yhdisteessä, jossa R_2 on hydroksi, muunnetaan hydroksi suojatuksi hydroksiksi.

Kaavan V mukaisessa lähtömateriaalissa oleva nukleofuginen lähtöryhmä W on nukleofiilisellä tähteellä



korvattava tähde. Tällaisia ryhmiä W ovat esimerkiksi asyylioksitähdeet, sulfonyylitähdeet R_O-SO_2- , jossa R_O merkitsee orgaanista tähdettä, atsidio tai halogeeni. Asyylioksitähdeessä W asyyli on esimerkiksi orgaanisen karboksyylihapon, mukaanlukien optisesti aktiivisen karboksyylihapon tähde ja se merkitsee esimerkiksi alempialkanoyyliä, esim. asetyyliä tai

35

propionyyliä, mahdollisesti substituotua bentsoyyliä, esim. bentsoyyliä tai 2,4-dinitrobentsoyyliä, fenyylialempialkanoyyyliä, esim. fenyyliasetyyliä, tai jonkin yllä mainitun optisesti aktiivisen hapon asyyliähdettä. Sulfonyylitähteessä $R_O-SO_2-R_O$ on esimerkiksi mahdollisesti hydroksilla substituoitu alempialkyyli, kuten metyyli, etyyli tai 2-hydroksietyyli, edelleen myös vastaava substituoitu optisesti aktiivinen alempialkyyli, esim. (2R)- tai (2S)-1-hydroksiprop-2-yyli, optisesti aktiivisella tähteellä substituoitu metyyli, kuten kamferyyli, tai bentsyyli, tai mahdollisesti substituoitu fenyyli, kuten fenyyli, 4-bromifenyyli tai 4-metyylifenyyli. Halogeenitähde W on esim. bromi, jodi tai etenkin kloori. W on mieluummin metyyli- tai 2-hydroksietyyli-sulfonyyli, asetoksi tai kloori.

Nukleofiilinen substituutio voidaan suorittaa neutraaleissa tai hieman emäksisissä olosuhteissa veden ja mahdollisesti veteen sekoittuvan orgaanisen liuottimen läsnäollessa. Emäksiset olosuhteet voidaan säätää esimerkiksi lisäämällä eoäorgaanista emästä, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidia, -karbonaattia tai -vetykarbonaattia, esim. 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. alempialkaanikarboksyylihappoamideja, kuten dimetyyliformamidia, asetonitriiliä ja vastaavia. Reaktio suoritetaan tavanomaisesti huoneen lämpötilassa, mutta se voidaan suorittaa myös korotetussa tai alennetussa lämpötilassa. Lisäämällä jodivetyhapon tai tiosyaanihapon suolaa, esim. alkalimetalli-, kuten natrium-suolaa, reaktiota voidaan kiihtyttää.

Reaktioon voidaan käyttää sekä optisesti inaktiivisia kaavan V mukaisia cis- tai trans-yhdsiteitä että niiden seoksia tai vastaavia optisesti aktiivisia yhdisteitä. Liittyvä ryhmä $R_4-(CH_2)_m-C(=Z')-S-$ ohjataan ryhmästä $(R_1, R_2)CH-$ mieluummin trans-asemaan riippumatta siitä, onko W ryhmän $(R_1, R_2)CH-$ suhteen cis- vai trans-asemassa. Vaikka etupäässä muo-

dostetaan trans-isomeerejä, voidaan kuitenkin tilapäisesti eristää myös cis-isomeerejä. Cis- ja trans-isomeerien erotus tapahtuu yllä esitetyllä tavalla, tavanomaisten menetelmien mukaisesti, etenkin kromatografian ja/tai kiteytyksen avulla.

5 Metylideeni-ryhmän Z' jälkikäteen tapahtuva otsonointi voidaan suorittaa myöhemmin tehtävällä tavalla. Saatu kaavan IV mukainen rasemaatti voidaan erottaa optisesti aktiivisiksi yhdisteiksi.

10 Kaavan V mukainen atsetidinoni, jossa R_2 ja W merkitsevät kumpikin asetoksia ja R_1 merkitsee vetyä, on esitetty saksalaisessa hakemusjulkaisussa 29 50 898.

Muut kaavan V mukaiset atsetidinonit voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi siten, että kaavan $(R_1, R_2)CH-CH=CH-W$ mukainen vinyyliesteri 15 saatetaan reagoimaan kloorisulfonyyli-isosyanaatin kanssa ja muodostunut sykloadditiotuote saatetaan reagoimaan pelkistysaineen, esim. natriumsulfiitin kanssa. Tässä synteesissä saadaan tavallisesti cis- ja trans-isomeerien seoksia, jotka voidaan haluttaessa erottaa puhtaiksi cis- tai trans-isomeereiksi, esim. kromatografian ja/tai kiteytyksen tai tislauksen avulla. Puhtaat cis- ja trans-isomeerit esiintyvät rasemaatteina ja ne voidaan erottaa optisiksi antipodeikseen, esimerkiksi kun asyylioksitähteen W asyyli kaavan V mukaisissa yhdisteissä on peräisin optisesti aktiivisesta haposta. 20 Kaavan V mukaiset yhdisteet, etenkin niiden optisesti aktiiviset edustajat voidaan valmistaa myös myöhemmin reaktiokäivioissa II ja III esitettyjen menetelmien mukaisesti.

Vaihe 1.2:

30 Kaavan VI mukainen α -hydroksikarboksyylihappojohdannainen saadaan siten, että kaavan IV mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan $OHC-R'_3$ mukaisen glyoksyylihappo-yhdisteen tai sen sopivan johdannaisen, kuten hydraatin, hemihydraatin tai puoliasetaalin, esim. alempialkanolin, esim. metanolin tai etanolin kanssa muodostetun puoliasetaalin kanssa ja haluttaessa näin saatavassa kaavan VI mukaisessa yhdisteessä, 35 jossa R_2 on hydroksi, muunnetaan hydroksi suojatuksi hydroksiksi.

Yhdiste VI saadaan tavanomaisesti molempien isomeerien seoksena (ryhmittymän $\text{>CH} \sim \text{OH}$ suhteen). Kuitenkin voidaan eristää myös sen puhtaat isomeerit.

Glyoksyylihappoesteriyhdisteen liittäminen laktaamirenkaan tyypiatomiin tapahtuu huoneen lämpötilassa tai tarvittaessa lämmittäen esim. korkeintaan 100°C :seen, nimenomaan ilman varsinaista kondensointiainetta ja/tai ilman suolan muodostusta. Glyoksyylihappoyhdisteen hdyraattia käytettäessä muodostuu vettä, joka tarvittaessa poistetaan tislaamalla, esim. atseotrooppisesti tai käyttämällä sopivaa dehydratointiainetta, kuten molekyyliseulaa. Mieluimmin työskennellään sopivan liuottimen, kuten esim. dioksaanin, tolueenin tai dimetyyliformamidin tai liuotinseoksen läsnäollessa, haluttaessa tai tarvittaessa inertin kaasun, kuten typen atmosfäärissä.

Reaktioon voidaan käyttää sekä puhtaita optisesti inaktiivisia kaavan IV mukaisia cis- tai trans-yhdisteitä että niiden seoksia tai vastaavia optisesti aktiivisia yhdisteitä. Saatu kaavan VI mukainen rasemaatti voidaan erottaa optisesti aktiivisiksi yhdisteiksi.

20 Vaihe 1.3:

Kaavan VII mukaiset yhdisteet, joissa X_0 on reaktiokykyinen esteröity hydroksiryhmä, etenkin halogeeni tai orgaaninen sulfonyylioksi, voidaan valmistaa siten, että kaavan VI mukaisessa yhdisteessä muunnetaan sekundäärinen hydroksiryhmä reaktiokykyiseksi esteröidyksi hydroksiryhmäksi, etenkin halogeeniksi, esim. klooriksi tai bromiksi, tai orgaaniseksi sulfonyylioksiryhmäksi, kuten alempialkaanisulfonyylioksiksi, esim. metaanisulfonyylioksiksi, tai areenisulfonyylioksiksi, esim. bentseeni- tai 4-metyyllibentseenisulfonyylioksiksi.

Kaavan VI mukaisissa lähtöyhdisteissä R_2 merkitsee mieluiten suojattua hydroksiryhmää.

Kaavan VII mukaiset yhdisteet voidaan saada myös isomeerien seosten muodossa (ryhmittymän $\text{>CH} \sim X_0$ suhteen) tai puhtaisten isomeerien muodossa.

Yllä oleva reaktio suoritetaan käsittelemällä sopivalla esteröintiaineella, esim. tionyylihalogenidilla, esim.

-kloridilla, fosforioksihalogenidilla, etenkin -kloridilla, halogeenifosfoniumhalogenidilla, kuten trifenyylifosfonidibromidilla tai -dijodidilla, tai sopivalla orgaanisella sulfonihappohalogenidilla, kuten -kloridilla, mieluimmin emäksisen, ensisijassa orgaanisen emäksisen aineen, kuten alifaattisen tertiäärisen amiinin, esim. trietyyliamiinin, diisopropyylietyyliamiinin tai "polystyreeni-Hünig-emäksen" tai pyridiinityyppisen heterosyklisen emäksen, esim. pyridiinin tai kollidiinin läsnäollessa. Mieluimmin työskennel-

10 lään sopivan liuottimen, esim. dioksaanin tai tetrahydrofuuraanin tai liuotinseoksen läsnäollessa, tarvittaessa jäädyttären ja/tai inertin kaasun, kuten typen atmosfäärissä.

Näin saatavassa kaavan VII mukaisessa yhdisteessä reaktiokykyinen esteröity hydroksiryhmä X_O voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla joksikin toiseksi reaktiokykyiseksi esteröidyksi hydroksiryhmäksi. Näin voidaan esim. klooriatomi vaihtaa bromi- tai vast. jodiatomiin käsittelemällä vastaava klooriyhdiste sopivalla bromidi- tai jodidisuolalla, kuten litiumbromidilla tai -jodidilla, mieluimmin sopivan liuottimen, kuten eetterin läsnäollessa.

20

Reaktioon voidaan käyttää sekä puhtaita optisia kaavan VI mukaisia cis- tai trans-yhdisteitä että myös niiden seoksia tai vastaavia optisesti aktiivisia yhdisteitä. Saatu kaavan VII mukainen rasemaatti voidaan erottaa optisesti aktiiviksi yhdisteiksi.

25

Vaihe 1.4:

Kaavan II' mukainen lähtömateriaali saadaan siten, että kaavan VII mukainen yhdiste, jossa X_O merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksiryhmää, käsitellään sopivalla fosfiiniyhdisteellä, kuten trialempialkyylifosfiinilla, esim. tri-n-butyyli-fosfiinilla, tai triaryyli-fosfiinilla, esim. trifenyylifosfiinilla tai sopivalla fosfiitti-yhdisteellä, kuten trialempialkyylifosfiitilla, esim. trietyylifosfiitilla, tai alkalimetallidialempialkyylifosfiitilla, esim. -dietyylifosfiitilla, jolloin voidaan saada reagenssin valinnasta riippuen kaavan II (tai vast. II') tai IIa mukainen yhdiste.

30

35

Yllä oleva reaktio suoritetaan mieluimmin sopivan iner-

tin liuottimen, kuten hiilivedyn, esim. heksaanin, sykloheksaanin, bentseenin, tolueenin tai ksyleenin, tai eetterin, esim. dioksaanin, tetrahydrofuraanin tai dietyleeniglykolidimetyylieetterin, tai liuotinseoksen läsnäollessa. Riippuen reaktiokykyisyydestä työskennellään jäähdyttäen tai korot-

5 tussa lämpötilassa noin $-10 - +100^{\circ}\text{C}$:ssa, mieluummin noin $20 - 80^{\circ}\text{C}$:ssa ja/tai inertin kaasun, kuten typen atmosfäärissä. Hapettavien prosessien estämiseksi voidaan lisätä katalyyttisiä määriä antioksidanttia, esim. hydrokinonia.

10 Tällöin työskennellään fosfiiniyhdistettä käytettäessä tavanomaisesti emäksisen aineen, kuten orgaanisen emäksen, esim. amiinin, kuten trietyyliamiinin, di-isopropyyli-etyyliamiinin tai "polystyreeni-Hünig-emäksen" läsnäollessa ja näin saadaan suoraan kaavan II (tai vast. II') mukainen ylidilähtö-

15 tömateriaali, joka muodostetaan vastaavasta fosfoniumsuolasta.

Reaktioon voidaan käyttää sekä puhtaita, optisesti inaktiivisia kaavan VII mukaisia cis- tai trans-yhdisteitä että niiden seoksia tai vastaavia optisesti aktiivisia yhdisteitä. Saatu kaavan II mukainen rasemaatti voidaan erottaa optisesti aktiivisiksi yhdisteiksi.

20

Vaihe 1.4a:

Kaavan II' mukainen lähtöyhdiste, jossa Z' merkitsee oksoa, voidaan saada edelleen siten, että kaavan VIII mukainen merkaptidi, jossa M merkitsee metallikationia, käsitellään tähteen $R_4-(CH_2)_m-C(=O)-$ liittävällä asylointiaineella.

25

Kaavan VIII mukaisessa lähtömateriaalissa on metallikationi M esimerkiksi kaavan M^+ tai $M^{2+}/2$ mukainen kationi, jolloin M^+ merkitsee etenkin hopeakationia ja M^{2+} merkitsee esim. sopivan siirtymämetallin, esim. kuperin, lyijyn tai elohopean kaksiarvoista kationia.

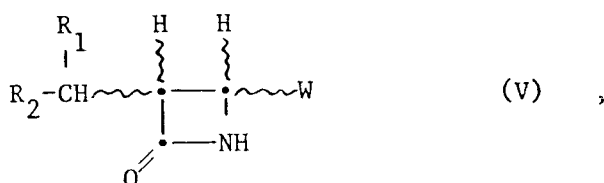
30

Tähteen $R_4-(CH_2)_m-C(=O)-$ liittävä asylointiaine on esim. happo $R_4-(CH_2)_m-COOH$ tai sen reaktiokykyinen funktionaalinen johdannainen, kuten happohalogenidi, esim. kloridi tai bromidi, atsidi tai anhydridi.

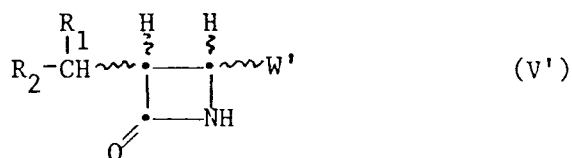
35 Asylointi tapahtuu kun käytetään kaavan $R_4-(CH_2)_m-COOH$ mukaista happoa, esim. sopivan vettä poistavan aineen, kuten karbodiimidin, esim. N,N'-disykloheksyylikarbodiimidin läs-

- näollessa, tai kun käytetään happojohdannaista, sopivan hap-
 poa sitovan aineen, kuten tertiäärisen alifaattisen tai aro-
 maattisen emäksen, esim. trietyyliamiinin, pyridiinin tai
 kinoliinin läsnäollessa, inertissä liuottimessa, kuten kloo-
 5 ratussa hiilivedyissä, esim. metyleenikloridissa, tai eette-
 rissä, esim. dietyylieetterissä tai dioksaanissa, huoneen
 lämpötilassa tai kuumentaen tai jäädyttäen, esim. n. -50 -
 +60°C:n lämpötila-alueella, etenkin n. -30 - n. +20°C:ssa.

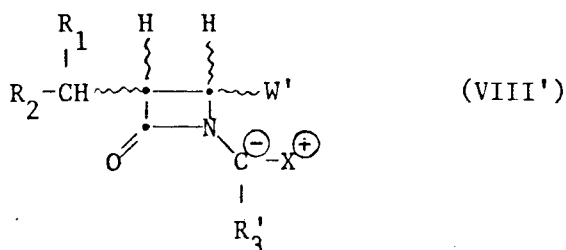
- Kaavan VIII mukaiset lähtöyhdisteet voidaan valmistaa
 10 esimerkiksi siten, että kaavan



mukainen atsetidinoni muunnetaan saattamalla reagoimaan tio-
 alempialkaanikarboksyylihapon, esim. tioetikkahapon, tai tri-
 fenyylimerkaptaanin alkalimetallisuolan, esim. natriumsuolan
 kanssa kaavan



- 15 mukaiseksi yhdisteeksi, jossa W' merkitsee trifenyylimetyyli-
 tioa tai alempialkanoyylitioa, esim. asetyylitioa, muunne-
 taan tämä reaktiovaiheissa 1.2, 1.3 ja 1.4 esitettyjen mene-
 telmien mukaisesti kaavan



- mukaiseksi yhdisteeksi ja saatetaan tämä emäksen, esim. py-
 20 ridiinin tai tri-n-butyyliamiinin läsnäollessa sopivassa
 liuottimessa, esim. dietyylieetterissä tai metanolissa rea-

goimaan kaavan MA mukaisen suolan kanssa, jossa symbolilla M on yllä mainittu merkitys, mutta etenkin se merkitsee hopeakationia, ja A merkitsee käyttökelpoista anionia, joka edistää suolan MA liukenevuutta valitussa liuottimessa, esim.

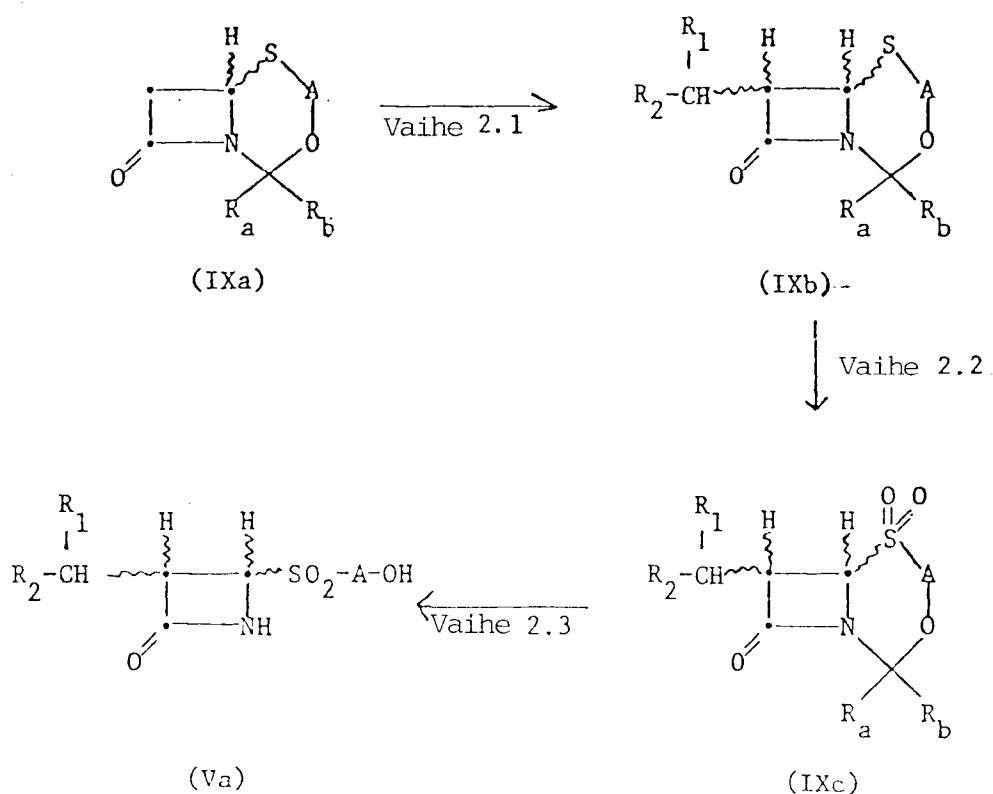
5 nitraatti-, asetaatti- tai fluoridi-anionia.

Kaavan II' mukaiset ylidit, joissa Z' on happi tai rikki, voidaan käyttää suoraan syklisointireaktioon kaavan I mukaisen lopputuotteiden valmistamiseksi. Kuitenkin kaavan II' mukaisissa yhdisteissä, joissa R₂ on suojattu hydroksiryhmä, esim. hydrolyyttisesti helposti lohkaistava suojattu hydrok-
10 siryhmä, kuten trisubstituoitu silyylioksi, voidaan ensin lohkaista hydroksisuojarahmā ja sitten käyttää syklisointireaktioon saatu kaavan II' mukainen yhdiste, jossa R₂ on hydroksi.

15 Kaavan II', IV, VI ja VII mukaisissa yhdisteissä voidaan mahdollisesti substituoitu metylideeniryhmä Z' muuntaa oksoryhmäksi Z otsonoimalla ja pelkistämällä tämän jälkeen muodostunut otsinidi jäljempänä vaiheessa 3.3 esitetyn menetelmän mukaisesti.

20 Kaavan V mukaiset lähtöyhdisteet, joissa W on sulfonyylitähde HO-A-SO₂-, voidaan valmistaa myös seuraavan reaktio-
kaavion II mukaisesti.

Reaktiokaavio II



Kaavojen IXa-IXc ja Va mukaisissa yhdisteissä A merkitsee alempialkyleenitähdettä, jossa on 2-3 hiiliatomia molempien heteroatomien välissä, ja ensisijassa se on etyleeni tai 1,2-propyleeni mutta se voi olla kuitenkin myös 1,3-propyleeni, 1,2-, 2,3- tai 1,3-butyleeni.

Kaavojen IXa-IXc mukaisissa yhdisteissä kumpikin tähteistä R_a ja R_b merkitsee vetyä tai hiiliatomin kautta rengashiiliatomiin yhdistettyä orgaanista tähdettä, jolloin molemmat tähteet R_a ja R_b voi olla liitetty keskenään, ensisijassa vetyä, alempialkyyliä, esim. metyyliä, etyyliä, n-propyyliä tai isopropyyliä, mahdollisesti substituotua fenyyliä tai fenyylialempialkyyliä, esim. bentsyyliä, tai yhdessä alempialkyleeniä, jossa on mieluummin 4-6 hiiliatomia, esim. 1,4-butyleeniä tai 1,5-pentyleeniä.

Kaavan IXb, IXc ja Va mukaisissa yhdisteissä tähte R_2 on hydroksi tai mieluummin jokin mainituista suojatuista hydroksiryhmistä, esim. mahdollisesti substituoitu 1-fenyyli-alempialkoksi, mahdollisesti substituoitu fenyylialempialkoksikarbonyylioksi tai trisubstituoitu silyylioksi.

20 Vaihe 2.1:

Kaavan IXb mukainen yhdiste saadaan siten, että kaavan IXa mukainen bisyklinen yhdiste saatetaan reagoimaan metallointireagenssin ja tähteen $(R_1, R_2)CH-$ liittävän elektrofiilin kanssa ja tämän jälkeen muodostunut tuote käsitellään protonilähteellä.

Sopivia metallointireagensseja ovat esim. substituoidut tai substituomattomat alkalimetalliamidit, alkalimetallihydridit tai alkalimetallialempialkyyliyhdisteet, joissa alkali-metalli on esim. natrium tai etenkin litium, esim. natrium- tai litiumamidi, litium-bis-trimetyylisilyyliamidi, natriumhydridi, litiumhydridi ja mieluiten litiumdi-isopropyyliamidi ja butyyllilitium.

Tähteen $(R_1, R_2)CH-$ liittäviä elektrofiilejä ovat esimerkiksi kaavan $R_1-CH=O$ mukaiset yhdisteet tai niiden kaavan $(R_1, R_2)CH-X$ mukaiset funktionaaliset johdannaiset, jossa X on nukleofuginen lähtöryhmä, etenkin halogeeni, esim. kloori, bromi tai jodi, tai sulfonyylioksi, esim. metaanisulfonyyli-

oksi tai 4-tolueenisulfonyylioksi. Parhaita tähteen $(R_1, R_2)CH-$ liittäviä elektrofiilejä ovat formaldehydi, mahdollisesti substituoitu bentsyylioksimetyylikloridi ja asetaldehydi.

5 Metallointireaktioon sopivat liuottimet eivät saa sisältää aktiivista vetyä ja tällaisia liuottimia ovat esim. hiilivedyt, esim. heksaani, bentseeni, tolueeni tai ksyleeni, eetterit, esim. dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani, tai happoamidit, esim. heksametyylifosforihappotriamidi.

10 Metalloitua välituotetta ei tarvitse eristää, vaan se voidaan saattaa suoraan metallointireaktion jälkeen reagoimaan tähteen $(R_1, R_2)CH-$ liittävän elektrofiilin kanssa. Metallointireaktio tapahtuu noin $-100^{\circ}C:n$ - noin huoneen lämpötilan lämpötiloissa, mieluummin alle $-30^{\circ}C:ssa$, mieluummin
15 inertin kaasun, kuten typen atmosfäärissä. Jatkoreaktio voi tapahtua samoissa olosuhteissa. Tällöin johdetaan formaldehydi mieluummin kaasumaisessa, monomeerisessä muodossa reaktioseokseen. Monomeerinen formaldehydi voidaan saada esimerkiksi depolymeroimalla paraformaldehydi termisesti tai hajot-
20 tamalla termisesti formaldehydisykloheksyylihemiasetaali.

Metallointireaktioon voidaan käyttää sekä kaavan IXa mukaisten yhdisteiden antipodeja että myös niiden raseemisia tai diastereomeerisiä seoksia.

Tähteen $(R_1, R_2)CH-$ liittävän elektrofiilin liitántä
25 substraattiin tapahtuu yleensä stereospesifisesti. Jos lähtömateriaalina käytetään kaavan IXa mukaista atsetidinonia, jolla on R-konfiguraatio atsetidinoni-renkaan hiiliatomissa 4, niin saadaan etupäässä kaavan IXb mukainen yhdiste, jolla on R-konfiguraatio atsetidinoni-renkaan hiiliatomissa 4 ja
30 S-konfiguraation sen hiiliatomissa 3, so. elektrofiilin liitántö tapahtuu etupäässä trans-asemassa.

Reaktion jälkeen reaktiotuote käsitellään protonilähteellä, esim. vedellä, alkoholilla, kuten metanolilla tai etanolilla, orgaanisella tai epäorgaanisella hapolla, esim.
35 etikkahapolla, suolahapolla, rikkihapolla tai vastaavalla protoneja luovuttavalla yhdisteellä, mieluummin jälleen alemmissa lämpötiloissa.

Saadussa kaavan IXb mukaisessa yhdisteessä, jossa R_2 on vety, hydroksiryhmä voidaan suojata sinänsä tunnetulla tavalla, esim. eetteröimällä tai esteröimällä, etenkin yllä esitetyllä tavalla.

- 5 Kaavan IXa mukaisten optisesti aktiivisten ja optisesti inaktiivisten lähtöyhdisteiden valmistusta on esitetty esimerkiksi eurooppalaisessa patenttihakemuksessa 23 887.

Vaihe 2.2:

- 10 Kaavan IXc mukainen sulfoni voidaan valmistaa siten, että kaavan (IXb mukainen tioyhdiste käsitellään hapetusaineella ja haluttaessa menetelmän mukaisesti saatava kaavan IXc mukainen yhdiste, jossa R_2 on hydroksi, muunnetaan kaavan IXc mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R_2 on suojattu hydroksiryhmä.

- 15 Sopivia hapetusaineita ovat esimerkiksi vetyperoksidi, orgaaniset perhapot, etenkin alifaattiset tai aromaattiset perkarboksyylihapot, esim. peretikkahappo, perbentsoehappo, klooriperbentsoehappo, esim. 3-klooriperbentsoehappo, tai monoperftaalihapo, hapettavat epäorgaaniset hapot tai niiden
20 suolat, esim. typpihappo, kromihappo, kaliumpermanganaatti, tai alkalimetallihypokloriitit, esim. natriumhypokloriitti. Muunto voi tapahtua myös anodisen hapetuksen avulla.

- Hapetus suoritetaan mieluummin sopivassa inertissä liuottimessa, esimerkiksi halogeenihiilivedyissä, esim. metyleenikloridissa, kloroformissa tai hiilitetrakloridissa, al-
25 koholissa, esim. metanolissa tai etanolissa, ketonissa, esim. asetonissa, eetterissä, esim. dietyylieetterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa, amidissa, esim. dimetyyliformamidissa, sulfonissa, esim. dimetyylisulfonissa, nestemäises-
30 sä orgaanisessa karboksyylihapossa, esim. etikkahapossa, tai vedessä tai näiden liuottimien seoksessa, etenkin vesipitoisessa seoksessa, esim. vesipitoisessa etikkahapossa, huoneen lämpötilassa tai jäädyttämällä tai hieman lämmittämällä, noin -20 - noin +90°C:ssa, mieluummin suunnilleen huoneen lämpö-
35 tilassa. Hapetus voidaan suorittaa myös asteittain siten, että ensin hapetetaan alhaisemmassa lämpötilassa, so. noin -20 - noin 0°C:ssa sulfoksidiksi, joka mahdollisesti eristetään,

minkä jälkeen toisessa vaiheessa, mieluummin korkeammassa lämpötilassa, suunnilleen huoneen lämpötilassa sulfoksidi hapetetaan kaavan IXc mukaiseksi sulfoniksi.

5 Viimeistelyä varten voidaan mahdollisesti vielä esiintyvä hapetusaine hajottaa pelkistyksen avulla, etenkin käsittelemällä pelkistysaineella, kuten tiosulfaatilla, esim. natriumsulfaatilla.

Reaktioon voidaan käyttää sekä kaavan IXb mukaisia optisesti inaktiivisia yhdisteitä että vastaavia optisesti aktiivisia yhdisteitä, etenkin sellaisia, joilla on 3S,4R-konfiguraatio atsetidinoni-renkaassa.

Vaihe 2.3:

Kaavan Va mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa siten, että kaavan IXc mukainen bisyklinen amidi solvolysoidaan sopivalla solvolyyysireagenssilla ja haluttaessa menetelmän mukaisesti saatavassa kaavan Va mukaisessa yhdisteessä muunetaan vapaa hydroksiryhmä R_2 suojatuksi hydroksiryhmäksi R_2 .

Sopivia solvolyyysireagensseja ovat esimerkiksi orgaaniset hapot, esim. alempialkaanikarboksyylihapot, kuten muuraishaappo tai etikkahappo, tai sulfonihapot, esim. 4-toluenisulfonihappo tai metaanisulfonihappo, mineraalihapot, esim. rikki- tai suolahappo, edelleen alempialkanolit, esim. metanoli tai etanoli, tai alempialkaanidiolit, esim. etyleeniglykoli.

25 Mainitut solvolyyysireagenssit lisätään laimentamattomina tai vedellä laimennettuina. Solvolyyysi voidaan suorittaa myös puhtaalla vedellä. Happamalla reagenssilla suoritettava solvolyyysi tapahtuu mieluummin tämän reagenssin vesipitoisessa liuoksessa ja noin -20 - noin 150°C :n lämpötiloissa, mieluummin huoneen lämpötilasta 110°C :seen ulottuvissa lämpötiloissa.

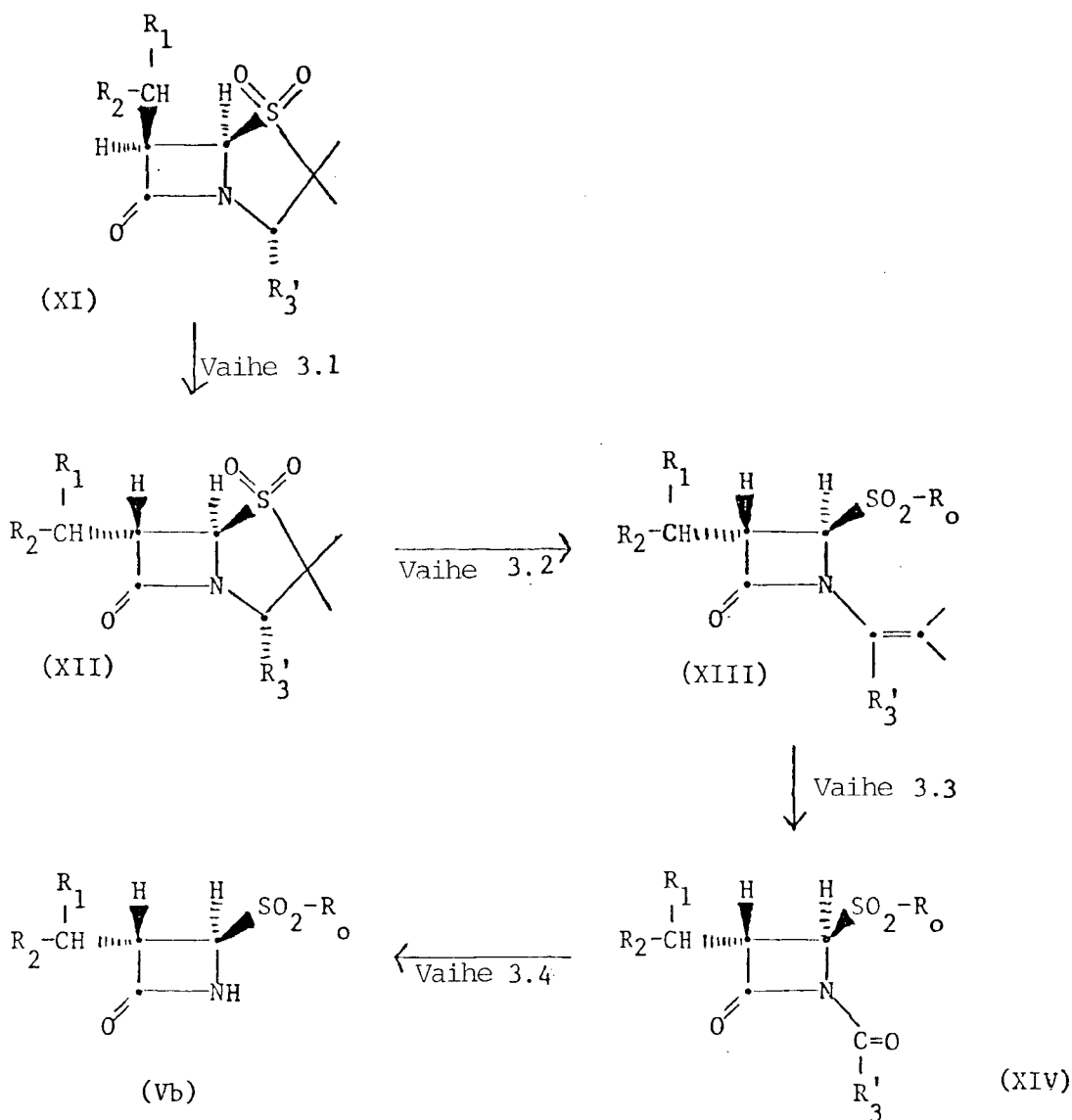
Reaktioon voidaan käyttää sekä kaavan IXc mukaisia optisesti inaktiivisia yhdisteitä, esim. rasemaatteja tai diastereomeeriseoksia, että vastaavia optisesti aktiivisia yhdisteitä, etenkin sellaisia, joissa on 3S,4R-konfiguraatio atsetidinoni-renkaassa.

Saadut kaavojen IXb, IXc ja Va mukaisten yhdisteiden

isomeeriseokset, kuten rasemaatit tai diastereomeeriseokset voidaan erottaa sinänsä tunnetulla tavalla, esim. yllä esitetyllä tavalla yksittäisiksi isomeereiksi, kuten antipodeiksi.

- 5 Keksinnön mukaisesti käytettävät optisesti aktiiviset kaavan V mukaiset trans-yhdisteet voidaan valmistaa myös seuraavan reaktiokaavion III mukaisesti:

Reaktiokaavio III



- 10 Kaavojen XI-XIV ja Vb mukaisissa yhdisteissä R_2 merkitsee hydroksia tai etenkin suojattu hydroksiryhmää.

Vaihe 3.1:

Kaavan XII mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla. Ne voidaan val-

mistaa myös uuden menetelmän mukaisesti siten, että kaavan XI mukainen yhdiste epimeroidaan ja haluttaessa menetelmän mukaisesti saatavassa kaavan XII mukaisessa yhdisteessä muun-
 netaan suojattu hydroksiryhmä R_2 joksikin toiseksi suojatuk-
 5 si hydroksiryhmäksi R_2 .

Epimerointi tapahtuu esimerkiksi emäksisen aineen, kuten amiinin, esim. trialempialkyyliamiinin, esim. trietyyliamiinin tai etyyliidi-isopropyliamiinin, tertiäärisen amiinin, esim. N,N-dimetyylianiiniin, aromaattisen amiinin,
 10 esim. pyridiinin, tai bisyklisen amiinin, esim. 1,5-diatsabisyklo(5.4.0)undek-5-eenin tai 1,5-diatsabisyklo(4.3.0)non-5-eenin, tai alkalimetallialempialkanolaatin, esim. natriummetanolaatin, natriummetanolaatin tai kalium-tert.-butanolaa-
 tin läsnäollessa inertissä liuottimessa, esimerkiksi eetterissä, esim. dietyylieetterissä, dimetoksietaanissa, tetra-
 15 hydrofuraanissa tai dioksaanissa, asetonitriilissä tai dimetyyliformamidissa, mahdollisesti hieman korotetussa tai alennetussa lämpötilassa, esim. 0-50°C:ssa, mieluummin huoneen lämpötilassa.

Menetelmän mukaisesti saatavissa kaavan XII mukaisissa yhdisteissä suojattu hydroksiryhmä R_2 voidaan korvata jollakin toisella suojatulla hydroksiryhmällä R_2 , esimerkiksi hydrogenolyttisesti lohkaistava suojattu hydroksiryhmä solvolyyttisesti lohkaistavalla suojatulla hydroksiryhmällä. Hyd-
 25 roksisuojarahmiä ovat etenkin yllä mainitut, hydrogenolyttisesti lohkaistavat suojaryhmät, esimerkiksi yllä esitetyllä tavalla substituoitu 1-fenyylialempialkyyli tai fenyylialempialkoksikarbonyyli, solvolyyttisesti lohkaistavat suojaryhmät, esimerkiksi yllä esitetyllä tavalla trisubstituoi-
 30 tu silyyli.

Reaktio voidaan suorittaa niin, että ensin poistetaan hydrogenolyttisesti lohkaistava hydroksisuojarahmi ja muodostuneeseen kaavan XII mukaiseen yhdisteeseen, jossa R_2 on hydroksi, liitetään solvolyyttisesti lohkaistava hydroksi-
 35 suojaryhmä.

Hydrogenolyttisesti lohkaistavan suojaryhmän lohkaistu tapahtuu esim. vedyllä tai vetydonorilla, esim. sykloheksaa-

nilla tai sykloheksadieenillä hydrauskatalysaattorin, kuten palladiumkatalysaattorin, esim. palladiumhiilen läsnäollessa inertissä liuottimessa, kuten halogenoidussa hiilivedyssä, esim. metyleenikloridissa, alempialkanolissa, esim. metanolissa tai etanolissa, eetterissä, esim. dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa, tai myös vedessä tai näiden seoksissa, noin 0 - noin 80°C:n lämpötilassa, mieluummin huoneen lämpötilassa. Lohkaisu voidaan suorittaa myös pelkistävällä metallilla, kuten sinkillä, tai pelkistävällä metalliseoksella, esim. kupari-sinkki-seoksella, protoneja luovuttavan aineen, kuten orgaanisen hapon, esim. etikkahapon tai myös alempialkanolin, esim. etanolin läsnäollessa.

Solvolyttisesti lohkaistavan suojaryhmän liittäminen tapahtuu esimerkiksi kaavan R'_2-X_3 mukaisella yhdisteellä, jossa R'_2 merkitsee hydroksisuojaryhmää ja X_3 merkitsee esim. reaktiokykyistä esteröityä hydroksiryhmää, esimerkiksi halogeenia, esim. klooria, bromia tai jodia, tai sulfonyylioksia, kuten metaanisulfonyylioksia, bentseenisulfonyylioksia tai 4-tolueenisulfonyylioksia.

Reaktio tapahtuu inertissä liuottimessa, kuten eetterissä, esim. dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa, hiilivedyissä, esim. bentseenissä tai tolueenissa, halogeenihiilivedyissä, esim. metyleenikloridissa, dimetyylisulfoksidissa tai asetonitriilissä, emäksisen kondensointiaineen, kuten alkalimetallihydroksidin tai -karbonaatin, esim. natrium- tai kaliumhydroksidin tai natrium- tai kaliumkarbonaatin, alkalimetalliamidin tai -hydridin, esim. natriumamidin tai natriumhydridin, alkalimetallialempialkanolaatin, esim. natriummetanolaatin tai -etanolaatin tai kalium-tert.-butanolaatin, tai amiinin, esim. trietyyliamiinin, pyridiinin tai midatsoolin läsnäollessa huoneen lämpötilassa tai korotetussa tai alennetussa lämpötilassa, esim. noin -20 - noin 80°C:ssa, mieluummin huoneen lämpötilassa.

Kaavan XI mukaisia lähtöyhdisteitä on esitetty esimerkiksi saksalaisessa hakemusjulkaisussa 3 039 504 tai brittiläisessä patenttihakemuksessa 2061930.

Vaihe 3.2:

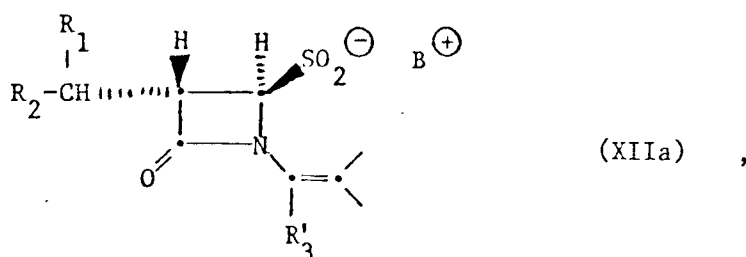
Kaavan XIII mukainen yhdiste voidaan valmistaa siten, että kaavan XII mukainen penam-yhdiste käsitellään emäksisellä aineella ja tähteen R_O liittäväällä esteröintiaineella.

5 Sopiva emäsinen aine on esimerkiksi jokin vaiheessa 3.1 esitetty emäsinen aine, etenkin jokin mainituista bisyklisista amiineista, edelleen myös alkalimetalliamidi tai -hydridi, esim. natriumamidi tai natriumhydridi.

10 Tähde R_O on esimerkiksi jokin vaiheessa 1.1 mainituista orgaanisista tähteistä, etenkin mahdollisesti substituoitu alempialkyyli, esim. metyyli, etyyli tai 2-hydroksietyyli tai bentsyyli.

15 Tähden R_O liittävä esteröintiaine on esimerkiksi kaavan R_O-X_4 mukainen yhdiste, jossa X_4 merkitsee reaktiokykyistä esteröityä hydroksia, esim. halogeenia, kuten klooria, bromia tai jodia, tai sulfonyylioksia, kuten metaanisulfonyylioksia, bentseenisulfonyylioksia tai 4-tolueenisulfonyylioksia. 2-hydroksietyyli-tähden liittämiseen sopii myös etyleenioksidi.

20 Reaktio suoritetaan mieluummin kaksivaiheisesti, jolloin ensimmäisessä vaiheessa käsitellään kaavan XII mukainen penam-yhdiste emäksisen aineen vähintään ekvimolaarisella määrällä ja saatava kaavan



25 mukainen välituote, jossa $B^{\oplus}$ merkitsee emäksisen aineen protonoitua muotoa (kationia), saatetaan mieluummin eristämättä reaktioseoksesta reagoimaan esteröintiaineen kanssa. Reaktio suoritetaan inertissä liuottimessa, esimerkiksi eetterissä, esim. dietyylieetterissä, dimetoksietaanissa, tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, asetonitriilissä, dimetyyliformamidissa tai heksametyylifosforihappotriamidissa, mahdolli-

30

sesti hieman korotetussa tai alennetussa lämpötilassa, esim. noin $0-50^{\circ}\text{C}$:ssa, mieluummin huoneen lämpötilassa. Menetelmän eräässä parhaimpana pidetyssä suoritussuodossa valmistetaan kaavan XII mukainen penam-yhdiste in situ siten, että vai-
 5 heessa 3.1 esitetyllä tavalla kaavan XI mukainen yhdiste käsitellään ensin emäksisen aineen, esim. 1,5-diatsabisytklo-(5.4.0)undek-5-eenin katalyyttisellä määrällä ja sitten saatetaan reagoimaan saman emäksisen aineen ja esteröintiaineen vähintään akvimolaaristen määrien kanssa edelleen kaavan XIII
 10 mukaisiksi yhdisteiksi.

Vaihe 3.3:

Kaavan XIV mukainen oksalytyti-atsetidinoni voidaan valmistaa siten, että otsonoidaan kaavan XIII mukainen yhdiste ja lohkaistaan muodostunut otsonidi pelkistuksen avulla okso-
 15 yhdisteeksi.

Otsonointi suoritetaan tavanomaisesti otsoni-happiseoksella inerissä liuottimessa, kuten alempialkanolissa, esim. metanolissa tai etanolissa, alempialkanonissa, esim. asetonissa, mahdollisesti halogenoidussa hiilivedyissä, esim.
 20 halogeenialempialkaanissa, kuten metyleenikloridissa tai hiilitetrakloridissa, tai liuotinseoksessa, mukaan lukien vesipitoiset seokset, mieluummin jäähdyttäen, esim. noin $-80 -$ noin 0°C :n lämpötiloissa.

Välituotteena saatu otsonidi lohkaistaan tavanomaisesti eristämättä pelkistuksen avulla kaavan XIV mukaiseksi yhdisteeksi, jolloin käytetään katalyyttisesti aktivoitua vetyä, esim. vetyä raskasmetallihydrauskatalysaattorin, kuten nikkeli-, edelleen palladiumkatalysaattorin läsnäollessa, joka on levitetty mieluummin sopivan kantomateriaalin, kuten
 25 kalsiumkarbonaatin tai hiilen päälle, tai kemiallisia pelkistysaineita, kuten pelkistäviä raskasmetalleja, mukaan lukien raskasmetalliseoksia tai -amalgameja, esim. sinkkiä vetydonorin, kuten hapon, esim. etikkahapon, tai alkoholin, esim. alempialkanolin läsnäollessa, pelkistäviä epäorgaanisia suo-
 30 loja, kuten alkalimetallijodideja, esim. natriumjodidia, tai alkalimetallivetysulfiitteja, esim. natriumvetysulfiittia vetydonorin, kuten hapon, esim. etikkahapon, tai veden läsnä-

ollessa, tai pelkistäviä orgaanisia yhdisteitä, kuten muu-
 rahaishappoa. Pelkistysaineina voidaan käyttää myös yhdis-
 teitä, jotka voidaan muuntaa helposti vastaaviksi epoksidi-
 yhdisteiksi tai oksideiksi, jolloin epoksidin muodostus voi
 5 tapahtua C,C,-kaksoissidoksen perusteella ja oksidin muodos-
 tus esiintyvän oksidin muodostavan hetero-, kuten rikki-,
 fosfori- tai typpiatomin perusteella. Tällaisia yhdisteitä
 ovat esim. sopivasti substituoidut eteeniyhdisteet (jotka
 muunnetaan reaktiossa etyleenioksidiyhdisteiksi), kuten tet-
 10 rasyaanietyyleeni, tai etenkin sopivat sulfidiyhdisteet (jot-
 ka muunnetaan reaktiossa sulfoksidiyhdisteiksi), kuten di-
 alempialkyyli-sulfidit, ensisijassa dimetyylisulfidi, sopivat
 orgaaniset fosforiyhdisteet, kuten mahdollisesti fenyyllillä
 ja/tai alempialkyyllillä, esim. metyyllillä, etyyllillä, n-pro-
 15 pyyllillä tai n-butyylillä substituoitu fosfiini (joka muunne-
 taan reaktiossa fosfiinioksidiksi), kuten trialempialkyyli-
 fosfiinit, esim. tri-n-butyylifosfiini, tai trifenyylifosfiini,
 edelleen trialempialkyylifosfiinit (jotka muunnetaan
 reaktiossa fosforihappotrialempialkyyli-estereiksi), tavan-
 20 omaisesti vastaavien alkoholiadditioyhdisteiden muodossa, ku-
 ten trimetyylifosfiitti, tai fosforihapoke-triamidit, jotka
 sisältävät mahdollisesti alempialkyylin substituenttina, ku-
 ten heksa-alempialkyyli-fosforihapokettriamidit, esim. heksa-
 metyylifosforihapokettriamidi, viimeksi mainittu mieluimmin
 25 metanoliadditiotuotteen muodossa, edelleen sopivat typpiemäk-
 set (jotka muunnetaan reaktiossa vastaaviksi N-oksideiksi),
 kuten heterosykliset aromaattisluonteiset typpiemäket, esim.
 pyridiinityypiset emäket ja etenkin itse pyridiini. Tavan-
 omaisesti eristämättömän otsonidin lohkaistu tapahtuu norma-
 30 listi olosuhteissa, joita käytetään sen valmistukseen, so.
 sopivan liuottimen tai liuotinseoksen läsnäollessa, sekä jääh-
 dyttäen tai hieman lämmittäen, jolloin työskennellään mieluim-
 min noin -10 - noin +25°C:n lämpötiloissa ja reaktio pääte-
 tään tavanomaisesti huoneen lämpötilassa.

35 Vaihe 3.4:

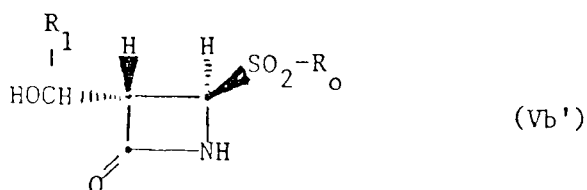
Kaavan Vb mukainen atsetidinoni voidaan valmistaa si-
 ten, että solvolysoidaan kaavan XIV mukainen oksalyyli-atse-

tidinoni.

Solvolyysi voidaan suorittaa hydrolyysinä, alkoholyysinä tai myös hydratsinolyysinä. Hydrolyysi suoritetaan vedellä, mahdollisesti veteen sekoittuvassa liuottimessa. Alkoholyysi suoritetaan tavanomaisesti alempialkanolilla, esim. metanolilla tai etanolilla, mieluummin veden tai orgaanisen liuottimen, kuten alempialkaanikarboksyylihappo-alempialkyyliesterin, esim. etikkaetyyliesterin läsnäollessa, mieluummin huoneen lämpötilassa, tarvittaessa jäähdyttäen tai lämmittäen, esim. noin 0 - noin 80°C:n lämpötilassa. Hydratsinolyysi suoritetaan tavanomaisella tavalla substituoidulla hydratsiinilla, esim. fenyyli- tai nitrofenyylihydratsiinilla, kuten 2-nitrofenyylihydratsiinillä, 4-nitrofenyylihydratsiinillä tai 2,4-dinitrofenyylihydratsiinillä, jota käytetään mieluummin suunnilleen ekvimolaarisena määränä, orgaanisessa liuottimessa, kuten eetterissä, esim. tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, dietyylietterissä, aromaattisessa hiilivedyissä, kuten bentseenissä tai tolueenissa, halogenoidussa hiilivedyissä, kuten metyleenikloridissa, klooribentseenissä tai diklooribentseenissä, esterissä, kuten etyyliasetaatissa ja vastaavissa, noin huoneen lämpötilasta noin 65°C:seen ulottuvissa lämpötiloissa.

Menetelmän eräässä parhaimpana pidetyssä suoritustavassa lähdetään kaavan XIII mukaisesta yhdisteestä, joka otsonoidaan esitetyllä tavalla ja lohkaisteen sitten pelkistyksen avulla kaavan XIV mukaiseksi oksalyyli-atsetidinoniksi, joka saatetaan eristämättä reaktioseoksesta reagoimaan edelleen kaavan Vb mukaiseksi atsetidinoniksi.

Otsonolyysissä muodostuu samoin pieniä määriä happoa, joka voi saada aikaan solvolyyttisesti helposti lohkaistavan tähteen R₂, esim. trisubstituoidun silyyli-tähteen lohkaistus. Tällöin muodostuva kaavan



mukainen yhdiste voidaan erottaa esimerkiksi kromatografi-
sesti suojatusta atsetidinonista Vb ja muuntaa saattamalla
uudelleen reagoimaan hydroksisuojarahm¹₂ liittävän kaavan
R¹₂-X₃ mukaisen aineen kanssa kaavan Vb mukaiseksi atsetidi-
5 noniksi.

Kaavojen II, II', III, VI, VII ja XII-XIV mukaisissa
yhdisteissä suojattu karboksyyli-ryhmä R¹₃ voidaan muuntaa si-
nänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti joksikin toiseksi
suojatuksi karboksyyli-ryhmäksi R¹₃, jolloin ottaen huomioon
10 mahdollisesti näihin yhdisteisiin sisältyvät muut funktio-
naaliset ryhmät voidaan käyttää samoja menetelmiä kuin on
esitetty tämän substituentin muuntamiseksi kaavan I mukai-
sissa yhdisteissä.

Keksinnön kohteena ovat samoin uudet lähtötuotteet se-
15 kä menetelmän mukaisesti saatavat uudet välituotteet, kuten
kaavojen II-VIII, XIII ja XIV mukaiset sekä esitetyt menetel-
mät niiden valmistamiseksi.

Mieluimmin valitaan sellaiset lähtöaineet ja reaktio-
olosuhteet siten, että saadaan alussa erityisesti parhaimpi-
20 na pidetyiksi esitettyjä yhdisteitä.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmako-
logisia ominaisuuksia tai niitä voidaan käyttää välituottei-
na tällaisten arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia omaa-
vien yhdisteiden valmistukseen. Kaavan I mukaisilla yhdis-
25 teillä ja tällaisten suolan muodostavia ryhmiä sisältävien
yhdisteiden farmakologisesti käyttökelpoisilla suoloilla,
joissa yhdisteissä R₁ on vety tai metyyli, R₂ merkitsee hyd-
roksia, R₃ merkitsee karboksyyliä tai fysiologisissa olosuh-
teissa lohkaistavaa esteröityä karboksyyli-ryhmää ja tähteel-
30 lä R₄ on kaavan I yhteydessä esitetty merkitys, on antibakte-
riaalisia vaikutuksia. Ne vaikuttavat esimerkiksi in vitro
gram-positiivisia ja gram-negatiivisia kokkeja, esim. Staphy-
lococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneu-
moniae, Streptococcus faecalis, Neisseria meningitidis ja
35 Neisseria gonorrhoeae vastaan ja gram-negatiivisia sauvabak-
teereita, kuten Enterobacteriaceae, Haemophilus influenzae
ja Pseudomonas aeruginosa vastaan ja anaerobeja, esim.

- Bacteroides sp. vastaan minimaalisissa n. 0,01 - n. 64 µg/ml:n konsentraatioissa. In vivo hiiren, esim. kokkien Staphylococcus aureus tai Streptococcus pyogenes aiheuttamassa systeemisessä infektiossa muodostuu subkutaanisesti tai oraalisesti annettaessa noin 0,3 - n. 30 mg/kg:n ED₅₀-arvoja.
- esimerkiksi on natrium-(5R,6S)-2-(3-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-propyyli)-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksylaatilla (yhdiste A) ja (5R,6S)-2-(3-(2-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli)-propyyli)-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksylihapolla (yhdiste B) mainitussa in vitro-testissä seuraavat arvot:

Organismi	MIC (µg/ml)	
	Yhdiste A	Yhdiste B
Staphylococcus aureus 10 B	0.2	0.2
Staphylococcus aureus 2999i+p+	0.2	0.2
Streptococcus pyogenes Aronson	0.2	0.1
Streptococcus pneumoniae IIL/84	0.05	0.05
Streptococcus faecalis D 3	32	32
Neisseria meningitidis 1316	0.01	0.05
Neisseria gonorrhoeae 1317-4	0.01	0.01
Haemophilus influenzae NCTC 4560	2	2
Escherichia coli 205	4	1
Escherichia coli 205 R+TEM	8	4
Escherichia coli 16	32	16
Escherichia coli UB 1005	8	2
Escherichia coli DC 2	2	1
Klebsiella pneumoniae 327	4	2
Serratia marcescens 344	64	16
Enterobacter cloacae P 99	32	16
Proteus mirabilis 774	4	2
Proteus mirabilis 1219	8	4
Proteus rettgeri 856	16	4
Proteus morgani 2359	2	2
Proteus morgani 1518	16	8
Pseudomonas aeruginosa ATCC 12055	> 128	> 32

Organismi	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	Yhdiste A	Yhdiste B
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> K 799/61	2	2
<i>Clostridium perfringens</i> 194	0.2	0.1
<i>Bacteroides fragilis</i> L 01	0.5	0.5

In vivo kokin *Staphylococcus aureus* 10B hiirelle aiheuttamassa systeemisessä infektiossa muodostuu esim. subkutaanisesti annettaessa 3-10 mg/kg:n ED_{50} -arvoja yhdisteen A kohdalla ja 0,3-30 mg/kg:n ED_{50} -arvoja yhdisteen B kohdalla.

5 Uusia yhdisteitä voidaan käyttää oraalisesti tai parenteraalisesti annettavina antibakteriaalisina antibiootteina, esim. vastaavien farmaseuttisten valmisteiden muodossa infektioiden hoitamiseen.

10 Kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa vähintään yksi esiintyvistä funktionaalisista ryhmistä esiintyy suojatussa muodossa, jolloin suojattu karboksyyli-ryhmä on muu kuin fysiologisesti lohkaistava esteröity karboksyyli-ryhmä, voidaan käyttää välituotteina yllä mainittujen farmakologisesti vaikuttavien kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistukseen.

15 Esillä olevan keksinnön mukaisia farmakologisesti käyttökelpoisia yhdisteitä voidaan käyttää esim. farmaseuttisten valmisteiden valmistukseen, jotka sisältävät vaikuttavan määrän aktiivista ainetta yhdessä tai seoksessa epäorgaanisten tai orgaanisten, kiinteiden tai nestemäisten farmaseuttisesti
20 käyttökelpoisten kantoaineiden kanssa, joita voidaan käyttää oraalisesti tai parenteraalisesti, so. intramuskulaarisesti, subkutaanisesti tai intraperitoneaalisesti.

Oraaliseen käyttöön käytetään tabletteja tai gelatiinipakseleita, jotka sisältävät vaikuttavan aineen yhdessä laimennusaineiden, esim. laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin,
25 mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai glysiinin, ja voiteluaineiden, esim. piimaan, talkin, steariinihapon tai sen suolojen, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatin, ja/tai polyeteeniglykolin kanssa; tabletit sisältävät samoin sideaineita,
30 ta, esim. magnesiumaluminiumsilikaattia, tärkkelyksiä, kuten

maissi-, vehnä-, riisi- tai nuolijuuritärkkelystä, gelatiinia, traganttia, metyyli-selluloosaa, natriumkarboksimeyyli-selluloosaa ja/tai polyvinyyli-pyrrolidonia, ja haluttaessa hajotusaineita, esim. tärkkelyksiä, agaragaria, algiini-hap-poa tai sen suolaa, kuten natriumalginaattia ja/tai kuohu-seoksia tai adsorptioaineita, väriaineita, makuaineita tai makeuttimia.

Parenteraaliseen käyttöön sopivat ensisijassa infuusio-liuokset, mieluummin isotoniset vesipitoiset liuokset tai suspensiot, jolloin nämä voidaan valmistaa ennen käyttöä esim. lyofilisoiduista valmisteista, jotka sisältävät vaikuttavan aineen yksinään tai yhdessä kantomateriaalin, esim. mannii-tin kanssa. Tällaiset valmisteet voivat olla steriloituja ja/ tai ne voivat sisältää apuaineita, esim. säilöntä-, stabi-lointi-, kostutus- ja/tai emulgointiaineita, liukoiseksi te-keviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/ tai puskuriaineita.

Esillä olevat farmaseuttiset valmisteet, jotka halut-taessa voivat sisältää muita farmakologisesti arvokkaita aineita, valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. ta-vanomaisten sekoitus-, liuotus- tai lyofilisointimenetelmien mukaisesti ja ne sisältävät noin 0,1-100 %, etenkin noin 1 - noin 50 % lyofilisaattia 100 %:iin aktiivista ainetta.

Riippuen infektion laadusta ja infektoituneen organis-min tilasta käytetään noin 0,1 - noin 5 g:n päivittäisiä an-noksia noin 70 kg painavan lämmenverisen (ihmisen tai eläi-men) hoitamiseksi.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä. Lämpö-tilat on esitetty Celsius-asteina.

Esimerkeissä käytetään seuraavia lyhenteitä:

DC: ohutkerroskromatogrammi

IR: infrapunaspektri

UV: ultraviolettispektri

Sp: sulamispiste

DBU: 1,5-diatsabisyklo(5.4.0)undek-5-eeni

THF: tetrahydrofuraani

DMF: dimetyyli-formamidi

Kokeellinen osa

Esimerkki 1: (3S,4R)-3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksi-metyyli)-4-(4-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-butyroyyli)-atsetidin-2-oni

5 Liuokseen, jossa on 293,5 mg 3-(tert.-butyyli-dimetyyli-silyylioksimetyyli)-4-metyylisulfonyyli-atsetidin-2-onia 40 ml:ssa abs. THF:a lisätään huoneen lämpötilassa sekoittaen tipoittain seoks, jossa on 242,1 mg 4-(2'-metyyli-tetratsol-5'-yyli)-tiovoihappoa, 1,6 ml 1N natriumhydroksidia ja 2,3
10 ml vettä. pH-arvo säädetään 0,1 N natriumhydroksidilla arvoon 9. Sekoitetaan 2,5 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen lisätään etikkaesteriä ja molemmat faasit erotetaan. Vesipitoinen faasi uutetaan vielä kolme kertaa etikkaesterillä ja yhdistetyt etikkaesterifaasit pestään kerran suolavedellä.
15 Kuivatuksen ja haihduttamisen jälkeen saadaan raakatuote, joka kromatografoidaan silikageelin päällä käyttämällä ajoaineenä tolueeni-etikkaesteriä (2:1). DC (piihappogeeli): tolueeni-etyyliasetatti (2:3): $R_f = 0,4$, IR (metyleenikloridi): 2,94; 5,67; 5,95 μ .

20 Lähtöamateriaali 4-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-tiovoihappo voidaan valmistaa seuraavasti:

1aa) 4-(tetratsol-5-yyli)-voihappo-etyyliesteri

3,5 g glutaarihaponitriili-monoetyyliesteriä ja 1,78 g natriumatsidia sekoitetaan 25 tuntia 125^o:n haudelämpötilassa ammoniumkloridin (1,47 g) läsnäollessa, joka on 12,5 ml:ssa abs. DMF:a. Jäähdytymisen jälkeen reaktioseos laimennetaan vedellä (150 ml), saatetaan konsentroidulla HCl:lla pH-arvoon 3 ja uutetaan kaksi kertaa etikkaesterillä. Etikkaesteri-
25 uutteiden kuivatuksen ja haihduttamisen jälkeen saadaan ot-sikkoyhdiste, joka puhdistetaan kiteyttämällä uudelleen eeteristä. Sp.: 56-57^o.

IR (metyleenikloridi): 3,1; 3,39; 5,78; 6,47; 7,3 μ .

1ab) 4-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-voihappo-etyyliesteri

14 g 4-(tetratsol-5'-yyli)-voihappo-etyyliesteriä liuo-
35 tetaan 42 ml:aan asetonia ja siihen lisätään peräkkäin 10,64 ml trietyyliamiinia ja 5 ml metyylijodidia. Sekoitetaan 18 tuntia argon-atmosfäärissä palautusjäähdytyslämpötilassa,

minkä jälkeen reaktioseos haihdutetaan. Jäännös otetaan CH_2Cl_2 :iin ja pestään vesipitoisella NaHCO_3 -liuoksella. Kuivataan ja haihdutetaan vesisuihkutyhjössä, minkä jälkeen jäännös tislataan suurtyhjössä, jolloin eristetään otsikkoyhdiste.

Kp. (0,2 torria) 116° .

IR (metyleenikloridi): 3,39; 5,78; 7,30; 8,51 μ .

1ac) 4-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-voihappo

10 10,62 g 4-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-voihappo-etyyliesteriä sekoitetaan 270 ml:ssa THF:a 1N NaOH:n kanssa (80,4 ml) 3 tuntia huoneen lämpötilassa. THF poistetaan sitten suurimmaksi osaksi kiertohaihduttimessa alennetussa paineessa, vesipitoinen faasi pestään 2 kertaa etikkaesterillä ja saatetaan 5N HCl:lla pH-arvoon 2. Uutetaan kuusi kertaa kulloinkin 60 ml:lla etikkesteriä. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste kiintoaineena.

IR (metyleenikloridi): 3,0-3,6; 5,87; 6,7; 7,4 μ .

1ad) 4-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-voihappokloridi

20 8,04 g 4-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-voihappoa liuotetaan 180 ml:aan abs. bentseeniä ja lisätään 5,47 ml tionyylikloridia ja 2 pisaraa DMF:a, minkä jälkeen seosta sekoitetaan 2 tuntia 50° :ssa. Jäähdyttämisen ja haihduttamisen jälkeen raakaa tuotetta kuivataan 30 minuuttia suurtyhjössä.

25 IR (metyleenikloridi): 3,4; 5,62; 6,73; 7,17 μ .

1ae) 4-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-tiovoihappo

30 330 g 4-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-voihappokloridia liuotetaan 0,6 ml:aan abs. metyleenikloridia ja se lisätään 0° :ssa tipoitain 2,35 ml:aan pyridiinin ja H_2S :n metyleenikloridissa olevaa liuosta (100 ml metyleenikloridia, 30 ml pyridiiniä, 6 g H_2S :a). Tämän jälkeen sekoitetaan tunnin ajan 0° :ssa typpiatmofäärissa. Reaktioseos otetaan kloroformiin, tehdään 2N H_2SO_4 :lla vesipitoinen faasi happameksi pH-arvoon 2 ja uutetaan kaksi kertaa kloroformilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kaksi kertaa 2 ml:lla 10 %:sta NaHCO_3 -liuosta. Sitten saatetaan 2N H_2SO_4 :lla pH-arvoon 3 ja otsikkoyhdiste uutetaan pois uuttamalla useita kertoja klo-

roformilla. Kuivatetaan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin saadaan otsikkoyhdiste.

IR (metyleenikloridi): 3,9; 5,92; 9,36; 9,8 μ .

Lähtömateriaali (3S,4R)-3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-4-metyylisulfonyyli-atsetidin-2-oni voidaan valmistaa seuraavasti:

1ba) (3S,5R,6R)-2,2-dimetyyli-6-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-penam-3-karboksylihappometyyliesteri-1,1-dioksidi

10 Liuosta, jossa on 23,6 g (85 mmoolia) (3S,5R,6R)-2,2-dimetyyli-6-hydroksimetyyli-penam-3-karboksylihappometyyliesteri-1,1-dioksidia 50 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitetaan tert.-butyyli-dimetyylikloorisilaanin (25,5 g, 170 mmoolia) ja imidatsolin (11,5 g 170 mmoolia) kanssa huoneen lämpötilassa 45 minuuttia. Sitten liuotin tislataan pois suurtyhjössä ja jäännös otetaan etyyliasetaattiin. Liuos pestään 15 1H-rikkihapolla ja sitten vedellä ja vesipitoiset liuokset uutetaan kaksi kertaa etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kiertohaihdyttimeissa. Tuote saostuu kiteisenä massana.

DC piihappogeeli, tolueeni/etyyliasetatti (4:1): Rf = 0,56

IR (CH_2Cl_2): 3,4; 5,57; 5,65 μm .

1bb) 2-((3S,4R)-3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-4-metyylisulfonyyli-2-okso-atsetidin-1-yyli)-3-metyyli-2-voihappometyyliesteri

25 Liuokseen, jossa on 202 g (0,51 moolia) 3R,5R,6R)-2,2-dimetyyli-6-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-penam-3-karboksylihappometyyliesteri-1,1-dioksidia 800 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 9 ml DBU:a ja sekoitetaan 5 minuuttia huoneen lämpötilassa. Sitten lisätään vielä 95 ml DBU:a ja sekoitetaan huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen lisätään jäähdyttäen 42,3 ml (0,68 moolia) metyylijodidia. 3 tuntia kestävästä reaktioajan jälkeen suodatetaan pois kiteytyneestä DBU-hydrojodidista ja suodos haihdutetaan. Jäännös 35 otetaan etyyliasetaattiin ja liuos pestään 1N-rikkihapolla, vedellä ja natriumbikarbonaattiliuoksella. Vesipitoiset faasit uutetaan kaksi kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt or-

gaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatin päällä ja liuos haihdutetaan paksuksi öljyksi. DC piihappogeeli, tolueeni/etyyliasetaatit (4:1); $R_f = 0,42$

IR (CH_2Cl_2) 5,63; 5,81, 6,17 μm .

- 5 1bc) (3S,4R)-3-hydroksimetyyli-4-metyylisulfonyyli-atsetidin-2-oni ja (3S,4R)-3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-4-metyylisulfonyyli-atsetidin-2-oni

- Liuos, jossa on 25 g (61,7 mmoolia) 2-((3S,4R)-3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-4-metyylisulfonyyli-2-okso-atsetidin-1-yyli)-3-metyyli-2-voihappometyyliesteriä
 10 400 ml:ssa metyleenikloridia, käsitellään -10° :ssa otsoni/happiseoksella. Lähtömateriaalin katoaminen tarkastetaan ohutkerroskromatografisesti. Reaktion päätyttyä lisätään 30 ml dimetyylisulfidia ja sekoitetaan edelleen 3 tuntia huoneen
 15 lämpötilassa. Liuos haihdutetaan ja jäännös otetaan seokseen, jossa on 160 ml metanolia, 24 ml etyyliasetaatia ja 3 ml vettä, ja lämmintetään 40 minuutin kuluessa 70° :seen. Liuotin poistetaan tämän jälkeen ja jäännös uutetaan kaksi kertaa tolueenilla. Kiteytyvä öljy otetaan metyleenikloridiin ja ki-
 20 teet, jotka koostuvat (3S),(4R)-3-hydroksimetyyli-4-metyylisulfonyyli-atsetidin-2-onista, eristetään suodattamalla. Suodos haihdutetaan ja (3S,4R)-3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-4-metyylisulfonyyli-atsetidin-2-oni saadaan kromatografoimalla piihappogeelissä käyttäen ajoaineena to-
 25 lueeni/etyyliasetaatia (3:1) puhtaana:

(3S,4R)-3-hydroksimetyyli-4-metyylisulfonyyli-atsetidin-2-oni: DC, piihappogeeli, tolueeni/etyyliasetaatit (1:1); $R_f = 0,36$, IR: (CH_2Cl_2) 2,96; 3,54; 5,61 μm .

- (3S,4R)-3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-4-metyylisulfonyyli-atsetidin-2-oni:
 30 DC piihappogeeli, tolueeni/etyyliasetaatit (1:1); $R_f = 0,06$.

- Liukseen, jossa on 14,6 g (81,5 mmoolia) (3S,4R)-3-hydroksimetyyli-4-metyylisulfonyyli-atsetidin-2-onia 40 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään 45 minuutin kuluessa huoneen lämpötilassa 24 g (183 mmoolia) tert.-butyyli-dimetyyli-
 35 kloorisilaania ja 11 g (163 mmoolia) 9midatsolia. Sitten liuotin poistetaan suurtyhjössä ja jäännös otetaan etyyliase-

taattiin. Orgaaninen faasi pestään peräkkäin 1N rikkihapolla, vedellä ja natriumbikarbonaattiliuoksella. Vesipitoiset faasit uutetaan kaksi kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kiertohaihduttimessa. Kiteinen jäännös on puhdas (3S,4R)-3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksi-metyyli)-4-metyylisulfonyyli-atsetidin-2-oni.

Esimerkki 2: 2-((3S,4R)-3-tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksi-metyyli-4-(4-(2-metyylitetratsol-3-yyli)-butyrooylitio)-2-okso-atsetidin-1-yyli)-2-hydroksietikkahappo-2-trimetyylisilyylietyyliesteri

Seokseen, jossa on 408 g (3S,4R)-3-(tert.butyyli-dimetyylisilyylioksi-metyyli)-4-(4-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-butyrooylitio)-atsetidin-2-onia ja 450 mg glyoksyylihappo-2-trimetyylisilyylietyyliesteri-etyylikemiketaalia 8,7 ml:ssa tolueenia ja 1,7 ml:ssa N,N-dimetyyli-formamidia, lisätään 4 g molekyyliseulaa (tyyppi 4Å 1/16, Dr.Bender & Dr.Hobein AG, Zürich) ja sekoitetaan 100^o:n haudelämpötilassa 8 tuntia suojakaasun atmosfäärissä. Seos suodatetaan jäähtymisen jälkeen Hyflon läpi ja suodatusjäännös pestään tolueenilla. Suodoksen haihduttamisen ja 40^o:ssa suurtyhjössä suoritettun kuivatuksen jälkeen muodostuu tuote keltaisena öljynä.

DC (piihappogeeli): tolueeni/etyyliasetaatii (2:3); R_f = 0,55 ja 0,47

IR (metyleenikloridi): 2,86; 5,68; 5,8; 6,0 μ.

Esimerkki 3: 2-((3S,4R)-3-tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksi-metyyli-4-(4-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-butyrooylitio)-2-okso-atsetidin-1-yyli)-2-trifenyylifosforanylideenietikkahappo-2-trimetyylisilyylietyyliesteri

Liuokseen, jossa on 573 mg 2-((3S,4R)-3-tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksi-metyyli)-4-(4-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-butyrooylitio)-2-okso-atsetidin-1-yyli)-2-hydroksietikkahappo-2-trimetyylisilyylietyyliesteriä 4,6 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään sekoittaen -15^o:ssa peräkkäin 0,14 ml tionyylikloridia ja 0,27 ml trietyyliamiinia 0,5 ml:ssa THF:a 10 minuutin kuluessa. Valkoista suspensiota sekoitetaan tunnin ajan 0^o:ssa ja suodatetaan Hyflon läpi. Jäännös pestään

tolueenilla, minkä jälkeen se haihdutetaan kiertohaihduttimessa ja kuivataan suurtyhjössä. Jäännös liuotetaan 4 ml:aan dioksaania, siihen lisätään 0,30 g trifenyylifosfiinia ja 0,13 ml 2,6-lutidiinia ja sekoitetaan 18 tunnin kuluessa 50^o:seen. Seos suodatetaan Hyflon kautta ja tämä jäännös pestään tolueenilla. Yhdistetyt suodokset haihdutetaan ja jäännöksen kromatografia 30 g:ssa piihappogeeliä tolueeni-etyyliasetaatilla (4:1) tuottaa puhtaan tuotteen.

DC (piihappogeeli): tolueeni/etyyliasetatti (2:3): Rf = 0,52

10 IR (metyleenikloridi): 5,75; 5,96; 6,25 μ .

Esimerkki 4: (5R,6S)-2-(3-(2-metyylitetratsol-5-yyli)-propyyli)-6-tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli-2-penem-3-karboksylihappo-2-trimetyylisilyylietyyliesteri

2,56 g 2-((3S,4R)-3-tert.butyyli-dimetyylisilyylioksi-
15 metyyllisilyylioksimetyyli-4-(4-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-butyroyyli-
tio)-2-okso-atsetidin-1-yyli)-2-trifenyylifosfora-
nylideenietikkahappo-2-trimetyylisilyylietyyliesteriä liuote-
taan 980 ml:aan tolueenia ja sekoitetaan typpi-atmosfäärissä
4 tuntia palautusjäähdytyslämpötilassa. Liuottimen haihdutta-
20 minen ja jäännöksen kromatografia piihappogeelissä käyttäen
ajoineena tolueeni/etyyliasetattia (5:1) tuottaa puhtaan
tuotteen.

DC (piihappogeeli): tolueeni-etyyliasetatti (2:3): Rf = 0,63

IR (metyleenikloridi): 5,66; 5,93; 6,38; 7,7 μ .

25 Esimerkki 5: (5R,6S)-2-(3-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-propyyli)-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksylihappo-2-trimetyylisilyylietyyliesteri

94,4 mg (5R,6S)-2-(3-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-propyyli)-6-tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli-2-penem-
30 3-karboksylihappo-2-trimetyylisilyylietyyliesteriä liuote-
taan 2,8 ml:aan abs. THF:a ja siihen lisätään typpi-atmosfäärissä -80^o:seen suoritettua jäähdyttämisen jälkeen 0,1 ml etikkahappoa. Sitten lisätään tipoitain 10,5 ml THF:ssä olevaa 0,1 M tetrabutyyliammoniumfluoridi-liuosta, annetaan
35 seoksen lämmitä huoneen lämpötilaan ja sekoitetaan 2 tuntia
tässä lämpötilassa. Liuottimen tilavuus haihdutetaan kiertohaihduttimessa 1 ml:ksi, ja jäännös jaetaan natriumbikarbo-

naatin (14,7 ml), joka on 5 ml:ssa vettä, ja etikkaesterin (5 ml) välille. Orgaaninen faasi erotetaan, vesipitoinen faasi uutetaan vielä kaksi kertaa etikkaesterillä. Orgaaniset uutteen pestään vielä kerran vedellä ja kuivataan natriumsulfaatin päällä. Haihduttaminen suurtyhjössä tuottaa raakatuotteen, joka kromatografoidaan 4 g:ssa piihappogeelia käyttäen ajoaineena tolueeni/etyyliasettaattia (1:1).

DC (piihappogeeli): tolueeni-etyyliasettaatti (2:3); $R_f = 0,26$
 IR (metyleenikloridi): 2,77; 5,62; 5,90; 6,33; 7,64 μ .

10 Esimerkki 6: natrium-(5R,6S)-2-(3-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-propyyli)-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyylaatti

74,5 mg (5R,6S)-2-(3-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-propyyli)-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyylihappo-2-trime-tyylisilyylietyyliesteriä liuotetaan 1,5 ml:aan abs. THF:a ja jäädytetään -30° :seen. Lisätään 7 ml 0,1 M tetrabutyyliammoniumfluoridiliuosta, joka on THF:ssa, minkä jälkeen lämpötila nostetaan 0° :seen. Sekoitetaan 30 minuuttia tässä lämpötilassa, minkä jälkeen seokseen lisätään 9 ml etikkaest-
 15 riä ja 9 ml vettä. Liuos saatetaan sitten 4N HCl:lla pH-arvoon 3. Vesifaasi erotetaan ja etikkaesteriliuos uutetaan 7,5 ml:lla 0,05 M NaHCO_3 -liuosta. Erotetaan vesipitoinen kerros, minkä jälkeen orgaaninen liuos uutetaan vielä kerran 2 ml:lla 0,0125 M NaHCO_3 -liuosta. Vesipitoiset faasit yhdistetään ja vapautetaan kiertohaihduttimessa jäljellä olevasta
 20 liuottimesta. Lyofilisointi tuottaa otsikkoyhdisteen.

DC (käänteisfaasi Opti-UPC₁₂): asetonitriili-vesi (1:1):

$R_f = 0,9$

UV (fosfaattipuskuri pH 7,4): $\lambda_{\text{maks}} = 306 \text{ nm}$.

30 Esimerkki 7: (3S,4R)-3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksi-metyyli)-4-(4-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-butyroyy-litio)-atsetidin-2-oni

1,76 g 3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-4-metyylisulfonyyli-atsetidin-2-onia ja 1,79 g 4-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-tiovoihappoa liuotetaan 50 ml:aan
 35 metyleenikloridia ja siihen lisätään huoeen lämpötilassa 55 ml vettä ja 10,2 ml 1N natriumhydroksidia. Emulsiota sekoitetaan 1,5 h toimakkaasti, sitten orgaaninen faasi erotetaan

ja vesipitoinen faasi uutetaan kaksi kertaa metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kerran kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella ja sitten suolavedellä. Erotetaan ja kuivataan magnesiumsulfaatin
 5 päällä, jolloin saadaan liuottimen haihduttamisen jälkeen otsikkoyhdiste, joka puhdistetaan kromatografialla piihappogeelissä (ajoliuos tolueeni-etyyliasetatti 1:1).

IR (metyleenikloridi): 2,93; 5,65; 5,94; 6,27; 6,37 μ .

Lähtöyhdiste 4-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-
 10 tiovoihappo valmistetaan seuraavasti:

7a) 4-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-vaihappoetyyliesteri

2,95 g 4-(tetratsol-5-yyli)-vaihappo-etyyliesteriä (esimerkki 1aa) kuumennetaan 32 ml:ssa asetyylikloridia palautusjäähdyttäen 4 tuntia. Haihdutetaan vesisuihkutyhjössä
 15 (kiertohaihduttimessa), minkä jälkeen jäännökseen lisätään 20 ml o-ksyleeniä ja kuumennetaan palautusjäähdyttäen 30 minuuttia, kunnes kaasun kehitys on loppunut. Haihdutetaan alennetussa paineessa, minkä jälkeen raakatuote puhdistetaan kromatografialla piihappogeelissä (tolueeni-etikkaesteri 1:1).
 20 Saadulla otsikkoyhdisteellä on seuraavat IR-arvot:

IR (metyleenikloridi): 5,76; 6,23; 6,33 μ .

7b) 4-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-vaihappo

8,08 g 4-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-vaihappo-
 25 etyyliesteriä liuotetaan 120 ml:aan tetrahydrofuraania, lisätään siihen 45 ml 1N natriumhydroksidia ja sekoitetaan 6 tuntia 80^o:ssa. Reaktioseos haihdutetaan, minkä jälkeen saatu jäännös otetaan pieneen määrään vettä ja pestään metyleenikloridilla. Tehdään happameksi pH-arvoon 3 HCl:lla 4N, minkä
 30 jälkeen uutetaan kolme kertaa metyleenikloridilla. Kuivatuksen ja haihduttamisen jälkeen saadaan otsikkoyhdiste.

IR (metyleenikloridi): 3,33; 5,85; 6,27; 6,37 μ .

7c) 4-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)tiovoihappo

1,7 g 4-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-vaihappoa
 35 liuotetaan 45 ml:aan abs. metyleenikloridia, sitten siihen lisätään ensin 3,07 ml trietyyliamiinia ja sitten tipoitain liuosta, jossa on 1,44 ml kloorimuurahaishappoisobutyylies-

teriä 15 ml:ssa abs. metyleenikloridia. Sekoitetaan tunnin ajan -10° :ssa, minkä jälkeen siihen johdetaan 2 tunnin ajan samassa lämpötilassa rikkivetyä. Ylimääräinen H_2S puhalletaan sitten typellä pois ja reaktioseos tehdään $2N H_2SO_4$:lla happameksi. Ravistamisen jälkeen orgaaninen faasi erotetaan ja pestään kerran suolavedellä. Kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan, jolloin jää jäljelle otsikkoyhdiste kellertävänä öljynä.

IR (metyleenikloridi): 3,87; 5,92; 6,29; 6,39 μ .

10 Esimerkki 8: 2-((3S,4R)-(3-tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-4-(4-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-butyrolylitio)-2-oksoatsetidin-1-yyli)-2-hydroksietikkahappo-2-trimetyylisilyylietyyliesteri

Esimerkin 2 mukaisesti saatetaan 1,31 g (3S,4R)-3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-4-(4-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-butyrolylitio)-atsetidin-2-omia reagoimaan 2,17 g:n kanssa glyoksyli-2-trimetyylisilyylietyyliesterietyylihemiketaalia otsikkoyhdisteeksi.

IR (metyleenikloridi): 2,86; 5,66; 5,78; 5,93; 6,27; 6,39 μ .

20 Esimerkki 9: 2-((3S,4R)-3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-4-(4-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-butyrolylitio)-2-oksoatsetidin-1-yyli)-2-trifenyylifosforanylideenietikkahappo-2-trimetyylisilyylietyyliesteri

Esimerkin 3 mukaisesti muunnetaan 0,47 g 2-((3S,4R)-3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-4-(4-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-butyrolylitio)-2-okso-atsetsidin-1-yyli)-2-hydroksietikkahappo-2-trimetyylisilyylietyyliesteriä otsikkoyhdisteeksi.

IR (metyleenikloridi): 5,73; 5,93; 6,25 μ .

30 Esimerkki 10: (5R,6S)-2-(3-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-propyyli)-6-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-2-penem-3-karboksylihappo-2-trimetyylisilyylietyyliesteri

Esimerkin 4 mukaisesti muunnetaan 0,14 g 2-((3S,4R)-3-(tert.-butyyli-dimetyylisilyylioksimetyyli)-4-(4-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-butyrolylitio)-2-okso-atsetidin-1-yyli)-2-trifenyylifosforanylideenietikkahappo-2-trimetyylisilyylietyyliesteriä otsikkoyhdisteeksi.

IR (metyleenikloridi): 5,62; 5,90; 6,37 μ .

Esimerkki 11: (5R,6S)-2-(3-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-propyyli)-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyylihap-po-2-trimetyylisilyylietyyliesteri

- 5 Esimerkin 5 mukaisesti muunnetaan 0,25 g (5R,6S)-2-(3-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-propyyli)-6-(tert.-buttylidimetyylisilyylioksimetyyli)-2-penem-3-karboksyylihap-po-2-trimetyylisilyylietyyliesteriä otsikkoyhdisteeksi.

IR (metyleenikloridi): 2,77; 5,62; 5,90; 6,38 μ .

- 10 Esimerkki 12: (5R,6S)-2-(3-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-propyyli)-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyylihappo

176 mg (5R,6S)-2-(3-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-propyyli)-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyylihappo-2-trimetyylisilyylietyyliesteriä liuotetaan 6 ml:aan abs.

- 15 THF:a ja jäähdytetään 0^o:seen. Liuokseen lisätään tipoittain 6,15 ml 0,1N tetrabutyyliammoniumfluoridia THF:ssa. 5 minuutin kuluttua lisätään uudestaan 1 ml tätä liuosta ja 2 tunnin reaktioajan jälkeen reaktioseos laiemennetaan 10 ml:lla vettä ja haihdutetaan voimakkaasti kiertohaihduttimessa. Jään-
20 nökseen lisätään vähän vettä ja etyyliasetaattia sekä 4,1 ml 0,1N HCl-liuosta. Vesipitoinen faasi erotetaan ja orgaaninen faasi uutetaan vielä kaksi kertaa etyyliasetaatilla. Vesipitoiset uutteen tuottavat lyofilisoinnin jälkeen otsikkoyhdisteen.

- 25 UV (fosfaattipuskuri pH 7,4) λ_{maks} : 302 nm.

Esimerkki 13: (5R,6S)-2-(3-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-propyyli)-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyylihappo-1-etoksikarbonyylioksietyyliesteri

- 1,2 g natriumjodidia liuotetaan 3,7 ml:aan asetonia ja
30 siihen lisätään 0,275 ml etyyli-1-kloorietyylikarbonaattia. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Tämän jälkeen liuos lisätään tipoittain 15,0 ml:aan metyleenikloridia ja suodatetaan pois saostuneista orgaanisista suoloista. Metyleenikloridiliuos haihdutetaan 2 ml:ksi ja lisätään 0^o:ssa
35 liuokseen, jossa on 0,325 g (1 mmoolia) (5R,6S)-2-(3-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-propyyli)-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyylihappoa 4 ml:ssa dimetyyliasetamidia.

Sitten sekoitetaan 3 tuntia 0^o:ssa, tämän jälkeen laimennetaan etyyliasetaatilla ja pestään kolme kertaa vedellä. Orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kiertohaihduttimessa. Raakatuote puhdistetaan 10 g:ssa
 5 piihappogeelia käyttäen ajoaineena etyyliasetaattia. Saadaan otsikkoyhdiste valkoisena vaahtona.

IR-spektri (metyleenikloridi): absorptiojuovat 5,59 ja 5,75 μ :ssa.

Esimerkki 14: (5R,6S)-2-(3-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-
 10 yyli)-propyyli)-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyylihappo-
 pivaloyylioksimetyyliesteri

0,6 g natriumjodidia liuotetaan 2 ml:aan asetonia ja siihen lisätään 0,15 ml pivaliinihappokloorimetyyliesteriä. Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 3 h ja tämän jälkeen
 15 se lisätään tipoittain 7,5 ml:aan metyleenikloridia. Saostuneet orgaaniset suolat suodatetaan pois. Metyleenikloridiliuos haihdutetaan 1 ml:n tilavuuteen ja lisätään 0^o:ssa liuokseen, jossa on 0,130 g (0,5 mmoolia) (5R,6S)-2-(3-(5-metyyli-1,3,4-
 oksadiatsol-2-yyli)-propyyli)-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-
 20 karboksyylihappoa ja 0,07 ml di-isopropyylietyyliamiinia 4 ml:ssa N,N-dimetyyliasetamidia. Sitten sekoitetaan 3 g 0^o:ssa, tämän jälkeen laimennetaan etyyliasetaatilla ja pestään kolme kertaa vedellä. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kiertohaihduttimessa. Raakatuote
 25 puhdistetaan 10 g:ssa piihappogeeliä käyttäen ajoaineena etyyliasetaattia. Saadaan otsikkoyhdiste valkoisena vaahtona.

IR (metyleenikloridi): 5,59 ja 5,78 μ .

Esimerkki 15: Kuiva-ampullit tai pienpullot, jotka sisältävät 0,5 g natrium-(5R,6S)-2-(3-(2-metyyli-tetratsol-5-yyli)-
 30 propyyli)-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksylaattia vaikuttava aineena valmistetaan seuraavasti:

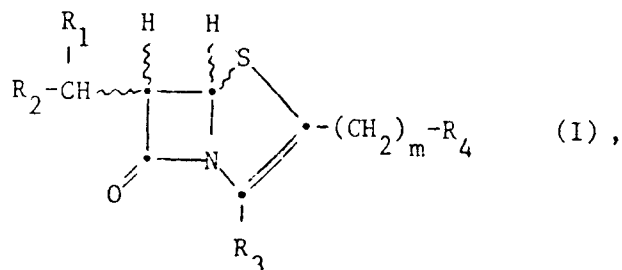
Koostumus (yhtä ampullia tai pienpulloa kohti)

vaikuttavaa ainetta	0,5 g
manniittia	0,05 g

35 Vaikuttavan aineen ja manniitin steriili vesipitoinen liuos jäädytyskuivataan aseptisissa olosuhteissa 5 ml:n ampulleissa tai 5 ml:n pienpulloissa ja ampullit tai vast. pienpullot suljetaan ja tarkastetaan.

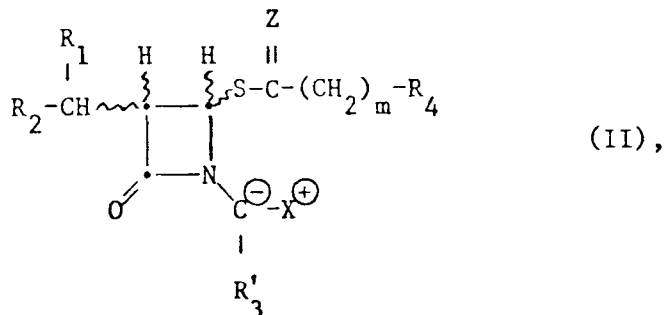
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan



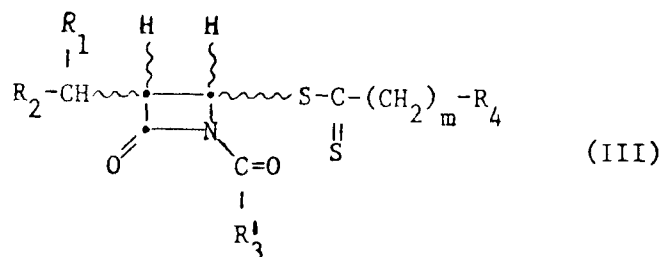
mukaisten yhdisteiden, kaavan I mukaisten suolan muodostavan ryhmän sisältävien yhdisteiden suolojen, kaavan I mukaisten
 5 yhdisteiden optisten isomeerien ja näiden optisten isomeerien seosten valmistamiseksi, missä kaavassa R_1 on vety tai metyyli, R_2 merkitsee mahdollisesti suojattua hydroksyyli ryhmää, R_3 on karboksyyli tai suojattu karboksyyli R'_3 , R_4 merkitsee rengashiiliatomin kautta tähteeseen $-(CH_2)_m-$ sidottua, tyydyttämätöntä, monosyklistä heterosyklyyli-tähdettä ja m on
 10 kokonaisluku 1-4, t u n n e t t u siitä, että

a) suljetaan renkaaksi kaavan



mukainen ylidi-yhdiste, jossa symboleilla R_1 , R_2 , R'_3 ja R_4 ja m on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset, jolloin tähteisiin R_2 ja/tai R_4 sisältyvät funktionaaliset ryhmät esiin-
 15 tyvät mahdollisesti suojatussa muodossa, Z merkitsee hapea tai rikkiä ja X^+ on joko kolminkertaisesti substituoitu fosfonioryhmä tai kaksinkertaisesti esteröity fosfonoryhmä yhdessä kationin kanssa, tai

b) kaavan



- mukainen yhdiste, jossa symboleilla R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja m on kaavan I yhteydessä esitetyt merkitykset, jolloin tähteisiin R_2 ja/tai R_4 sisältyvät funktionaaliset ryhmät esiintyvät mahdollisesti suojatussa muodossa, käsitellään kolmiarvoisen fosforin orgaanisella yhdisteellä, ja haluttaessa tai tarvittaessa saatavassa kaavan I mukaisessa yhdisteessä muunnetaan suojattu hydroksyyli-ryhmä R_2 vapaaksi hydroksyyli-ryhmäksi ja/tai haluttaessa saatavassa kaavan I mukaisessa yhdisteessä muunnetaan suojattu karboksyyli-ryhmä R_3 vapaaksi tai joksikin toiseksi suojatuksi karboksyyli-ryhmäksi R_3' ja/tai haluttaessa muunnetaan muut tähteeseen R_4 sisältyvät suojatut funktionaaliset ryhmät vapaiksi funktionaalisiksi ryhmiksi ja/tai haluttaessa saatavassa kaavan I mukaisessa yhdisteessä muunnetaan tähde R_4 joksikin toiseksi tähteeksi R_4 ja/tai haluttaessa saatava suolan muodostavan ryhmän sisältävä yhdiste muunnetaan suolaksi tai saatava suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi ja/tai haluttaessa erotetaan isomeeristen yhdisteiden saatava seos yksittäisiksi isomeereiksi.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden, niiden suolojen, niiden optisten isomeerien ja niiden optisten isomeerien seosten valmistamiseksi, joissa yhdisteissä R_1 on vety tai metyyli, R_2 merkitsee hydroksyyliä tai suojattua hydroksyyliä, R_3 on karboksyyli tai suojattu karboksyyli R_3' , etenkin fysiologisissa olosuhteissa lohkaistava esteröity karboksyyli R_3' , R_4 merkitsee rengashiiliatomin kautta tähteeseen $-(CH_2)_m-$ sidottua 5-jäsenistä tai 6-jäsenistä heteroaryyli-tähdettä tai osittain tyydyttyä heteroaryyli-tähdettä, jossa on 1-4 rengashiiliatomia ja mahdollisesti yksi ylimääräinen rengasheteroatomi, joka on joko happi tai rikki, jolloin nämä tähteet ovat substituomattomia tai hydroksilla, alempialkoksilla, alempialka-

noyylioksilla, halogeenilla, merkaptolla, alempialkyylioliolla, fenyylioliolla, alempialkyyliillä, hydroksialempialkyyliillä, alempialkoksialempialkyyliillä, karboksialempialkyyliillä, aminoalempialkyyliillä, dialempialkyyliaminoalempialkyyliillä, sulfoalempialkyyliillä, aminolla, alempialkyyliaminolla, dialempialkyyliaminolla, alempialkyleeniaminolla, karboksyyliillä, alempialkoksikarbonyyliillä, mahdollisesti N-mono- tai N,N-dialempialkylolidulla karbamoyyliillä, syanolla, sulfolla, sulfamoyyliillä, mahdollisesti alempialkyyliillä, nitrolla, alempialkoksilla ja/tai halogeenilla substituoidulla fenyyliillä, sykloalkyyliillä, nitrolla, oksolla ja/tai oksidolla substituoituja ja m merkitsee kokonaislukua 1-4.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa symboleilla R_1 , R_2 , R_3 ja m on patenttivaatimuksessa 2 esitetyt merkitykset ja R_4 merkitsee substituomatonta tai patenttivaatimuksessa 2 esitetyllä tavalla substituotua, rengashiiliatomin kautta tähteeseen $-(CH_2)_m-$ sidottua 5-jäsenistä atsa-, diatsa-, triatsa-, tetratsa-, oksatsa-, oksadiatsa-, tiatsa-, tiadiatsa- tai tiatriatsa-syklistä aromaattisluoteista tähdettä tai vastaavaa dihydro-tähdettä tai vastaavaa 6-jäsenistä atsa-, diatsa- ja triatsa-syklistä aromaattisluonteista tähdettä tai vastaavaa dihydro- tai tetrahydro-tähdettä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden, niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen, niiden optisten isomeerien, esim. (5R,6S)-isomeerien ja niiden optisten isomeerien seosten valmistamiseksi, joissa yhdisteissä R_1 on vety tai metyyli, R_2 merkitsee hydroksyyliä, R_3 merkitsee karboksyyliä, alempialkanoyylioksimetoksikarbonyyliä tai 1-alempialkoksikarbonyylioksi-alempialkoksikarbonyyliä, R_4 merkitsee rengashiiliatomin kautta tähteeseen $-(CH_2)_m-$ sidottua, mahdollisesti alempialkyyliillä, karboksialempialkyyliillä, sulfoalempialkyyliillä tai dialempialkyyliaminoalempialkyyliillä substituotua tetratsolia, kuten 1H- tai 2H-tetratsol-5-yyliä, mahdollisesti alempialkyyliillä tai aminolla substituotua tiadiatsolyyliä, kuten 1,3,4-tiadiatsol-2-yyliä, mahdollisesti alempialkyyliillä substi-

tuoitua oksadiatsolyyliä, kuten 1,3,4-oksadiatsol-2-yyliä, tai pyridyyliä, esim. 2-pyridyyliä ja m on kokonaisluku 2-4.

5 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa symboleilla R_1 , R_2 , R_3 ja m on patenttivaatimuksessa 4 esitetyt merkitykset ja R_4 merkitsee 1H-tetratsol-5-yyliä, 1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliä, 1-karboksimetyyli-1H-tetratsol-5-yyliä, 1-sulfome-
10 tiadiatsol-2-yyliä, 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyliä, 2-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyliä tai 2-pyridyyliä.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joilla on (5R,6S)-konfiguraatio.

15 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisten, (5R,6S)-konfiguraation omaavien yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen valmistamiseksi, joissa yhdisteissä R_1 on vety, R_2 merkitsee hydroksyyliä, R_3 on karboksyyli, R_4 merkitsee alempialkyyllillä tai
20 dialempialkyyliaminoalempialkyyllillä substituoitua tetratsol-5-yyliä, esim. 1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyliä, 1-(2-dimetyyliaminoetyyli)-1H-tetratsol-5-yyliä tai 2-metyyli-2H-tetratsol-5-yyli tai alempialkyyllillä substituoitua 1,3,4-oksadiatsol-2-yyliä, esim. 2-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-5-yyliä ja m
25 on 3.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan (5R,6S)-2-(3-(2-metyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-propyyli)-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyylihappo ja sen farmaseuttisesti käyttökelpoisia suo-
30 loja.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että valmistetaan (5R,6S)-2-(3-(5-metyyli-1,3,4-oksadiatsol-2-yyli)-propyyli)-6-hydroksimetyyli-2-penem-3-karboksyylihappo ja sen farmaseuttisesti käyttökelpoi-
35 sia suoloja.

10. Menetelmä farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksen 1 mu-

kaisen menetelmän mukaisesti saatu kaavan I mukainen yhdiste tai tällaisen yhdisteen farmaseuttisesti käyttökelpoinen suola sekoitetaan farmaseuttisesti käyttökelpoisen kantomateriaalin kanssa.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI _____

CH _____

DE H 2950898 , 3006273 (WFD499/00)

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

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

BP H 2210, 3960 (WF-D499/00)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

3.3.88 Rintala

Allekirjoitus